

# Samlade tentafrågor T4

Dag 1: Hunger, fetma, näringslära, malnutrition och malabsorption, celiaki	1
Dag 2: Diabetes, metabolt syndrom, Normal anatomi mag- och tarmkanalen	15
Dag 3: Funktionell tarmsjukdom, IBS, obstipation, Diarré, IBD, gastroenterit	24
Dag 4: Reflux, ulcus, gastrit, leversjukdomar	42
Dag 5: Endokrina system (binjure, tyroidea, PTH, hypofys)	62
Dag 6: Neoplasi, carcinogenes, typer av cancerbehandlingar, manlig cancer, STD	86
Dag 7: Kvinnlig cancer, kakexi, osteoporos, klimakterie, blödningsrubbingar	100
Dag 8: Kost & hälsa, Åldrande och död, vetenskapliga studier och tobaksrök	118
Dag 9: Infektion och immunförsvaret: infektion, bakterier, virus, inflammation, antibiotika och leukemi	155
Dag 10: Luftvägsinfektioner: tuberkulos, ÖLI	189
Dag 11: Hud och allergi: Abscess och autoimmunitet	203
Dag 12: UVI, hepatit och gastroenteriter	215
Övrigt	219

Vi reserverar oss för eventuella fel, som att vissa frågor ligger under fel dag eller liknande.  
Lycka till i tentaplugget!

## Dessa tentor är inkluderade i dokumentet:

Omtenta HT14

Omtenta HT15

Omtenta HT16

Omtenta VT15

Omtenta VT16

Omtenta VT17

Ordinarie HT15

Ordinarie HT16

Ordinarie VT15

Ordinarie VT16

Ordinarie VT17

Gamla tentafrågor (sorterade utifrån basgruppsfall, den inklusive FoF)

Tentakompendium (molekylen)

## Dag 1: Hunger, fetma, näringslära, malnutrition och malabsorption, celiaki

### Tentakompendium (molekylen)

Dag 1: Alla frågor

## Kompendium inkl fof

Basgrupp 1: Q43, Q44, Q4, Q5, Q15

Basgrupp 2: Q23-Q25, Q7-9

Basgrupp 6: Q3-Q9, Q13,

Basgrupp 7: Q1-3, Q5-Q9, Q16-Q21, Q35, Q37, Q38, Q12-Q15

Nutrition: Q14-Q16, Q40, Q41, Q6-Q8, Q30, Q36-Q41, Q1, Q3, Q10, Q39, Q26-Q29, Q39

## Omtenta VT2017

### Fall A (31p)- Ulla-britt 65 år

Du jobbar som läkare på magtarmkliniken och får remiss från vårdcentralen för att utföra en gastroskopiundersökning på Ulla-Britt.

Ulla-Britt är en 65årig kvinna som sökte vårdcentralen pga. två års anamnes på bukbesvär.

Även då och då haft besvär som man har tolkat som stressmage sedan hon var tonåring.

Anledningen till att hon söker nu är att hennes besvär har förvärrats och hon vill därför få

svar på varför magen är som den är och få hjälp. Hon har aldrig sett blod i avföringen men

magen har varit gasig och hon kan ha diffus buksmärta som ofta sitter i mitten av buken.

Hon beskriver att hon går på toa upp till 5 gånger per dygn, har vattnig avföring och kan

vakna under natten och vara akut nödig. Hon har inte rest utomlands eller fått antibiotika de

senaste 3 månaderna. Efter tarmtömning blir hennes buksmärta varken sämre eller bättre.

Hon har sökt vård en gång för nedsatt känsel, domningar och stickningar i händer och fötter.

I övrigt anser hon sig vara frisk och har ingen känd ärftlighet för magtarmsjukdomar och har varit opererad en gång för 20 år sedan.

Med tanke på buksmärta och diarré tacksam för gastroskopiundersökning.

Med vänlig hälsning

A E, Distriktsläkare”

Inför undersökningen tittar du igenom proverna som din kollega på vårdcentralen har tagit.

	Resultat	Ref.
Hb	100	117-153 g/l
MCV	85	82-98 fL
Natrium	138	137-145 mmol/l
Kalium	4	3,5-4,4 mmol/l
Krea	60	45-90 µmol/L
Kobalamin (B12)	100*	150-700 pmol/l
Folat	8	>7 nmol/l
F-hemoglobin	negativ	
F-kalprotectin	<50	<50 µgr/gram normalt

### Fråga A:2

Du märker att Ulla-Britt har anemi med ett Hb värde på 100. Vilka av dessa provsvar skulle kunna indikera en förklaring till anemin och med vilken mekanism? (Motivera utförligt) (2p)

### Svarsförslag

Från dessa prover som man har tagit ser man att hon har lågt B12 värde som kan orsaka hennes anemi pga. onormal DNA synthesis pga blockering av thymidine och purine biosynthesis.

Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)

### Fråga A:3

Är det några prov som du vill komplettera med för att kunna komma ännu närmare till vad som orsakar hennes anemi med tanke på MCV värdet? (Motivera varför) (1p)

### Svarsförslag

Operation: gastric bypass utan profylax B12 behandling pga. avsaknad av intrinsic faktor pga. parietal celler finns inte kvar eller tunntarmsoperation pga. man förlorar område som man absorberar B12.

Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)

Ulla-Britt är glad att hon har fått tid för undersökningen men beskriver att hennes domningar och stickningar i händer och fötter är väldigt besvärliga och undrar vad det kan bero på.

### Fråga A:4

Ange en möjlig mekanism bakom Ulla-Britts besvär med domningar baserad på informationen som du har fått innan du träffar henne? (motivera och ange eventuell mekanism) (1p)

### Svarsförslag:

B12 brist kan orsaka neurologiska komplikationer pga. ett progressive demyelinering av nervceller.

Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)

Du tittar 1 månad tillbaka på labprover och hittar även dessa resultat:

	Provsvar	Referenser
järn	8*	9-34 mikromol/l
transferrin	10*	13-130 mikrogram/l

Du märker att Ulla-Britt har järnbrist vilket du misstänkte från början.

### Fråga A:5

På grund av vilka tillstånd kan man få järnbrist och vilka frågor vill du ställa för att utreda Ulla-Britts järnbrist? (2p)

### Svarsförslag:

Ökade förluster: t.ex. Blödning från GI-kanalen. Rikliga menstruationer (av malign/benign orsak). Blodgivare som inte substitueras adekvat.

Ökat järnbehov: t.ex. Vid graviditet. Vid snabb tillväxt under ungdomen. Vid behandling med erythropoetin (njursvikt, cancer). Vid behandling av B12-folat-bristanemi hos pat. med initialt "normalt" järnstatus.

*Minskat järnupptag: t.ex. Nedsatt järnabsorption (ventrikel/tunntarmsoperationer, celiaki, atrofisk gastrit/aklorhydri). Nedsatt innehåll av järn i födan (t ex vegetarianer/veganer) – sällsynt.*

*Du vill fråga Ulla britt om hon har blött, om hon är vegan och vilken operation hon har gjort som för 20 år sedan.*

*Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)*

Ulla-Britt svarar på dina frågor och du får veta att hon inte har varit vegan och inte blött från tarmen eller någon annan stans. Hon undrar varför det är så viktig att veta vilken operation hon har gjort förut och svarar att det var appendektomi.

### **Fråga A:6**

Varför var det viktigt att få veta vilken typ av operation Ulla-Britts har gjort förut med tanke på B12 bristen? Vilka operationer kan orsaka B12 brist och genom vilka mekanismer? (2p)

### **Svarsförslag:**

*Operation: gastric bypass utan profylax B12 behandling pga. avsaknad av intrinsic faktor pga. parietal celler finns inte kvar eller tunntarmsoperation pga. man förlorar område som man absorberar B12.*

*Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)*

### **Fråga A:8**

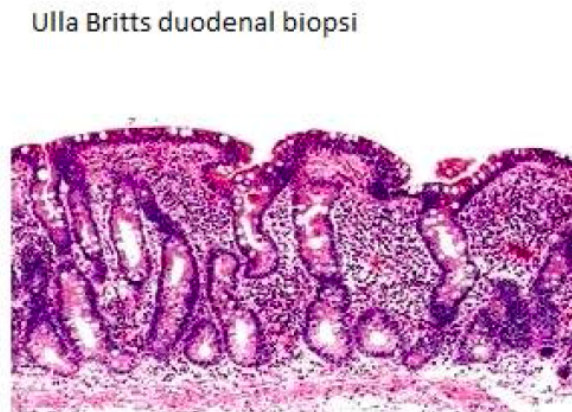
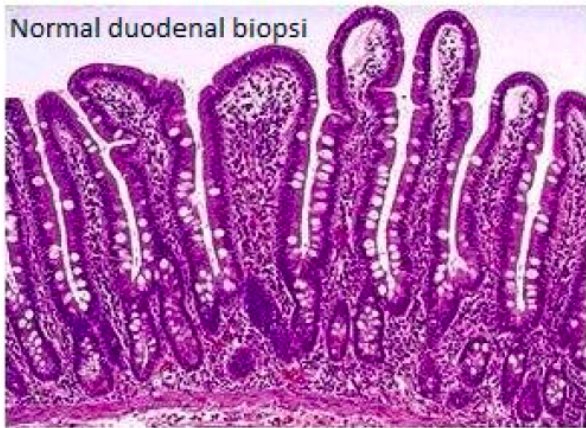
När du utför gastroskopi och med tanke på Ulla britts symptom och labsvar vilka vävnadsprover kommer du att ta? motivera ditt svar (med vad du vill att patologen skall analysera). (2p)

### **Svarsförslag:**

*Från antrum och corpus för att utesluta atrofisk gastrit (autoimmun och förvärvad) samt från duodenum för att utesluta celiaki. Detta pga. B12 och järnbrist.*

*Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)*

Du får preliminärt PAD (patologisk-anatomisk diagnos)-svar att hon har celiaki samt atrofisk gastrit och man med immunohistokemi påvisat helicobacter pylori.



### Fråga A:9

Med tanke på att Ulla-Britt har celiaki vilka förändringar förväntar du dig att se på hennes PAD från duodenum? (2p)

### Svarsförslag:

*Man förväntar sig att se en ökad mängd av intraepiteliala CD8+ T lymphocyter med intraepithelial lymphocytos, crypt hyperplasi och vilous atrofi. Även ökad mängd plasmaceller, mastceller och eosinofiler ses i del av lamina propria.*

*Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)*

Du träffar Ulla-Britt på din mottagning.

### Fråga A:10

Berätta för Ulla-Britt, som inte är medicinskt utbildad, vad celiaki beror på och vad Ulla-Britt måste göra för att må bra. (1p)

### Svarsförslag:

*Celiaki är samma sak som glutenintolerans. Gluten finns i vete, råg och korn. När en person med celiaki äter gluten skadas tarmluddet vilket gör att förmågan att ta upp vitaminer, mineraler och andra näringsämnen förstörs. I sin tur kan det leda till näringsbrist och ohälsa. Detta har orsakat ditt B12 brist och kanske även järnbrist. Celiaki kan inte botas. Behandlingen är att äta glutenfri mat resten av livet. Sjukdomen är kronisk, det vill säga livslång. Den kan inte gå över eller "växa bort".*

*Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)*

### Fråga A:11

Vilka immunologiska mekanismer anses ligga bakom uppkomsten av celiaki? (2p)

### Svarsförslag

*Gluten degraderas på lumen från enzymer till peptider och aminosyror. En av dem aminosyror är gliadin. Gliadin är senare deaminerad från transglutaminas och efter kan interagera med HLA DQ2 eller DQ8 på antigenpresenterande cellerna. Gliadinreaktiva CD4-positiva T-celler i lamina propria känner igen gliadinpeptiderna som är bundna till HLA klass II-molekylerna DQ2 eller DQ8 på de antigenpresenterande cellerna. T-cellerna producerar då proinflammatoriska cytokiner som framkallar inflammation av sig själv, aktiverar B celler (som producerar anti transglutaminas, och deaminerad gliadin antikroppar) och aktiverar även CD8-positiva celler (som i sin tur förstör enterocyter).  
Mål: (Mekanismer bakom autoimmunitet)*

### **Fråga A:12**

Du informerar Ulla-Britt att du önskar följa upp henne med en gastroskopi om ett år. Vad är tanken bakom detta? (Ange för och nackdelar med gastroskopiuppföljning av celiaki). (1p)

### **Svarsförslag**

*Svarsförslag: Du vill göra ett gastroskopikontroll för att se att slemhinna har läkt. Detta med tanke att förvissa sig om att dieten är adekvat för just henne då olika personer har olika känslighet för små mängder gluten. Dessutom vill du utesluta risken för refraktär celiaki. Enbart kontroll av antikroppstitrar är ett osäkert mått på slemhinnans status. Nackdelar är att dem flesta läker slemhinna så det är många som gör gastroskopi utan att behöva. Det är obehagligt och är kostsam för samhälle. Samtidigt alla invasiva undersökningar har komplikationer och risker t. ex blödning, perforation även om risken anses vara liten.*

*Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption)*

Men, redan en vecka senare ringer Ulla-Britt och vill prata med dig. Hon beskriver att hon har ett barnbarn som har diarré och läkaren på VC har tagit ett prov som heter HLA DQ2 DQ8 och barnbarnet bär denna HLA-typ. Ulla-Britt är orolig och undrar om detta betyder att barnbarnet har celiaki?

### **Fråga A:13**

- Vilken betydelse har dessa haplotyper för uppkomst av sjukdomen? Förklara (2p)
- Betyder förekomst av HLA DQ2 DQ8 att barnbarnet har celiaki? Motivera (1p)

### **Svarsalternativ:**

*a.) Ca 98 % av patienter med celiakidiagnos är bärare av haplotypen HLADQ2/DQ8. Gliadinpeptiderna kan bara bli bundna på HLA klass II-molekylerna DQ2 eller DQ8 på de antigenpresenterande cellerna för att inflammation ska sättas igång.*

*b.) Man behöver ta transglutaminas antikroppar eller göra gastroskopi beroende på vilken ålder barnbarnet har för att svara på denna fråga. Det är inte tillräckligt att ta detta prov. Även om nästan alla patienter med celiaki har HLA DQ2 eller DQ8 innebär det inte att man har celiaki. Haplotypen HLADQ2/DQ8 förekommer hos 30 – 40 % av normal svensk befolkning.*

*Mål: (Mekanismer bakom autoimmunitet)*

## Omtenta VT2015

### Fall 1 (31 p) – Karl, 24 år

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 buksmärta 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 besväras av trötthet mentalt och försämrad kondition. Han har inte varit utomlands, ingen hereditet för mag-tarmsjukdom.

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

### Fråga 1 (2p)

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

**Karl har mag-tarmbesvär och anemi. Mål T4: C11, C12, C26**

### Fråga 2a (2p)

Ange två principiella mekanismer som kan ha gett upphov till anemin i Karls fall.

### Fråga 2b (4p)

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

**Mål T2: C3; T4: C10, C11, C12**

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	mIU/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		

**Fråga 4 (1p)**

Vad är orsaken till att folat och järnbrist är vanligt vid celiaki?

**Mål T4: C13**

Vidare karakterisering av anemin visar normocytär hypokrom bild med brist på järn och folat. Om man tagit blodutstryk eller mätt RDW skulle man sannolikt sett anisocytos där järnbristen ger mikrocytära erythrocyter och folatbristen ger makrocytära, men genomsnittet blir normocytärt. Transglutaminas-ak är klart positivt vilket talar för celiaki.

Orsaken till att brist på järn och folat är vanligt är att celiaki framförallt drabbar proximal tunntarm eftersom koncentrationen av glutenpeptid är högst där. Du skriver därför remiss för gastroskopi för att ta vävnadsprov från duodenum för histologisk undersökning.



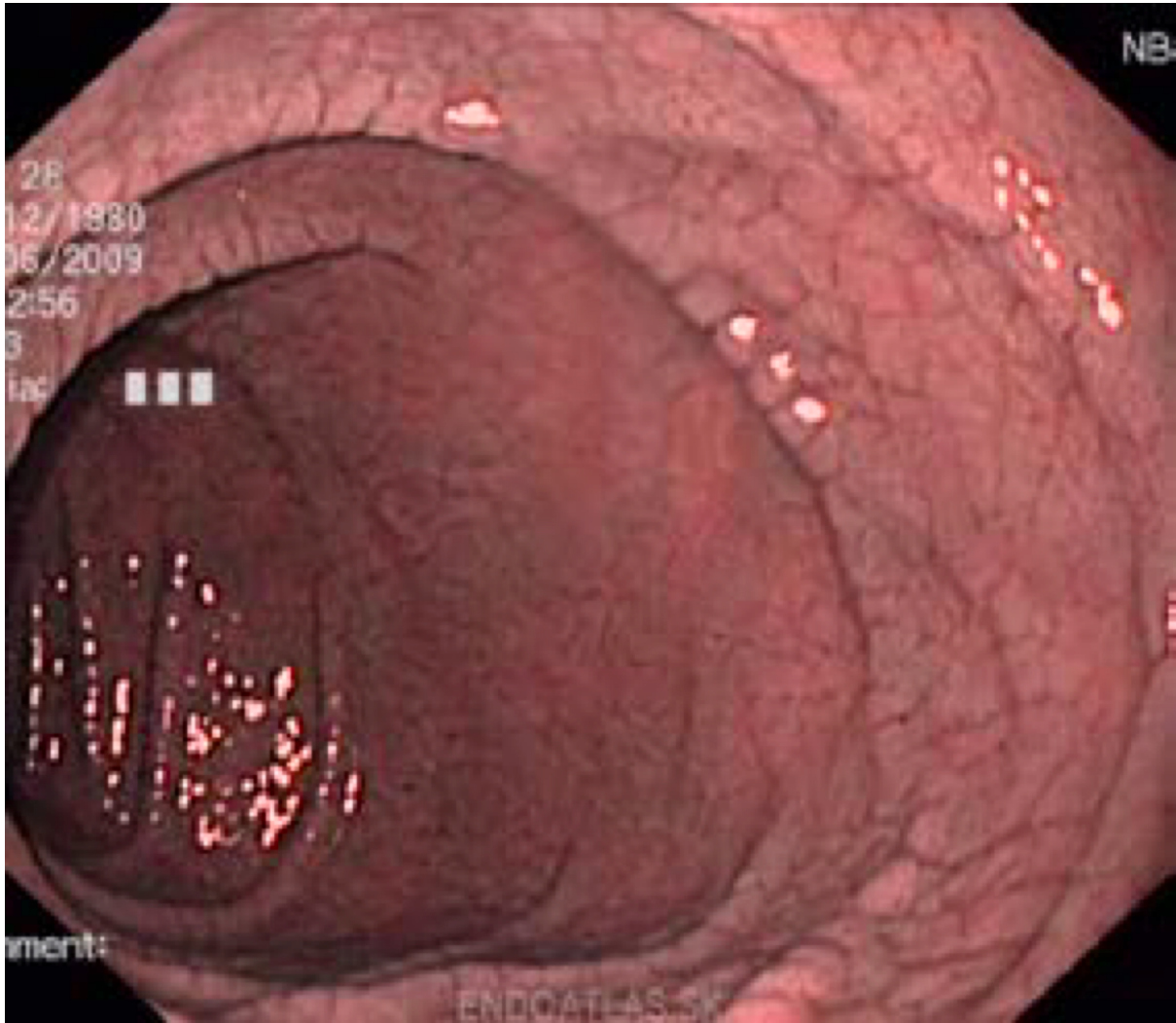


Bild på duodenum tagen vid gastroskopin.

**Fråga 5 (3p)**

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

**Mål T4: C1, C3**

Karl genomgår gastroskopi som visar misstänkt atrofisk duodenalslemhinna med avsaknad av villi och djupa fåror. Det tas vävnadsprov från duodenum för histologisk undersökning. Biopsierna från duodenum visar uttalad celiaki (Marsh IIIc).

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

**Fråga 6 (1p)**

Vilken typ av immunreaktion är sjukdomsdrivande vid celiaki?

**Fråga 7 (4p) Om du behöver mer plats, använd denna sidas baksida.**

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

**Fråga 8 (2p)**

**Beskriv mekanismerna som leder till att antikroppar mot transglutaminas börjar produceras.**

**Mål T2: C5, C16, C18, C19; T4, C13**

**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.**

**Fråga 9 (3p)**

**Hur kan inflammation i duodenalslemhinnan vid celiaki påverka digestionen av fett i lumenfasen?**

**Mål T4: C13**

**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 patologisk.**

**Fråga 10 (3p)**

**Vad kan förklaringen vara till att laktosbelastningen är patologisk trots gentest som visar att han bör kunna producera laktas?**

**Mål T4: C13**

**På sjukhuset togs 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.**

**Fråga 11 (4p)**

**Beskriv mekanismerna för upptag av kalcium i tarmen och hur det kan försämrats vid celiaki?**

**Mål T4: C13**

**Karl får information om celiaki och nödvändigheten av att hålla strikt glutenfri kost av både läkare och dietist på mag-tarmmedicinska mottagningen. Han har erhållit substitution med järn och folsyra och Hb har stigit till 147.**

**Ett år senare genomgår Karl rutinmässigt en kontroll med gastroskopi med biopsier från duodenum och blodprover. Han har hållit en strikt glutenfri diet under året och har nu i stort sett inga tarmbesvär och känner sig mycket piggare. Biopsier från duodenum visar Marsh I. Serologi för anti-transglutaminas-ak är normaliserad och omkontroll av samtliga blodprover visar helt normala värden. Karl remitteras till primärvården för fortsatt uppföljning.**

## SLUT PÅ FALLET

### Omtenta HT2016

**Fall 2 (30,5 poäng) – Anastasia, 35 år**

Anastasia, 35 år gammal och bördig från Hercegovina, har efter att hon kom till Sverige för tjugo år sedan haft besvär med tidvis värk och uppspändhet i buken med omväxlande lös och formad avföring. Hon för ett sunt leverne med ofta vegetarisk kost och är mycket ute i skog och mark. Hon har inga allvarliga kroniska sjukdomar och är nöjd med sitt BMI på 25. Hon är gift med en östgöte och har fyra minderåriga barn. Anastasia tror att det är något i den ”svenska maten” som påverkar henne. Bukbesvären ökade i samband med att hon, för att glädja barnen, firade ”kanelbullens dag” med hembakta bullar och kall mjölk. Ingen i den övriga familjen upplevde något obehag av de delikata bullarna.

**Fråga 16 (2p)**

Vilka tre diagnoser är rimliga att misstänka? Motivera utifrån anamnesen .

*Målreferens: T4 C7, C11, C12*

**Rimligt att fundera över är framför allt laktosintolerans, celiaki, IBS.**

**Du vill först undersöka om hon lider av laktosintolerans och/eller celiaki.**

**Fråga 17 (3p)**

Hur vill du på optimalt vis försöka bekräfta att Anastasia lider av laktosintolerans och/eller celiaki? Motivera utförligt ditt tillvägagångssätt.

*Målreferens: T1 C7, T4 C12*

**Du beställer laktosbelastning/laktasgentest och analyserar antikroppar mot transglutaminas samt beställer en gastroskopi med biopsitagning från duodenum.**

**Fråga 18 (3p)**

Beskriv

- hur en laktosbelastning går till.
- den teoretiska bakgrunden.
- vad som mäts.
- vad som definitionsmässigt krävs för att testen skall motivera diagnosen laktosintolerans.
- Ge två exempel på när sekundär laktosintolerans kan förekomma och varför den uppkommer i respektive exempel.

*Målreferens: T4 C12*

**Laktosbelastningen var normal med en ökning av B-glukos på 2mmol/L liksom utlåtandet på duodenalbiopsin så när som på antytt ökat antal intraepiteliala lymfocyter. Antikroppar mot transglutaminas var ej förhöjda.**

**Du förklarar för Anastasia att hon inte är laktosintolerant eller har utvecklat celiaki enligt undersökningarna. Hon tvivlar på det senare då hon läst på ”nätet” att celiaki undantagsvis finns enbart längre ner i tarmen och vill att du går vidare med utredningen.**

### Fråga 19 (1p)

Hur kan du med nästan 100 % sannolikhet utesluta att Anastasia trots allt har celiaki?

Målreferens: T4 C12

**Genom ett genetiskt test för HLA DQ2/8, vilket om det saknas i praktiken utesluter celiaki.**

### Fråga 20 (3p)

Varför utvecklar i vanliga fall individer som saknar HLA DQ2/8 inte celiaki? Förklara hur man anser att celiaki kan uppstå genom att beskriva den immunologiska mekanismen bakom attacken på tarmen.

Målreferens: T2 målpyramid, T4 C12

## Ordinarie VT2016

### Fall 4 (32 p) - Åke, 59 år

(Svarsförslag = Se återkoppling)

Du arbetar på akutmottagningen och får träffa Åke, en 59-årig man utan några tidigare kända sjukdomar. Han tar ingen regelbunden medicinering och i journalen finner du sporadiska läkarbesök för mindre åkommor. Åke har idag glidit ut på en isfläck, hamnat på rumpen och söker nu för kraftig smärta i nedre ländryggen.

### Fråga 39 (2p)

Vilka symtom och fynd koncentrerar du din fördjupade anamnes och fysiska undersökning på?

**Svarsförslag:** Anamnestiskt framkommer inga uppgifter om miktions- eller defekationsbesvär och vid din kliniska undersökning av patienten framkommer inga misstankar om neurologiska bortfall i de nedre extremiteterna. Åke är palpationsöm på vänster sida lumbalt med svårigheter att flektera i ryggen. Han upplever även viss smärta vid sidoflexion och rotation i ryggen. Du beställer en slätröntgen av ländryggen och frågar efter frakturtecken. Du får svaret: Kotkompressionsfraktur L1. Generellt urkalkat skelett.

Du får svar på blodprover.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	109	134-170	g/L
B-MCV	78	82-98	fL
B-MCH	25	27-33	Pg
B-Leukocyter	8,8	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	273	140-350	$\times 10^9/L$
P-Natrium	138	137-145	mmol/L
P-Kalium	3,9	3,5-4,4	mmol/L
P-Kreatinin	102	60-105	$\mu\text{mol/L}$
P-Calcium	2,01	2,15-2,5	mmol/L

### Fråga 40 (1p)

Vad kallas anemin för?

**Svarsförslag:** Åke har en mikrocytär hypokrom anemi och även en hypocalcemi av i nuläget oklar orsak.

#### Fråga 41 (1p)

Vilka två orsaker till mikrocytär hypokrom anemi är mest sannolika för Åkes blodbrist?

**Svarsförslag:** Åkes anemi är sannolikt orsakad av en kronisk blodförlust eller bristande järnupptag.

#### Fråga 42 (1p)

Du fördjupar din anamnes för att komma närmare orsaken till anemin. Vad frågar du Åke efter?

**Svarsförslag:** Anamnestiskt framkommer inga uppgifter om melena eller hematochezi, förändrade avföringsvanor eller viktförlust. Avföringen har alltid varit något lös, Åke tömmer tarmen 2-3 gånger dagligen. Han äter en allsidig och varierad kost. Ibland kan han känna obehag i buken efter matintag med körningar och orolig mage framförallt när han äter bageriprodukter eller pasta. Han har alltid varit smal, du räknar utifrån hans uppgifter om längd och vikt fram ett Body Mass Index (BMI) på 18, motsvarande undervikt.

Kotkompressionsfrakturen ska behandlas konservativt, Åke utrustas med recept för smärtstillande medel, sjukintyg och får gå hem.

#### Fråga 43a (1p)

Vilka smärtstillande läkemedel förskriver du inte? Varför?

#### Fråga 43b (2p)

Åke remitteras till vårdcentralen för fortsatt utredning av anemi, hypocalcemi samt osteoporos. Vilka laboratorietekniska utredningar behöver göras? Motivera!

**Svarsförslag:** Du förskriver inte NSAID-preparat eftersom du inte kan utesluta magsår som orsak till anemi.

Du får svar på blodprover:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
S-Ferritin	9	34-275	µg/L
S-Transglutaminas-Ak (IgA)	120	<7	U/mL
S-Folat	6	7,6-54	nmol/L
S-Kobalamin	342	180-700	pmol/L
F-Hemoglobin	Negativ	Negativ	
F-Hemoglobin	Negativ	Negativ	

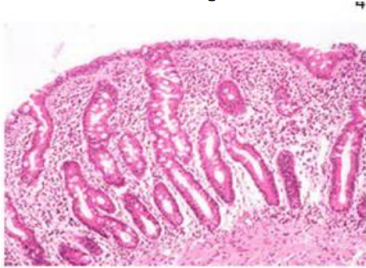
#### Fråga 44 (2p)

Vilken undersökning beställer du härnäst? Vad frågar du efter i din remiss till undersökningen?

**Svarsförslag:** Du remitterar Åke för en gastroskopi och frågar i remissen efter tecken på celiaki såsom villusatrofi och ber om biopsi från duodenum.

**Fråga 45 (4p)**

Vilka histopatologiska förändringar ser du på den mikroskopiska bilden från duodenalbiopsin? Markera dessa. Vilken diagnos ställer du?



**Svarsförslag:** Biopsin visar total villusatrofi, krypthyperplasi, inflammation i mukosan och ökat antal intraepiteliala lymfocyter. Du ställer således diagnosen celiaki.

**Fråga 46 (1p)**

Celiaki innebär en felaktig reaktion i kroppen gentemot gluten som vi får i oss med födan. Vilken typ av immunreaktion är det som driver attacken mot gluten hos Åke?

**Svarsförslag:** Vid celiaki föreligger en T-cell-medierad attack mot gliadinpeptiden i gluten (Delayed Type Hypersensitivity reaction).

**Fråga 47 (2p)**

Hur kommer det sig att Åke har T-celler mot gliadin? Inkludera i svaret hur de aktiveras.

**Svarsförslag:** Att vi har T-celler mot gliadin (som är en del av gluten) är inte konstigt då gluten är främmande och alltså inte presenteras i tymus. Immunförsvaret reagerar på en del av gliadinpeptiden (33-aa) som inte bryts ned i mag-tarmkanalen. 33-mer-peptiden deamideras av transglutaminas så att glutamin blir glutaminsyra och därmed blir peptiden mer negativt laddad och är lättare för APC att presentera. HLA DQ2/DQ8 (som nästan alla med celiaki har) gör att APC lättare kan presentera 33-mer-peptiden.

**Fråga 48 (3p)**

Ett diagnostiskt kriterium vid celiaki är förekomst av anti-transglutaminasantikroppar. Då diagnosen är ställd och en patient börjar undvika gluten försvinner ofta dessa autoantikroppar. Förklara varför.

**Svarsförslag:** Då gluten tas bort sjunker nivån av gliadin-specifika Th-celler och det är denna T-cellshjälp som krävs för att anti-transglutaminas-specifika B-celler (som sluppit ur benmärgen där kontrollen inte är 100 %-ig) som tagit upp transglutaminas-gliadin komplexet (som bildas då enzymet deamiderar gliadin) skall aktiveras. Den autoreaktiva B-cellen får i detta fall alltså sin T-cellssignal från en T-cell som är specifik för något främmande.

# Dag 2: Diabetes, metabolt syndrom, Normal anatomi mag- och tarmkanalen

## Tentakompendium (molekylen)

Dag 2: Fråga 1-19

## Kompendium inkl fof

Basgrupp 3 & 4: Alla frågor (Metabolt syndrom)

Basgrupp 5: Q18, Q19

Basgrupp 6: Q11

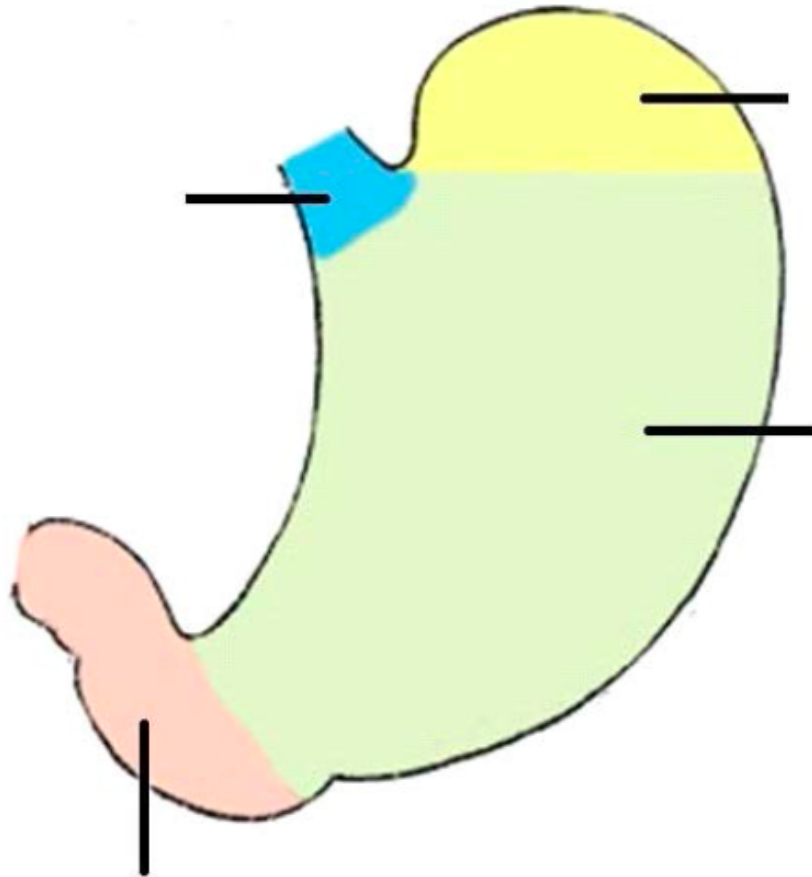
## Omtenta VT2017

### Fall A (31p)- Ulla-britt 65år

Som magtarm-läkare vet du hur viktigt det är att undersöka alla områden när du gör en gastroskopi och hur viktigt det är att kunna beskriva varje område så andra också kan förstå dina gastrokopifynd.

#### **Fråga A:7**

Namnge de områden som är markerade med svarta linjer: (1p)



### Svarsförslag

*Cardia.Fundus.Corpus.Pylorus.*

*Mål: (Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom samt vid full hälsa)*

## Omtenta HT2014

### Fall 1 (30 p) – Johan, 52 år

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 har diagnostiserats ha diabetes. I samband med det har vikt och BMI undersökts samt ett antal laboratorievärden.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
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/I
-----------------	----	----	-----

**Fråga 1 (3p)** Det finns olika typer av diabetes. Redogör för vilka dessa är och vilken du bedömer att Johan mest sannolikt har?

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

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

**Svarsförslag:** 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. 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.

**Fråga 3 (4p)** Hur översätter beta-cellerna i de Langerhanska öarna en ökad extracellulär glukoskoncentration till en ökad frisättning av insulin?

**Svarsförslag:** Den ökade koncentrationen av glukos gör att glukostransportören 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 en 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.

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 endogent insulin.

**Fråga 4 (2p)** Vad kallas preparatgruppen och vilken är mekanismen?

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

**Fråga 5 (3p)** Hur är den kemiska uppbyggnaden av insulin? Vad heter den större molekyl som insulin bildas från och hur sker bildningen?

**Svarsförslag:** Insulin är ett peptidhormon, som består av två polypeptidkedjor som kallas A- och Bkedjan. 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.

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

**Fråga 6 (4p)** 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?

**Svarsförslag:** Orsaker 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, Mellanöstern och Sydostasien medan exempelvis Europa kommer att ha en mindre ökning.

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

Analys	Resultat	Referens	Enhet
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

**Fråga 7 (3p)** 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?

**Svarsförslag:** 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.

**Fråga 8 (3p)** Vilken typ av läkemedel används i första hand vid denna behandling och vilken verkningsmekanism har dessa?

**Svarsförslag:** 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..

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

**Fråga 9 (3p)** Vilka är de huvudsakliga anledningarna till att detta behöver göras?

**Svarsförslag:** 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 på synfält på grund av diabetesretinopati som bedöms.

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

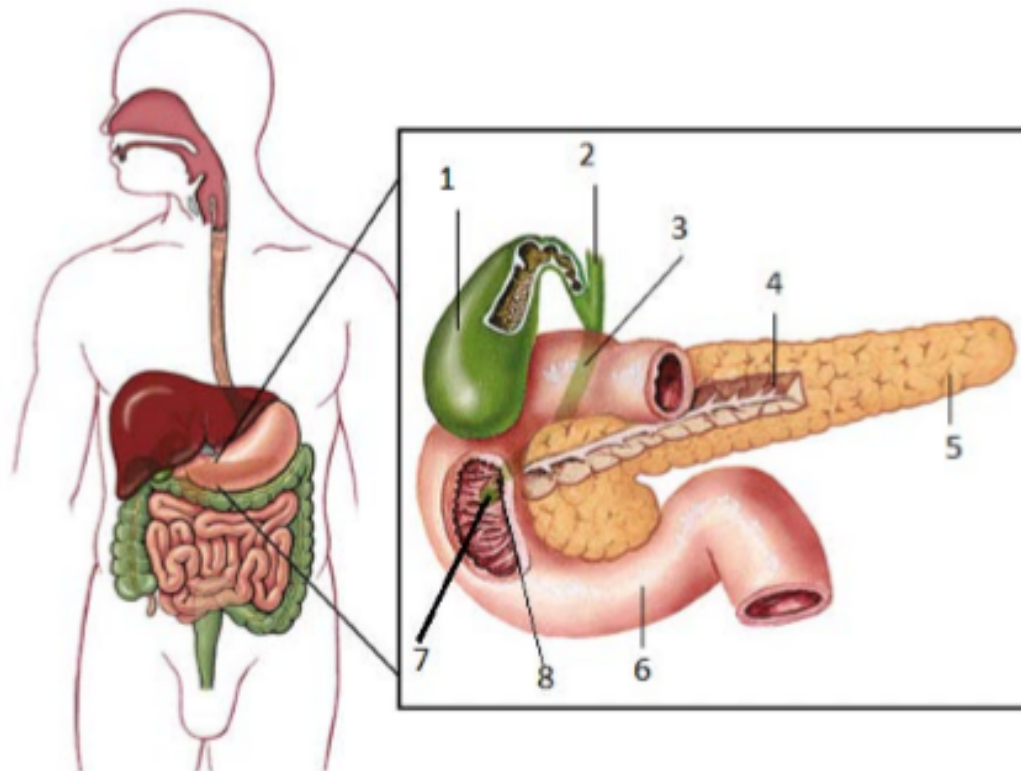
**Fråga 10 (3p)** Beskriv mekanismer för hur denna skada kan utvecklas vid diabetes.

**Svarsförslag:** 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 värdet av god metabol kontroll och välreglerat blodtryck. Tillväxtfaktorer, syrebrist, nybildning kärl, blödningar, exsudat.

## Omtenta HT2015

Fall 3 (33 p) - Anders, 67 år

**Fråga 41 (4p)** Nedanstående bild visar del av övre delen av buken. Där siffror är utsatta,



ange de anatomiska strukturernas namn på latin (eller svenska).

**Svarsförslag:**

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

## Ordinarie VT2016

Fall 4 (32 p) - Åke, 59 år

**Fråga 49 (4p)**

Vilka anatomiska strukturer passerar man vid gastroskopi med start vid övre esofagussfinkter? Rita och beteckna minst 8 anatomiska strukturer!

**Svarsförslag:** Vid gastroskopi passeras *cardia, fundus ventriculi, corpus ventriculi med curvatura major och minor, antrum ventriculi, pylorus* och sedan nås *duodenum*.

# Omtenta VT16

## Fall 4 (30p)- Elsa, 72 år

Elsa är 72 år gammal och för några dagar sedan satt hon tillsammans med sin make Bertil barnvakt åt deras 6-årige sonson Filip, medan Filips föräldrar var på en konsert. Tyvärr blev Filip magsjuk medan han var hemma hos Elsa och Bertil, och det föll sig inte bättre än att även Elsa insjuknade. Hon har nu i två dagar haft frekventa vattniga tarmtömningar och kräkts vid två tillfällen. Hon har inte känt sig febrig men har å andra sidan inte själv tagit tempen. Någon fast föda har hon inte fått i sig sedan i förrgår, men hon har i alla fall fått i sig lite soppa och buljong, och hon har lyckats svälja ned sina vanliga tabletter som hon använder mot diabetes och högt blodtryck.

Imorse tyckte Bertil att Elsa hade försämrats, så han skjutsade in henne med bil till akutmottagningen, där du jobbar som AT-läkare. Bertil beskriver att Elsa verkat förvirrad hela morgonen och att hon börjat tala sluddrigt. Du hälsar på Elsa på akutrummet, och finner att hon är fullt vaken, men hon verkar lite agiterad och upprörd och kan inte själv förklara var hon är och vad som har hänt, och hon har svårt att svara på ett normalt sätt på dina frågor. "Så här brukar hon inte vara", säger Bertil oroligt, "har hon fått en stroke eller en sån där TIA?"

### Fråga 37 (1p)

Du beställer direkt ett akut blodprov, som du kan få svar på direkt på akutrummet. Vilket?

### Svarsförslag

*Akutsjuksköterskan och en undersköterska kommer in på rummet och du ber direkt att ett glukosvärde ska kontrolleras.*

### Fråga 38 (1p)

Motivera varför detta prov i Elsas fall skall kontrolleras!

### Svarsförslag

*Det är viktigt att kontrollera kapillärt glukos på alla patienter med blodsockersänkande läkemedelsbehandling som har förändrade kognitiva funktioner eller är allmänpåverkade, eftersom glukosrubbingar är vanligt förekommande bland dessa patienter och kan kräva omedelbar handläggning.*

Du får muntligt svar direkt av undersköterskan, eftersom provet tagits kapillärt, och värdet är 2,1 mmol/l (ref. 4,0-6,0 mmol/L). Elsa har alltså drabbats av hypoglykemi. Sjuksköterskan har satt en perifer infart i Elsas vänstra armveck och vänder sig nu till dig och ber om en ordination.

### Fråga 39 (1p)

Vad ordinerar du?

### Svarsförslag

*Du ordinerar 30 ml 30 % glukos intravenöst, vilket ges omgående av sjuksköterskan.*

Hypoglykemier hos personer som behandlas med sulfonylurea kan dock riskera att bli utdragna, och det finns hög risk för att Elsa kommer att få nya blodsockerfall trots att flera blodsockerhöjande neuroendokrina system försöker höja blodsockerhalten.

### Fråga 45 (4p)

Vilka fyra motreglerande neurohormonella system aktiveras i normalfallet om blodglukos sjunker?

### Svarsförslag

*Trots ökad frisättning av **glukagon, adrenalin, kortisol och tillväxthormon** finns det alltså hög risk för att Elsa kommer att drabbas av upprepade hypoglykemier under det närmaste dygnet. Du lägger därför in Elsa på akutvårdsavdelningen på en enkelsal, och ordinerar glukosdropp, täta blodsockerkontroller och dagliga kontroller av natrium, kalium och kreatinin. Samtliga läkemedel sätts tillfälligtvis ut under vårdtiden eftersom njurfunktionen är så pass uttalat försämrad. Under vårdtiden mår Elsa succesivt bättre, magsjukan klingar av och på den tredje vård dagen får hon behålla mat och dryck och såväl kreatinin-värde som elektrolyter har normaliserats. Utskrivande läkare sätter ut sulfonylurea-preparatet helt och hållet men återinsätter metformin och angiotensinreceptorblockerare, fast för säkerhets skull i halverade doser den första veckan. Remiss skrivs för uppföljning på vårdcentralen.*

Du har nu avslutat din AT-placering på sjukhuset och påbörjat tjänstgöringen på vårdcentral. Döm om din förvåning när en av dina första patienter är Elsa! Hon kommer nu på ett uppföljande besök med anledning av den remiss som skrevs från akutvårdsavdelningen. Elsa är glad och nöjd och mår bara bra. Filip var hemma ett par dagar från dagis men tillfrisknade ganska snabbt också han. Bertil blev aldrig magsjuk överhuvudtaget, som tur var.

Elsa har följt ordinationen och tagit losartan (angiotensinreceptorblockerare) och metformin och hon är nu tillbaka på samma doser som hon hade innan hon blev sjuk. Mindiab (sulfonylurea) har hon däremot slutat med i enlighet med vad hon blivit tillsagd.

### Fråga 46 (1p)

Vilket blodprov är lämpligt att kontrollera för att värdera om medicinförändringen gett upphov till långsiktig påverkan på den glukometabola kontrollen?

### Svarsförslag

*Du kontrollerar ett HbA1c-värde som stigit från tidigare 52 mmol/mol till 67 mmol/mol (ref. 31-46 mmol/mol, generellt målvärde för patienter med tablettbehandlad typ 2-diabetes < 50 mmol/mol). Den långsiktiga glukometabola kontrollen har alltså försämrats.*

I övriga labprover ser du att njurfunktionen och elektrolyterna är normala. Lipidstatus visar att kolesterolvärdet är 5.9 mmol/mol, LDL-kolesterol är 3.7 mmol/mol, HDL-kolesterol är 1.2 mmol/mol och triglyceriderna är 1.8 mmol/mol (generella målvärden vid kardiiovaskulär primärprevention hos patienter med diabetes: kolesterol <4.5 mmol/L, LDL-kolesterol <2.5 mmol/L, HDL-kolesterol > 1.0 mmol/L, triglycerider < 2.0 mmol/L). Elsa har BMI 24 kg/m<sup>2</sup>

och blodtrycket uppmätt på mottagningen efter ett par minuters vila är 152/94 mmHg (generellt målbloodtryck för patienter med diabetes som inte har proteinuri < 140/85 mmHg). Elsa har ju helt nyligen drabbats av en akut komplikation till diabetesbehandlingen, nämligen hypoglykemi som krävde flera dygns ineliggande vård. Nu blir du istället lite orolig över Elsas risk att framöver drabbas av mer långsiktiga komplikationer till diabetes-sjukdomen, som ju kan drabba såväl stora som små blodkärl, så kallade makro- och mikrovaskulära komplikationer.

#### **Fråga 47 (2p)**

Nämn en makro- och en mikrovaskulär diabeteskomplikation.

#### **Svarsförslag**

*Till de makrovaskulära komplikationerna räknas kranskärlets-sjukdom (t ex angina pectoris och hjärtinfarkt), cerebrovaskulär sjukdom (t ex TIA och stroke) samt perifer artärsjukdom som framförallt brukar drabba benen och som kan ge upphov till claudicatio intermittens eller kritisk ischemi. Till de mikrovaskulära komplikationerna räknas retinopati, nefropati och neuropati*

Du ställer lite fler frågor till Elsa för att kunna göra en bättre riskvärdering. Elsa har aldrig rökt, hon har själv inte haft någon tidigare hjärt- eller kärlsjukdom, men hennes pappa dog av ett slaganfall (stroke) när han var bara 67 år gammal och hennes mamma hade kärilkramp "på gamla dar". Du noterar att HbA1c-värdet är otillfredsställande högt nu när sulfonylurea-preparatet har seponerats. Elsa vill absolut inte börja med det igen, hon tyckte det var så otäckt att få lågt blodsocker. Insulin vill hon helst också slippa om det går. Hon har sett sina väninnor på bridge-klubben som tar snabbinsulin till fiket, och hon tycker verkligen det ser otäckt ut att behöva sticka sig i magen. Du funderar därför på andra läkemedel som kan användas mot högt blodsocker, och överväger att lägga till ett läkemedel som påverkar inkretin-hormonsystemet.

#### **Fråga 48 (4p)**

Beskriv vilka effekter inkretin-hormonet GLP-1 (glukaagon-lik peptid 1) utövar, som kan användas för att förbättra den glukometabola kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes

#### **Svarsförslag**

*Inkretinhormoner åstadkommer ökad insulinsekretion och minskad glukagonsekretion vid högt blodsocker. Aptiten minskar och ventrikeltömningen förlångsammats, vilket allt sammantaget har en blodsockersänkande effekt utan risk för hypoglykemier.*

#### **Fråga 49 (3p)**

Nämn två läkemedelsgrupper som kan användas för att öka inkretin-effekten och förklara principerna som gör att de ökar inkretin-effekten.

#### **Svarsförslag**

*Du väljer att lägga till behandling med sitagliptin, en DPP-4-hämmare, som hämmar enzymet dipeptidyl-peptidas 4 och därigenom motverkar enzymatisk nedbrytning av det kroppsegna inkretin-hormonet glukagon-lik peptid 1 (GLP-1). En GLP-1-receptor-agonist eller GLP-1-analog hade kunnat vara ett alternativ, men dessa preparat finns ju bara tillgängliga som sub-kutana injektioner och eftersom Elsa ogärna vill ta sprutor förefaller en peroral DPP-4-*

*hämmare i tablettform som ett bra val. Sedan tittar du på Elsas sammanlagda riskfaktorprofil och funderar över om det finns något att göra för att minska risken att hon drabbas av makrovaskulära diabeteskomplikationer.*

### **Fråga 50 (4p)**

Identifiera ytterligare två **behandlingsbara** riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom hos Elsa, och föreslå för varje riskfaktor en läkemedelsgrupp som är lämplig att använda som behandling i Elsas fall

### **Svarsförslag**

*Elsa har hyperlipidemi, varför du föreslår behandling med ett statin-preparat, vilket i flera studier visat sig minska risken för hjärtinfarkt. Du noterar även att blodtrycket är högre än 140/85 trots blodtrycksmedicin, och lägger därför till ytterligare ett blodtryckssänkande preparat. I Elsas fall kan antingen en kårlelektiv kalcium-blockerare eller ett thiazid-diuretikum vara lämpliga val, men även betablockad skulle kunna övervägas. Bra blodtrycksbehandling förebygger såväl stroke som hjärtinfarkt och njurskador hos patienter med typ 2-diabetes.*

*Innan ni skiljs åt (för den här gången) påminner du Elsa om att om hon skulle drabbas av ny magsjuka med svårighet att behålla en normal vätskebalans, så gör hon klokt i att göra uppehåll med såväl metformin-behandlingen som angiotensreceptorblockerare-behandlingen i ett par dagar*

## **Dag 3: Funktionell tarmsjukdom, IBS, obstipation, Diarré, IBD, gastroenterit**

### **Tentakompendium (molekylen)**

Dag 3: alla frågor

### **Kompendium inkl fof**

Basgrupp 6: Q1, Q2, Q12, Q14

Basgrupp 8: Alla frågor



## Ordinarie HT15

Fall 3 (46 p) –

Annika, 34 år Du är en nyligen examinerad underläkare som jobbar på en vårdcentral i Sundsvall som din första placering under din allmäntjänstgöring. 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 oftast i samband med toalettbesök. Efter matintag upplevs oftast magen som svullen med ett lätt obehag i mellangärdet.

Fråga 29 (3p)

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

Svarsförslag:

Du misstänker Irritable Bowel Syndrome (IBS) utifrån normalt blodstatus och SR, normalt F-kalprotektin och negativa transglutaminasantikroppar samt typisk anamnes som i stort uppfyller Rome III-kriterierna för den funktionella magtarmsjukdomen IBS. Du informerar Annika om denna sjukdom och rekommenderar henne bulkmedlet sterkuliagummi (Inolaxol®) samt att åter kontakta vårdcentralen vid försämring eller utebliven förbättring. En telefonkontakt 3 veckor senare bekräftar att Annika mår bättre. Två år senare är du en nyligen legitimerad läkare och har fått ditt första jobb på akuten i Sundsvall. Annika som du känner sen 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 mm Hg, puls 110/min, andningsfrekvens 16/min.

Fråga 32 (2p)

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

Du misstänker att Annika drabbats av en (viral eller bakteriell) gastroenterit men du kan inte utesluta inflammatorisk tarmsjukdom. 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 kräkts. Med jämna mellanrum drabbades hon av centralt belägen kraftig magknip som oftast 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 (bukfetma). Den är mjuk men diffust öm och även distinkt palpationsöm i

höger och vänster fossa. Du hör rikligt med tarmljud. Resterande kliniska status är utan anmärkning.

Fråga 33 (2p)

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

**Du ordinerar och får svar på dina blodprover som visar:**

Analys	Resultat	Referens	Enhet
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	$\mu\text{kat/L}$
$\gamma$ GT	0,32	<1,3	$\mu\text{kat/L}$

Du beställer även en fullständig fecesdiagnostik (däri ingår Salmonella, Shigella, Calmpylobacter, Yersinia, EHEC, Rotavirus, Adenovirus, Cryptosporidium, Entamoeba och Giardia).

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.

Fråga 34 (1,5p)

Vilken radiologisk undersökningsmetod väljer du? Motivera.

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 etablerat 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. Svaret för DT-buk med intravenös kontrast föreligger efter ca 1 timme: "Inflammatoriska tillstånd i höger fossa som vid en måttligt till svår terminal ileit. Oretad appendix. Inga tecken på colit. Noteras inga divertiklar. Resterande parenkymatösa organ är utan anmärkning."

Fråga 35 (2p)

Vad misstänker du som möjlig orsak till terminal ileit? Motivera.

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

Fråga 36 (3p)

Hur kännetecknas Crohns sjukdom avseende utbredning, makroskopisk och mikroskopisk bild? Rita gärna!

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 lymfocytär infiltration, lymfoida sår, granulom (50-70% av preparaten) och histiocytär cellproliferation. Crohns sjukdom kan även ge besvär med fissurer, fistlar och abcesser. Annika läggs in.

Fråga 37 (1p)

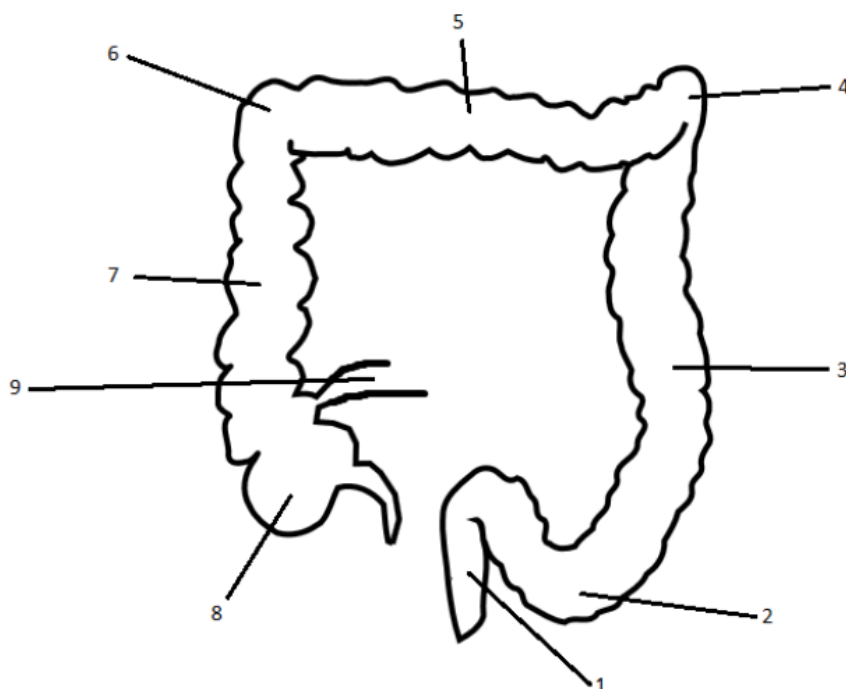
Vilken undersökning vill du göra nu för att komma närmare en definitiv diagnos?

**Du beställer en koloskopi inläggande.**

**Anatomiskt intresserad som du är börjar du tänka på tjocktarmen och dess anatomiska strukturer.**

**Fråga 38 (4p)**

Ange på bilden nedan de numrerade segmentens namn som man passerar med ett koloskop.



Under koloskopin på avdelningen lyckas man även komma åt den mest distala delen av ileum och du i koloskopistens anteckning kan 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. Fråga 39 (1p) Hur vill du behandla Annika med avseende på din nuvarande arbetsdiagnos?

Du väljer att behandla Annika med glukokortikoider (Betapred i.v. 4 mg 1x2) samt lågmolekylärt heparin (Innohep 4500E 1x1). Annika blir efter 2 dagar sämre 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*. Fråga 40a (4p) Resonera kring varför du tror att Annika försämrats efter behandling med högdos glukokortikoider? Och förklara även mekanismen bakom glukokortikoiders intracellulära effekt.

Fråga 40b (0,5p)

Anser du att glukokortikoidbehandlingen skall avbrytas eller fortsättas?

Svarsförslag:

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 *Yersinia*infektionen blivit sämre i närvaro av ett antiinflammatoriskt läkemedel. Således väljer du att sätta ut glukokortikoider. Vanligtvis behandlas ej *Yersinia*enteriter med antibiotika men i detta fall, i och med kraftiga symtom och kliniska fynd sätts antibiotika in som per oral behandling under 2 veckor. Annika skrivs hem efter att CRP och febern börjar 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 eller illamående.

Fråga 41 (1p)

Vad misstänker du att Annika kan ha drabbats av? Motivera.

Svarsförslag:

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

Fråga 42 (2p)

Vilka två exotoxiner driver *Clostridium difficile*s patogenes och vilken funktion har de?

Svarsförslag:

Toxin A (TcdA) är ett enterotoxin som orsakar colit vilket underlättar för toxin B (TcdB), ett potent cytotoxin att komma in i cellen. Båda toxinerna stimulerar cytokinfrisättning från monocytterna vilket leder till inflammation och diarré. Du väljer att behandla Annika med antibiotikat metronidazol som har täckning för *Clostridium difficile*.

Fråga 43 (1p)

‘Vilken typ av bakterie är Clostridium difficile?’

Svarsförslag: Clostridium difficile är en grampositiv sporbildande bakterie. Du ringer Annika efter 3 veckor och hon meddelar då att hon mår mycket bättre. Alla besvär har lagt sig och hon känner sig som vanligt igen. Hon har till och med börjat gå upp i vikt igen efter att diarréerna, illamåendet, buksmärtan och febern lagt sig och kan nu äta som vanligt. Man beställde från avdelningen en magnetresonanstomografi av tunntarmen när man misstänkte Crohns sjukdom vilken man glömde avbeställa efter reviderad arbetsdiagnos. Svaret på denna undersökning har nu anlänt till din svarskorg i LabROS. Du meddelar Annika att man där inte fann några som helst tecken till inflammation. Du bedömer det hela som en Yersiniaileit och en sekundär Clostridium difficileinfektion efter antibiotikabehandling.

## Omtenta VT2017

### Fall A (31 p)- Ulla-britt 65 år

Du jobbar som läkare på magtarmkliniken och får remiss från vårdcentralen för att utföra en gastroskopiundersökning på Ulla-Britt. Du läser igenom remissen:

”Bästa kollega,

Ulla-Britt är en 65-årig kvinna som sökte vårdcentralen pga. två års anamnes på bukbesvär. Även då och då haft besvär som man har tolkat som stressmage sedan hon var tonårig. Anledningen till att hon söker nu är att hennes besvär har förvärrats och hon vill därför få svar på varför magen är som den är och få hjälp. Hon har aldrig sett blod i avföringen men magen har varit gasig och hon kan ha diffus buksmärta som ofta sitter i mitten av buken. Hon beskriver att hon går på toa upp till 5 gånger per dygn, har vattnig avföring och kan vakna under natten och vara akut nödig. Hon har inte rest utomlands eller fått antibiotika de senaste 3 månaderna. Efter tarmtömning blir hennes buksmärta varken sämre eller bättre. Hon har sökt vård en gång för nedsatt känsel, domningar och stickningar i händer och fötter. I övrigt anser hon sig vara frisk och har ingen känd ärftlighet för magtarmsjukdomar och har varit opererad en gång för 20 år sedan.

Med tanke på buksmärta och diarré tacksam för gastroskopiundersökning.

Med vänlig hälsning

A E, Distriktsläkare”

#### Fråga A:1

Vad talar A) för respektive B) emot att Ulla-Britts symptom beror på IBS?

a.) Talar för: (1p)

b.) Talar emot: (1p)

### Svarsförslag

a. Talar för: Att hon har mångåriga besvär sedan hon var tonårig, att hon har besvär med gaser, inte sett blod i avföring, kan ha diffus buksmärta. (1p)

b. Talar emot: Hon uppfyller inte Romkriterier, hon vaknar på natten och behöver gå till toa. **Förändras inte vid tömningen**. Försämrade/förändrade symptom efter 45 års ålder. (1p)

Mål: (Funktionell tarmsjukdom)

Ett år senare gör hon en **gastroskopi** som är makroskopiskt normal och du får PAD-svaret som också är normalt. Du informerar Ulla-Britt om att allt ser bra ut i tunntarmen. Tyvärr beskriver Ulla-Britt att även om hon äter glutenfri diet har hon fortfarande väldigt vattniga tarmtömningar. Återigen har hon inte sett blod i avföring och inte gått ner i vikt. Annars är hon välmående.

Du tar nya prover:

	Resultat	Referenser
Hb	130	117-153 g/l
LPK	7	3,5-8,8 10 9/l
CRP	3	<10 mg/l
Kobolamin (B12)	500	150-700 pmol/l
Folate	45	>7 nmol/l
Järn	25	9-34 mikromol/l
Ferritin	120	13-130 mikrogram/l
Transglutaminas	<7	<7 U/ml
Feces kalprotectin	<50	<50 normalt
Zink	13	10 - 17 µmol/L
Laktosintolerans	negativt	
TSH	3	0,3-4,2 mIE/l
T4	20	12-22 pmol/l
Helicobacter pylori antigen i feces	negativt	

### Fråga A:18

Tolka provsvaren. (2p)

### Svarsförslag:

Blodvärde har normaliserats samt **B12, folat, zink och järn** talar emot **malabsorption**. **Normal PAD** samt **transglutaminas** talar emot **celiaki**. Laktosintolerans är det inte. Att **F kalprotectin** är normalt talar emot **IBD som crohns och ulcerös colit**. **TSH och T4** som är normala talar emot att hon har **hypertyreos** med diarre.

Mål: (Födoämnesintolerans och malabsorption. Funktionell tarmsjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom.)

### Fråga A:19

Vilken undersökning ska göras för att utesluta en annan tarmsjukdom som ofta kan ses i

samband med celiaki? (1p)

**Svarsförslag:**

Koloskopi med vävnadsprover för att utesluta mikroskopisk kolit.

Mål: (inflammatorisk tarmsjukdom)

**Fall C (26p)- Marcus, 28 år**

Fyra veckor senare ringer Marcus till vårdcentralen och får en ny akut mottagningstid hos dig. Under sitt mottagningsbesök berättar Marcus att han börjat få besvär med ont i magen. Det började för ca 3 veckor sedan och kommande dag var avföringen lös. Han tar inga andra läkemedel än Ketoprofen. Han misstänkte först att det var något han ätit men sambon som ätit samma sak hade inga besvär. Han har inte varit utomlands nyligen. Besvären har tilltagit sista veckan. Han tömmer nu tarmen 6-7 gånger per dag varav 1-2 gånger på natten. Han har buksmärta framförallt i samband med tarmtömning som sitter i vänstra nedre delen av buken. Senaste dagarna har buksmärta även kommit några timmar efter födointag. Då känner han sig även uppspänd och gasig i buken. Han har sett spår av färskt blod i avföringen. Vikten är oförändrad. Han har inte märkt av någon feber. Marcus har ingen ärftlighet för tarmsjukdomar eller tarmcancer.

**Fråga C:9**

Mot bakgrund av anamnes, ange två sannolika orsaker till Marcus besvär. Motivera. (2p)

**Svarsförslag**

Inflammatorisk tarmsjukdom och gastroenterit.

Mål: T4 C11, C27

Du misstänker främst insjuknande i inflammatorisk tarmsjukdom eller gastroenterit. Du ordinerar blodstatus, CRP och sänka. Marcus får även lämna avföringsprov för kontroll av F-Hb, F-kalprotektin och fecesdiagnostik för att utesluta infektiös gastroenterit.

Marcus provsvar:

		Refintervall	Enhet
P-C-reaktivt protein (CRP)	29*	<3	mg/L
B-Hemoglobin	136	134-170	g/L
B-leukocyter (LPK)	7,8	3,5-8,8	x 10 <sup>9</sup> /L
B-trombocyter (TPK)	342	145-348	x 10 <sup>9</sup> /L
B-SR	32*	<10	mm
Fecesdiagnostik <sup>1</sup>	Neg	Negativ	
F-kalprotektin	986*	<50	mg/kg
F-Hb	Pos*	Negativ	

<sup>1</sup>Omfattar screening för Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, EHEC, Rotavirus Adenovirus, Cryptosporidium, Entamoeba och Giardia

**Fråga C:10**

Hur bedömer du Marcus provsvar i förhållande till anamnesen? (2p)

### **Svarsförslag**

*Smygande debut anamnestiskt med diarré och färskt blod per rectum samt negativ fecesdiagnostik tillsammans med samsjuklighet med ankyloserande spondylit. NSAID (Ketoprofen) ökar risken för skov i IBD. Förhöjt F-kalprotektin kan tala för ett inflammatoriskt tillstånd i tarmen. Allt sammantaget stark misstanke om inflammatorisk tarmsjukdom.*

*Mål:*

*Stadiemål: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar motivera val av och tillämpa enklare laboratorietest och behandling på vårdcentral  
T4 C11*

*Målpyramid T4 Inflammation*

Koloskopin visar typisk makroskopisk bild som vid ulcerös colit. Tarmbiopsier tas men svar på dessa kommer inte förrän om ca 4 veckor. Under tiden visar Marcus inga tecken på förbättring med intravenösa kortikosteroider. Man beslutar därför om i stället behandla Marcus med det biologiska läkemedlet Remicade® (infiximab). Infiximab neutraliserar det proinflammatoriska cytokinet TNF.

### **Fråga C:13**

Vad kan du, utifrån substansnamnet på läkemedlet (infiximab), säga om dess sammansättning? (1p)

### **Svarsförslag**

*De biologiska läkemedel som har slutändelsen "ximab" är chimära antikroppar, de vill säga de får ha högst 25% icke-humant innehåll (ofta mus).*

*Mål:*

*T4. C35. Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk tarmsjukdom, komplikationer till levercirros och autoimmun sjukdom*

*T4. C44. Mekanismer bakom autoimmunitet*

*Målpyramid T4:Immunmodulering/terapi*

TNF kan finnas både fritt cirkulerande i blodbanan, cellbundet samt bundet till sina receptorer p55 respektive p75.

### **Fråga C:14**

Hur förväntar du dig att infiximab påverkar fritt respektive cellbundet TNF hos Marcus? (1p)

### **Svarsförslag**

*Infiximab binder och neutraliserar såväl fritt cirkulerande TNF som cellbundet. Den senare effekten är sannolikt betydelsefull vid inflammatorisk tarmsjukdom.*

*Mål:*

*T4. C35. Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk tarmsjukdom, komplikationer till levercirros och autoimmun sjukdom*



## Ordinarie VT2017

### Fall 1 (34 p) - Lars, 32 år

Lars är en 32-årig frisk och medicinfri man som pluggar till datatekniker. Röker 1 paket Dagligen. Hade för ett år sedan en liten perianal abscess som dränerades på kirurgmottagningen och försvann därefter. Lars har i perioder lös mage men aldrig sökt vård för detta. Under sommaren var han i Indonesien och insjuknande med en misstänkt pneumoni och erhöll antibiotikabehandling. Lars förbättrades fort men hade lösare mage än vanligt och återkom till Sverige mot slutet av antibiotikabehandlingen. 3 dagar efter återkomsten till Sverige insjuknar han plötsligt med debut av diarréer upp till 8-10 gånger per dygn varav några gånger nattetid. Han upplever viss buksmärta i samband med trängningarna. Är i övrigt välmående och afebril. Avföringen är av vattning konsistens. Han börjar ta loperamid och antalet tarmtömningar minskar, men trots detta har han i genomsnitt 3-6 halvlösa tarmtömningar per dygn. Efter ytterligare fyra veckor med fortsatta besvär tycker han att det är dags att bli ordentligt utredd och söker vårdcentralen där du jobbar som underläkare.

Status:

AT: Gott och opåverkad. BMI 21 Ögon: Mun och svalg: Ytliga lymfkörtlar: Thyreoidea: alla utan anmärkning

Hjärta och lungor: normalfynd vid auskultation

Blodtryck 125/75, puls 93, Andningsfrekvens 13

Buk: Mjuk. Palpationsöm i höger fossa men ingen resistens. Lever och mjälte kan ej palperas förstörade. Ingen dunkömhet över njurlogerna. I anus finns en liten fissur dorsalt

### Fråga 1 (4 p)

Lars har haft tendens till lösare mage sedan en lång tillbaka men har nu blivit akut sämre. Motivera utförligt dina val för a, b och c.

a) Vilka provtagningar ordinerar du för att utesluta tarminfektion? Nämn 3. (1,5p)

**Svar:** Virusprover för norovirus och rotavirus. 0,5 p, Avföringsodlingar x2 och mikroskopi för parasiter, vistelse utomlands. 0,5 p, Clostridium toxin med tanke på Abx 0,5p

b) Vilka andra provtagningar prioriterar du på vårdcentralen? Nämn 3. (1,5p)

**Svar:** På grund av duration >4 och tidigare anamnes på lös mage F-kalprotektin. 0,5p CRP/ elektrolyter/ kreatinin / blodstatus /leverstatus 0,5p, tyroidea status/ antikroppar mot transglutaminas 0,5 p

c) Vilka andra undersökningar vill du utföra akut på vårdcentralen? (1p)

**Svar:** Per rektum: För att se om blod eller lokal avvikelse. 0,5p. Rektoskopi för att utesluta IBD med rektumengagemang. 0,5p

Du tar blodstatus, CRP för att kartlägga eventuell systemisk inflammation, elektrolyter och kreatinin med tanke på diarréerna. Då den akuta försämringen kan bero på infektiös genes tar du också odlingar för vanliga tarmpatogener samt avföringsprover för mikroskopi av cystor och maskägg. Du tar även avföringsprover med PCR för norovirus och rotavirus. I och

med att Lars nyligen har varit antibiotikabehandlad tar du också clostridium toxin. Hepatit A virus kan gå med diarréer och du tar leverstatus då inkubationstiden är 2-6 v och vistelse utomlands är en riskfaktor. Pga att Lars sedan längre tid har lösare avföring tar du också thyroideastatus, transglutaminsantikroppar och faeces-kalprotektin. Du utför per rektum undersökning och efter den en rektoskopi för att utesluta inflammation.

Per rektumundersökningen visar en liten icke smärtsam dorsal fissur och avföringen på handsken är utan tecken på ökad mängd fett. Rektoskopi visar en slemhinna utan inflammation. 3 dagar senare har svaren på proverna anlänt. Alla prover är utan anmärkning utom F-kalprotektin som är förhöjt till 340 µg/g faeces (normalreferens <50µg/g)

### Fråga 2 (4p)

a) Vilka celler innehåller F-kalprotektin? (1p)

**Svar:** Kalprotektin finns huvudsakligen i neutrofila granulocyter och monocyter men även i tidiga stadier av makrofager

b) Vilken är kalprotektinets biologiska roll? (1p)

**Svar:** Kalprotektin har en antimikrobiell effekt via flera mekanismer, bl.a hämning av zinkberoende enzym, kemotaxi, gynnar fagocytos. Den Inhiberar flera metalloproteinaser och Inducerar apoptos i cellkulturer.

c) Vilket diagnostisk värde vill du tillskriva fyndet av förhöjt F-kalprotektin i denna fas av utredningen? Motivera ditt svar. (2p)

**Svar:** Vid inflammatoriska sjukdomstillstånd i gastrointestinalkanalen, där neutrofila leukocyter deltar i den lokala processen, frisätts kalprotektin till tarmlumen. (1p) Kalprotektin är således inte specifikt för något enstaka sjukdomstillstånd, utan ökad fekal utsöndring ses förutom vid IBD även vid exempelvis infektiös gastroenterit, divertikulit och tumörsjukdom. Analysen är viktig för fortsatt utredning med räcker inte för diagnos. (1p)

### Fråga 3 (2,5 p)

a) När Lars söker dig på VC uppfyller hans avföringsvanor då definitionen på kronisk diarré? Motivera utförligt. (0,5p)

**Svar:** Ja då kronisk diarré definieras som  $\geq 3$  defekationer / dag med en varaktighet  $\geq 2-4$  veckor (0,5p) där man oftast pratar om en daglig vikt av faeces mer än 200 g

b) Ge en kort beskrivning av de huvudsakliga patofysiologiska mekanismerna till kronisk diarré. (2p)

**Svar:** Osmotisk diarré: Icke absorberbara substanser hindrar vätskeresorption från lumen till blodbanan då tarminnehållet ska spädas ut till samma osmotiska koncentration som blodbanan (1p) Sekretorisk diarré: nettosekretion av av anioner (klorid eller bikarbonat) eller kalium eller utebliven netto resorption av natrium och därmed mer vätska som stannar kvar i lumen (1p)

Alternativa poäng 0,5p

-Inflammatorisk diarré: exudation och bristande absorption pga. skadad slemhinna

-Motilitetsdiarré: Snabb transit genom tarmkanalen innan vätskan hinner absorberas pga. kort kontakt med slemhinnan

-Malabsorptions diarré: Dåligt upptag av näringsämnen och vätska pga. minskad yta, (maldigestion)

### Fråga 4 (3p)

Nämna fem vanliga orsaker till kronisk diarré i västvärlden. Baserad på Lars anamnes, samt de hittills genomgångna utredningarna, diskutera/motivera utförligt för varje diagnos du anger om det är troligt att Lars har den. Motivera utförligt. (3 p)

**Svar:** Stegrad f-kalprotektin talar för tarminflammation ingen tarminfektion misstänks med hänsyn till de normala avföringsodlingarna. IBD får misstänkas. (0,5p) Ulcerös kolit mindre sannolik pga. normal rektoskopi (0,5p). Rökningsanamnes och icke blodiga diarréer talar för Mb Crohn. (0,5p) Mikroskopisk kolit mindre sannolikt pga. kön och ålder dessutom brukar inte ge stegrad kalprotektin. (0,5 p) Gallsaltmalabsorption och (post infektiös) IBS passar inte med förhöjt kalprotektin (0,5p). Celiaki ej pga. neg serologi (pos 90% av fallen). (0,5p) Lars har inget predisponerande tillstånd till bakteriell överväxt eller pankreas insufficiens med fettbemängd avföring (0,5p).

### Fråga 5 (0,5 p)

Vad är nästa steg i utredningen för att komma närmare till diagnosen? Motivera (0,5p)

**Svar:** Koloskopi med intubation av terminala ileum för att skilja mellan UC och Crohns (kapsel, MR tunntarm). 0,5p

Koloskopin visar normal terminal ileum men måttlig rodnad slemhinna och något spretig kärlteckning med utbredning främst i caecum och proximala transversum. I resten av colon och rektum ser slemhinnan friskt ut. Inspektion av anus visar en liten fissur dorsalt. Multipla biopsier tas från hela kolon och rektum.

Inför din bedömning av PAD från Lars proximala kolon transversum funderar du på histopatologiska förändringar vid tarminflammation.

### Fråga 6 (1,5 p)

Vad skiljer generellt histopatologiskt en frisk kolon från en Crohn-patient? Nämna tre förändringar förknippade med Crohns. (1,5 p)

**Svar:** De mest karakteristiska histologiska fynd vid Crohns sjukdom är:

1. Områden av kronisk inflammation, innefattande ökade plasmaceller och lymfocyter i lamina propria, i association med kronisk arkitektonisk distorsion med ojämn, mild till svår, neutrofil inflammation, inklusive neutrofil cryptit, cryptabscesser, eller erosioner/sår
2. Skipplesions innefattande fokala, ojämna erosioner eller sår, vertikala sprickor, och fistlar. Olika biopsier från samma nivå i tjocktarmen har varierande mikroskopiska rön.
3. **Transmural inflammation** med flera lymfoida aggregat
4. **Granulom**
5. Submukosal fibros och neuromuskulär hyperplasi av submucosa

Efter svaret på Lars biopsier får han inom några dagar tid till gastroenterolog Niki. Dr. Niki resonerar kring diagnosen och förklarar för Lars att hans diarréer beror på en så kallad inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Lars får höra att de makroskopiska fynden vid koloskopin där utbredningen av inflammationen angriper ffa höger kolon där rektum inte är inflammerad starkt talar för Crohns sjukdom. Och att misstanken har bekräftats genom det histopatologiska fyndet av granulom som endast föreligger vid Crohns sjukdom och inte vid Ulcerös kolit. Dr Niki rekommenderar rökstopp och förklarar sjukdomsmekanismer och prognos.

Lars undrar över behandlingsmöjligheter vid inflammatorisk tarmsjukdom.

### Fråga 7 (2p)

Nämn 4 läkemedelskategorier som kan ges vid IBD. (2 p)

**Svar:** Steroider, TNF- $\alpha$  hämmare, integrinhämmande, immunmodulerande (MtX, AZA, Cykl), 5-ASA 0,5p per kategori, max 2p

### Fråga 8 (4p)

Beskriv verkningsmekanismerna vid IBD för:

a) cortikosteroider (2p)

**Svar:** Glukokortikoider förmedlar deras antiinflammatoriska effekt genom passivt transport in i målceller där bindning av den intracellulära glukokortikoidreceptorn (GR) sker. Detta möjliggör bildningen av en homodimer av två aktiverade GRs som transporteras in i målcellens kärna. Effekten är beroende av GR-medierad transkriptionsreglering som tex hämning av promotorregionerna av gener som kallas för glucocorticoid response elements (GREs) såsom kärnfaktor kappaB (NF- $\kappa$ B) och aktivatorprotein-1 (AP-1) som är potenta transkriptionsfaktorer för många proinflammatoriska cytokiner och vidhäftningsgener. Nettoeffekten av aktivering av GR i ffa T-lymfocyter främjar vanligtvis apoptos och upplösning av inflammation.

b) integrinhämmare (2p)

**Svar:** Integrinhämmare är en humaniserade monoklonala antikroppar som binder till  $\alpha 4\beta 7$ -integrinet, vilket uttrycks specifikt på ytan av en subgrupp av T-lymfocyter som är adresserade till att vandra ut i mag-tarmvävnaden och som visat sig ha betydelse för den inflammatoriska processen vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Bindningen av  $\alpha 4\beta 7$  till tarmslemhinnans MAdCAM-1 hämmas. MAdCAM-1 uttrycks företrädesvis på blodkärl i mag- och tarmkanalen varför vedolizumab åstadkommer en selektiv dämpning av immunförsvaret begränsad till mag-tarmkanalen. Genom att hämma  $\alpha 4\beta 7$  kan vedolizumab begränsa förmågan hos dessa vita blodkroppar att infiltrera tarmvävnaden.

### Fråga 9 (3p)

Beskriv vilka mekanismer som förebygger aktiveringen av tarmens immunsystem mot de mikrobiota som finns i symbios hos friska människor. (3 p)

**Svar:** 1. Mucus och antimikrobiella peptider 0,5p

2. Epitelcelllagrets kontinuitet 0,5p

3. Innate receptorer för bakteriella PAMPS uttrycks i cytoplasm och på basolaterla membraner 0,5p

4. Dendritiska celler i lamina propria uttrycker mindre TLR så att APC i tarmen är mindre alerta. 0,5p

5. Övervägande antikroppsproduktion i tarmen utgörs av IgA som bidrar till immunexklusion genom att inhibera bakteriell kolonisering samt penetration av toxiska antigener via epitelcellerna. IgA aktiverar inte komplement den klassiska vägen. IgA-innehållande komplex kan inhibera neutrofil-, monocytt- och eosinofilrekrytering till vävnaden (ffa genom att förhindra IgG att göra detta) 1p

### Fråga 10 (1,5 p)

Beskriv minst 3 av Crohns extraintestinala (utanför magtarmkanalen) manifestationer. (1,5p)

**Svar:** Ögonmanifestationer (Irit, episklerit, uveit) 0,5p, Hud (Pyoderma gangrenosum, erytema nodosum) 0,5p, Aftösa sår i munhålan 0,5p, Ledbesvär 0,5p (Perifer artrit, ledsmärta, axial artrit) (Kololithiasis, nefrolithiasis, amyloidos, PSC)

Dr Niki rekommenderar Lars att börja med perorala steroider som första steg i behandlingen och han får recept på 40 mg prednisolon. Efter tillfällig förbättring får Lars mer diarréer några veckor senare i samband med nedtrappning av prednisolon. På ett uppföljande besök sätts han in på Azatioprin (AZA) som en långsiktig underhållsbehandling. Vid nästa kontroll tar Lars upp med Dr. Niki att han under de sista veckorna har märkt tilltagande stelhet och ledsmärter som har spridit sig från hö knä till vä armbåge och handled. Vid undersökning noteras leddsvullnad och värmeökning av de angripna lederna vilket bedöms som ledengagemang vid Crohns sjukdom (enteropatisk artit) och inte någon bieffekt av AZA. Lars får som tillägg till AZA behandling med **Salazopyrin** (sulfasalacin) som skall ha gynnsam effekt mot både patientens **ledbesvär** och **tarminflammation**.

### Fråga 11 (2,5 p)

a) Beskriv **Salazopyrinets** farmakokinetiska **egenskaper** som ger både en lokal **antiinflammatorisk** effekt i tarmen samt en **systemisk antiinflammatorisk effekt**? (1p)

**Svar:** *Patienter med samtidiga ledbesvär är ofta hjälpta av sulfasalazin till skillnad från de sulfafria 5-ASA-preparaten pga mer systemisk absorption. 0,5p Vid peroral tillförsel sker en partiell absorption (ca 20% av given dos) i tunntarmen med efterföljande utsöndring via enterohepatisk cirkulation. Sulfasalazin spjälkas av tarmbakterierna i kolonlumen till två huvudmetaboliter, sulfapyridin och mesalazin (5-aminosalicylsyra). 0,5p*

b) Genom vilka mekanismer uppnår **sulfasalazin** sin antiinflammatoriska effekt i tarmen? Beskriv minst 3 olika. (1,5p)

**Svar:** *Sulfapyridin absorberas snabbt, metaboliseras delvis i levern (till inaktivt acetylsulfapyridin och utsöndras huvudsakligen som sådan i urinen). Den huvudsakliga effekten av sulfasalazintillförsel anses vara en antiinflammatorisk verkan av lokalt frisatt mesalazin som:*

- 1. Inhiberar cyklooxygenas- och lipoxigenasenzymerna i arakidonsyrametabolism och därigenom förhindrar bildningen av proinflammatoriska prostaglandiner och leukotriener*
- 2. Genutrycket PPAR-gamma-receptor är nedsatt vid IBD. 5-ASA inducerar uttrycket av PPAR-gamma-receptorn och därmed uttrycket av dess målgener. 5-ASA samtidigt undertrycker den aktiveringen av cytokin NFkB och Toll liknande receptorer (TLRs)*
- 3. 5-ASA är en potent fri radikal scavenger och antioxidant vid de koncentrationer som uppnås inom tarmslemhinnan*
- 4. Minskning av leukocytadhesion som tycks förmedlas via hämning av enzymet aminoimidazolecarboxamidribonucleotide (AICAR) transformylas. Detta leder till ackumulering av AICAR, vilket resulterar i en ökning av adenosin frisättning vid inflammerade ställen. Adenosin reducerar lokal inflammation genom att inhibera leukocytadhesion till endotelceller.*
- 5. Det föreligger en immunosuppressiv effekt genom hämning av lymfocyt- och granulocytmetabolismen såväl som hämning av olika enzymssystem via alla tre komponenterna (sulfasalazin, sulfapyridin, mesalazin).*
- 6. Möjligen kan också den bakteriostatiska aktiviteten av bildat sulfapyridin ha klinisk effekt.*

Lars ledbesvär förbättras efter insättningen av **salazopyrinet** där den huvudsakliga fördelen gentemot andra **5-ASA preparat** är en högre absorption i tarmen och systemisk tillgänglighet lederna till framma. Lars upplever inte några biverkningar. Efter c.a fyra månaders behandlingsförsök med azatioprin och salazopyrin har man lyckats hålla inflammationen i tarmen i schack. Steroider sätts så småningom ut helt och hållet och en kontrollkoloskopi uppvisar makroskopisk utläkning av slemhinnan i kolon. Lars har även slutat röka. Vid ett

uppföljande besök 1 år senare är Lars fortfarande nöjd med behandlingen men uppger att han blivit allt mer orolig för vad framtiden skall innebära och hur länge han kan hålla på med så kraftfull medicinering. Beskriver även att tarmtömningarna har förändrats från att vara helt normala till att senaste dryga halvåret bli oregelbundna. Han får växelvis förstoppning med utebliven tarmtömning upp till 2-3 dagar och diarréer ibland upp till 4 gånger per dag. Han har inte sett blod i avföringen. Han upplever nu en annan mildare typ av molande smärta i vänster nedre kvadrant av buken som ibland förbättras i samband med tarmtömning. Magen svullnar upp oftast efter lunch och han blir gasig. Han behöver krysta mkt på toa när han är hård i magen. Du undersöker Lars utan att finna något avvikande i status förutom en lätt ömhet i vä fossa och rutinprover (CRP, blodstatus, kreatinin, leverstatus, amylas) och kalprotektin i faeces är normala.

### Fråga 12 (1,5 p)

Vad kan Lars buksmärta bero på med tanke på **anamnesen** och **normala labprover**?  
Motivera utförligt. (1,5p)

**Svar:** **Läkemedel?** *F-kalprotektin ligger normalt därmed inga bevis på pågående tarminflammation.* (0,5p) Lars uppfyller IBS kriterier. Återkommande besvär av smärta eller obehag i buken under minst **3 dagar per månad de senaste 3 månaderna**, symtomdebut för minst 6 månader sedan och med minst två av följande tre karaktäristika:

1. Lindring av defekation
2. Försämring associerad med förändrad avföringsfrekvens
3. Försämring associerad med förändrad avföringskonsistens (1p)

### Fråga 13 (4 p)

- a) Beskriv hur en tarmtömning sker avseende **viljemässiga** och **reflexmässiga** komponenter. (2p)
- b) Rita ett vertikalsnitt genom analkanalen och bäckenet med utmärkande av alla de vid tarmtömning involverade musklerna och var de fäster. (2p)

**Svar:** Vid en normal defekation ökar den **anorektala vinkeln** genom att m. puborektalis relaxerar. (0.5)

*Flexion av höfterna (sittande/hukande ställning) hjälper till att öka denna vinkel. När tarminnehåll når rektum utlöses den **rektoanala inhibitionsreflexen** (0.5) som leder till att den **interna anala sfinktern relaxerar** (0.5). Ökning av buktrycket (0.5) och **viljemässig relaxation** av den externa anala sfinktern (0.5) leder till **defekation**.*

## Omtenta HT2016

(Anastasia utreds för laktosintolerans och sedan glutenintolerans. Har inte det utan tror sig lida av non-celiac gluten sensitivity.) För närvarande har vi inte möjlighet att testa för NCGS i klinisk praxis så du ber henne besvara frågeformulär samt under en viss tid fortlöpande ange sina besvär i en "IBS-magdagbok" för att se om hon uppfyller kriterierna för att lida av IBS.

### Fråga 22a (1,5p)

Hur definieras undergrupperna av **IBS** enligt **Rome III kriterierna**?

### Fråga 22b (3p)

Du skall nu konstruera en "IBS-magdagbok" som patienterna skall kunna fylla i hemma. Vilka variabler bör ingå och hur skall patienterna fortlöpande dokumentera sina besvär för att du som doktor skall få hjälp att ställa rätt diagnos?

*Målreferens: T3 C22, T4 C11*

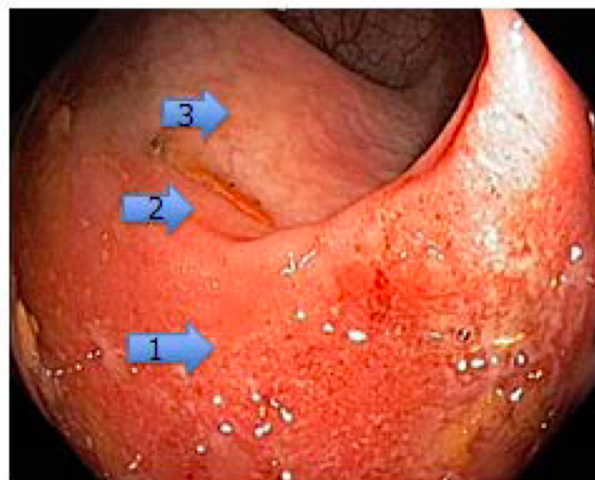
Anastasia blir efter att ha registrerat sina buk- och avföringsbesvär i IBS-dagboken nöjd med att få förklaringen att IBS är den troliga orsaken till hennes mångåriga besvär. Hon köper på försök Lunelax men hennes bukvärk påverkas inte av ökat fiberintag. Hon upplevde endast att hon får mer gaser och att avföringen ofta är lös. Hon återkommer några år senare då hon sett **lite blod i samband med tarmtömning** under ett halvår och är orolig för att ha drabbats av en allvarlig sjukdom. Förutom oro är allmäntillståndet **gott och hon har inte gått ner i vikt.**

#### Fråga 23 (1p)

Vilka undersökningar vill du göra för att utesluta/bekräfta två vanliga tillstånd (ange vilka) som kan gå med ovanstående symtom?

*Målreferens: T4 C11*

Förutom att fördjupa anamnesen, dvs fråga efter förhållanden som kan belysa om hon har **hemorrojder** eller drabbats av t.ex. **inflammatorisk tarmsjukdom**, undersöker du **buk** och **palperar per rektum samt genomför en rektoskopi.** Bukundersökningen utföll helt ua. Vid rektalundersökningen finner du inga tecken på hemorrojder men i rektoskopet införd 10 cm ser man nedanstående bild:



1

Dessutom visar rutinblodprov CRP <10 (ref <10 mg/mL), Hb 130 (ref 117-153 g/L) vita blodkroppar 6,8 (ref 3,5-8,8 x10<sup>9</sup>/L) fecesdiagnostik utan avvikande bakterier, virus eller cystor/maskägg.

**Fråga 24 (2p)**

Vilken diagnos är rimligt att ställa? Motivera samt ange vad de tre pilarna indikerar. (Observera att pilarna är märkta 1, 2 och 3.)

*Målreferens: T4 C11*

Rektoskopi visar **inflammerad** distal rektalslemhinna (pil 1) troligen distal ulcerös proctit med klar övre begränsning (pil 2) mot frisk slemhinna (pil 3). Du avvaktar tagna **biopsier** från frisk och sjuk slemhinna i rektum.

**Fråga 25 (1p)**

Vilken primär medicinsk behandling vill du sätta in? Ange minst två olika medikamenter.

*Målreferens: T4 C35*

Du kan behandla med **5-aminosalicylsyra eller kortison.**

**Fråga 26 (2p)**

Beskriv verkningsmekanismerna för dessa båda medikamenter.

*Målreferens: T4 C11, C35*

Du berättar att det finns två olika behandlingsalternativ; antingen 5-aminosalicylsyra eller kortison. Anastasia är lite rädd för steroidbiverkan men du förklarar att man kan välja lokalbehandling med en ny steroid, **budesonid**, som binder in 15 ggr starkare till steroidreceptorn än "vanligt" kortison och således kan ges i lägre dos. Du berättar även att budesonid har **90 % first pass metabolism vid oralt intag.**

**Fråga 27 (3p)**

Du ber apoteket tillverka stolpillen med 2mg budesonid som Anastasia skall ta ett per rektum varje kväll. Hur mycket budesonid kommer att bli tillgängligt systemiskt? Motivera utförligt.

***Målreferens: T2 C1, T3 C15***

Eftersom distala rektum väsentligen dräneras via nedre rektalvenerna direkt till systemkretsloppet och inte via vv rectalis superior/mesenterica inferior/portae till levern går det mesta av budesoniden som inte binds lokalt direkt ut till **systemkretsloppet.**

Efter 4 veckors behandling känner sig Anastasia bättre. Mindre lös avföring och inget synligt blod. Nu kommer PAD-svaret som beskriver en inflammation i den sjuka rektalslemhinnan väl överensstämmande med ulcerös proctit men det finns också ett suspekt granulom där varför du vill fortsätta utredningen med en **coloskopi** för att utesluta att det inte är Crohns sjukdom högre upp i colon eller i distala ileum.

**Fråga 28 (1p)**

Beskriv hur vanligt förekommande inflammationen är inom olika avsnitt av magtarmkanalen hos patienter med Mb Crohn.

*Målreferens: T4 C11*



**Coloskopi visar normala förhållanden ända upp t.o.m. distala ileum och du förklarar för Anastasia att hon inte har Crohns sjukdom utan ulcerös proctit och att hon kan trappa ut behandlingen då risken för återfall är liten.**

Slut på fallet

## Omtenta VT2015

Du misstänker att Karls tarmbesvär skulle kunna bero på **celiaki** eller **inflammatorisk tarmsjukdom**. Du karakteriserar anemin genom att ta i första hand fullständigt blodstatus och retikulocyter, S-Fe, transferrinmättnad, ferritin, folat, kobalamin och homocystein.

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

### Fråga 3 (2p)

Vilka laboratorieprover kan Du ta för att stärka misstanken om celiaki respektive inflammatorisk tarmsjukdom?

### Mål T4: C11, C12

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

## Ordinarie HT 16

### Fall 2 – Mats, 58 år

*Mats, 58 år, kommer på remiss från kardiologiska kliniken pga förhöjt ferritin på 1022 mikrog/L (ref 30-350 mikrog/L). Mats har typ 2 diabetes sedan 15 år som initialt behandlades med perorala läkemedel men sedan 5 år behandlas han med insulinet Isuman® Comb 25 (50E till frukost och 25E till middag). Han behandlas även med Enalapril och Felodipin för blodtrycket samt har nyligen blivit insatt på Atorvastatin pga hyperkolesterolemi. Han dricker ca 1 glas vin per dag, och till helgen tar han ett litet glas whiskey under lördagskvällen. Vikten har varit stabil sedan 30 års ålder, dock ökade han en aning i vikt efter insättande av insulin. Ingen i släkten har någon leversjukdom eller autoimmun sjukdom och han har aldrig erhållit någon blodtransfusion så vitt han vet. Han appendektomerades vid 12 års ålder. Förutom läkemedlen, som distriktsläkaren satt in, tar han inga receptfria preparat och ej heller några naturläkemedel. Han har aldrig nyttjat droger, varken intravenöst eller på annat sätt.*

*Mats dricker 8 standardglas i veckan motsvarande ca 100g per vecka och definieras ej som riskbruk (>168g/v). Du mäter även vikt och längd på Mats; 150 kg och 200 cm.*

Som ett led i leverutredning är övervikt och BMI viktiga faktorer att fastställa. Du mäter vikt och längd på Mats; 150 kg och 200 cm.

### Fråga 13a (1p)

Vilket **BMI** har Mats? Visa uträkningen.

### Fråga 13b (0,5p)

Vilket ytterligare kroppsmått är av betydelse som ett komplement till BMI när man diskuterar övervikt/fetma?

**Svarförslag:**  $BMI = vikt(kg)/(längd(m) \times längd(m)) = 150 / (2,0 \times 2,0) = 37,5 \text{ kg/m}^2$ . Mats bukomgång är 120 cm.

### Fråga 14 (2p)

Har Mats metabola syndromet? Motivera.

**Svarsförslag:** Definitionen av metabola syndromet är: Central **obesitas** (bukomgång  $\geq 94\text{cm}$  för män och  $\geq 80\text{cm}$  för kvinnor) samt två av följande:

- förhöjda triglycerider ( $\geq 1,7\text{mmol/L}$ ) eller behandling för detta
- reducerat HDL ( $< 1,03$  eller  $1,29 \text{ mmol/L}$  för män respektive kvinnor) eller behandling för detta
- högt blodtryck ( $\geq 130$  systoliskt eller  $\geq 85$  diastoliskt) eller behandling för detta
- förhöjt fasteglukos ( $> 5,6 \text{ mmol/L}$ ) eller diagnos av typ 2 diabetes sedan tidigare. Då Mats har ett bukomfång på 120 cm, samt insulinbehandlad diabetes, tablettbehandlad hypertoni samt atorvastatinbehandlad hyperkolesterolemi så uppfyller Mats kraven för metabola syndromet.

## Dag 4: Reflux, ulcus, gastrit, leversjukdomar

### Tentakompendium (molekylen)

Dag 4: alla frågor

### Kompendium inkl fof

Basgrupp 1: Q45

Basgrupp 5: Q15 - Q24, Q1-3

Basgrupp 9: Alla frågor

Basgrupp 30: Q20-27

# Ordinarie tentamen VT 2015

Fall 1 ( 29 p ) – Muhammed, 42 år

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 dyspné, 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.

BukMjuk, ömmar i epigastriet, fö.oöm, inga resistenser.

PR: Svartfärgad avföring, inga resistenser

Fråga 1 (1p)

Vilken är den troligaste förklaringen till att avföringen är svartfärgad utifrån anamnesen?

**Svarsförslag:**

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

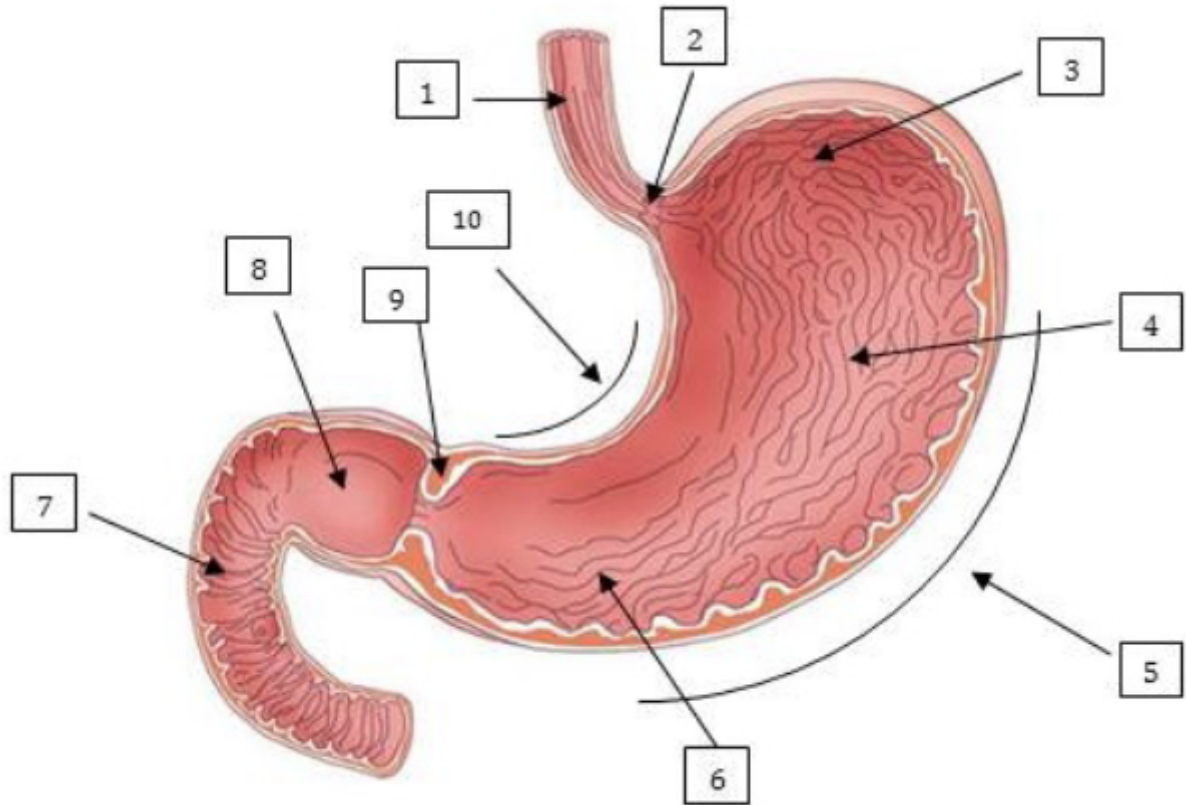
Fråga 2 (1p)Hur indelar man en gastrointestinal blödning?

**Svarsförslag:**

En blödning som har sitt ursprung proximalt om lig. Treitz är en övre blödning, distalt om lig. Treitz är den en nedre blödning.Mohammeds syster är och med på akutmottagningen. Hon undrar om brodern har fått "magsår".

### Fråga 3 (1p)

Vad är det för olika tillstånd som man menar när man använder begreppet "magsår" i medicinsk terminologi? Fråga 4 (5p) Nedanstående bild visar del av övre mag-tarmkanalen. Ange de anatomiska strukturernas namn på latin!



Svarsförslag:

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

1. esofagus 6. antrum ventriculi/antrum 2. cardia pyloris 3. fundus ventriculi 7. pars descendens duodeni 4. corpus ventriculi 8. bulbus duodeni 5. curvatura major 9. sfincter pylori 10. curvatura minor

Fråga 5 (2p)

Ange de två huvudsakliga orsakerna till uppkomst av magsår

Svarsförslag:

De två huvudsakliga orsakerna till magsår är NSAID/ASA och Helicobacter pylori-infektion. Du kontrollerar blodprover som bland annat visar Hb 88 (ref 134-160 g/L). Han är cirkulatoriskt opåverkad. Du lägger in honom på vårdavdelning för observation i väntan på gastroskopi och ger protonpumpshämmare.

Fråga 6 (1p)

Beskriv protonpumpshämmarnas verkningsmekanism

Svarsförslag:

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

Dagen därpå genomgår Mohammed gastroskopi, där man påvisar ett fibrinbelagt cm-stort ulcus prepyloralt av benign karaktär. Man såg pigment efter blödning, men inget koagel eller synlig kärlpipa



Figur 1. Ventrikelulcus i antrum vid gastroskopi.

Fråga 7 (4p)

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

Svarsförslag:

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

Fråga 8 (3p)

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

Fråga 9 (2p)

Beskriv hur man kan diagnostisera H. pylori-infektion med hjälp av ett ureas snabbtest (CLO-test)?

Svarsförslag:

Patohistologiskt ses vid benigt ventrikulcus 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. 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 ner urean och det bildas ammoniak som ger ett basiskt pH och pH-indikatorn rödfärgar mediet. I Mohammeds fall utföll ureas snabbtest för H. pylori positivt. Du bedömer att magsåret orsakats av en kombination av NSAID-intag och H. pylori-infektion.

Fråga 10 (3p)

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

Fråga 11 (3p)

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

Fråga 12 (3p)

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?

**Svarsförslag:**

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 att den kan förflytta sig till mindre sur miljö. Den är helixformad för att penetrera mucus ner till slemhinnan. De kan fästa sig vid 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. 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. 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.

Blodvärdet låg stabilt under vårdtiden och Mohammed mätte snabbt bättre efter insatt behandling. Mohammed skrevs ut från sjukhuset med eradikeringskur mot H. pylori under en

vecka (omeprazol 20 mg 1x2 i kombination med metronidazol 500 mg 1x2 och klaritromycin 250 mg 1x2) och därefter 3 veckors behandling med omeprazol 20 mg 1x1.

Vid gastroskopikontroll efter 8 veckor var såret läkt och H. pylori ureas snabbtest (CLO-test) var negativt. Blodvärdet hade stigit till 148 och Ferritin var 68.

## Omtenta VT2017

### Fall A (31p)- Ullabritt 65 år

En vecka senare när du redan har glömt Ulla-Britt så får du även ett slutgiltigt svar från patologen att hon har celiaki samt även atrofisk gastrit i antrum och helicobacter pylori-infektion.

#### Fråga A:14

Vilka icke-invasiva tester finns för att utreda förekomst av helicobacter pylori? (1,5p)

#### Svarsförslag:

*UBT utandningstest. Antigentest feces. Serologi.*

*Mål: (Peptisk ulcussjukdom, magblödning, helicobacter pylori-infektion samt syrasekretoriska mekanismer)*

#### Fråga A:15

Vilken koppling finns mellan helicobacter pylori och atrofisk gastrit. Beskriv mekanism för hur de hänger ihop (1,5p).

#### Svarsförslag:

*I början får man ett HP infektion i antrum som senare kan progrediera till pangastrit. Detta leder till multifokal atrofisk gastrit, minskad syrasekretion, intestinal metaplasia och ökad risk för att få adenocarcinoma i magsäcken.*

*Mål: (Peptisk ulcussjukdom, magblödning, helicobacter pylori-infektion samt syrasekretoriska mekanismer)*

#### Fråga A:16

Omeprazol är en protonpumpshämmare (PPI). Beskriv PPIs verkningsmekanism. (2p)

#### Svarsförslag

*Omeprazol hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Det ger en snabb insättande effekt och effekten på syrasekretionen är reversibel vid daglig administration. Omeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPas – syrapumpen. Effekten av det sista steget i*

syrasekretionsprocessen är dosberoende och ger mycket effektiv hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion, oberoende av stimuleringstyp.

Mål: (Farmakologiska behandlingsprinciper vid peptisk ulcus/refluxsjukdom)'

### Fråga A:17

Beskriv sambandet mellan H. pylori infektion och socioekonomiska faktorer samt risken att smittas under olika perioder i livet (1p)

### Svarsförslag

Prevalensen Hp-infektion korrelerar med låg socioekonomisk status under de första uppväxtåren, den period då mottagligheten för smitta tycks vara störst. Risken för vuxna att smittas är låg, även inom parrelationer, och motsvarar risken för återinfektion efter lyckad eradikering — 0,5 - 1 % / år. Förekomsten av Hp-infektion är även åldersberoende; i Sverige är 10-15 % av de yngre och 25-40 % av de äldre infekterade. I sydligare/östligare länder är siffran ofta 80 %. Dyspeptiska besvär hos personer uppvuxna i områden med hög Hp-prevalens ska bedömas utifrån detta faktum. Prevalensen för Hp-infektion, liksom för ulkussjukdom och ventrikeltumörer, minskar i västvärlden.

Mål: (Peptisk ulcusjukdom, magblödning, helicobacter pylori-infektion samt syrasekretoriska mekanismer)

## Omtenta HT2015

### Fall 2 (48 p) - Max, 55 år

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%).

**Fråga 19 (2p)** Vilka differentialdiagnoser överväger du som möjlig orsak till Max dyspné? Nämn fyra.

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

**Fråga 20 (4p)** 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.



**Svarsförslag:** 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 äftlighet 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**

**Fråga 21 (2p)** Du undersöker nu Max. Vad i status fokuserar du på för att hitta orsaken till Max dyspné? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:**

*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.

**Fråga 22 (3p)**

a) Vilka blodprover vill du ha svar på?

**Svarsförslag:** Hb, MCV, TPK och LPK

b) Vilken elektrofysiologisk undersökning önskar du?

**Svarsförslag:** **EKG**

c) Vilken radiologisk undersökning är rimligt att genomföra?

**Svarsförslag:** **Lungröntgen**

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

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
B-Hb	<b>101</b>	g/L	134-170
B-MCV	<b>116</b>	fL	82-98
B-TPK	61	$\times 10^9 /L$	140-350

B-LPK	8,8	$\times 10^9 / L$	3,5-8,8
-------	-----	-------------------	---------

**Fråga 23 (2p)** Utifrån det du nu vet om Max, hur skulle du tolka provsvaren i Tabell 1? Vad finns det för andra orsaker till denna blodbild?

**Svarsförslag:** Max konsumerar 4-5 glas vin per dag motsvarande ca 330-420 g alkohol per veckan. 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 erytropoes och makrocytär anemi. Trombocytopenin kan teoretiskt vara sekundär till hematologisk sjukdom men i och med det du nu vet om Max kan man även överväga splenomegali och sekundär trombocytopeni som orsak.

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

**Fråga 24 (1p)** Hur tolkar du Max avvikande värden från tabell 2?

**Svarsförslag:** Utifrån symptomen (eller avsaknad av symptom) ter sig detta som en akut/subakut leversvikt alternativt levercirros. Kirurgisk komplikation som kolangit (avsaknad av feber, buksmärta) samt kolecystit ter sig mindre sannolikt.

Efter diskussion med en 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 ett prov som du beställt tidigare:

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
--------	----------	-------	-------------------

S-Ferritin	836	µg/L	20-250
------------	-----	------	--------

**Fråga 26 (5p)** Levercirros är slutstadiet i en rad sjukdomar, nämn fyra. Vilken orsak tror du ligger bakom Max leversjukdom? Resonera utifrån Max anamnes och laboratorievärden.

**Svarsförslag:** En vanlig orsak till kronisk leversjukdom och cirros är icke alkoholorsakad fettleversjukdom och 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 samt i samband med **järninlagringssjukdomen Hemokromatos**. Ytterligare anamnestiska uppgifter avseende tidigare **blodtransfusion**, intravenöst missbruk, sticksador inom vård eller liknande yrke samt anamnestiska uppgifter 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**.

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**.

**Fråga 27 (4p)** Du frågar dig hur leverns normala **mikroskopiska anatomi ser ut**. Rita gärna! Använd baksidan vid behov.

**Svarsförslag:** Saknas

**Fråga 28 (2p)** Nämn ytterligare en komplikation orsakad av den portala hypertensionen som är viktigt att utesluta? Hur utreder man förekomst av denna komplikation?

**Svarsförslag:** Esofagusvaricer. Utredds genom gastroskopiundersökning.

**Fråga 29 (1p)** Med vilken typ av läkemedel kan man minska risken för att varicerna ska rupturera och blöda?

**Svarsförslag:** 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 Propanolol, en icke selektiv beta-blockerare.

**Fråga 30 (4p)** Vilka vener använder sig kroppen av för att leda venöst blod från portavenen till hjärtat vid portal hypertension?

**Svarsförslag:** Esofagusvaricer är uttryck för den portokavala anastomosen som blodet söker sig till hjärtat vid portal hypertension. Cirkulationen går från portavenen via

ventrikelvenerna och esofagusvenerna till vena azygos som tömmer sig i vena cava superior.

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.”

**Fråga 31 (2p)** Vilka kompletterande prover tar du mot bakgrund av ovannämnd anamnestic information?

**Svarsförslag:** Anti-HCV påvisades. En komplettering med hepatit-C-virus-RNA bekräftade aktuell infektion med hepatit C. Hepatit-C-virus-RNA uppmättes vara 723000 IU/ml och Max har således en aktiv hepatit C-infektion. HBsAg var ej påvisbart, någon kronisk hepatit B föreligger således 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 transsudat. 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 kreatinivärden och Max utvecklade en hyperkalemi som omöjliggjorde fortsatt farmakologisk behandling av ascites och pleuravätska. Han ansågs vara lämplig patient för en transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS). Sedan denna intervention mår Max väl och har ingen pleuravätska.

## Ordinarie VT15

Fall 1 (29 p) – Muhammed, 42 år

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 dyspné, cyanos eller perifera ödem. Ingen ikterus.

Lymfkörtlar: Mun och Svalg: Hjärta: Blodtryck: Lungor: Buk PR

Saturation 97 % på luft. Temp 37,2. Palperas u.a. på halsen, infra- och supraklavikulärt. Retningsfritt. Regelbunden rytm, 80/min, inga blåsljud. 120/70 liggande höger arm. Normalt andningsljud, inga biljud. Mjuk, ömmar i epigastriet, fö. oöm, inga resistenser. Svartfärgad avföring, inga resistenser.

### Fråga 1 (1p)

Vilken är den troligaste förklaringen till att avföringen är svartfärgad utifrån anamnesen?

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

### Fråga 2 (1p)

Hur indelar man en gastrointestinal blödning?

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

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

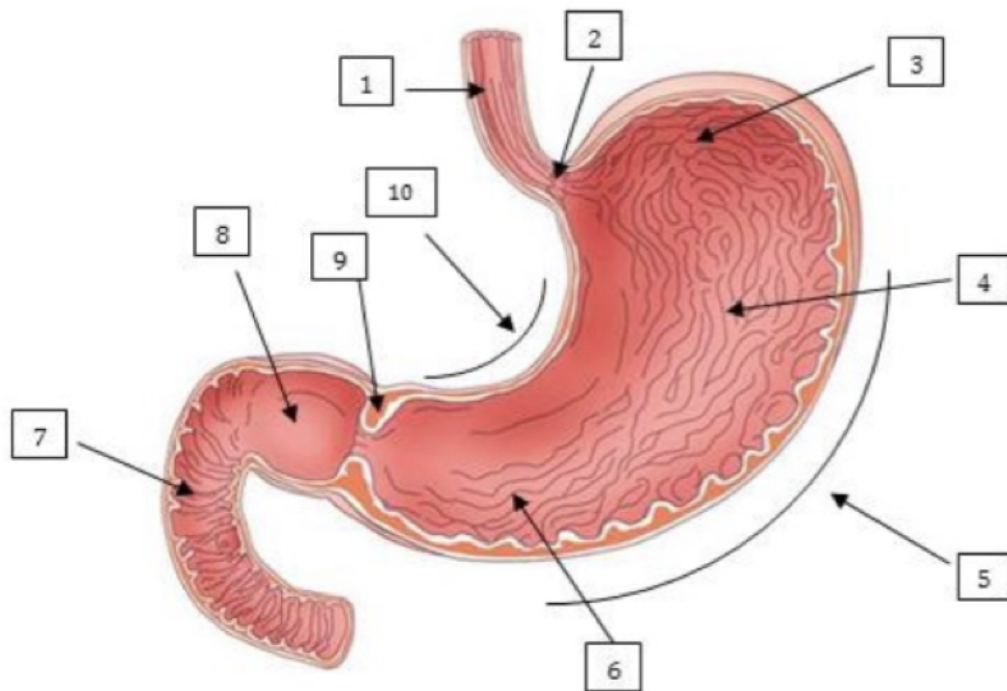
### Fråga 3 (1p)

Vad är det för olika tillstånd som man menar när man använder begreppet "magsår" i medicinsk terminologi?

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

### Fråga 4 (5p)

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



**Svar:**

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

**Fråga 5 (2p)**

Ange de två huvudsakliga orsakerna till uppkomst av magsår!

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

Du kontrollerar blodprover som bland annat visar Hb 88 (ref 134-160 g/L). Han är cirkulatoriskt opåverkad. Du lägger in honom på vårdavdelning för observation i väntan på gastroskopi och ger protonpumpshämmare.

**Fråga 6 (1p)**

Beskriv protonpumpshämmarnas verkningsmekanism.

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

Dagen därpå genomgår Mohammed gastroskopi, där man påvisar ett fibrinbelagt cm- stort ulcus prepyloralt av benign karaktär. Man såg pigment efter blödning, men inget koagel eller synlig kärlpipa.



**Figur 1. Ventrikelulcus i antrum vid gastroskopi.**

#### Fråga 7 (4p)

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

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

#### Fråga 8 (3p)

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

**Svarsförslag:** Patohistologiskt ses vid benignt 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.

#### Fråga 9 (2p)

Beskriv hur man kan diagnostisera *H. pylori*-infektion med hjälp av ett ureas snabbtest (CLO-test)?

**Svarsförslag:** 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 ner urean och det bildas ammoniak som ger ett basiskt pH och pH-indikatorn rödfärgar mediet.

I Mohammeds fall utföll ureas snabbtest för *H. pylori* positivt. Du bedömer att magsåret orsakats av en kombination av NSAID-intag och *H. pylori*-infektion.

### Fråga 10 (3p)

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

**Svarsförslag:** *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 att den kan förflytta sig till mindre sur miljö. Den är helixformad för att penetrera mucus ner till slemhinnan. De kan fästa sig vid 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.

### Fråga 11 (3p)

*H. pylori* koloniserar ventrikelslemhinna. Hur förklarar man att de kan ge upphov till duodenalsår?

**Svarsförslag:** 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.

### Fråga 12 (3p)

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?

**Svarsförslag:** 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.

Blodvärdet låg stabilt under vårdtiden och Mohammed mådde snabbt bättre efter insatt behandling. Mohammed skrevs ut från sjukhuset med eradikeringskur mot *H. pylori* under en vecka (omeprazol 20 mg 1x2 i kombination med metronidazol 500 mg 1x2 och klaritromycin 250 mg 1x2) och därefter 3 veckors behandling med omeprazol 20 mg 1x1.

Vid gastroskopikontroll efter 8 veckor var såret läkt och *H. pylori* ureas snabbtest (CLO-test) var negativt. Blodvärdet hade stigit till 148 och Ferritin var 68.

## Ordinarie HT 16

Fall 1 – Thomas, 25 år



Thomas, 25 år, remitteras från Vårdcentralen till sjukhusets internmedicinska klinik där du ska ha en levermottagning med stöd av en handledare. Remissen lyder: "25 årig man som i samband med en hälsokontroll konstaterades ha förhöjt bilirubin. Kompletterande utredning har inte kunnat påvisa orsaken. Var god se laboratorielista. Ultraljud lever är utan anmärkning. Patienten är asymtomatisk. Tacksam ställningstagande till vidare utredning."

Se bifogad laboratorielista (bilaga 1). Du känner dig nu beredd att värdera det avvikande bilirubinvärdet och överväger vilka kliniska fynd som du kan förvänta.

## Laboratorielista

Listan får ligga framme under hela skrivningstiden

Analys	Resultat	Referens	Enhet
Hemoglobin	133	134-170	g/L
Trombocyter	280	140-350	$\times 10^9/L$
PK-INR	0,9	0,8-1,2	
Järn	9	9-34	mikromol/L
Transferrinmättnad	0.16	0,15-0,60	
Ferritin	44	34-275	mikrog/L
Albumin	42	36-44	g/L
Bilirubin	45	<26	mikromol/L
Bilirubin, konj	10	<4	mikromol/L
ALP	1,1	0,6-1,8	mikrokat/L
ASAT	0,42	<0,61	mikrokat/L
ALAT	0,52	<1,2	mikrokat/L
GT	1.0	<2	mikrokat/L
Ceruloplasmin	0,16	0,15-0,30	g/L
PEth	<0,05	<0,30	mikromol/L
ANA/AMA/SMA/LKM	Negativ	Negativ	
Hepatit B/C	Negativ	Negativ	
HFE-analys	Negativ	Negativ	

### Fråga 4a (1p)

Förväntar du dig att patientens förhöjda bilirubin avspeglas i status när du undersöker honom? Motivera.

### Fråga 4b (2p)

Man brukar klassificera hyperbilirubinemi i två typer. Vilken typ bedömer du att patienten har? Motivera.

**Svarsförslag:** Ikterus börjar man notera vid bilirubinvärden >40-50 mikromol/L och då primärt i ögonvitorna. Således kan man möjligen notera detta även hos denna patient. Vid nivåer >80 mikromol/L noteras oftast även gulnad i hyn. Patienten har okonjugerad hyperbilirubinemi då konjugerat bilirubin är < 30% av totalt bilirubin (i detta fall  $10/45 = 22\%$ ).

### Fråga 5a (1p)

Vilka två orsaker är de dominerande till okonjugerad hyperbilirubinemi?

### Fråga 5b (1p)

Vilken är den troliga orsaken bakom patientens hyperbilirubinemi? Motivera.

**Svarsförslag:** De två vanligaste orsakerna till okonjugerad hyperbilirubinemi är hemolys och Gilberts syndrom.

### Fråga 6 - (2p)

Hur vill du utesluta hemolys som orsak till okonjugerad hyperbilirubinemi?

**Svarsförslag:** Hemolytisk anemi utesluts, utöver anamnes avseende hereditet samt läkemedelsgenomgång, även genom blodprover där hemoglobin, LD, retikulocyter och haptoglobin kan vara av värde som ett första steg i diagnostiken.

I detta fall analyserades haptoglobin i plasma som var inom referensområdet.

### Fråga 7 - (2p)

Förklara varför nivåerna av haptoglobin i plasma sjunker vid hemolys?

**Svarsförslag:** Haptoglobin är ett glykoprotein som syntetiseras i levern och bildar komplex med fritt hemoglobin. När hemoglobin frisätts till plasma sker en närmast momentan, irreversibel komplexbildning till haptoglobin där varje haptoglobinmolekyl binder två hemoglobinmolekyler. Vid analys av haptoglobin i blodet, mäts fritt (=obundet) haptoglobin, vilken vid hemolys sjunker kraftigt.

Då haptoglobin i plasma är inom referensområdet misstänker du inte att patienten har hemolys utan istället misstänker du Gilberts syndrom.

### Fråga 8a (4p)

Redogör för omsättningen av bilirubin från hur det bildas till dess att det återfinns i gallan.

### Fråga 8b (2p)

Förklara de bakomliggande cellulära mekanismerna till varför individer med Gilberts syndrom har förhöjt P-Bilirubin.

**Svarsförslag:** Hem-delen av hemoglobin och andra heminnehållande protein (myoglobin, cytochromer, katalaser och peroxidas) metaboliseras genom hemoxygenas (som främst förekommer i mjältens makrofager och leverns Kupfferceller) till biliverdin och sedermera (genom biliverdinreduktas) till bilirubin. Bilirubin binder sedan till albumin och transporteras till Disses spalt där bilirubin dissocierar från albumin och transporteras in i hepatocyterna genom faciliterad diffusion. Konjugering av bilirubin till glukuronsyra i endoplasmatiska nätverket katalyseras av uridin- difosfatglukoronat glukoronyltransferas1A1 (UGT1A1), varvid i huvudsak bilirubindiglukoronid bildas. Konjugaten transporteras sedan till gallkalanikuli (genom MRP2) för att utsöndras i tarmen.

Gilberts syndrom är ett syndrom med mild, intermittent okonjugerad hyperbilirubinemi där molekylärbiologiska undersökningar har visat på flera olika medfödda mutationer i genen för UGT1A1. Detta anses orsaka en minskning av transkriptionen så att cirka 30 % av

ursprungsaktiviteten återstår hos homozygoter. Resultatet blir en nedsatt konjugering och en ökad mängd okonjugerat bilirubin i blodet.

Ca 5-10 % av individer i befolkningen har Gilberts syndrom. Tillståndet ger inga symtom och har sällan klinisk betydelse. Gilberts syndrom kräver ingen behandling eller uppföljning.

## Ordinarie HT 16

Fall 2 – Mats, 58 år

Du känner dig nu varm i kläderna och ser fram emot nästa patient, Mats, som kommer på en remiss från kardiologen. "Bästa kollega! 58 årig man med ett Ferritin på 1022 mikrog/L (ref 30-350 mikrog/L)! Tacksam för vidare utredning. Hemokromatos?"

### Fråga 9 - (2,5p)

Vad är ferritin och vilken fysiologisk funktion har det?

**Svarsförslag:** Ferritin, dvs apoferritin innehållande järn, är ett intracellulärt protein och utgör kroppens normala deponeringsform för järn. Vid låga järnnivåer hämmar de järnreglerande proteinen IRP-1 och IRP-2 syntesen av ferritin. Apoferritin finns normalt i låg koncentration i alla celler och ökar parallellt med ökad järnkonzentration intracellulärt. Vid ökad intracellulärt järnkonzentration eller normala järnnivåer binds järn till IRP-1 och IRP-2 vilka således inte kan hämma ferritinsyntesen och ej heller uppreglera transferrinreceptorer och DMT-1. Apoferritin kan lagra upp drygt 4000 järnatomer, Leverferritin (ferritin i hepatocyter och makrofager) är järnrikt (ca 20%) medan plasmaferritin är järnfattigt (<5%) såväl vid järnöverskott som vid järnbrist. I ferritinet finns järnet i kolloidal ferriform tillsammans med fosfat och joniseringsgraden är därmed mycket låg. I denna form är järnet svårtillgängligt för organismen. Genom reduktion till ferroform frigörs järnet och återgår till den metaboliska järnpoolen.

Mats, 58 år, kommer på remiss från kardiologiska kliniken pga förhöjt ferritin på 1022 mikrog/L (ref 30-350 mikrog/L). Du misstänker att orsaken till det förhöjda ferritinvärdet är relaterat till en underliggande leversjukdom. Du diskuterar remissen med din handledare som rekommenderar dig att träffa patienten först utan att titta på de, på förhand, redan lämnade blodproven. Hon uppmanar dig att tänka brett vid anamnestagning. Mats har typ 2 diabetes sedan 15 år som initialt behandlades med perorala läkemedel men sedan 5 år behandlas han med insulinet Isuman® Comb 25 (50E till frukos och 25E till middag). Han behandlas även med Enalapril och Felodipin för blodtrycket samt har nyligen blivit insatt på Atorvastatin pga hyperkolesterolemi. Han dricker ca 1 glas vin per dag och till helgen ett litet glas whiskey på lördagen. Vikten har varit stabil sedan 30 års ålder, dock ökade han en aning i vikt efter insättande av insulin. Ingen i släkten har någon leversjukdom eller autoimmun sjukdom och han har aldrig erhållit någon blodtransfusion så vitt han vet. Han appendektomerades i 12 års ålder. Förutom läkemedlen som distriktsläkaren satt in tar han inga receptfria läkemedel och ej heller några naturläkemedel. Han har aldrig nyttjat droger, varken intravenöst eller på annat sätt.

Du väljer att genomföra en kohortstudie och skickar ut en enkät till 1000 individer med frågor bl a om alkoholvanor sedan fyllda 18 år (retrospektivt) och om de vid något tillfälle fått diagnosen alkoholrelaterad leversjukdom (engl. Alcoholic liver disease). Du delar in individerna i 4 grupper beroende på rapporterad alkoholkonsumtion samt på förekomst/ej förekomst av leverskada i varje konsumtionsgrupp. Resultaten visar på ett ökande dosrespons samband med en kumulativ incidensratkvot på 4.3 i gruppen med den högsta alkoholkonsumtionen. För att säkerställa orsakssambandet genom att identifiera

effektmodifierare (interaktionsfaktorer) och minimera effekten av störfaktorer (confounders) finns i enkäten även frågor om kön, ålder, BMI, diabetesdiagnos, ärftlighet, ferritinvärde, droger, läkemedel etc. Era publicerade resultat sammanställs senare tillsammans med resultat från andras studier i en metaanalys. Detta ligger till grund för det gränsvärde som Socialstyrelsen anger som risknivå för alkolintag.

### Fråga 12 - (1p)

Hur många gram alkohol konsumerar Mats i veckan? Räknas det som **riskbruk**? Motivera.

**Svarsförslag:** Mats dricker 7 glas vin per vecka där ett glas vin räknas som ett standardglas alltså motsvarande 12 g. Han dricker även ett standardglas whiskey. Således dricker Mats **ca 100 g per vecka vilket är långt ifrån gränsen för riskbruk som Socialstyrelsen anger till 168 g per vecka.**

(Någon fråga häremellan)

### Fråga 15 – (4p)

Du tittar nu på proverna som Mats lämnat på sin vårdcentral för ca 1 vecka sedan. Vilken leversjukdom misstänker du att Mats har. Motivera.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
Hemoglobin	149	134-170	g/L
Trombocyter	150	140-350	x10 <sup>9</sup> /L
PK-INR	1,3*	0,8-1,2	
Järn	21	9-34	mikromol/L
Transferrinmättnad	0,34	0,15-0,60	
Ferritin	1058*	34-275	mikrog/L
Albumin	35*	36-44	g/L
Billirubin	25	<26	mikromol/L
ALP	1,1	0,6-1,8	mikrokat/L
ASAT	2,5*	<0,61	mikrokat/L
ALAT	1,4*	<1,2	mikrokat/L
GT	1,8	<2	mikrokat/L
Antitrypsin	1,3	0,86-1,7	g/L
IgG	7,4	6,7-15	g/L
IgA	2,4	0,88-4,5	g/L
IgM	0,79	0,27-2,1	g/L
Ceruloplasmin	0,16	0,15-0,30	g/L
PEth	<0,05	<0,30	mikromol/L
ANA/AMA/SMA/LKM	Negativ	Negativ	
Hepatit B/C	Negativ	Negativ	
HFE-analys	Negativ	Negativ	

**Svarsförslag:** I och med att Mats varken har förhöjt ALP/GT kan man i det närmaste utesluta **kolestatiske leversjukdomar som orsak**, så som primär biliär cirros (där IgM tenderar vara högt och AMA positivt) samt primär skleroserande kolangit. **Kopparinlagring** pga. Wilsons sjukdom är mindre sannolik då **ceruloplasmin är normalt**. Hemokromatos med normal transferrinmättnad och negativ HFE-analys är ovanligt. Hepatit B eller C är uteslutet **då serologin var negativ**. **Autoimmun hepatit med negativ SMA** och lågt IgG är osannolikt.

Alkoholorsakad leversjukdom med normalt fosfatidylethanol (Peth <0,05) är mindre sannolik. Således misstänker du att Mats har icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (NAFLD).

Du väljer att göra en leverbiopsi och det visar sig att Mats har NAFLD med cirros.

Då du vet att det finns en överhängande risk för esofagusvaricer vid levercirros beställer du en gastroskopi på Mats. Denna görs samma dag och i journalen kan du utläsa bedömningen: "Man noterar under gastroskopin en medelstor esofagusvarix. I övrigt inga förändringar i övre gastrointestinalkanalen."

### Fråga 16 - (5p)

Förklara varför portal hypertension och kollateraler, t.ex. esofagusvaricer, utvecklas vid levercirros? Motivera.

**Svarsförslag:** Vid levercirros kan portal hypertension utvecklas. Anledningen härtill är att resistensen genom leverkärlsbädden är ökad dels pga. deposition av extracellulär matrix men framförallt pga. vasokonstriktion till följd av minskad intrahepatisk produktion av NO samt ökad intrahepatisk produktion av bl a endotelin-1. Utöver detta ses vid portal hypertension en hyperdynamisk cirkulation i splanknikuskärnen sekundärt till flera faktorer – karakteriserad företrädesvis av vasodilatation. Bland annat ökar endotelial uttänjning och shear stress med ökad insöndring av VEGF vilket leder till eNOS-aktivering och ökad produktion av NO. Unikt för cirros är dock även bakteriell translokation med ökade endotoxiner och därmed uppreglerad insöndring av TNF-alfa. TNF-alfa ökar eNOS och därmed fås en ökad produktion av NO. Som effekt får man splanknisk och perifer vasodilatation vilket leder till minskad central blodvolym. Nettoeffekten blir då aktivering av RAAS och sympatikus. Detta ökar vatten och natriumretentionen och återställer plasmavolymen samt det venösa återflödet till hjärtat. Det ökade systemiska och splankniska hyperdynamiska tillståndet leder till ytterligare shear stress och uppreglering av eNOS med sekundär perifer och splanknisk vasodilatation, och en ond cirkel skapas.

Eftersom en större andel av blodvolymen tillförs den portala cirkulationen och denna mängd blod har svårare att "ta sig igenom levern" föreligger förutsättningar för passage via portokavala anastomoser/kollateraler vilka omringgar levern. Viktigast ur ett kliniskt perspektiv är det venösa plexat i övergången mellan esofagus och ventrikel, vilken dräneras av vena azygos. Det är i detta plexa esofagogastriska varicer uppstår och sedermera riskerar att rupturera.

### Fråga 17 - (1p)

Vilken typ av läkemedel vill du sätta in? Motivera.

**Svarsförslag:** Du väljer att sätta in en oselektiv betablockerare (Propranolol) för att minska risken för blödning från varixen.

# Dag 5: Endokrina system (binjure, tyroidea, PTH, hypofys)

## Tentakompendium (molekylen)

Dag 5: alla frågor

Dag 6: alla frågor

## Kompendium inkl fof

Basgrupp 10: Alla frågor

Basgrupp 11: Alla frågor

Basgrupp 12: Q14

Basgrupp 13: Alla frågor

## Ordinarie HT 15

Fall 2 (33 p) – Anna, 69 år

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 förstörad men inga förändringar ses i denna kvarvarande njure. Anna är angelägen om att få veta svaret på undersökningarna.

Fråga 16 ( 2p)

Vad misstänker du att hon har utvecklat, baserat på röntgenfyndet? Motivera ditt svar

Svarsförslag:

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

Fråga 17 ( 1p)

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

**STRUKEN** PGA OKLAR FORMULERING

Fråga 18 (3p)

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

### 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	$\mu$ mol/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

#### Svarsförslag:

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

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 mm Hg i liggande och efter 2 min i stående sjunker det till 80/60 mm Hg.

#### Fråga 19 (3p)

Förklara Annas låga blodtryck utifrån röntgenfyndet med misstänkta binjuremetastaser, labprovsvär och status.

#### Svarsförslag:

Metastaserna kan ha förstört den endogena bildningen av binjurehormoner. I binjuremärgen bildas katekolaminer (adrenalin, noradrenalin) och i binjurebarken aldosteron, kortisol och androgener. Kortisol är livsnödvändig 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.

Metastaserna kan ha förstört den endogena bildningen av binjurehormoner, såsom kortisol och aldosteron, som kan leda till hyponatremi och hypotoni. Anna är trött, har viktne­dgång och lågt blodtryck. Proverna talar för primär binjurebarksvikt.

#### Fråga 20 (2p)

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

#### Svarsförslag:

Vid sekundär kortisolbrist på grund av ACTH brist är Renin-Angiotensin

-  
Aldosteron-systemet (RAAS) intakt varför risken för allvariga vätskebalansrubbingar är mindre och enbart hydrokortison behöver tillföras. Vid primär binjurebarksvikt på grund av binjureskada medför även avsaknad av aldosteronproduktion att natrium utsöndras via njurarna och kalium retineras

### Fråga 21 (2p)

Med hjälp av dina fysiologiska **binjureknskaper**, föreslå lämplig ersättningsbehandling till Anna. korna känt sig **yr** och mår ofta illa. Du kontrollerar blodtryck som är 100/70 mm Hg i liggande och efter 2 min i stående sjunker det till 80/60 mm Hg.

### Svarsförslag:

I regel måste man kompensera genom att ge läkemedel med stark mineralokortikoid effekt som fludrokortison (Florinef®) eller tillföra extra natriumklorid. Den mineralokortikoida effekten, som även kortisol har om det 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 hydrokortison-tabletter och mineralokortikoid (fludrokortison) och mår mycket bättre.

Vid primär binjurebarksvikt på grund av binjureskada medför även avsaknad av **aldosteronproduktion** att natrium utsöndras via njurarna och kalium retineras. I regel måste man kompensera genom att ge läkemedel med stark **mineralokortikoid** effekt som fludrokortison (Florinef®) eller tillföra extra **natriumklorid**. Den mineralokortikoida effekten, som även **kortisol har**, är att öka resorption av natrium och minska resorption av kalium i njurarna. Anna sätts in på **hydrokortison-tabletter** och mineralokortikoid (fludrokortison) och mår mycket bättre. Eftersom du alltid fascinerats av kroppens homeostas så förlorar du dig tillfälligtvis i vilka mekanismer som upprätthåller kroppens salt- och vattenbalans.

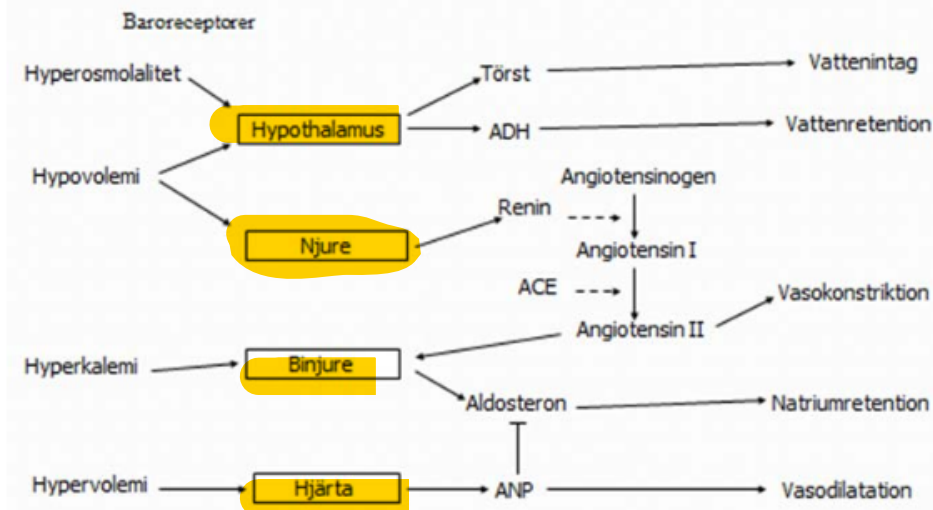
### Fråga 22 (4p)

Beskriv detaljerat kroppens reglering för att upprätthålla en normal **vatten-** och **natriumnivå**. Rita en skiss.

### Svarsförslag:



# Vatten- och saltbalans



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

Fråga 23 (2p)

Det finns en typ av primär binjuretumör som behöver uteslutas innan man biopserar. Vilken typ av binjuretumör är det och varför?

Svarsförslag:

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

Fråga 24 (3p)

Diskutera nyttan och risker med **cytologi/biopsiundersökning** innan operation.

Hon genomgick **biopsi** där det bekräftades att **binjuretumörerna** var **metastaser** från hennes tidigare njurtumör. Därför genomfördes en bilateral adrenalectomi 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.

Svarsförslag:

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 expektans 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.

### Fråga 25 (2p)

Förklara mekanismerna bakom "solbrännan" och vilken potentiell risk detta kan ha.

#### Svarsförslag:

Nivåerna av hormonet ACTH ökar när binjurarna inte fungerar normalt. ACTH och  $\alpha$ -MSF (melanocyststimulerande 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".

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.

### Fråga 26 (3p)

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

#### Svarsförslag:

Målinriktade läkemedel

De senaste åren har flera så kallade målinriktade 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 tyrosinkinaser 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 på grund av olika sorters genetiska förändringar i vHL (von Hippel Lindau) genen som har en reglerande funktion.

mTOR

-hämmare

inhibition

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

en av de viktigaste funktionerna 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-

recepto

Rn.

Anna startade behandling 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).

Fråga 27 (3p)

Ange trolig orsak till Annas hypercalcemi och låga parathormon-värde liksom med vilka tänkbara mekanismer kalcium stiger.

### Svarsförslag:

Sannolikt har hennes njurcancer gett upphov till skelettmastaser som kan ge destruktions genom lokal frisättning av cytokiner och/eller stimulera osteoclaster till skelett nedbrytning, via utsöndring av PTHrP (parathormon-relaterad peptid)

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. Underbilturen dit så funderar du på vad du tycker är viktigt med dagens besök.

Fråga 28 (3p) - hör inte riktigt hit, men gör bättre till fallet...

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.

### Svarsförslag:

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. Viktigt 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 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 patient 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.  
SLUT PÅ FALLET

## Omtenta VT2017

Fall B (44p)- Jessica 25 år

Jessika, 25 år, sökte sin vårdcentral för 2 veckor sedan eftersom hon kände **obehag i buken** "som kommer och går" sedan några veckor tillbaka. Hon hade regelbunden avföring, mårde inte illa och hade inte kräkts. Den kliniska undersökningen kunde inte visa något fel. Hon hade ingen **feber**. Dock var hennes **blodtryck 165/90** mmHg [referensvärden: systolisk <130, diastolisk <85]. Pulsen var normal på 72 slag/min. Blodstatus och CRP var normala. När man tog en mer noggrann anamnes kommer det även fram att hon sedan ett antal år tillbaka lidit av **återkommande huvudvärk**. Vid något tillfälle hade man röntgat hennes huvud utan att hitta något avvikande.

Nu söker Jessica igen. Hennes obehag i buken är kvar. När man tar hennes blodtryck är det först **175/95**. En kvart senare har det dock gått ner till 145/85 utan någon typ av läkemedelsbehandling.

Pga. av Jessikas persisterande buksbesvär skickades remiss för datortomografi buk. Det ingav misstanke om binjuretumör vänster.

### Fråga B:1

Med hänsyn till Jessikas **hypertoni**, vilka hormoner som produceras i binjuren borde tas för att kontrollera om **binjuretumören** är hormonaktiv (**hormonproducerande**)? (2p)

### Svarsförslag

*Du kontrollerar kortisol, aldosteron, (metoxi)adrenalin och (metoxi)noradrenalin.*

*Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ; T4 Målpyramid Endokrin - reproduktion - livscykeln - neoplas*

För att kunna göra en mer omfattande bedömning angående binjurens hormonproduktion räcker det dock inte med enbart binjurens hormoner. Även hormoner som produceras i andra organ behöver kollas.

### Fråga B:2

Ange vilka andra hormoner det gäller, var de bildas och motivera varför även dessa prover behöver tas. (4p)

### Svarsförslag

**ACTH** (hypofys) och **renin** (njure) tas pga. kopplingen mellan kortisol och ACTH respektive aldosteron och renin.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ; T4 Målpyramid Endokrin - reproduktion - livscykeln - neoplas

Även ACTH (hypofys) och renin (njure) togs pga. kopplingen mellan kortisol och ACTH respektive aldosteron och renin. Du får svaren nedan:

prov	referensvärden	Jessikas värden
S-Kortisol	200-700 nmol/L (kl. 7-9)	430
P-ACTH	<11 pmol/L	7
P-Renin	5-33 mIE/L	24
S-Aldosteron	< 440 pmol/L	280
P-Metoxiadrenalin <sup>1</sup>	<0.6 nmol/L	0.4
P-Metoxinoradrenalin <sup>1</sup>	<0.3 nmol/L	2.1*

<sup>1</sup>Metoxiadrenalin och metoxinoradrenalin är nedbrytningsprodukter av adrenalin respektive noradrenalin

### Fråga B:3

Vad kallas Jessicas binjuretumör som kan leda till den påvisade hormonöverproduktionen? (0,5p)

### Svarsförslag

Det förhöjda metoxinoradrenalinvärdet talar för att Jessika har ett noradrenalinproducerande feokromocytom.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ; Mål T1B C11: Endokrina organs uppbyggnad och huvudsakliga funktion.

### Fråga B:4

I vilken del av binjuren uppstår denna typ av tumör vanligtvis? (1p)

### Svarsförslag

Feokromocytom utgår från binjuremärgen.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ; Mål T1B C11: Endokrina organs uppbyggnad och huvudsakliga funktion.

### Fråga B:5

Hur kan Jessicas **hypertoni** och **huvudvärk** förklaras av hennes tumör? Beskriv patofysiologin (2p)

### Svarsförslag

Hypertoni och som följd huvudvärk kan bäst förklaras med **vasokonstriktion** (noradrenalin) som sker via kärlens alpha 1-receptorer.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

### Fråga B:6

Vilka andra kliniska symtom utöver hypertoni och huvudvärk skulle kunna förekomma hos Jessica till följd av ett misstänkt feokromocytom (tänk på feokromocytom som producerar både adrenalin och noradrenalin)? (2p)

### Svarsförslag

Hjärtklappning (palpitation) och svettning (perspiration) är vanliga symtom utöver hypertoni och huvudvärk vid feokromocytom som producerar både adrenalin och noradrenalin.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

### Fråga B:7

Beskriv patofysiologin bakom hur dessa symtom (hjärtklappning, svettning) uppstår. (2p)

### Svarsförslag

Hjärtklappning förmedlas via hjärtats beta 1-receptorer (adrenalin har större effekt än noradrenalin). Ökad svettproduktion förmedlas via alpha 1-receptorer i hudens svettkörtlar (båda via adrenalin och noradrenalin).

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

### Fråga B:8

Varför behöver man inte permanent uppvisa dessa fynd/symtom när man har feokromocytom som producerar både adrenalin och noradrenalin? (2p)

### Svarsförslag

Symtomen kommer ofta attackvis eftersom tumören (feokromocytom) utsöndrar katecholaminer oregelbundet. Dessutom har katecholaminer en mycket kort halveringstid (<3 minuter) dvs symtomen brukar inte kvarstå länge.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ; Mål T3 C11: Mekanismer för homeostas.

Efter att du stämt av din nyanskaffade kunskap med en erfaren kollega bestämdes att Jessica skall förbehandlas med alpha-receptor-blockare för att minska risken att utveckla intraoperativ hypertensiv kris. Därefter genomförs en operation. 2 veckor efter operation kommer svar från patologen. Det visar sig att Jessikas "binjuretumör" var ett "extraadrenalt" feokromocytom (paragangliom) med låg malignitetspotential dvs. sannolikt har hon en godartad tumör.

Patienter med en sådan tumör brukar vara äldre än Jessica. Det antogs därför att Jessica har en ärftlig sjukdom. Hon genomgick genetisk undersökning och man hittade en mutation i gen som heter SDHD. Såna patienter kan utveckla feokromocytom men även paragangliom ("extraadrenalt" feokromocytom). I vissa fall är man då tvungen att operera bort båda binjuror. Medan katecholaminer inte behöver ersättas efter borttagning av båda binjuror behöver man ersätta funktionen av glukokortikoider varav kortisol är den viktigaste i

människor. Man behöver även ersätta funktionen av mineralkortikoider. Den viktigaste mineralkortikoiden i människan är aldosteron.

### Fråga B:15

Om man skulle behöva ta bort båda binjurar, hur skulle bristen på aldosteron påverka Jessicas nivåer av **natrium** och **kalium**? Vilket organ är målet i detta sammanhang? (3p)

### Svarsförslag

Aldosteron leder till ökad **natriumkoncentration** (ökad reabsorption av natrium i njuren) och minskad kaliumkoncentration (ökad utsöndring av kalium i njuren) i blodet. Brist på aldosteron leder alltså till hyponatriemi och hyperkaliemi.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

Mutationer i *SDHD* genen kan även vara associerade med **papillär** sköldkörtelcancer.

### Fråga B:16

Vid den första initiala undersökningen palperades ingen knöl i sköldkörteln. Vilken "radiologisk" undersökning skulle du beställa för att kunna undersöka sköldkörtelns morfologi på ett bättre sätt? (0,5p)

### Svarsförslag

*Du beställer en ultraljudsundersökning.*

*Mål T4 C18 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyreoida, paratyreoida, binjurar, reproduktionsorgan samt pankreas (både exokrin och endokrin).*

Ultraljud visade sedan en 1,5 cm stor **regelbunden** och **välavgränsad** knöl i vänstra **tyreoidealoben**. Inga patologiskt förstorade lymfkörtlar påvisades. Du kontrollerar sköldkörtelhormonerna TSH och fT4/fT3.

### Fråga B:17

Hur förväntar du dig att dessa prover utfaller om sköldkörtelknölen skulle vara cancer? (1p)

### Svarsförslag

*Sköldkörtelhormonerna TSH och fT4/fT3 är vanligtvis normala dvs det är ovanligt med båda över- eller underfunktion vid sköldkörtelcancer. Jessika prover är som förväntat normala.*

*Mål T4 C18 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyreoida, paratyreoida, binjurar, reproduktionsorgan samt pankreas (både exokrin och endokrin).*

### Fråga B:18

Hur skulle du gå vidare för att utreda sköldkörtelknölen? (1p)

### Svarsförslag

Du beställer en ultraljudsvägledd punktion.

Mål T4 C18 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyreoida, paratyreoida, binjurar, reproduktionsorgan samt pankreas (både exokrin och endokrin).

Du beställer en ultraljudsvägledd punktion.

Efter några dagar fick du svaret "Bethesda IV" dvs att malignitet inte kan uteslutas varför en operation rekommenderas då hela vänster sköldkörtellob tas bort (hemityreoidectomi).

Några veckor senare kommer återigen svar från patologen. Knölen var inte elakartad utan ett follikulärt adenom (godartad sköldskörteltumör).

### Fråga B:19

Med hänsyn till att halva sköldkörteln är borttagen, vilka blodprover borde du nu kolla? (1p)

### Svarsförslag

Du kollar TSH och fT4.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

TSH ligger på 6.2 (norm 0.4-4.0 mU/L), fT4 på 9 (norm 10-23 pmol/l).

### Fråga B:20

Vad talar provresultatet för? Förklara mekanismen. (2p)

### Svarsförslag

Proverna talar för att Jessikas kvarvarande sköldkörtellob på höger sida producerar för lite sköldkörtelhormon. Eftersom fT4 ligger lågt försöker hennes hypofys stimulera tyreoidan (högt TSH) för att producera mer hormoner.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

En person som lider av detta tillstånd (för lite sköldkörtelhormon i kroppen) kan utveckla olika symtom.

### Fråga B:21

Vilka symtom kan utvecklas vid sköldkörtelunderfunktion? (2p)

### Svarsförslag

Typiska symtom är t ex viktökning, trötthet, frusenhet, låg puls (bradykardi) och förstoppning.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

### Fråga B:22

Varför brukar det ta ett tag innan man utvecklar dessa symtom? (2p)



### Svarsförslag

T4 vandlas om till T3 som är det mest aktiva hormonet. Eftersom kroppen har stora reserver av T4 (halveringstiden för T4 är ungefär en vecka) brukar det ta några veckor innan man känner några symtom även om hela sköldkörteln är borttagen.

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

Jessika fick 50 mikrogram levaxin. Fem veckor senare kontrollerades hennes prover igen. De hade normaliserats. Pga. den identifierade mutationen inkluderades Jessika i ett uppföljningsprogram.

Om sköldkörteltumören hade visat sig vara cancer hade man behövt ta bort även andra sidan av sköldkörteln. Vid en sådan operation finns en viss risk att påverka alla bisköldkörtlar.

### Fråga B:23

Vilka symtom får man vid bisköldkörtelunderfunktion? Motivera! (2p)

### Svarsförslag

Bisköldkörtelunderfunktion (hypoparatyreos eller hypoparatyreoidism) leder till hypokalcemi. Akut symtom på hypokalcemi är stickningar i kroppen (speciellt i ansiktet) och kramper (tetani).

Mål T4 C14: Över- och underfunktion i endokrina organ.

## Omtenta HT2014

### Fall 2 (31 p) - Alma, 38 år

Alma, 38 år, söker primärvården då 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).

**Fråga 11 (2p)** Du undersöker Alma. Vilka ytterligare statusfynd skulle kunna stödja din misstanke om att Alma har för mycket kortisol i kroppen?

**Svarsförslag:** 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.

I status finner du: AT Trött och "plufsig". Rund i ansiktet. Fettansamlingar ses supraklavikulärt och dorsocervikalt. Fettkudde på nedre delen av nacken, sk "buffalo hump" Breda bristningar på magen och i armhålorna som är rödlila. Spridda blåmärken. Hjärta och lungor ausk ua. Bltr: 166/104 mm Hg.

**Fråga 12 (4p)** Utifrån ett patofysiologiskt perspektiv, föreslå laboratorieutredning. Redogör även för hur du kan skilja mellan olika orsaker till Cushings syndrom.

**Svarsförslag:** Cushing syndromen kan delas in i **ACTH-beroende** (ACTH-bildande hypofystrumör, ektopisk tumör som bildar ACTH eller CRH och iatrogen tillförsel av ACTH) eller **ACTH-oberoende** (binjure adenom/cancer eller iatrogen tillförsel av glukokortikoider). **ACTH-kortisolnivåerna följer varandra nära och uppvisar en dygnsrytm med lägsta nivå mellan 22-02 och en högsta nivå kring 07-08. En utslätad dygnsrytm kan således tala för Cushing och omvänt talar ett lågt kortisol värde mellan 22-24 emot Cushing. Att mäta ACTH är viktigt för att avgöra om den ökade kortisolbildningen är ACTH-beroende eller ej.**

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

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

Almas laboratorieprover:

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
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

**Fråga 13 (2p)** Även vid olika former av **stresstillstånd** (akut och kronisk stress) kan **kortisolsekretionen** variera. Beskriv.

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

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 Hounsfield units.**

**Fråga 14 (2p)** Tolka datortomografisvaret ovan.

**Svarsförslag:** **Storlek under 4 cm, regelbunden tumör och Hounsfield units 10-20 talar för att tumören kan vara benign. Attenueringsvärden räknas fram till Hounsfieldsenheter. Fasta värden är 0 för vatten och -1000 för luft.**

Oavsett om det är en godartad tumör eller en cancer så är behandlingen borttagande av binjuren, dvs. operation. Almas binjuretumör opereras bort med laparoskopisk teknik. Dagen

efter operationen mår Alma inte bra utan känner sig yr. Hennes blodtryck i stående är lågt på 80/60 mmHg. Fastande blodsocker 3,8 mmol/L.

**Fråga 15 (2p)** Vad gör du nu som första åtgärd? Motivera

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

**Fråga 17 (3p)** Alma har nu normaliserat fastebloodsocker. **Varför?** Beskriv tänkbara bakomliggande kortisolmekanismer.

**Svarsförslag:** Kortisol ökar blodglukos genom påverkan på glykogen, protein och lipidmetabolismen. I levern ökar både glykogen depositionen 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.

Troligen har Alma fått kortisolbrist då både hypofysens ACTH-sekretion liksom hennes friska binjures kortisolsekretion är hämmad av kortisolöverskottet. Alma fick hydrokortisonsubstitution och mår efter några timmar mycket bättre. Kortisol ökar blodglukos genom påverkan på glykogen, protein och lipidmetabolismen. I levern ökar både glykogendepositionen och glukosoutput. I perifera muskler hämmas glukosupptag och -utnyttjande. Lipolysen ökar i fettväv vilket gör att fria fettsyror ökar som motverkar insulineffekten. Kortisol har en förstärkande effekt på antiinsulinära hormoner som katekolaminer och glucagon. Fettomfördelningen leder också till en ökande bukfetma med ökande insulinresistens som följd.

## Ordinarie VT2016

Fall 4 (32p) - Åke, 59 år

(Svarsförslag = Se återkoppling)

Parallellt med utredningen avseende celiaki har du naturligtvis också funderat på patientens sänkta kalciumvärde och osteoporos. Du erinrar dig att Åkes P-Calcium, dvs. totalcalcium, på akuten låg på 2,01 mmol/L (ref 2,15-2,5).

**Fråga 50a (1p)**

Vilket lab-prov tar du för att bekräfta att det verkligen rör sig om en kalciumbrist i Åkes fall? Motivera!

**Fråga 50b (1p)**

Vilka ytterligare prover beställer du för att bestämma orsaken bakom hypokalcaemin?

**Svarsförslag:** Du kompletterar med **fritt joniserat kalcium/kalciumjonaktivitet** (dvs. den **fysiologiskt aktiva formen**) för att bekräfta att det rör sig om en **hypokalcemi** samt kompletterar med ytterligare prover för att bestämma orsaken bakom hypokalcemin. **Kalciumvärdet** utfaller lågt om det samtidigt föreligger en **hypoalbuminemi**; **kalciumjonaktivitet** är oberoende av **albuminvärdet**. Efter några dagar har du fått svar på samtliga prover enligt tabellen nedan;

Analys	Resultat	Referens	Enhet
S-Calciumjonaktivitet	1,09	1,15-1,33	mmol/L
P-Kreatinin	89	60-105	µmol/L
P-Magnesium	0,75	0,7-0,95	mmol/L
P-Fosfat	0,9	0,8-1,5	mmol/L
S-25-OH-vitamin D	10	>50	nmol/L
P-ALP	0,65	0,6-1,8	µkat/L
P-PTH	18	1,6-6,9	pmol/L

### Fråga 51 (2p)

Tolka Åkes lab-svar och ange sannolik orsak bakom hypokalcemin.

**Svarsförslag:** Du finner att Åke har en D-vitaminbrist med sekundär hyperparatyroidism, dvs. förhöjd mängd **parathyroideahormon i blodet**.

### Fråga 52 (3p)

Beskriv hur den ökade mängden **parathyroideahormon** verkar i kroppen för att motverka den låga kalciumnivån i blodet.

**Svarsförslag:** Parathyroideahormon ökar uttaget av **kalcium från skelett**, ökar **reabsorptionen** från njurarna samt ökar aktivering av **vitamin D** (bildning av Calcitriol) i njuren. Med tanke på Åkes D-vitaminbrist sätter du in behandling i form av D-vitamin. Du vet att det finns två sorters D-vitamin att välja mellan, dels **Calcitriol** (1,25-dihydroxikolekalciferol, aktivt vitamin D) t.ex. Rocaltrol® och dels kolekalciferol (vitamin D3) som finns i såväl receptbelagda preparat (t.ex. Divisun®, Detremin® eller Devitre®) som receptfritt vitamintillskott på apoteket.

### Fråga 53 (1p)

Vad är lämpligt i Åkes fall utifrån diagnos? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** Åke ges **substitutionsdos** av Detremin drp, dvs. **inaktivt vitamin D** (kolekalciferol) den form Åke har **brist** på. Åke har inga problem att aktivera D-vitamin efter kroppens behov och därför ska han ej ha aktivt vitamin D. Efter insatt behandling och efter att Åke påbörjat glutenfri kost normaliseras Åkes prover avseende 25-OH-vitamin D, kalciumjonaktivitet och D-vitamin.

Åke mår bra med den ordinerade glutenfria kosten, buksymtomen försvinner. Vid en gastroskopi ett år senare ses normal duodenalslemhinna som även histologiskt är normal. En osteodensitometri två år senare utfaller normalt.

# Omtenta VT16

## Fall 1 (25 p) – Malin 25 år

Malin Boderos, 25 år gammal, söker dig på vårdcentral för oro och rastlöshet sedan några månader. Hon besväras sedan dess av ett flertal märkliga symptom som hjärklappningar, svettningar, nervositet och viktnedgång. För övrigt känner sig Malin både uppvarvad och helt uttröttad på samma gång. Hon är gift och har två barn, en pojke på 4 år och en flicka som är 2 år som kräver mycket av hennes tid. Malin har även noterat kort stubin som leder till konflikter i hemmet. För övrigt är hon väsentligen frisk och tar inga läkemedel.

Vid din undersökning av patienten noterar du en darrighet i händernas fingrar och en snabb puls men för övrigt hittar du inte något anmärkningsvärt. Malins blodtryck är normalt.

### Fråga 1 (2p)

Ange en diagnos som här i första hand måste misstänkas utifrån status och anamnes. Vilka blodprover vill du initialt ta för att bekräfta eller förkasta den diagnosen? Motivera!

### Svarsförslag

Du misstänker här helt riktigt tyreotoxikos (sköldkörtelöverfunktion) (1p) och börjar med att kontrollera TSH (0,5p) och T4 (0,5p).

Mål T4 C14

### Fråga 2 (2p)

Hur förväntar du dig att dessa båda prover utfaller om din misstanke är riktig? Varför är det så? Motivera!

### Svarsförslag

TSH – lågt (0,5p), T4 – högt (0,5p). TRH från hypotalamus stimulerar hypofysen till produktion av TSH som i sin tur stimulerar syntes och sekretion av T4 och T3 från tyreoidea. T4 och T3 utgör negativa feed-back mekanismer som inhiberar produktionen av TRH och TSH. Vid höga nivåer av T4 som vid tyreotoxikos supprimeras nivåerna av TSH (1p).

Mål T4 C14

### Fråga 3 (1p)

Vilka är de två vanligaste orsakerna till tyreotoxikos?

### Svarsförslag

De två vanligaste orsakerna till tyreotoxikos är uni-/multinodös struma (0,5p) och Graves sjukdom (=Basedows sjukdom eller diffus giftstruma) (0,5p).

Mål T4 C14

### Fråga 4 (1p)

Vilken orsak är mest sannolik i Malins ålder?

### Svarsförslag

Graves sjukdom

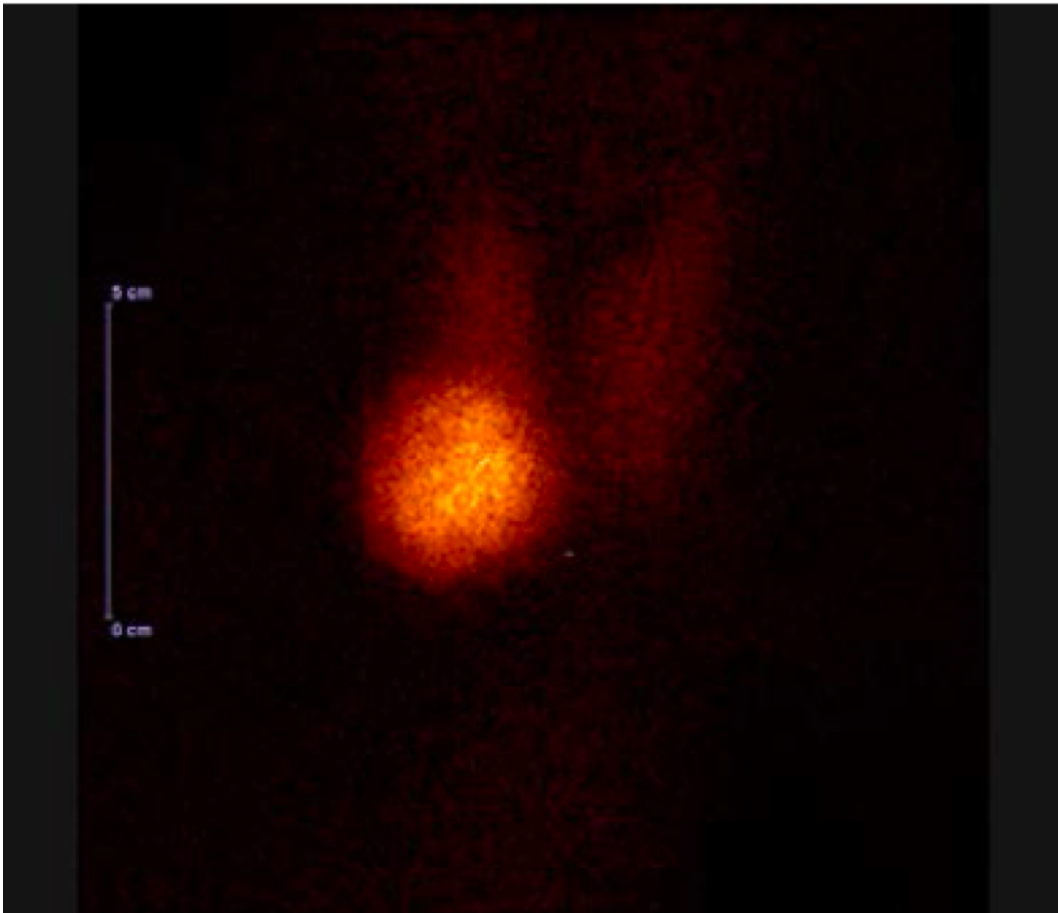
**Fråga 5 (1p)**

Vilket blodprov skulle du ta för att bekräfta diagnosen Graves sjukdom?

**Svarsförslag**

TRAK

Eftersom att Malin har en tyreotoxikos som är TRAK-neg bestämmer du dig för att göra en sköldkörtelscintigrafi.



Undersökningen visar ett varmt adenom på högra sidan.

**Fråga 6 (1p)**

Vilken radiologisk undersökning skulle du beställa för att kunna undersöka sköldkörteln morfologi vidare?

**Svarsförslag**

Du beställer en ultraljudsundersökning.

**Fråga 7 (2p)**

I vilka delar kan sköldkörteln delas in i anatomiskt?

### **Svarsförslag**

Sköldkörteln kan makroskopiskt delas in i höger lob (0,5p), vänster lob (0,5p) och isthmus (0,5p).

Mål T1B C6

Ultraljud visar en 2 cm stor oregelbunden knöl med mikroförkalkningar kaudalt i högra tyreoidaloben. Utöver det konstaterar röntgenläkaren tre upp till 2,5 cm förstorade lymfkörtlar lateralt på högra sidan av halsen varav två är cystiska.

### **Fråga 8 (2p)**

Vilken diagnos misstänker du? Motivera!

### **Svarsförslag**

Du misstänker sköldkörtelcancer (1p). Därför talar både att tumören i sköldkörteln är oregelbunden med mikroförkalkningar och att lymfkörtlarna är cystiska (1p).

Mål T4 C18

### **Fråga 9 (1p)**

Vilken diagnostisk åtgärd borde nu göras för att bekräfta diagnosen?

### **Svarsförslag**

Man borde göra en punktion av både sköldkörtelknölen (0,5p) och minst en lymfkörtel (0,5p), helst ultraljudsvägled.

Mål T4 C18

Punktionen (cytologi) av både sköldkörtelknölen och en lymfkörtel inger misstanke på papillär tyreoidacancer.

### **Fråga 10 (1p)**

Vad förväntar du dig vanligtvis (om du bortser från det här fallet) för preoperativa TSH- och T4-värden hos en patient med tyreoidacancer?

### **Svarsförslag**

Vanligtvis är både TSH (0,5p) och T4 (0,5p) normala hos en patient med tyreoidacancer dvs sådana patienter brukar vara eutyreoida. Underfunktion (hypothyreos) och överfunktion (hypertyreos) är ovanliga.

Mål T4 C14, T4 C18

Två veckor senare genomgår Malin en total tyreoidektomi och lymfkörtelutrymning centralt och lateralt höger på halsen. Malin får information om att stämbandnerver och bisköldkörtlarnas funktion kan påverkas vid en sådan operation.

Dagen efter operation klagar hon över kramper ffa i fingrarna (se bild). Hon klagar även över domningar och perorala stickningar.



### Fråga 11 (2p)

Vilken orsak kan ligga bakom hennes besvär som har att göra med operationen? Beskriv mekanismen!

#### Svarsförslag

Malin har drabbats av hypoparatyreoidism (hypoparatyreos) som beror på att bisköldkörtlarnas blodförsörjning har påverkats under operationen (0,5p). Hypoparatyreoidism betyder att bisköldkörtlarna producerar för lite parathormon (0,5p). Detta leder i sin tur till låga kalcium värden i blodet (totalt och ioniserat) (0,5p). Som följd kan man få onormal nervledning och muskelkontraktioner (kramper) (0,5p).

Mål T4 C14

### Fråga 12 (1p)

Hur skulle du behandla Malin för att förhindra uppkomsten av perorala stickningar och kramper?

#### Svarsförslag

Malin behöver få Calcium och vid behov D-vitamin. Det kan i första hand ges oralt men i vissa fall behöver Calcium appliceras intravenöst.

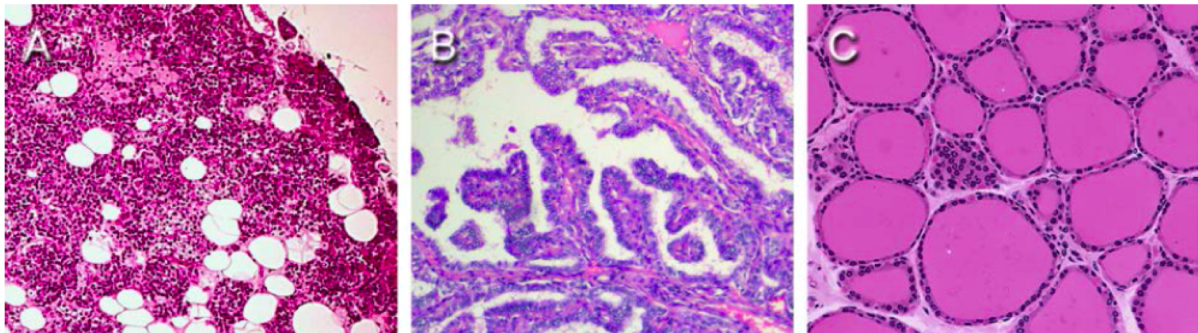
Mål T4 C14



Utöver intag av Calcium behöver Malin nu ersätta den endogena produktionen av sköldkörtelhormon och får recept på Levaxin 100 µg. Efter 6 veckor kommer Malin tillbaka för återbesök. Du förklarar att patologen har hittat papillär tyreoidacancer (2,1 cm) i högra sköldkörtelloben, normal sköldkörtelväv i vänstra tyreoidaloben och två normala bisköldkörtlar som omedvetet har tagits bort. Utöver det visar 2 av 7 lymfkörtlar centralt på halsen, och 4 av 24 lymfkörtlar lateralt på halsen, papillär tyreoidacancer.

### Fråga 13 (3p)

Identifiera normal bisköldkörtelväv, normal sköldkörtelväv och papillär tyreoidacancer på bilderna A, B och C nedan.



### Svarsförslag

A – normal bisköldkörtelväv

B – papillär tyreoidacancer

C – normal sköldkörtelväv

Mål T1B C25

Du kontrollerar Malins ämnesomsättning (tyreoidaprover). TSH ligger nu på 5.2 (norm 0.4-4.0), fT4 på 9 (norm 10-23).

### Fråga 14 (2p)

Vad talar dessa prover för och varför är de som de är? Motivera!

### Svarsförslag

Det talar för underdos av **Levaxin** (1p). Eftersom Malin äter för lite Levaxin (lågt fT4) försöker hennes hypofys stimulera tyreoidan (högt TSH) för att producera mer hormoner (1p).

Hypofysen **"vet" ju inte att det inte finns någon tyreoida kvar.**

Mål T4 C14

### Fråga 15 (2p)

Vilka symptom är vanligtvis typiska vid dessa hormonvärden?

### Svarsförslag

Trötthet, trögtänkt, frusenhet, **minnesproblem**, minskad ämnesomsättning, förstoppning, **ökad sömnbehov** och viktuppgång är vanliga symptom.

Mål T4 C14

### Fråga 16 (1p)

Om vi nu antar att Malin har en mutation i HABP2 hur stor är då risken att båda hennes barn har ärvt hennes muterade gen?

### Svarsförslag

Risken att båda 2 barn har ärvt genen är  $0,5 * 0,5 = 25\%$ .

Mål T1B C3

## Ordinarie HT16

### Fall 3 – Stina, 31 år

Stina 31 år är gift och har en son på 4 år. Paret genomgick flera fertilitetsbehandlingar innan gossen blev till. Hon söker nu för problem med stress och viktuppgång. "Jag orkar ingenting och går bara upp i vikt och det mesta verkar fastna på magen och jag har fått allt mer hårväxt på kroppen och på hakan". Stina arbetar heltid i treskift som flygplansmontör. Hon upplever sin arbetssituation som pressad och har svårt med arbetstiderna som småbarnsmor. God relation med maken. Äter mycket snabbmat pga ackords- och skiftarbete. Röker inte. Hinner inte motionera. Menstruationer har alltid varit oregelbundna oftast med cykel på 6 -8 veckor och periodvis kan de vara borta flera månader. Har gått upp ca 10 kg i vikt senaste 2 åren och den ökade behåringen började redan efter tonåren. Mor har typ 2 diabetes. Stina bekymrar sig för sin ökade behåring på hakan på bröstkorgen och i medellinjen på magen. Hon har gått upp allt mera i vikt Stina är 160 cm lång och väger 90 kg vilket ger ett BMI på 35. Midjemått 104 cm. Menstruationsrubbnings, övervikt och ökad kroppsbehåring gör att du misstänker att det i första hand rör sig om PCOS vilket är den vanligaste orsaken till menstruationsrubbnings hos kvinnor. Underarmarnas baksida (10) och underben (11) räknas som mindre hormonberoende avseende hårväxt. Testosteron bildas i testiklarnas Leydigceller och kommer sedan delvis att omvandlas till en mera potent form avseende bland annat stimulering av kroppsbehåring. Testosteron omvandlas till dihydrotestosteron som binder starkare till androgenreceptorer än testosteron självt med hjälp av enzymet 5-alfa-reduktas.

Hyperprolaktinemi kan ibland finnas samtidigt med PCOS så vid utredning av menstruationsrubbnings kan mätning av prolaktin vara indicerat.

### Fråga 25 - (2p)

Kan du räkna upp 4 orsaker (fysiologiska eller patologiska) till hyperprolaktinemi?

**Svarsförslag:**

Graviditet, amning, stresspåslag, beröring av bröstkorgen, prolaktinom, leversvikt, njursvikt, dopaminantagonister, p-piller mfl.

**Fråga 26 - (3p)**

Hur skiljer sig regleringen och frisättningen av FSH och LH jämfört med prolaktinbildning?

**Svarsförslag:**

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

Stina berättar om sin yngre syster som har problem med ökad behåring och fått behandling med hydrokortison sedan barndomen. Du förstår då att det rör sig om kongenital binjurebarkshyperplasi (även benämnt CAH eller adrenogenitalt syndrom) som kan medföra virilisering av flickfoster/barn och livshotande hormonbrister. Detta är ett av de tillstånd som man kontrollerar i PKU-testet på nyfödda.

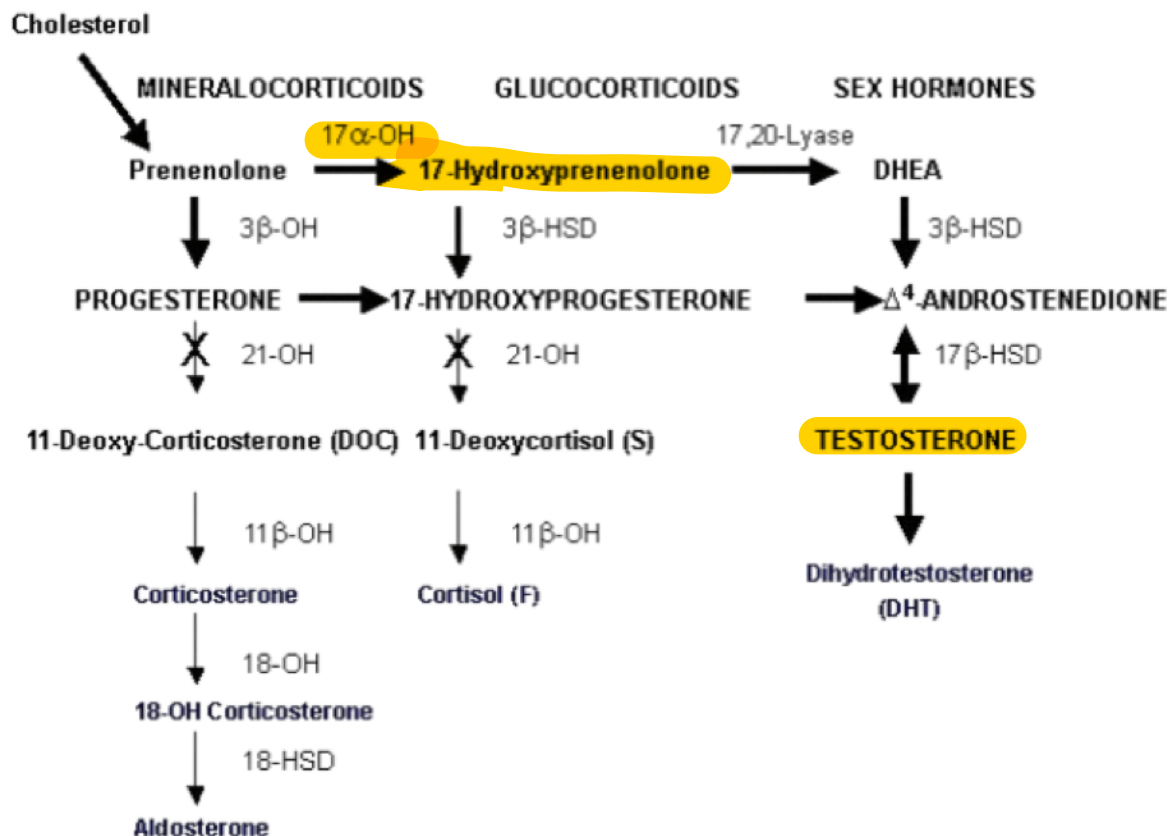
**Fråga 27 - (3p)**

Redogör schematiskt för den vanligaste orsaken till kongenital binjurebarkshyperplasi och vilka hormonella förändringar man kan se. Gärna skiss.

**Svarsförslag:**

Beror oftast på en brist på enzymet 21-hydroxylas vilket innebär att en förhöjd nivå av 17-hydroxy-progesteron kan uppmätas i det sk PKU-testet. 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

aldosteronbrist.



## Omtenta VT16

Fall 4 (30p)- Elsa, 72 år

Under tiden har undersköterskan kontrollerat kroppstemperaturen och den var normal, och det har tagits en syremättnad med pulsoximeter som visar 99%. Andningsfrekvensen är lätt förhöjd (18 andetag/minut), pulsen är 102 slag/minut och blodtrycket är 110/60. EKG visar regelbunden sinustakykardi.

Nu räcker Bertil fram en handskreven lapp med Elsas läkemedel, och du läser följande:

- **Losartan** 100 mg, en tablett på morgonen.
- Metformin 1000 mg, en tablett på morgonen, lunchen och kvällen.
- Mindiab 5 mg, en tablett på morgonen.

Du konstaterar således att Elsa behandlas med läkemedel ur läkemedelsgrupperna angiotensin-receptorblockerare (losartan), metformin och **sulfonylurea** (Mindiab).

Ganska snart repar sig Elsa och en liten stund senare har **blodsockret stigit till 4,9**. Elsa ter sig då mer klar och redig i kontakten, men hon har fortfarande svårt att redogöra fullt ut för

situationen. Du beställer nu kompletterande prover för att värdera blodbild, infektions/inflammationsparameterar, njurfunktion och elektrolytbalans.

Du får strax ta del av ytterligare provsvar: **Hb 164 g/L** (ref. 117-153 g/L), **LPK** 11.2 x10<sup>9</sup>/L (ref. 3,5-8,8 x10<sup>9</sup>/L), **TPK** 299 x10<sup>9</sup>/L (ref. 165-387 x10<sup>9</sup>/L), **CRP** 46 mg/L (ref. <10 mg/L), natrium 144 mmol/L (ref. 137-145 mmol/L), **kalium** 5.2 mmol/L (ref. 3,5-4,6 mmol/L), **kreatinin** 184 µmol/L (ref. <90 µmol/L). I datorjournalen ser du att vid senaste diabeteskontrollen på vårdcentralen för 2 månader sedan var samtliga dessa värden normala, utom CRP som inte hade kontrollerats då

### Fråga 40 (3p)

Du kan nu sammantaget konstatera att Elsa sannolikt drabbats av tre samtidiga **läkemedelsbiverkningar**. Vilka är dessa biverkningar?

### Svarsförslag

*Elsa har drabbats av **akut njursvikt, hyperkalemi och hypoglykemi**.*

### Fråga 41 (2p)

Vilka två läkemedel har utlöst dessa 3 biverkningar?

### Svarsförslag

*Du misstänker starkt att Elsa pga. **vätskeförluster** orsakade av en **gastroenterit** har blivit uttorkad, vilket lett till **akut njursvikt** och **hyperkalemi** (biverkan av angiotensin-receptorblockerare). Detta har i sin tur lett till ackumulation av **sulfonylurea** (som ju behöver utsöndras via njurarna) vilket gjort att detta preparat orsakat en akut **hypoglykemi**.*

### Fråga 42 (2p)

Beskriv de farmakologiska verkningsmekanismer som förklarar att angiotensin-receptorblockerare kan ge akut njursvikt vid akuta vätskeförluster, och som förklarar hur sulfonylurea kan ge upphov till hypoglykemier.

### Svarsförslag

*Du drar dig till minnes att **angiotensin-receptorblockerare** (i Elsas fall losartan) motverkar **kontraktion** av **efferenta arterioli** i **njurglomeruli**, varvid dessa förblir dilaterade även om systemblodtrycket sjunker, och att detta medför att det intraglomerulära filtrationstrycket blir **för lågt** vilket orsakar **försämrad njurfunktion**. Vidare kommer du ihåg att sulfonylurea (i Elsas fall Mindiab) stimulerar receptorer på betacellerna i bukspottkörteln så att **insulinutsöndringen** ökar oavsett om blodglukos är lågt eller högt.*

### Fråga 43 (1p)

Du kommer nu på att även **metformin** kan ge en fruktad biverkan vid nedsatt njurfunktion. Vilken är denna?

### Svarsförslag

Metformin kan vid akut njursvikt resultera i **laktacidosis**. Detta är en ovanlig biverkan men viktig att komma ihåg eftersom den kan vara potentiellt livshotande.

### Fråga 44 (1p)

Du beställer ytterligare två blodprover, som används för att diagnosticera laktacidosis.

Vilka?

### Svarsförslag

Du går vidare med att kontrollera **pH-värde** och **laktatvärde**, och finner att bägge ligger normalt. Du drar en lättadens suck - Elsa har alltså inte drabbats av laktacidosis!

## Dag 6: Neoplasi, carcinogenes, typer av cancerbehandlingar, manlig cancer, STD

### Tentakompendium (molekylen)

Dag 7: 2, 6, 7, 11-14 (cytostatika)

Dag 8: alla frågor (ska lymfom komma här?)

Dag 10: 1, 2,

### Kompendium inkl fof

Basgrupp 5: Q27

Basgrupp 15: Q8-Q13, Q16, Q17, Q19, Q1-Q15

Basgrupp 19: Q42

Basgrupp 20: Alla frågor

## Omtenta HT2014

### Fall 2 (31 p) - Alma, 38 år

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

**Fråga 16 (4p)** Till vilken kategori av "Hallmarks of cancer" skulle du klassificera **mutationer** i KCNJ5 och vad karakteriserar detta hallmark. Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** *KCNJ5* karakteriseras som en **onkgen**, en genetisk förändring som stimulerar **cellproliferation**, **ökad celledelning**. Till skillnad mot en tumörsuppressor, räcker det oftast med mutation i **endast en allel** (s.k. **dominant mutation**).

Troligen har Alma fått kortisolbrist då både hypofysens ACTH-sekretion liksom hennes friska binjures kortisolsekretion är hämmad av kortisolöverskottet. Alma fick hydrokortisonsubstitution och mådde efter några timmar mycket bättre. Kortisol ökar blodglukos genom påverkan på glykogen, protein och lipidmetabolismen. I levern ökar både glykogendepositionen och glukosoutput. I perifera muskler hämmas glukosupptag och -utnyttjande. Lipolysen ökar i fettväv vilket gör att fria fettsyror ökar som motverkar insulineffekten. Kortisol har en förstärkande effekt på antiinsulinära hormoner som katekolaminer och glucagon. Fettomfördelningen leder också till en ökande bukfetma med ökande insulinresistens som följd.

PAD visade att tumören var ett binjureadenocarcinom och det bedöms att Alma behöver få kompletterande cytostatikabehandling.

Du träffar Alma genom att höra vad Alma har för egna tankar, sammanfattar resultaten av alla undersökningar, gör en sammanvägning vad du som läkare vill rekommendera avseende behandling, inväntar Almas reaktion på detta, sedan resonerar ni er fram till en gemensam plan. Du kan inte ge någon säker långtidsprognos.

Du lade ner mycket tid på upprepade samtal med Alma som nu känner sig lugnare inför cytostatikabehandlingen. Alma får cytostatikainfusion var 3:e dag.

**Fråga 18 (4p)** Cytostatika verkar genom generella mekanismer. Ge fyra exempel på dessa och beskriv kortfattat dess **verkningsmekanismer** och potentiella biverkningar!

**Svarsförslag:**

**Alkylerare** - korsbinder DNA-stängarna

**Antimetaboliter** - fel prekursorer inkorporeras (eller kompetition på enzymnivå)

**Mitoshämmare** - paralyserar tubulindynamiken (polymerisering/depolymerisering)

**Topoisomerashämmare** - stabiliserar strängbrott (EJ hämmar topoisomeraset, namnet är således lite oegentligt).

## Omtenta VT2015

Fall 2 (38 p) – Erik, 32 år

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.

**Fråga 12 (3p)**

Resonera kring förväntade **palpationsfynd** beroende på tänkbara orsaker till knölen.

#### Mål T4 C18

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**. Förändringen på 2x2 cm som du palperade fram i höger testikel var hård i konsistensen, ömmade inte, kändes oregelbunden och satt fast i höger testikel, sammantaget talande för **testikeltumör**.

#### Fråga 13 (2p)

Utifrån palpationsfyndet vad informerar du Erik om? Föreslå nästa steg i utredningen.

#### Mål T4 C18

I första hand får man misstänka en **testikeltumör** men även **hematom** skulle 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 var 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 påvisade förstörade lymfkörtlar regionalt.

#### Fråga 14 (4p)

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

#### Mål T4 C18

Man tog tumörmarkörerna **hCG**, **alfafetoprotein** och LD. Tumörer delas upp efter histologiska subtyper relaterat till ursprungscell. Dels kan de utgå från **stödjeceller** så som leydigceller och **sertoliceller** men de vanligaste förekommande utgår från **germinalcelllinjer**. De utgör >90 % av alla fall av testikeltumörer. Dessa indelas sedan i två huvudtyper, **seminom** och **icke-seminom**. **60-80% av patienter med icke seminom har förhöjda tumörmarkörer** vid diagnos men även vid fynd av ett seminom histopatologiskt kan markörerna vara förhöjda i upp till **15% av fallen**.

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.

#### Fråga 15 (2p)

Informera om **en åtgärd som skall** erbjudas innan operation och cytostatikabehandling genomförs.



#### Mål T4 C14

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

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 cytostatika behandlingen kan bota hans cancer.

#### Fråga 16 (3p)

Vad kan du berätta för Erik om prognosen vid testikelcancer? Motivera.

#### Fråga 17 (3p)

Redogör för övergripande resistensmekanismer mot cytostatika hos tumörceller.

#### Mål T4 C37, B9

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

#### Mål T4 C37

Klinisk cytostatikaresistens orsakas troligen 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.

Tumören bedömdes som ett icke-seminom. Cytostatika behandlingen gav bra effekt och efterföljande kontroller visade tumörfrihet. Erik och medföljande hustru kommer på 3 års kontroll 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.

#### Fråga 18 (3p)

Resonera om hur långverkande testosteroninjektioner kan påverka kroppens egen produktion av testosteron och spermier.

#### Mål T4 C14

Erik mår mycket bättre efter insatta **testosteroninjektioner**. Testosteronbehandling hämmar på hypothalamus/hypofysnivå med **sänkt LH och testosteronbildningen** samt sänkt FSH och försämrad **spermiebildningen**. 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.

**Glädjande nog lyckades paret få en son via in vitro fertilisering (IVF) med infrysning av sperma som samlats före behandlingen.**

Erik har läst 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 fått prova då han haft mycket magknip.

**Fråga 19 (3p)**

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.**

**Mål C14, C39**

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. Soja innehåller mycket **fytoöstrogener** 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.

## Omtenta HT2015

Fall 3 (33 p) - Anders, 67 år

Du arbetar som AT-läkare på kirurgakuten. Anders, 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 diabetes mellitus typ 2 som initialt behandlades med metformin tabletter men som nu är insulinkrävande**. Anders känner sig påtagligt trött. Han har ingen matlust och får tidigt matleda och **har ofrivilligt gått ned mer än 15 kg** i vikt senaste månaderna. Längd 180 cm. Vikt 55 kg.

**Fråga 39 (2p)** Mot bakgrund av Anders symptom misstänker du att han lider av, vad då?

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

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**.

**Fråga 40 (1p)** Mot bakgrund av anamnesen misstänker du en viss typ av malignitet, vilken?

**Svarsförslag:** *Pankreascancer*

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

STATUS

Allmäntillstånd: **Ser trött ut. Gula sclerae**

Lymfkörtlar: Inga resistenser palperas cervicalt, occipitalt, supraclavikulärt, axillärt 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**.

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 pankreascancer**. Anders cancer har nått ett avancerat stadium och utvecklingen av **pankreatumören** har troligen pågått under en längre tid.

**Fråga 42 (2p)** En vanlig förändring som kan ses redan i förstadier till pankreascancer är mutation i **K-RASgenen**, vilken ofta följs av funktionsbortfall av p16-proteinet. Hur kan dessa båda förändringar tänkas bidra till tumörutvecklingen?

**Svarsförslag:** *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 Rbvägen** får celler att bli **senescenta**. Vid bortfall av tumörsuppressor genen p16 får tumörtillväxten och utvecklingen av **ytterligare mutationer friare spelrum**.*

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

**Fråga 46 (1p)** Vilken grupp av cytostatika tillhör gemcitabin?

**Svarsförslag:** *Gemcitabin tillhör gruppen **antimetaboliter** (nukleosidanaloger).*

**Fråga 47 (2p)** Vilka är de huvudsakliga verkningsmekanismerna för cytostatikagruppen **nukleosidanaloger**?

**Svarsförslag:** *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**.*

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.

**Fråga 48 (3p)** Nämn tre möjliga förklaringar till cytostatikaresistens

**Svarsförslag:** 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 reparationsenzymer eller minskat blodflöde och/eller penetration av drogen till tumören.

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.

**Fråga 49 (3p)** Hur kan olika celler i tumörcellernas mikromiljö bidra till tumörprogression?

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

## Ordinarie VT2016

Fall 1 (32 p) - Kristina, 60 år

Kristinas tumör uttryckte receptorer för östrogen, vilket motiverar någon form av endokrin behandling. Cancerns stadium är också av vikt för återfallsrisken och tilläggsbehandling med cytostatika minskar risken.

Kristina kommer nu att behandlas med cytostatika, postoperativ strålbehandling och aromatashämmare.

**Fråga 10 (2p)**

Vilken önskvärd effekt har behandlingen med aromatashämmare och hur verkar den?

**Svarsförslag:** Syftet med behandlingen med aromatashämmare är att hindra att östrogen stimulerar cancerprogress. Hämmningen av aromatas motverkar omvandlingen av androgener till östrogener.

Kristina går på regelbundna kontroller i 5 år utan några nyttillkomna symtom eller fynd på **mammografi**. Efter 8 år kontaktar Kristina sin **kontaktsjuksköterska** på onkologmottagningen då hon har nyttillkommen värk i **ländryggen** med utstrålning till höger ben. Radiologisk utredning med **skelettscintigrafi** och **slätröntgen** visar multipla **kotmetastaser** och **metastas** i bäckenskoveln på höger sida. En lungröntgen visar misstanke om metastaser. Skelettmetastaserna är **osteolytiska**.

### Fråga 11 (3p)

Vad innebär det att metastaserna är osteolytiska och hur samverkar tumörcellerna med andra celler i benet vid bildandet av metastasen?

**Svarsförslag:** En osteolytisk metastas visar på ökad **osteoklastaktivitet** och **benupplösning**, varvid **tumörcellerna** **upptar det frigjorda utrymmet**. Osteoklasterna aktiveras av **RANKL** som uttrycks av **osteoblasterna**, som i sin tur stimuleras av tumörcellerna (en stimulerande faktor är PTHrP). I denna process frigörs samtidigt från extracellulär matrix tillväxtfaktorer som stimulerar tumörcellerna. En slags ond cirkel kommer till stånd.

Metastaserna är inte operabla.

### Fråga 13 (1p)

Föreslå lämplig fortsatt systemisk behandling!

**Svarsförslag:** Eftersom metastasen är **HER2-positiv** är en behandling specifikt riktad mot HER2 lämplig i kombination med cytostatika.

### Fråga 14 (2p)

Förklara de troliga verkningsmekanismerna med kombinationsbehandlingen!

**Svarsförslag:** Kombinationen är viktig för optimal effekt och en möjlig förklaring är att antikroppsbehandlingen riktad mot **HER2 sänker apoptoströskeln** (genom inaktivering av PI3K/Akt-signaleringsvägen), vilket **ökar cytostatikans cytotoxiska effekt**. En bidragande cytotoxisk effekt anses bestå i att **NK-celler aktiveras i närvaron av antikropparna (Fc-delen)**. Cytostatika orsakar DNA-skador eller försvårar celldelning beroende på mekanismer hos olika grupper av läkemedel, såsom antimetaboliter, antracykliner, alkylarer och mitoshämmare.

## Omtenta HT2016

Fall 3 (33,5 poäng) – Claes, 70 år

Claes är **pensionerad** rörmokare. Han är **frånskild** sedan många år. **Tre vuxna söner** och sju barnbarn. Du arbetar på Skarpnäcks vårdcentral som AT-läkare, dit Claes nu söker pga **ökad miktionsfrekvens** och **svag stråle**. Urinvägsbesvären har kommit **gradvis under 2-3 års tid**. Han besväras mest nattetid – måste ”springa på toaletten 3-4 gånger per natt minst”. Ingen makroskopisk hematuri. Viktstabil under senare år –

**väger omkring 100 kg och är 187 cm lång.** Ingen feber. Har dålig kondition allmänt men har inte märkt någon drastisk försämring.

Du utför en kroppslig undersökning (status).

**Fråga 29 (1p)**

Vilka moment måste ingå i status med hänsyn till anamnesen? Motivera.

AT, hjärta, lungor, buk, lgl, PR (buk, PR obligat).

*Mål: T4 C18. Neoplasier med ursprung i reproduktionsorgan och endokrina organ, Pyramid – lokala tumörsymtom, miktionsproblem*

**Buk och PR är särskilt viktiga med tanke på anamnesen.**

Du gör en kroppslig undersökning med följande statusfynd:

**AT: Överviktig.** Ingen dyspné eller cyanos.

**Hjärta:** Regelbunden rytm. Frekvens 82. Inga biljud.

**Lungor:** Vesikulärt andningsljud. Inga krepitationer eller rassel. Ingen dämpning.

**Buk:** Mjuk och oöm. Inga palpabla resistenser.

**Lymfkörtlar:** Hals, nacke, supraklavikulärt, axillärt, inguinalt palperas bilateralt u a.

**PR:** Kraftigt förstora prostata, avgränsbar åt sidorna men inte uppåt. Höger lob något större än vänster. **Bevarad mittfåra.** Generellt fast elastisk i konsistensen. Oöm.

**Fråga 30 (1p)**

Vilka är de två viktigaste differentialdiagnoserna?

BPH, prostatacancer

*Mål: T4 C18*

**Buken är oöm vilket talar emot inflammation. I första hand misstänker du benign hyperplasi (BPH) eller prostatacancer.**

**Fråga 31 (0,5p)**

Nämn ett blodprov som måste tas för att utreda hans förstora prostata.

PSA.

*Mål: T4 C18, Stadium II - föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar*

**Claes får ett miktionsformulär för att registrera miktionsfrekvens, flöde, volymer med mera i hemmet. Ett blodprov tas för bestämning av PSA.**

**Fråga 32 (1p)**

Vad står förkortningen PSA för och vad är det?

Prostata-specifikt antigen. Ett proteas (enzym) som utsöndras specifikt av prostatas **körtelceller** till sädesvätskan.

*Mål: T4 C18, Stadium II - föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar*

**Prostata-specifikt antigen är ett proteas (enzym) som utsöndras specifikt av prostatas körtelceller till sädesvätskan. Du får svar att PSA-värdet är **7 ng/ml dvs.** förhöjt men aktuellt värde kan vara förenligt med flera orsaker. Du informerar Claes om att du i första hand misstänker BPH, men att en prostatacancer inte kan uteslutas.**

### Fråga 33 (2p)

Vad skiljer BPH på cell- och vävnadsnivå från normal prostatavävnad?

Cellökning i normal prostatavävnad, huvudsakligen inom övergångszonen, gällande både körtelcellerna och omgivande stroma/glatt muskulatur.

Mål: T4 C18

**BPH innebär tillväxt av normal prostatavävnad, huvudsakligen inom övergångszonen, gällande både körtelcellerna och omgivande stroma/glatt muskulatur. Med tanke på att PSA, statusfynd och symtom inte säkert kan differentiera mellan benign eller malign genes enas du med Claes om att utreda hans prostata vidare. Du remitterar Claes till urolog för vidare utredning.**

### Fråga 34 (1p)

Vad gör **urologen** för att ta reda på om det är en godartad förstoring eller tumör i prostata?

(Ultraljudsledd) biopsi av multipla lokaler i prostata, vanligen 8-12 olika prover, för histopatologisk diagnos.

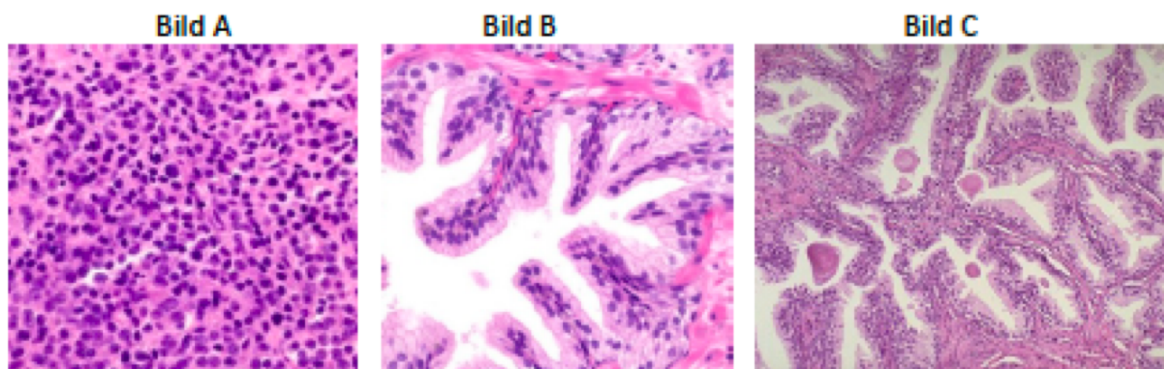
Mål: T4 C18, Stadium II - föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

**Claes genomgår **ultraljudsvägledd** biopsiering av prostata. Man samlar sammanlagt tolv prover. Efter två veckor kommer svar: fynd av adenocarcinom i 5/12 biopsier. Samtliga tumörfynd på höger sida.**

**Nedan ser du tre **mikroskopibilder som visar normal prostatavävnad, BPH** och prostatacancer.**

### Fråga 35 (2p)

Vilken bild representerar cancer? Motivera varför, dvs. vad kännetecknar malignitet histologiskt?



I tumörbiopsin (Bild A) ses tecken på malignitet, vilket kan vara **frånvaro av normal körtelstruktur, pleomorfa** cellkärnor, och rikligt med mitoser.

Mål: T4 C18, T3 C29 - Begreppen benigna, precancerösa och maligna vävnadsförändringar

**I tumörbiopsin (Bild A) ses tecken på malignitet, vilket kan vara frånvaro av normal körtelstruktur, pleomorfa cellkärnor och rikligt med mitoser.**

Patologisvaret angav Gleason 4 + 5 = 9.

**Fråga 36 (1p)**

Vad menas med Gleason 4 + 5 = 9?

Den vanligaste resp. den allvarligaste graden av tumörfynd på en skala mellan 1-5 där ett är benign (dvs. mest lik normal körtelvävnad) och 5 är ”mest malign”.

*Mål: T4 C18, T3 C29, T3 C32 - Grading och staging*

**Gleason är ett graderingssystem för adenocarcinom i prostata. Den vanligaste resp. den allvarligaste graden av tumörfynd på en skala mellan 1-5 där 1 är benign (dvs mest lik normal körtelvävnad) och 5 är ”mest malign”. Den sammanlagda Gleason-graderingen är således maximalt 5+5 = 10. Claes hade Gleason 9.**

**Urologen har kompletterat med en MR bäcken och skelettscintigrafi. Ingen av undersökningarna indikerar spridning av sjukdom utanför prostatakörteln. Man bedömer att Claes har prostatacancer T2b.**

**Fråga 37a (1p)**

Vad menas med T-kategorisering?

**Fråga 37b (1p)**

För att stadieindela en tumörsjukdom behöver man även två andra parametrar – vilka?

(a): Primärtumörens storlek och utbredning

(b): Spridning till lymfkörtlar (N) och fjärrmetastaser (M).

*Mål: T3 C32 - Grading och staging*

**Du informerar om primärtumörens storlek och utbredning (T) och att ingen spridning skett till lymfkörtlar (N) eller fjärrmetastaser (M).**

**Det behövs en riskbedömning av progression i tumörsjukdomen inför behandlingsplanen.**

**Fråga 38 (2p)**

Vilka prognostiska faktorer beaktas vid riskbedömningen?

Riskindelning av prostatacancer görs i låg/intermediär/hög risk och avgörs av stadium, PSA samt Gleason-summa.

*Mål: T3 C32 - Grading och staging*

**Riskindelning av prostatacancer görs i låg/intermediär/hög risk och avgörs av stadium, PSA samt Gleason-summa. I Claes fall rör det sig om en högrisktumör pga hög Gleason-grad. Urologen bedömer att Claes är kandidat för kurativt syftande behandling.**

**Fråga 39 (2p)**

På principiell nivå, vilka är behandlingsalternativen för lokaliserad prostatacancer?

Behandlingsalternativen för lokaliserad prostatacancer är aktiv expektans, radikal prostatektomi, extern radioterapi, brachyterapi och hormonell behandling.

*Mål: T4 C18, T4 C37 - Behandlingsprinciper vid cancersjukdom*

**Behandlingsalternativen för lokaliserad prostatacancer är aktiv expektans, radikal prostatektomi, extern radioterapi, brachyterapi och hormonell behandling. Eftersom**



Claes har en högrisk-tumör enas ni att gå vidare med aktiv kurativt syftande behandling så snart som möjligt. Pga tumörens lokalisation/utbredning och patientens egna preferenser landar beslutet i att erbjuda en kombination av brachyterapi och extern strålbehandling.

#### Fråga 40 (1p)

Vad är fördelen med brachyterapi jämfört med extern strålbehandling?

Brachyterapi är lokal strålbehandling där strålkällan förs in i målorganet via kateter alternativt "frön". Terapin ger hög dos i tumören, låg dos i omkringliggande friska vävnader.

Mål: T4 C37

Brachyterapi är lokal strålbehandling där strålkällan förs in i målorganet via kateter alternativt "frön". Terapin ger hög dos i tumören, låg dos i omkringliggande friska vävnader.

#### Fråga 41a (1p)

Vilken form av strålning rör det sig vanligen om vid medicinsk strålbehandling?

#### Fråga 41b (2p)

Genom vilka mekanismer utövar strålningen sin effekt på tumörcellerna?

(a): Behandlingen utgörs av joniserande elektromagnetisk strålning dvs. fotoner.

(b): Strålningen orsakar dels direkta skador på DNA, men i första hand indirekt sådana skador genom att fria radikaler bildas då vattenmolekyler tar upp strålningsenergin. DNA-skadorna utgörs av basskador, enkla stängbrott och dubbelsträngbrott och i det fall skadorna inte repareras induceras apoptos eller annan celldöd.

Mål: T4 C37, T3 C23 - Reversibel och irreversibel cellskada, olika typer av celldöd, T3 C24 - Etiologiska agens till cell- och vävnadsskada samt genom vilka mekanismer dessa agens framkallar skada

Behandlingen utgörs av joniserande elektromagnetisk strålning dvs fotoner. Strålningen orsakar dels direkta skador på DNA, men i första hand indirekt sådana skador genom att fria radikaler bildas då vattenmolekyler tar upp strålningsenergin. DNA-skadorna utgörs av basskador, enkla stängbrott och dubbelsträngbrott och i det fall skadorna inte repareras induceras apoptos eller annan celldöd.

Claes kommer att behandlas med sammanlagt 2 Gy x25 = 50 Gy extern radioterapi och 10 Gy x2 = 20 Gy brachyterapi. I medicinsk radioterapi brukar man fraktionera dosen snarare än att ge allt på en gång.

#### Fråga 42 (2p)

Förklara utifrån mekanismer på cellulär nivå varför man vill fraktionera dosen.

Radioterapi handlar om att skada tumörcellerna så mycket som möjligt med så lite biverkningar som möjligt från friska celler/vävnader. Tumörceller är oftast i högre grad prolifererande jämfört med friska celler vilket gör dem mer känsliga för både radio- och kemoterapi. Friska celler har oftast intakta system för DNA-reparation vilket tumörcellerna inte har. Genom att fraktionera behandlingen hinner de friska cellerna i högre grad än tumörcellerna repareras mellan varje fraktion och skadan på tumörcellerna blir därför större än skadan på friska celler.

Mål: T4 C37, T3 C23

Radioterapi handlar om att skada tumörcellerna så mycket som möjligt med så lite biverkningar som möjligt från friska celler/vävnader. Tumörceller är oftast i högre grad prolifererande jämfört med friska celler vilket gör dem mer känsliga för både radio- och kemoterapi. Friska celler har oftast intakta system för DNA-reparation vilket tumörcellerna inte har. Genom att fraktionera behandlingen hinner de friska cellerna i högre grad än tumörcellerna repareras mellan varje fraktion och skadan på tumörcellerna blir därför större än skadan på friska celler.

Trots god dosplanering och fraktionering av strålningen finns risk för biverkningar av behandlingen.

#### Fråga 43 (1p)

Vilka biverkningar handlar det främst om vid strålbehandling av prostatacancer?

Strålbehandlingen kan ge biverkningar i form av inkontinensbesvär och impotens. Här godkänner vi även **diarré/tarmbiverkningar och hudbiverkningar**.

Mål: T4 C37

Strålbehandlingen kan ge biverkningar bl a i form av inkontinensbesvär och impotens.

Claes mår huvudsakligen bra men har problem med **erektionen**. Han återgår till urologen för kontroller. PSA går gradvis ner till 0. Efter 2,5 år noteras stigande **PSA** under 3-4 månaders tid. Claes klagar också över ryggont.

#### Fråga 44 (1p)

Vad misstänker du? Motivera svaret.

Du misstänker nu att Claes har fått **recidiv med metastaser i skelettet**.

Mål: T4 C18, T3 C31 - Uppkomst av metastaser

Det finns bra behandlingar för att hålla sjukdomen i schack, i bästa fall i många år, och förebygga symptom och nedsatt livskvalitet. Olika behandlingsalternativ diskuteras och ni enas om hormonell behandling.

#### Fråga 46 (3p)

Beskriv mekanismerna för olika typer av hormonell behandling vid prostatacancer.

Orchidektomi eller kemisk kastrering då testiklarnas testosteronproduktionen förhindras, **androgenreceptorblockad** och **blockering av enzymer i testosteronsyntesen**.

Mål: T4 C37, T4 C35 - Mekanismer vid carcinogenes

Efter att ha diskuterat olika former av hormonell behandling såsom **orchidektomi**, kemisk **kastration**, **androgenreceptorblockad** och blockering av **enzymer i testosteronsyntesen** blir valet kemisk kastration.

#### Fråga 47 (1p)

Hur kommer det sig att man kan uppnå kastration med såväl **GnRH analog** som **GnRH antagonist**?

En GnRH antagonist motverkar hypofysens insöndring av **FSH och LH**, vilket medför minskad **testosteronsyntes**. En GnRH analog har initialt motsatt effekt men eftersom stimuleringen inte är **pulsativ** nedregleras receptoreerna och FSH/LH-insöndringen minskar.

Mål: T4 C37, T4 C14 - Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyreoidea, paratyreoidea, binjurar, reproduktionsorgan samt endokrina pankreas.

En GnRH antagonist motverkar hypofysens insöndring av FSH och LH, vilket medför minskad testosteronsyntes. En GnRH analog har initialt motsatt effekt men eftersom stimuleringen inte är pulsativ nedregleras receptorerna och FSH/LH-insöndringen minskar. Claes behandlas med GnRH analog. Efter ett år med sjunkande/stabilt PSA börjar det gradvis stiga igen och behandlingen kompletteras med en androgenreceptorblockerare. Tyvärr fortsätter PSA att stiga, och Claes har även svåra smärtor i ländryggen. Det hela tolkas som sjukdomsprogress. Du är nu ST-läkare på onkologen, dit urologen remitterat Claes. Ni diskuterar möjliga behandlingar. En av dina kollegor har nyligen varit på konferens och hört talas om s k poly(adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP)-hämmare, t.ex., olaparib.

#### Fråga 48 (2p)

Vid vilka egenskaper hos cancercellerna kan man förvänta sig att en PARP-hämmare ska vara som mest effektiv som cancerbehandling ur ett mekanistiskt perspektiv?

PARP-hämmaren orsakar indirekt ett ökat antal dubbelsträngbrott på DNA, vilka normalt kan avhjälpas med den del av DNA-reparationssystemet som utnyttjar homolog rekombination, men i en del tumörer är pga mutationer detta system inte intakt varvid dessa tumörer blir extra känsliga för behandlingen.

Mål: T4 C37, T4 C45

## Ordinarie VT2017

### Fall 3 (30 p) - Eva, 26 år

Eva, 26 år, är universitetsstuderande i ekonomi. Hon har nu genomgått cellprovtagning via den gynekologiska hälsokontrollen. Cellprovet visar atypi och HPV infektion. Eva är I-gravida, 0-para. En abort vid 18 års ålder. Sedan dess använder Eva kombinerade p. Piller. Coitus debut 15 år. Feströker, tränar mycket.

#### Fråga 17

HPV är en sexuellt överförbar sjukdom (STI) men klassificeras inte som allmänfarlig sjukdom. Nämn minst 2 olika STI som klassificeras som allmänfarliga sjukdomar. (1p)

**Svar:** *Klamydia, gonorré, syfilis, HIV, hepatit B*

#### Fråga 18

Vilka olika åtgärder, har du som läkare, enligt smittskyddslagen, skyldighet att vidta om du diagnosticerar en STI som är allmänfarlig sjukdom? (2p)

**Svar:** *1. anmäla till smittskyddsläkare 2. att smittspåra 3. ge behandling 4. Ge förhållningsregler i syfte att hindra smittspridning 5. Anmäla om pat utsätter andra för smittrisk. 0,5p per åtgärd, max 2p.*

Fråga 19-22 under dag 7.

Aktivering av proto-onkogener är vanligt vid cancer. Allmänt kan proteiner funktionellt indelas i olika familjer eller klasser.

#### Fråga 23 (3p)

Ge tre exempel på familjer av proteiner det ofta handlar om **då onkogener aktiveras vid cancer**, samt ett exempel på ett onkogen protein i respektive klass. (3p)

**Svar:** Vanligt förekommande onkogener kodar för tillväxtfaktorreceptorer/tyrosinkinasreceptorer (tex EGFR, HER2), kinaser medverkande vid signaltransduktion (t ex RAS, PI3-K) och transkriptionsfaktorer (t ex c-MYC, cyklin D1,  $\beta$ -catenin).

Fråga 24-29 under dag 7.

Eva behandlas framgångsrikt med radiokemoterapi (extern strålbehandling 5 dagar/vecka och cytostatikabehandling **1 gång/vecka**, totalt 6 veckor, samt 2 **brakybehandlingar**). Cytostatikan som används är **cisplatin**, vilket är en platinaförening.

### Fråga 30

Vilken är den huvudsakliga verkningsmekanismen för platinaföreningar? (1p)

**Svar:** Cisplatin orsakar DNA-skador genom korsbindningar inom DNA-strängen, huvudsakligen mellan intilliggande puriner. (Samgrupperas ibland med alkylarerare.)

### Fråga 31

Eva undrar efter avslutad radiokemoterapi hur livet kommer gestalta sig, och vilka biverkningar som kan uppkomma. Vad svarar du? (3p)

**Svar:** Du informerar om förväntade psykologiska och fysiska effekter efter genomgången sjukdom och behandling.

1. **Psykosociala effekter** – att få cancersjukdom innebär krisreaktion för patient och närstående, bearbetning tar tid. Under själva behandlingen har patienten i regel fullt upp men efter avslutad behandling, ibland flera månader efter kan krisreaktioner komma. Känsla av tomhet och att vara ”övergiven”; Identitet och självbild kan påverkas negativt, känsla av att vara mindre kvinnlig; Att inte kunna få barn kan utlösa relationsproblem och sorgsenhet/depression.

**Fysiska biverkningar** kan uppkomma från alla friska riskorgan som varit i strålfältet dvs Ovarier – radiokemoterapi kommer leda till förtida menopaus. Svetteningar, blodvallningar. Tarmar ex. diaree, avföringsträngningar, läckage. Urinblåsa ex. urinläckage och trängningar Lymfödem i benen, Mikrofrakturer från skelett i pelvis, Sexuell dysfunktion ex. smärta vid samlag, snäv vagina/mindre elastiskt. Ge råd och stöd samt kontaktuppgifter till t.ex kurator, sjukgymnast, eventuell rehabiliteringsteam.

Ge vaginal dilatator

På grund av risk för ogynsamma effekter p g a förtida menopaus med t.ex hjärtkärlsjukdom och osteoporos rekommenderas hormonell substitutionsbehandling med östrogen och progesteron, till yngre kvinnor som genomgått radiokemoterapi, och som har uterus kvar. För 3p krävs angivelse av både psykosociala och fysiska effekter

## Dag 7: Kvinnlig cancer, kakexi, osteoporos, klimakterie, blödningsrubbningar

## Tentakompendium (molekylen)

Dag 7: fråga 9 och 10 (kakexi)

Dag 9: alla frågor

Dag 10: 2, 3, 4, 5

## Kompendium inkl foF

Basgrupp 13: Q1-Q5

Basgrupp 14: Alla frågor

Basgrupp 16: Alla frågor

Basgrupp 17: Fanns inga

Basgrupp 18: Alla frågor

FoF: Q38-Q40

## Omtenta HT2015

### Fall 3 (33 p) - Anders, 67 år

Anders har en avancerad **cancersjukdom**, har gått ner **mycket** i vikt samt är allmänt försvagad **både** vad gäller muskelstyrka och kondition

**Fråga 43 (1p)** 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?

**Svarsförslag:** Kakexi

**Fråga 44 (2p)** Vilka är de molekylära och cellulära mekanismerna bakom cancerrelaterad kakexi? Här avses alltså inte pankreascancer specifikt utan alla former av cancerrelaterad kakexi

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

**Fråga 45 (1p)** Vid **pankreascancer** är ofta problemen med både kakexi och matleda/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.

**Svarsförslag:** Vid pankreascancer specifikt kan fler faktorer bidra 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 magtarmkanal och CNS.

## Ordinarie VT2016

### Fall 1 (32 p) - Kristina, 60 år

Kristina, 60 år, söker på vårdcentralen för en **knöl i vänster bröst** som hon märkt sedan 2 månader tillbaka. Kristina är tidigare frisk och äter inga mediciner. **Menarche vid 12 år** och menopaus vid **51 års ålder**. I samband med **menopaus kraftiga besvär med värmevallningar** och **svettningar**. Mot dessa besvär fick Kristina hormonell substitutionsbehandling innehållande såväl **östrogen** som **gestagen** under 5 år. Kristina arbetar som advokat och har 2 döttrar och en son, mellan 25-32 år gamla. Kristina är adopterad och vet inget om sina biologiska släktingar. Hon promenerar till arbetet men motionerar för övrigt inte regelbundet. BMI 27. Du palperar vänster bröst och finner i **övre laterala kvadranten**, en oöm hård resistens cirka 25 mm i diameter.

#### Fråga 1 (2p)

Vilka andra **statusfynd** bör du vara uppmärksam på och som kan stärka misstanken på bröstcancer?

**Svarsförslag:** Vanliga kliniska fyndet är förutom knöl i bröstet är: knöl i **armhålan**, **förstorat och hårt bröst**, **hudrodnad** och **"apelsinhud"**, **indragningar i huden**, **blod eller vätska från bröstvårtan**. **Smärta** och **ömhet** i bröstet är inte vanliga symtom vid bröstcancer utan har oftast helt normala hormonella orsaker.

#### Fråga 2 (1p)

Föreslå hur du vill utreda Kristina ytterligare för att bekräfta diagnosen?

**Svarsförslag:** **Mammografi och finnålspunktion.**

Vid den kliniska undersökningen av vänster bröst inspekteras bröstet utan anmärkning. Inga palpabla ytliga lymfkörtlar i axiller eller längsmed halsen. Du remitterar Kristina till **mammografi** och cytologisk provtagning (**finnålspunktion**).

#### Fråga 3 (2p)

I detta fall valde du att remittera Kristina till finnålspunktion. Vilken skillnad i bedömning/information med avseende på malignitet kan ett vävnadsprov ge jämfört med finnålspunktion?

**Svarsförslag:** Ett vävnadsprov kan, till skillnad från ett cytologiskt prov, ge information om: **invasivitet** (cytologi kan inte skilja invasivitet från ca in situ då enbart lösryckta celler finns att bedömas), **tumörens typ**, **differentieringsgrad**, **tumörkaraktistika** såsom **hormonreceptorer**, och andra biomarkörer (t.ex. Her2-status och Ki-67) är **lättare att bestämma på vävnadsprov jämfört med cytologiskt prov.**

Mammografin visar en 28 mm spikulerad förändring med stark misstanke om malignitet. Kompletterande ultraljud visar en suspekt lymfkörtelmetastas i vänster axill. Det cytologiska provet (från bröst och axill) visar gravt atypiska celler förenliga med cancer. Kristina remitteras till bröstmottagningen.

Du arbetar nu på bröstmottagningen och vid nybesöket undrar Kristina varför hon har drabbats av bröstcancer.

#### Fråga 4 (3p)

Nämnd minst tre vanliga epidemiologiska riskfaktorer för bröstcancer, ej nödvändigtvis kopplade till Kristina.

**Svarsförslag:** Riskfaktorer: hög ålder, född i högriskland, benign bröstsjukdom med atypi, täta bröst på mammografi, tidigare bröstcancer, joniserande strålning, första partus efter 30 årsålder, ingen amning, tidig menarche och sen menopaus, fetma (BMI >27), familjehistoria av bröstcancer, ovarialcancer eller endometrie cancer, samt exogent tillförda könshormoner (p. piller och hormonell substitutions- behandling) ökar risken. Alkohol är också associerat med ökad risk. Könshormoner ökar risken för bröstcancer.

#### Fråga 5 (3p)

Redogör för minst tre bakomliggande mekanismer varför könshormoner ökar risken för bröstcancer?

**Svarsförslag:** Könshormoner ökar risken genom att öka cellproliferation direkt via ER, indirekt via stimulering av IGF-1 och/eller via förändrad balans fria radikaler/ antioxidanter. Könshormoner har effekt på inflammation, östrogen stimulerar invasion av immunceller i bröstvävnad. I inflammatoriska cytokiner kan påverka lokal östrogensyntes via enzymer som ökar nivåerna av E2 lokalt. Östrogen stimulerar angiogenes och invasion. Östrogen är klassat som ett carcinogen och bidrar till mutationer och genetisk instabilitet.

På bröstmottagningen diskuteras fallet på multidisciplinär konferens med bröstkirurger, onkologer, radiolog, patolog och kontaktsjuksköterska. Konferensen rekommenderar operation med sektorresektion och axillutrymning vilket Kristina accepterar.

#### Fråga 6 (2p)

Vilka skäl finns för att utrymma axillen?

**Svarsförslag:** Axillen utryms för att upptäcka eventuell tumörspridning till regionala lymfkörtlar. Detta ger en prognostisk information och vägleder beslut om fortsatt behandling.

Kristina genomgår operationen komplikationsfritt. Efter 2 veckor kommer patologisk anatomisk diagnostik (PAD)-svaret: Duktal cancer 25mm, grad 2, östrogenreceptorpositiv, HER2-negativ, 2 lymfkörtlar med tumörinfiltration men 8 friska lymfkörtlar.

Du träffar Kristina på bröstmottagningen och ska informera om PAD-svaret. Innan du går och hämtar Kristina i väntrummet så förklarar du först texten för en läkarstudent och använder ett professionellt språkbruk.

### Fråga 7 (4p)

Förklara begreppet **duktal cancer**, **grad** och **HER2** för läkarstudenten. Vilken annan histologisk typ av bröstcancer, utöver duktal, är vanlig?

**Svarsförslag:** Läkarstudenten får veta att Kristina har **den vanligaste** typen av bröstcancer och som utgår från det **proximala gångsystemet**. Du informerar att **patologavdelningen graderar** tumörerna på ett standardiserat sätt med avseende på tubulär struktur, kärnatypi och mitosfrekvens. Tillväxtfaktorreceptorn HER2, som ingår i EGF-receptorfamiljen, visade inget överuttryck och genen visade ingen amplifiering. Du nämner också att lobulär cancer är en annan vanlig typ.

### Fråga 8 (2p)

Du har satt stadiet pT2, N1, M0, enligt TNM klassifikationen. Enligt denna klassifikation, vad betyder p, T, N och M?

**Svarsförslag:** p betyder att stadiindelningen är histopatologisk, T anger tumörstorlek, N lymfkörtelstatus och M anger fjärrmetastasering.

Ni diskuterar nu fortsatt behandling. Vid bröstcancer är flera behandlingsprinciper tillämpliga.

### Fråga 9 (2p)

Vilka former av systemisk **tilläggsbehandling** kan vara lämpliga i Kristinas fall? Motivera kortfattat!

**Svarsförslag:** Kristinas tumör uttryckte receptorer för östrogen, vilket motiverar någon form av endokrin behandling. Cancerns stadium är också av vikt för återfallsrisken och tilläggsbehandling med **cytostatika minskar risken**.

Kristina kommer nu att behandlas med **cytostatika, postoperativ strålbehandling och aromatashämmare**.

### Fråga 10 (2p)

Vilken önskvärd effekt har behandlingen med aromatashämmare och hur verkar den?

**Svarsförslag:** Syftet med behandlingen med aromatashämmare är att hindra att östrogen stimulerar cancerprogress. Hämmningen av aromatas motverkar omvandlingen av androgener till östrogener.

Kristina går på regelbundna kontroller i 5 år utan några nytillkomna symtom eller fynd på mammografi. Efter 8 år kontaktar Kristina sin kontaktsjuksköterska på onkologmottagningen då hon har nytillkommen värk i ländryggen med utstrålning till höger ben. Radiologisk utredning med skelettscintigrafi och slätröntgen visar multipla kotmetastaser och metastas i bäckenskoveln på höger sida. En lungröntgen visar misstanke om metastaser.

**Skelettmestastaserna är osteolytiska.**

### Fråga 11 (3p)



Vad innebär det att metastaserna är osteolytiska och hur samverkar tumörcellerna med andra celler i benet vid bildandet av metastasen?

**Svarsförslag:** En osteolytisk metastas visar på ökad osteoklastaktivitet och benupplösning, varvid tumörcellerna upptar det frigjorda utrymmet. Osteoklasterna aktiveras av RANKL som uttrycks av osteoblasterna, som i sin tur stimulerats av tumörcellerna (en stimulerande faktor är PTHrP). I denna process frigörs samtidigt från extracellulärt matrix tillväxtfaktorer som stimulerar tumörcellerna. En slags ond cirkel kommer till stånd.

Man lyckas ta en biopsi från skelettet i bäckenet som visar bild förenlig med metastas av bröstcancer, denna gång HER2-positiv. Du berättar för Kristina att bröstcancers tillväxt kan stimuleras av olika faktorer.

### Fråga 12 (3p)

Hur utövar östrogen respektive ett peptidhormon sin verkan på cellulär nivå för att stimulera celledelning?

**Svarsförslag:** Östrogen är ett steroidhormon som passerar cellmembranet och binder till intracellulära receptorer. Dessa binder till specifika sekvenser i DNA och reglerar transkriptionen av många gener. Ett peptidhormon binder till cellulära receptorer, t ex tyrosinkinasreceptorer, vilka vid ligandbindningen orsakar signalkaskader (MAP-kinaser, PI3K/Akt) som i sin tur kan aktivera translations- och transkriptionsfaktorer. I båda fallen kan transkriptionen av gener som kodar för cellcykelregulatorer, t ex cyklin D1 och c-myc, öka.

Metastaserna är inte operabla.

### Fråga 13 (1p)

Föreslå lämplig fortsatt systemisk behandling!

**Svarsförslag:** Eftersom metastasen är HER2-positiv är en behandling specifikt riktad mot HER2 lämplig i kombination med cytostatika.

### Fråga 14 (2p)

Förklara de troliga verkningsmekanismerna med kombinationsbehandlingen!

**Svarsförslag:** Kombinationen är viktig för optimal effekt och en möjlig förklaring är att antikroppsbehandlingen riktad mot HER2 sänker apoptoströskeln (genom inaktivering av PI3K/Akt-signalerings), vilket ökar cytostatikans cytotoxiska effekt. En bidragande cytotoxisk effekt anses bestå i att NK-celler aktiveras i närvaron av antikropparna (Fc-delen). Cytostatika orsakar DNA-skador eller försvårar celledelning beroende på mekanismer hos olika grupper av läkemedel, såsom antimetaboliter, antracykliner, alkylere och mitoshämmare.

## Ordinarie VT2017

### Fall 3 (30 p) - Eva, 26 år

Eva, 26 år, är universitetsstuderande i ekonomi. Hon har nu genomgått cellprovtagning via den gynekologiska hälsokontrollen. Cellprovet visar atypi och HPV infektion. Eva är I-gravida, 0-para. En abort vid 18 års ålder. Sedan dess använder Eva kombinerade p. Piller. Coitus debut 15 år. Feströker, tränar mycket.

#### Fråga 19 (1p)

Vilka är de två vanligaste HPV typerna som är associerat med utveckling av cervixcancer?

**Svar:** HPV 16 och HPVc18 är associerade med 70% av cervixcancerfallen.

Evas cellprov visade atypi och HPV 16. Hon remitterades därför till närmaste gynmottagning för kolposkopi och riktade biopsier efter ättisyrepensling. Vid kolposkopin såg man lättblödande epitel motsvarande transformationszonen (TZ).

#### Fråga 20 (2p)

Varför är TZ och den så kallade squamous-columnar junction (SCJ) extra känsliga för infektion med högrisk-HPV? (2p)

**Svar:** TZ är **körtelcellsepitel** som är ersatt av **metaplastiskt skivepitel**. Det omogna epitelet är mer känsligt för infektioner, troligen p g a mikrosår som gör att viruspartiklarna lättare får tillgång till epitelets **basalmembran** varmed basalcellerna infekteras. Dessa infektioner är ofta **produktiva och självläker i hög utsträckning**. En celltyp som troligen **är mer mottaglig för HPV transformation och som inte självläker**, är celler i den så kallade **squamous-columnar junction** (dvs gränsen mellan skivepitelceller och körtelcellsepitel). Dessa celler har **embryonalt ursprung, och är stamcellslänkande celler**. HPV infektion av dessa celler tror man **inte självläker**, utan transformation sker så småningom **till invasiv cancer**. 1p för TZ och 1p för SCJ.

PAD visade CIN 2 d v s måttlig skivepitel dysplasi.

#### Fråga 21 (2p)

Dysplasier i cervix kan klassificeras enligt CIN. Redogör för CIN klassifikationen och hur den är relaterad till den i Sverige nya **nomenklaturen Bethesda**. (2p)

**Svar:** CIN I-III: lätt, måttlig, grav/ca in situ. **Bethesda 2-gradig system: LGSIL (=CIN I) och HGSIL (=CIN II/CIN III)**. För 2 p krävs rätt på båda systemen. 1p enbart det ena.

HGSIL kan vara ett förstadium till cervixcancer. Allmänt kräver utvecklingen av cancer i **solida vävnader** att ett antal **barriärer övervinns och vissa tumöregenskaper utvecklas**. Detta gör att cancerutveckling kan tillskrivas ett antal gemensamma kännetecken.

#### Fråga 22 (3p)

Redogör för vilka av dessa kännetecken som kan vara kopplade till både HGSIL och cervixcancer respektive unika för fullt utvecklad cervixcancer. (3p)

**Svar:** Som **gemensamma kännetecken på cancer räknas att cancercellerna kan skapa egen tillväxtstimulering, undkomma hämmande faktorer för celledelning, undkomma apoptos, övervinna begränsad delningskapacitet, utveckla förmåga till cellspridning (penetration i omgivande vävnad), stimulera angiogenes**. Senare har ytterligare egenskaper lagts till,

såsom omställning av energimetabolismen och förmåga att undkomma immunförsvaret. Kronisk inflammation och genetisk instabilitet är promoverande faktorer. Flertalet kännetecken kan kopplas till både HGSIL och cervixcancer (p53 och Rb inaktiverade, aktivt telomeras etc.) medan de invasiva egenskaperna är unika för cancer. Den genetiska instabiliteten kan bidra till att fler molekylära förändringar har ackumulerats i cervixcancer jämfört med förstadiet.

Fråga 23 under dag 6.

Du har framgångsrikt behandlat Eva med laserkonisation, som omfattat hela TZ. Eva undrar varför hon har fått cellförändringar, och över risken att få livmoderhalscancer. Du informerar om att HPV infektion krävs, men att det därutöver finns andra riskfaktorer (co-faktorer) som kan bidra till utvecklingen av livmoderhalscancer.

#### Fråga 24 (3p)

Redogör för minst 3 co-faktorer (förutom persisterande HPV infektion) och dess sannolika mekanismer, som bidrar till utvecklingen av cervixcancer. (3p)

**Svar:** Nedsatt immunförvar, rökning (nikotin utsöndras i cx –mutagent), p. piller (friare sexliv, oskyddade samlag, hormonell tillväxstimulering- estrogen driver mutation; samtida STI (förstör slmh barriär, påverkar immunsvaret och förmågan att bli av med HPV ex. Kron inflamm/infekt); otillräckligt deltagande i gynekologiska hälsokontrollen med cellprovtagning; tidigare cellförändringar. Du uppmanar henne att sluta röka, använda kondom, gå på cellprovskontroller hon blir kallade till, och söka läkare vid eventuella symtom.  
1p/riskfaktor+mekanism

Eva har hört talas om HPV vaccination. Hon undrar hur dessa fungerar och om det kan vara något för henne.

#### Fråga 25 (1p)

Vad svarar du Eva, och hur motiverar du ditt svar? (1p)

**Svar:** Består av renade viruslika partiklar från L1-kapsidproteinet. Innehåller inget viralt DNA och kan inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. Det finns inte något vetenskapligt underlag för att rekommendera HPV-vaccination efter behandling av cellförändringar.

Ären går och Eva jobbar nu i ett multinationellt företag och gör kometkarriär. Arbetet är stressigt. Hon röker nu regelbundet och har inte haft tid att gå på de cellprovskontroller hon blivit kallad till efter koniseringen. Vid 38 års ålder söker Eva gynnottagningen, där du arbetar, på grund av coitusblödningar. Hon är nygift med kollegan Henrik och paret försöker få barn. Vid den gynekologiska undersökningen ser du en makroskopiskt misstänkt förändring som sitter runtom yttre modermunnen och ur cervixkanalen kommer det nekrotiskt vävnad.

#### Fråga 26 (1p)

Du ser således en kliniskt misstänkt cervixcancer, vad gör du för att bekräfta misstanken? (1p)

**Svar:** Du tar biopsi från den kliniskt misstänkta cervixcancer, skickar preparatet till patologen med begäran om snabb svar. Informerar Eva om misstanken och faxar remiss till kvinnokliniken.

Eva kallas till kvinnokliniken för fortsatt utredning med palpation i narkos, MR bäcken och datortomografi av thorax/buk. PAD visar primär skivepitelcancer i cervix. Man skulle säkert finna ett antal genmutationer om Evas skivepitelcancer undersöktes genetiskt, men sannolikt inte mutationer i tumörsuppressor generna TP53 och RB.

### Fråga 27 (2p)

Ge en rimlig förklaring, på detaljerad nivå, till varför mutationer i TP53 och RB är sällsynta vid cervixcancer. (2p)

**Svar:** En mycket stor andel av all cervixcancer förutsätter infektion av högrisk-HPV. Virusproteinerna E6 och E7 hämmar p53 och RB på proteinnivå, så det finns inget funktionellt behov av inaktiverande mutationer. Cancerutvecklingen befrämjas genom att hämningen av RB medför försämrade cellcykelkontroll och genom att hämningen av p53 medför försämrade apoptossvaret på onkogen stress (ett alternativt svar för full poäng kan innehålla detaljer om hur hämningen av p53 och RB på proteinnivå går till).

### Fråga 28 (3p)

Utifrån kända spridningsvägar, förklara uppkomsten av minst 3 vanliga symtom vid cervixcancer. (3p)

**Svar:** Spridningsvägar: per continuitatem – kontaktblödningar, hydronefros, anemi, urinläckage; regionala lymfkörtelmetastaser – ryggsmärta, bukvärk, ischiasliknande värk med utstrålning i ett ben, lymfödem; Fjärrmetastasering - hosta, andfåddhet, avmagring, smärtor.

Utifrån fynden från utredningen finner du att tumören är 2 cm i längsta diameter och det finns inga tecken på spridning. Eva önskar fertilitetsbevarande kirurgi.

### Fråga 29 (2p)

Vilka behandlingsalternativ finns vid lokaliserad cervixcancer, motivera val av behandling. (2p)

**Svar:** Behandlingsalternativen är primäroperation med fertilitetsbevarande kirurgi (trakelektomi + borttagande av regionala lymfkörtlar) eller kirurgi med radikal hysterektomi (man tar bort hela uterus med närliggande vävnad + borttagande av regionala lymfkörtlar). För patienter som inte kan genomgå kirurgi t.ex p g a hög ålder eller samsjuklighet rekommenderas primär strålbehandling med eller utan cytostatikabehandling

Eva har stark barnönskan varför hon planerades för trakelektomi med bevarande av ovarierna på grund av hennes unga ålder. Operationen inleds med borttagande av regionala lymfkörtlar och tyvärr visar fryssnitt (provsvaret ges under operationen) av dessa metastasering till regionala lymfkörtlar. Operationen avbryts.

## Ordinarie HT 16

Fall 3 – Stina, 31 år

Stina 31 år är gift och har en son på 4 år. Paret genomgick flera fertilitetsbehandlingar innan hon blev gravid med gossen. Hon söker nu för problem med stress och viktuppgång. "Jag orkar ingenting och går bara upp i vikt och det mesta verkar fastna på magen och jag har fått allt mer hårväxt på kroppen och på hakan".

### Fråga 18 - (2p)

Komplettera anamnesen och föreslå tre sannolika differentialdiagnoser. Motivera varför du tänker på dessa diagnoser.

**Svarsförslag:** Du ställer frågor rörande: relation, ärftlighet, rökning, alkohol, kost, arbetsförhållanden, motion, sjukdomar, viktutveckling, tidsförlopp för ökad hårväxt, menstruationer.

Tänkbara diagnoser är stressrelaterade symptom, hypotyreos, diabetes mellitus, PCOS. Mera ovanliga diagnoser är Cushings syndrom och androgenöverskott (Kongenital Adrenal Hyperplasi (CAH), Transsexualism (kvinna till man), androgenproducerande tumör, doping).

Stina arbetar heltid i treskift som flygplansmontör. Hon upplever sin arbetssituation som pressad och har svårt med arbetstiderna som småbarnsmor. God relation med maken. Äter mycket snabbmat pga. ackords- och skiftarbete. Röker inte. Hinner inte motionera. Menstruationer har alltid varit oregelbundna, oftast med cykler på 6-8 veckors intervall, periodvis kan de vara borta flera månader. Har gått upp ca 10 kg i vikt senaste 2 åren och den ökade behåringen började redan efter tonåren. Mor har typ 2 diabetes.

### Fråga 19 - (2p)

Diskutera hur Stinas för närvarande stressiga livsföring teoretiskt kan tänkas påverka hennes menstruationsmönster. Förklara utifrån tänkbara mekanismer!

**Svarsförslag:** Hypotalamisk nivå. GnRH pulsiliteten glesar ut eller försvinner. Stina bekymrar sig för sin ökade behåring på hakan på bröstkorgen och i medellinjen på magen. Stina är 160 cm lång och väger 90 kg vilket ger ett BMI på 35. Midjemått 104 cm. Menstruationsrubbingar, övervikt och ökad kroppsbehåring gör att du misstänker att det i första hand rör sig om polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS) vilket är den vanligaste orsaken till menstruationsrubbingar hos kvinnor.

### Fråga 20 - (1p)

Vilken noninvasiv undersökning brukar man använda för att säkrare ställa diagnosen PCOS?

**Svarsförslag:** En av de viktigaste undersökningarna är ultraljud som utreder förekomst av cystor.

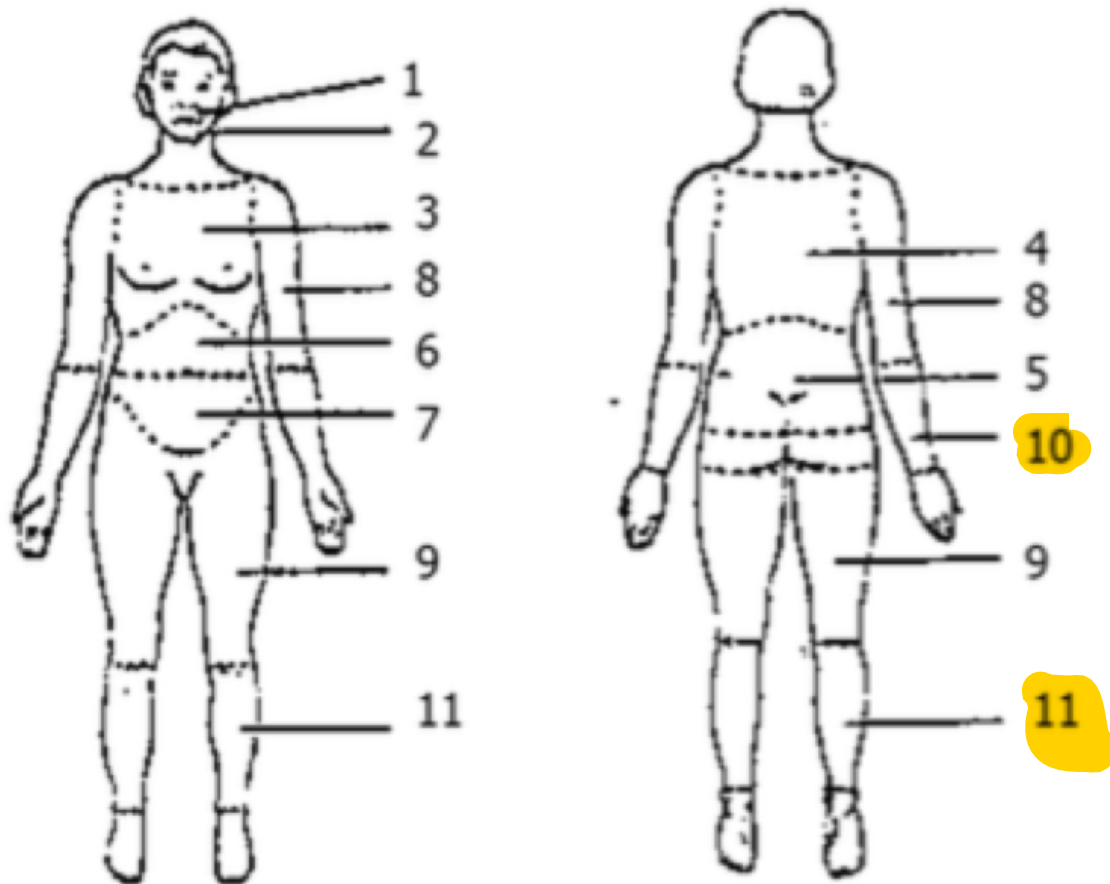
### Fråga 21 - (2p)

Beskriv ovariernas utseende makroskopiskt i genomskärning och histopatologiskt vid PCOS.

**Svarsförslag:** Undersökningen ska visa att äggstockarna har minst tio cystor, 2-8 mm i diameter, och belägna runt äggstockens stroma.

### Fråga 22 - (2p)

Rita in på mallen och eller välj 2 siffror på mallen nedan som indikerar de två områden på kroppen som anses vara mindre beroende av hormoner för tillväxt av kroppsbehåring.



**Svarsförslag:** Underarmarnas baksida (10) och underben (11) räknas som mindre hormonberoende avseende hårväxt.

Testosteron bildas i testiklarnas Leydigceller och kommer sedan delvis att omvandlas till en mera potent form avseende bland annat stimulering av kroppsbehåring.

#### Fråga 23a (1p)

Vilken mera potent testosteronform avses?

#### Fråga 23b (1p)

Vilket enzym i huden är det som katalyserar omvandlingen av testosteron?

#### Svarsförslag:

Testosteron omvandlas till dihydrotestosteron som binder starkare till androgenreceptorer än testosteron självt med hjälp av enzymet 5-alfa-reduktas.

#### Fråga 24 - (5p)

Vilka två funktionella huvudgrupper av hormoner känner du till och redogör utförligt hur de binder till sina respektive receptorer.

**Svarsförslag:** *Hormoner som binder till kärnreceptorer och membranbundna receptorer:*

*Kärnreceptorer har **fettlösliga ligander** (steroidhormoner, vitamin A, thyroxin), som diffunderar passivt genom cellmembranet och binder i cytosolen/kärnan till sin receptor. Ligand-receptorkomplexet ändrar vid interaktion konformation som gör att det kan gå in i cellkärnan och interagera med DNA i regulatoriska regioner för sina målgener och förändra dessa geners transkription. Kortisol*

*Membranbundna receptorer. Proteiner som sitter i cellmembranet som binder sina ligander (ofta **vattenlösliga, stora molekyler, peptider eller proteiner**) och vid interaktion så startar en **kaskadreaktion** på cellens insida ofta med fosforyleringar eller aktivering av cykliskt AMP, som fungerar som intracellulära budbärare till olika transkriptionsfaktorer som går in i cellkärnan, binder till sina bindningsställen på DNA och påverkar transkription av sina målgener.*

(Häremellan frågor om **hyperprolaktinemi och** kongenital binjurebarkshyperplasi)

Stina kommer igång med motion i form av promenader och simning. Hon fick kostråd av dietist. Stina lyckas gå ner i 14 kg i vikt under ett år och har nu ett BMI på 30. Hennes menstruationer har blivit mer regelbundna. Hon tar dagliga promenader tillsammans med sonen och tycker att orken blivit bra.

Nu när menstruationerna är mera regelbundna önskar hon diskutera preventivmedel då paret inte önskar fler barn i nuläget. Hon tar också upp sina bekymmer med ökad kroppsbehåring som hon vill få hjälp med.

### **Fråga 28 - (1p)**

Vilken behandling skulle kunna vara en lösning på båda problemen (behåring och oönskad graviditet).

**Svarsförslag:** *I första hand: **Östrogenprofilerat p-piller** (t ex Desolett, Mercilon, Yasmin, Yasminelle) alt Diane Neg feedback av steroiderna i p-piller (syntetiskt östrogen och progesteron – sk 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.*

### **Fråga 29 - (2p)**

Beskriv mekanismerna av denna medicinering både för anti-konception och hur den skulle kunna leda till minskad kroppsbehåring.

**Svarsförslag:** *Kombinerade p-piller verkar genom att den negativa feed-backen 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. Hämningen av LH*

och FSH leder även till en nedreglering av testosteron och indirekt dihydrotestosteron vilket kan förbättra hennes problem med ökad behåring.

## Ordinarie VT15

Fall 2 (37 p) – Ingrid, 59 år

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 egen företagare. 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.

### Fråga 13 (1,5p)

Vilka tänkbara orsaker finns till patientens uppsvällda buk? Nämn minst 3 relevanta orsaker.

**Svarsförslag:** Det finns flera tänkbara orsaker till Ingrids uppsvällda buk t.ex. fetma, gas, feces, ascites, organförstoring, tarmobstruktion, tumörer (benigna/maligna). 0,5p per symtom, max 1,5p

### Fråga 14 (2p)

Hur vill du fördjupa anamnesen? Motivera!

**Svarsförslag:** Aptit/matleda? Snabb mättnadskänsla? **Avföringsvanor? Buksmärta? Miktionsbesvär? Andfåddhet? Illamående? Kräkningar? Gynekologiska besvär** ex. Vaginala blödningar? Allmänsymtom: feber, viktnedgång, trötthet. Hereditet? 0,5p per symtom, max 2 p.

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 55år. Aldrig använt hormonell substitutionsbehandling. Allmänsymtom: 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: Lymfkörtlar:

Hjärta: Lungor: Buk:



Gyn: PR:

Lätt andfådd. Ser trött ut. Inga resistenser palperas cervicalt, occipitalt, supraclavikulärt, axillärt eller inguinalt. Regelbunden rytm, frekvens 85, inga biljud. Auskulteras utan anmärkning, inga biljud. Ingen dämpning. Kraftigt utspänd buk. Flankdämpning och vågskvalp. Du tycker dig ana en resistens på djupet, nedom naveln. Atrofiska vaginala slemhinnor. Portio utan anmärkning. Vid bimanuell palpation är det svårt att avgränsa uterus och ovarier. En stor småknölig expansivitet som utfyller lilla bäckenet och vars övre gräns inte nås. Normal feces färg på handsken.

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

Labprover

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	x 10 <sup>9</sup> /L
B-TPK	540	160-390	x 10 <sup>9</sup> /L
P-Albumin	28	36-48	g/L

### Fråga 15 (1p)

Mot bakgrund av anamnes, statusfynd och labprover, vad misstänker du i första hand?

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

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

### Fråga 16 (3p)

Redogör för mekanismerna bakom ascites orsakad av malignitet.

**Svarsförslag:** 1. Ökad VEGF produktion av cancercellerna Ökat antal mikrokärl, angiogenes, kärnbildning Ökad kapillär permeabilitet (läcker albumin)  
2. Ökad utsöndring av cytokiner, kemokiner  
3. Minskat lymfatiskt flöde på grund av obstruktion  
4. Det osmotiska tryckförhållandet ändras - vätskeflödet går från peritoneal membranet till bukhålan  
5. Konsekvensen blir hög halt av albumin i ascites och lågt i serum  
För 3 p krävs 3 av ovanstående

**Alternativt svar:** Ascites på grund av malignitet kännetecknas av hög halt av albumin i ascites och låg halt av albumin i serum. Cancercellerna producerar VEGF vilket leder till ökat antal mikrokärl (angiogenes, kärnbildning) och ökad kapillär permeabilitet varför stora

proteiner såsom albumin kan passera ut i det interstitiella spacet och ut i fri bukhåla; Ökad utsöndring av cytokiner, kemokiner; Minskat lymfatiskt flöde på grund av tumör; Det osmotiska tryckförhållandet ändras - vätskeflödet går från peritoneal membranet till bukhålan.

På KK genomgår Ingrid buktappning (laparocentes), med utbyte på 2 liter ascites. Hon känner omedelbart att det är lättare att andas. Ascitesvätska skickas för cytologisk undersökning. Kompletterande blodprovtagning med CA125, CA 19-9 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 <35 kU/L), CA 19-9 = 30 (ref.värde <35 kU/L), CEA = 3 (ref.värde <5 µg/L). Datortomografi visar inga tecken på fjärrmetastasering. I buken ses bilaterala expansiva processer som utfyller hela lilla bäckenet, en tillsynes normalstor uterus, spridd carcinos i buken framförallt 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.**

### Fråga 17a (3p)

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

**Svarsförslag:** Höggradig serös, låggradig serös, 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 EOC: retrograd mens – endometriosis på ovariet, kortikala inklusionscystor. Mucinös: okänt . För 3 p krävs minst 3 subtyper och mekanismerna för dessa.

Alternativt svar: Epitelial ovarialcancer (EOC) delas in i 5 undergrupper; Höggradig serös (HGSC), låggradig serös LGSC), endometrioid, klarcellig och mucinös EOC. Majoriteten av HGSC uppkommer i tuban. LGSC uppkommer också sannolikt i tuban men via andra vägar. Klarcellig respektive endometrioid EOC uppkommer via endometriosis. Hur mucinös EOC uppkommer är mindre känt.

### Fråga 17b (0,5p)

Vad betyder spridd peritoneal carcinos?

**Svarsförslag:** Spridd peritoneal carcinos betyder att det finns cancerhärdar på **peritoneala ytor.**

*Alternativt svar: Spridning av ovarialcancer sker framförallt intraabdominellt på peritoneums ytor (peritoneal carcinos).*

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.

### Fråga 18 (3p)

Redogör för vilka tumörbiologiska barriärer som behöver övervinnas för att cancer ska kunna utvecklas från friska celler. (Om du behöver mer plats, använd denna sidas baksida.)

**Svarsförslag:** När cancer uppstår övervinns ett flertal skydd genom inaktivering av bromsar i cellcykelregleringen, inaktivering av senescens/apoptos som normalt orsakas av proliferativ stress, uttryck av telomeras, stimulering av angiogenes, undkommande av apoptos som normalt aktiveras vid DNA-skador eller vid uppbrott från den normala miljön och genom att undkomma immunförsvaret.

*Alternativt svar: Barriärer mot cancerutveckling övervinns genom inaktivering 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.*

### Fråga 19 (2p)

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

**Svarsförslag:** Riskfaktorer för EOC är 1. Ärtlighet (BRCA1/2, HNPCC) 2. Nulliparitet, ej fött barn 3. Tidig menarche, sen menopaus 4. HRT 5. Endometriosis (klarcellig, endometrioid EOC) 6. Högt BMI, rökning. Varför just Ingrid drabbats kan man inte säga men hon har HGSC och hennes moster dog i unga år av bröstcancer d.v.s. hon har familjehistoria för ärtlighet och möjlighet till genetiskt test bör initieras. Dessutom har Ingrid en höggradig serös cancer, och risken för ärtlighet är i dessa fall drygt 20 %. Hon har fött barn, aldrig HRT. För 1p: Ärtlighet + ytterligare 2 faktorer och 1p för svaret till Ingrid (kan i enskilda fallet inte med säkerhet veta)

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

### Fråga 20 (2p)

Epitelial ovarialcancer kan vara ärtlig, och orsakas då av mutationer i vissa gener. Vilka är de vanligast förekommande generna som är ärtligt muterade vid epitelial ovarialcancer?

**Svarsförslag:** Du informerar Ingrid och dottern om att den vanligaste formen av ärtlig ovarialcancer beror på mutationer i BRCA 1 respektive BRCA 2 generna. Vid mutation i BRCA 1 (65 % av fallen) är livstidsrisken för EOC cirka 40-50% och för BRCA 2 (30%) är risken 15-25% jämfört med risken hos normalbefolkningen <2%. Vid hereditär icke-polypos

coloncancer (HNPCC), Lynch syndrom, föreligger också en ökad risk för ovarialcancer 9-12%, mutationer av mismatch repair gener (7%)

Du remitterar Ingrid till onkogenetisk mottagning för rådgivning.

Ingrid remitteras också till Onkologkliniken och får behandling med cytostatika (karboplatin-paklitaxel) i kombination med **angiogeneshämmaren** bevacizumab (Avastin). Efter avslutad cytostatikabehandling fortsätter 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 verkningsmekanismen.

### Fråga 21 (2p)

Beskriv verkningsmekanismen för PARP-hämmare.

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

Efter 12 månader får patienten recidiv som ånyo behandlas med platinum (tredje linjens behandling) med gott tumorsvar.

Ingrid drabbas tyvärr återigen av progress i sin tumörsjukdom fem månader 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 på dagarna längre, vilar mest. Hon, och framförallt 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.

### Fråga 22 (2p)

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).

**Svarsförslag:** 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).

Mål HEL1: · Definiera och analysera begrepp i teoriområden kring hälsa, etik och lärande, samt använda dessa som teoretiska förklaringsmodeller för att kunna visa på en helhetssyn på människan och hennes hälsa; T4B 3. Etisk problematik vid vård i livets slutskede.

### Fråga 23 (4p)

Ge 2 exempel på möjliga **etiska problem i detta patientfall**, och beskriv närmare vad de består av.

**Svarsförslag:** 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 biverkningar.

Ingrid erhåller fjärde linjens cytostatikabehandling med monoterapi av cytostatika. Tyvärr fortsätter tumörsjukdomen att progrediera under pågående behandling, och vid återbesök får Ingrid, maken och barnen 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.

### Fråga 24 (4p)

Beskriv minst ett konkret exempel på möjligt **lidande** i Ingrid's situation inom varje sådan **dimension**, och ge ett förslag på möjlig **åtgärd** (för varje lidande du beskriver).

**Svarsförslag:** **Fysiskt lidande kan** t.ex. bestå av **kroppsliga symtom som buksmärtor, illamående, förstoppning, matleda, trötthet.** Hos Ingrid kan ex tumörsjukdomen förorsaka lokala smärtor, men även **buksmärtor** och **illamående** till följd av ileus (tarmobstruktion) och **ascites**. Vanliga symtom i övrigt är trötthet, matleda, avmagring mm. Möjliga åtgärder mot fysiskt lidande kan vara lindrande läkemedelsbehandling eller behandling, ex. tappning av ascitesvätska.

**Psykiskt lidande kan bestå av psykiska symtom 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 kan ex. vara oro för anhörigas välbefinnande, känsla av ensamhet och övergivenhet.** Möjliga åtgärder kan vara samtal med patient och anhöriga, ev. hitta en praktisk lösning på problemet.

**Existentiellt lidande kan bestå av lidande kopplat till (olösta) livsfrågor som mening, skuld, ansvar mm.** **Lyssnande** samtal kan vara en åtgärd.

# Dag 8: Kost & hälsa, Åldrande och död, vetenskapliga studier och tobaksrök

## Tentakompendium (molekylen)

Dag 7: fråga 1, 3- 5, 8, 15-17

Dag 14: alla frågor

## Kompendium inkl fof

Basgrupp 5: Q25, Q26

Basgrupp 15: Q20, Q21

FoF: Q6-Q9, Q9, Q18, Q19, Q26, Q30, Q31, Q12, Q13

## Ordinarie HT15

### **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.

#### **Fråga 44a (3p)**

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)?

#### **Svar**

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

#### **Fråga 44b (3p)**

För sagda SIR anges 95 % konfidensintervall på 3.1-11.8, förklara vad detta intervall talar om för läsaren.

#### **Svar:**

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.

**I Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections, publicerad i Emerging Infectious Diseases 2008 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.”**

**Fråga 45 (3p)**

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).

**Svar**

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.

**I Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections, publicerad i Emerging Infectious Diseases 2008 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.

**“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.”**

**Fråga 46 (3p)**

Författarna påtalar att antalet patienter var lågt, vilken betydelse har antalet patienter för dessa fynd?

**Svar**

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.

I Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections, publicerad i Emerging Infectious Diseases 2008 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.”



Fråga 47 (3p)

Argumentera för en svaghet med en retrospektiv kohortstudie (registerstudie) kopplat till studiens syfte.

Svar:

Exempelvis; eventuellt bristande datakvalitet och bortfall i ett register av betydelse för associationen är ofta utanför författarnas kontroll.

SLUT PÅ FALLET

## Ordinarie VT 15

Ingrid drabbas tyvärr återigen av progress i sin tumörsjukdom fem månader 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 på dagarna längre, vilar mest. Hon, och framförallt 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.

Fråga 22 (2p)

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).

Svarsförslag:

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).

Fråga 23 (4p)

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

Svarsförslag:

Exempel på etiska problem i Ingrids 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 biverkningar.

Ingrid erhåller fjärde linjens cytostatikabehandling med monoterapi av cytostatika. Tyvärr fortsätter tumörsjukdomen att progrediera under pågående behandling, och vid återbesök får Ingrid, maken och barnen 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.

#### Fråga 24 (4p)

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).

#### Svarsförslag:

Fysiskt lidande kan t.ex. bestå av kroppsliga symtom som buksmärter, illamående, förstoppning, matleda, trötthet. Hos Ingrid kan ex tumörsjukdomen förorsaka lokala smärter, men även buksmärter och illamående till följd av ileus (tarmobstruktion) och ascites. Vanliga symtom i övrigt är trötthet, matleda, avmagring mm. Möjliga åtgärder mot fysiskt lidande kan vara lindrande läkemedelsbehandling eller behandling, ex. tappning av ascitesvätska.

Psykiskt lidande kan bestå av psykiska symtom 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 kan ex. vara oro för anhörigas välbefinnande, känsla av ensamhet och övergivenhet. Möjliga åtgärder kan vara samtal med patient och anhöriga, ev. hitta en praktisk lösning på problemet.

Existentiellt lidande kan bestå av lidande kopplat till (olösta) livsfrågor som mening, skuld, ansvar mm. Lyssnande samtal kan vara en åtgärd.

**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; Pdiff < 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; Pdiff, 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 25a (1p)

Vad kännetecknar en sådan studiedesign vad gäller för urval (population)?

Fråga 25b (1p)

Vad kännetecknar en sådan studiedesign vad gäller gruppindelning?

Fråga 25c (2p)

Förklara vad den första meningen (understruken i abstractet) i resultatet betyder, särskilt vad avser den relativa risken 1.39?Fråga

25d (3p)

Vad innebär ett 95% konfidensintervall (för exempelvis 1.29-1.49 i texten) som används för att uttrycka relativ risk i sammanfattningen ovan?

SLUT PÅ FALLET

**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 33a (2p)**

Förklara begreppen sensitivitet och specificitet.

**Fråga 33b (2p)**

Varför man använder båda måtten?

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 powerberäkning. För att få tillräckligt underlag för att dra slutsatser får du möjlighet att genomföra en koordinerad klinisk prövning (multi-center).

**Fråga 34a (1p)**

Efter vilka kriterier delar du in patienter i grupper för att kunna svara på frågeställningen?

**Fråga 34b (2p)**

Vilka variabler mäter du (ex. anti-CCP) och på vilket sätt (tvärsnitt, prospektivt, retrospektivt) för att kunna svara på frågeställningen?

**Fråga 34c (1p)**

Finns det några skäl att avbryta studien i förtid när du börjar få in resultat som pekar åt något visst håll?

## Omtenta HT2014

Fall 2 (31 p) - Alma, 38 år

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 CushingQoLquestionnaire 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 selfperceived 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 20 (2p)** Vad är fördelar och nackdelar med att ha ett sjukdomsspecifikt instrument för QoL?

**Svarsförslag:** *Fördelar; högre precision/anpassat för en viss sjukdom. Nackdelar; minskad jämförbarhet med andra QoL instrument.*

**Fråga 21 (3p)** Vad menas med a) feasible och b) reliable och c) valid i texten och hur kan mått på respektive begrepp se ut?

**Svarsförslag:**

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*

**Fall 3 (37 p) - Lars, 41 år**

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 randomeffect 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 32a (1p)** Vad menas med relativ risk?

**Svarsförslag:** *Risken för en grupp jämfört med risken sin helhet,*

**Fråga 32b (1p)** Vad menas med 95% konfidensintervall?

**Svarsförslag:** *Baserat på underlaget finns det verkliga värdet med 95% säkerhet inom konfidensintervallet*

Studien har fått kritik för att den inte redovisat viktiga confounders.

**Fråga 33a (1p)** Vad är confounders?

**Svarsförslag:** *Faktorer som samvarierar med både variabeln som används för att predicera och de som ska prediceras*

**Fråga 33b (1p)** Vad menas i epidemiologi att man kontrollerar för confounders?

**Svarsförslag:** *Att man undersöker om förklaringsvariabeln kan förklaras av en annan faktor som samvarierar med förklaringsvariabeln*

**Fråga 33c (1p)** Varför är det viktigt att kontrollera för confounders i epidemiologiska studier?

**Svarsförslag:** *För att utesluta att en förklaringsvariabel bara lyfts fram som förklaring, när den och utfallsvariabeln beror på en tredje variabel (confounder)*

**Fråga 34 (3p)** Vilka confounders skulle du rekommendera att kontrollera för och varför?

**Svarsförslag:** *T.ex. Disease severity and comorbidity, resonerande*

**Fråga 35 (2p)** Vad är en metastudie och varför gör man meta-studier?

**Svarsförslag:** *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.*

## Omtenta VT2015

**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 SeminologySperm 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 20a (2p)** (Om du behöver mer plats, använd denna sidas baksida)

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.

**Fråga 20b (2p)**

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?

**A. (2p) Mål T4A4**

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. (2p) Mål T4A4

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.

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 21a (4p)** (Om du behöver mer plats, använd denna sidas baksida)

I tabellen anges konfidensintervall för OR. Förklara vad konfidensintervall för OR betyder.

**Fråga 21b (2p)**

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.

**A. (4p) Mål T4A1**

Att oddskvoten i populationen till 95% säkerhet ligger inom intervallet (till skillnad från OR baserat på urvalet).

**B. (2p) Mål T4A1**

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%.

**Fråga 22a (3p)**

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.

**Fråga 22b (2p)**

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.

**A. (3p) Mål T4A1**

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. (2p) Mål T4A1**

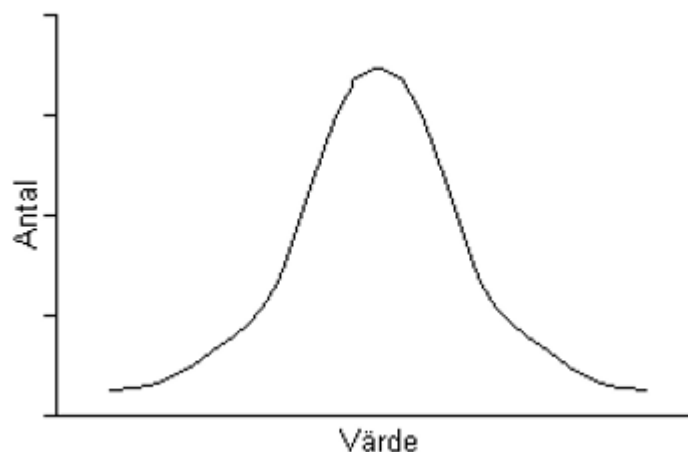
Om antalet fall skulle vara större, skulle konfidensintervallen bli mindre, när urvalet blir större blir det troligare att det uppmätta värdet stämmer bättre med värdet hos populationen. Om sambandet var tydligare, skulle konfidensintervallen bli mindre, om sambandet är starkt förekommer det färre avvikelser och urvalet uppvisar i större utsträckning samma samband.

## Omtenta HT2015

Fall 2 (48 p) - Max, 55 år

**Fråga 25 (1p)** Hur bestäms referensintervallen för laboratorievärden?

**Svarsförslag:** De normala referensintervallen beräknas från mätningar hos friska individer med samma biologiska variationsfaktorer (ex. ålder och kön). Referensintervallet är medelvärdet  $\pm 1,96 \times$  Standard deviationen (SD)



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.

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.

**Fråga 32 (3p)** Vad är konfidensintervall ett mått på?

**Svarsförslag:** *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.*

**Fråga 33 (2p)** Ett stort konfidensintervall anses ofta påvisa osäkerhet i skattningen. Nämn två faktorer som bidrar till stora konfidensintervall.

**Svarsförslag:** *Litet stickprov, stor variation i den variabel som mäts.*

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, Potthoff A, Mc Cavert M, Marquardt S, Vaske B, Rosenthal H, von Hahn T, Wacker F, Meyer BC, Rodt T.

#### **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 ( $56 \pm 12$  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.

I metoden framgår att det är en retrospektiv studie där registerdata har jämförts

**Fråga 34 (2p)** Vilka bias och risker finns med den här typen av studie om de olika grupperna skiljer sig med avseende på åldersfördelning?

**Svarsförslag:** 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.

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.

Lauermaun J, Potthoff A, Mc Cavert M, Marquardt S, Vaske B, Rosenthal H, von Hahn T, Wacker F, Meyer BC, Rodt T.

*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.

**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 35 (2p)** 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?

**Svarsförslag:** Inga, vi kan inte säga att det inte finns någon skillnad, bara att vi inte upptäckte någon skillnad.

**Fråga 36 (1p)** Beskriv två möjliga förklaringar till att ett resultat inte visar statistisk signifikant skillnad.

**Svarsförslag:** *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.*

Artikelns syfte beskrivs:

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

**Fråga 37 (3p)** Artikelns syfte kan undersökas med flera olika typer av studiedesign. Välj en studiedesign du föredrar och beskriv fördelar och nackdelar med vald studiedesign.

**Svarsförslag:** *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*

**Fråga 38 (2p)** Många studiedesigner randomiseras. Vad innebär det att en studie är randomiserad, och varför randomiserar man en studie?

**Svarsförslag:** *Saknas*

### Fall 3 (33 p) - Anders, 67 år

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 pankreascancern, 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

**Fråga 50 (6p)** 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.

**Svarsförslag:** *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.*

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

**Fråga 51 (1p)** När är en människa död?

**Svarsförslag:** 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 hjärnfarkt.

Du ska nu åka och fastställa dödsfallet. Makan och dottern finns hemma.

**Fråga 52 (4p)** Hur hanterar du situationen? Beskriv hur du fastställer dödsfallet och hur du bemöter de närstående.

**Svarsförslag:**

*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.*

## Ordinarie VT2016

### Fall 3 (15 p) – Kan nikotinersättning hjälpa gravida kvinnor att sluta röka? En studie.

I en review publicerad i Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 granskades alla studier av hög kvalitet för att avgöra om nikotinersättning (Nicotine replacement therapy) kan hjälpa gravida kvinnor att sluta röka. Nikotinersättning har visat sig verksamt i normalpopulationen. I genomgången uttryckte författarna sina inklusionskriterier av artiklar enligt följande: Parallel- or cluster-randomised trials were eligible for inclusion. Quasi-randomised, cross-over and within-participant designs were not, due to the potential biases associated with these designs.

Du vill pröva om nikotinersättning är verksamt för gravida kvinnor i Östergötland. Studiepopulationen i detta fall är gravida kvinnor som röker. Det finns olika strategier för hur du väljer att studera effekten av behandlingen. Du kan välja att inkludera samtliga patienter som matchar inklusionskriterierna, eller göra ett slumpmässigt urval bland dessa, ofta beroende på hur många som matchar inklusionskriterierna.

### Fråga 32 (3p)

I respektive metod ovan, med vilken grupp jämförs försökspersonerna?

Frågan ströks, många missförstod frågan!

I studiedesignen är det vanligt att man använder blindning eller dubbelblindning.

### Fråga 33 (2p)

När är det möjligt att använda dessa två?

**Svarsförslag:** Om patienten kan av etiska och praktiska skäl behandlas utan att de tydligt kan avgöra om de tillhör experiment- eller kontrollgrupp. Om behandlaren kan ge behandlingen utan att själv veta om det är experiment eller kontrollbehandlingen.

### Fråga 34 (1p)

Går det att använda blindning, och i så fall vilken typ, för nikotinersättning för rökande gravida kvinnor?

**Svarsförslag:** Ja, blindning är möjlig, åtminstone enkelblindning, men det kan behöva prövas etiskt om man kan erbjuda placebo till rökande gravida kvinnor.

När data är insamlade behöver du tolka om man kan säga att nikotinersättning leder till högre grad av rökstopp jämfört med placebo. Om man vill se om det finns en statistisk skillnad i utfall mellan experiment och kontrollgrupp brukar man exempelvis använda p-värde eller icke-överlappande 95 % -konfidensintervall.

### Fråga 35 (3p)

Vad betyder p-värdet, och vad betyder det 95 % -konfidensintervallet?

**Svarsförslag:** p-värdet är sannolikheten (probability) att skillnaden mellan två mätvärden beror av slumpmässig variation. Det 95 % -konfidensintervallet betyder att värdet för den bakomliggande populationen som stickprovet är taget ut till 95 % sannolikhet befinner sig inom angivet intervall

Placebo-effekten har visat sig ha en signifikant effekt på utfallet i många studier, och det finns en argumentation som säger att om placebo har effekt så borde placebo- behandlingar vara evidensbaserat och därmed erbjudas inom hälso- och sjukvård.

### Fråga 36 (3p)

Vad finns det för potentiell felkälla i detta resonemang som talar emot argumentationen?

**Svarsförslag:** Naturlig återhämtning. I många tillstånd finns det en chans till naturlig återhämtning, och det kan i många fall vara denna som mäts istället för placebo- effekten. För att kontrollera för detta kan man förutom placebo, även behöva en kontrollgrupp helt utan behandling.

Det är i allmänhet lättare att publicera statistiskt signifikanta resultat och en del studier som inte visat statistisk skillnad blir aldrig publicerade.

### Fråga 37 (2p)



Vilken konsekvens får detta för vad evidensen tenderar att säga i den tillgängliga publicerade litteraturen?

**Svarsförslag:** *Publication-bias betyder att eftersom signifikanta resultat tenderar att publiceras i större utsträckning, finns det en överrepresentation resultat som beror av slumpmässiga variationer ( $p=0.05$  betyder att var 20:e signifikant resultat istället beror av slumpen).*

**Fråga 38 (1p)**

Vilken effekt kan detta (publication bias) få gällande effekten av nikotinersättning för rökande gravida kvinnor, jämfört med icke-gravida?

**Svarsförslag:** *Det bör påverka både studier av behandlingen på icke-gravida som gravida, och bör därmed inte ha någon betydelse för skillnaden dem emellan.*

## Omtenta VT16

### Fall 3 (15p)- Kliniska studier

**Fråga 32 (3p)**

Varför gör man ett slumpmässigt urval? (Skriv på baksidan om du behöver mer plats!)  
I studiedesignen är det vanligt att man använder blindning eller dubbelblindning.

**Svarsförslag**

*För att undvika att få en ojämn fördelning av karakteristika, exempelvis att endast patienter med lättare problematik eller goda utsikter selekteras till försöket.*

**Fråga 33 (3p)**

Varför använder man blindning?

**Svarsförslag**

Så att patienten och/eller behandlaren inte påverkas i sin insats, eller tolkning av hälsotillståndet beroende på vilken behandling som ges. Förväntningar på en behandling som behandlaren eller patienten tror på kan påverka resultatet.

*Mål A4*

Förutom beroende och oberoende variabel (determinant och utfall) så brukar man också samla in data om möjliga confounders.

**Fråga 34 (3p)**

Vad avgör vilka möjliga confounders som man bör samla in?

**Svarsförslag**

*Man bör samla in data om sådant man misstänker kan ha ett samband med både den oberoende och beroende variabeln. Om sjukskrivningstid och utbildning är oberoende och beroende variabel är det rimligt att också samla in data om ålder, då äldre tenderar både att ha kortare utbildning och längre sjukskrivningstid.*

Det är inte alltid man kan påvisa statistisk signifikans, även om det verkar vara en skillnad mellan två grupper.

### **Fråga 35 (3p)**

Vilka två främsta orsaker till att ett resultat blir signifikant finns där – förklara varför? Beroende på studiedesign, inklusionskriterier, analysmetod och frågeställning kan resultaten generaliseras i olika utsträckning.

### **Svarsförslag**

*Studiepopulationens storlek, ju fler desto lättare att skillnaden blir signifikant. Den faktiska skillnaden, ju starkare skillnad desto lättare är det att skillnaden blir signifikant.*

### **Fråga 36 (3p)**

Vilken betydelse har snäva eller vida inklusionskriterierna för generaliserbarheten av resultaten?

### **Svarsförslag**

*Snäva inklusionskriterier leder till att man kan påvisa att förhållandet mellan två faktorer föreligger, emedan vida inklusionskriterier är lättare att generalisera. Om inklusionskriterierna exkludera comorbiditet, endast ett snävt åldersspann, är det svårare att generalisera resultaten. Vida inklusionskriterier fångar istället en mängd confounders som man kan behöva kontrollera för, men är lättare att generalisera.*

Omtenta VT16

Fall 3 (15p)- Kliniska studier

### **Fråga 32 (3p)**

Varför gör man ett slumpmässigt urval? (Skriv på baksidan om du behöver mer plats!) I studiedesignen är det vanligt att man använder blindning eller dubbelblindning.

### **Svarsförslag**

*För att undvika att få en ojämn fördelning av karakteristika, exempelvis att endast patienter med lättare problematik eller goda utsikter selekteras till försöket.*

### **Fråga 33 (3p)**

Varför använder man blindning?

### **Svarsförslag**

Så att patienten och/eller behandlaren inte påverkas i sin insats, eller tolkning av hälsotillståndet beroende på vilken behandling som ges. Förväntningar på en behandling som behandlaren eller patienten tror på kan påverka resultatet.

Mål A4

Förutom beroende och oberoende variabel (determinant och utfall) så brukar man också samla in data om möjliga confounders.

### **Fråga 34 (3p)**

Vad avgör vilka möjliga confounders som man bör samla in?

#### **Svarsförslag**

*Man bör samla in data om sådant man misstänker kan ha ett samband med både den oberoende och beroende variabeln. Om sjukskrivningstid och utbildning är oberoende och beroende variabel är det rimligt att också samla in data om ålder, då äldre tenderar både att ha kortare utbildning och längre sjukskrivningstid.*

Det är inte alltid man kan påvisa statistisk signifikans, även om det verkar vara en skillnad mellan två grupper.

### **Fråga 35 (3p)**

Vilka två främsta orsaker till att ett resultat blir signifikant finns där – förklara varför? Beroende på studiedesign, inklusionskriterier, analysmetod och frågeställning kan resultaten generaliseras i olika utsträckning.

#### **Svarsförslag**

*Studiepopulationens storlek, ju fler desto lättare att skillnaden blir signifikant. Den faktiska skillnaden, ju starkare skillnad desto lättare är det att skillnaden blir signifikant.*

### **Fråga 36 (3p)**

Vilken betydelse har snäva eller vida inklusionskriterierna för generaliserbarheten av resultaten?

#### **Svarsförslag**

*Snäva inklusionskriterier leder till att man kan påvisa att förhållandet mellan två faktorer föreligger, emedan vida inklusionskriterier är lättare att generalisera. Om inklusionskriterierna exkludera comorbiditet, endast ett snävt åldersspann, är det svårare att generalisera resultaten. Vida inklusionskriterier fångar istället en mängd confounders som man kan behöva kontrollera för, men är lättare att generalisera.*

## **Omtenta HT2016**

Fall 2

**Besviken att inte få en exogen förklaring till sina besvär frågar Anastasia om hon inte kan vara glutenintolerant utan att ha celiaki då hon ju upplever sig få besvär i buken av vetebullar. Du förklarar att hennes symtom mest talar för att hon har IBS och att det som kallas NCGS (non celiac gluten sensitivity), d.v.s. magtarmbesvär efter intag av spannmålsprodukter utan att man kan finna några avvikelser i tarmslemhinnan eller förhöjda antikroppar mot transglutaminas, är ett populärt begrepp men inte,**

**ännu åtminstone, ett vetenskapligt bevisat tillstånd. Många människor prövar glutenfri kost och tycker sig må bättre.**

**Fråga 21 (4p)**

Hur kan man genomföra en klinisk undersökning som styrker eller talar emot att en viss patientgrupp lider av NCGS? (Dvs. testa hypotesen att NCGS är ett tillstånd som utlöses av gluten i kosten).

Beskriv även de svårigheter/fallgropar som kan finnas i en sådan studie.

*Målreferens: T3 målpyramid, T3 A2, T4 A4*

**En placebokontrollerad dubbelblindtestning med gluten med patienter som saknar anti-transglutaminasantikroppar och som inte lider av veteallergi skulle kunna styrka eller tala emot att en patient lider av NCGS.**

**Fall 3**

**Du misstänker nu att Claes har fått recidiv med metastaser i skelettet. Utredningen kompletteras med skelettskintigrafi och DT thorax/buk. Tyvärr påvisas multipla metastaser i kotpelaren, sakrum, och collum femori bilateralt. Du förklarar för Claes att han inte kan förvänta sig att bli botad från sin sjukdom, men att det finns flera möjligheter till så kallad palliativ behandling.**

**Fråga 45 (1p)**

Vilka är målsättningarna vid palliativ behandling?

Målsättningen med palliativ behandling är att förlänga liv och förbättra/upprätthålla god livskvalité.

*Mål: T4 C37, T4 C5 - Livskvalitet hos svårt sjuka och döende patienter*

**Från konferensen hade kollegan följande abstrakt:**

N Engl J Med. 2015 Oct 29;373(18):1697-708. doi: 10.1056/NEJMoa1506859.

**DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer.**

**Abstract**

**BACKGROUND:**

Prostate cancer is a heterogeneous disease, but current treatments are not based on molecular stratification. We hypothesized that metastatic, castration-resistant prostate cancers with DNA-repair defects would respond to poly(adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibition with olaparib.

**METHODS:**

We conducted a phase 2 trial in which patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer were treated with olaparib tablets at a dose of 400 mg twice a day. The primary end point was the response rate, defined either as an objective response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, or as a reduction of at least 50% in the prostate-specific antigen level or a confirmed reduction in the circulating tumor-cell count from 5 or more cells per 7.5 ml of blood to less than 5 cells per 7.5 ml. Targeted next-generation sequencing, exome and transcriptome analysis, and digital polymerase-chain-reaction testing were performed on samples from mandated tumor biopsies.

**RESULTS:**

Overall, 50 patients were enrolled; all had received prior treatment with docetaxel, 49 (98%) had received abiraterone or enzalutamide, and 29 (58%) had received cabazitaxel. Sixteen of 49 patients who could be evaluated had a response (33%; 95% confidence interval, 20 to

48), with 12 patients receiving the study treatment for more than 6 months. Next-generation sequencing identified homozygous deletions, deleterious mutations, or both in DNA-repair genes--including BRCA1/2, ATM, Fanconi's anemia genes, and CHEK2--in 16 of 49 patients who could be evaluated (33%). Of these 16 patients, 14 (88%) had a response to olaparib, including all 7 patients with BRCA2 loss (4 with biallelic somatic loss, and 3 with germline mutations) and 4 of 5 with ATM aberrations. The specificity of the biomarker suite was 94%. Anemia (in 10 of the 50 patients [20%]) and fatigue (in 6 [12%]) were the most common grade 3 or 4 adverse events, findings that are consistent with previous studies of olaparib.

#### **CONCLUSIONS:**

Treatment with the PARP inhibitor olaparib in patients whose prostate cancers were no longer responding to standard treatments and who had defects in DNA-repair genes led to a high response rate. (Funded by Cancer Research UK and others; ClinicalTrials.gov number, NCT01682772; Cancer Research UK number, CRUK/11/029.).

#### **Fråga 49 (1p)**

Nämn två begrepp som beskriver hur bra den genetiska analysen är som ett diagnostisk test för att identifiera vilka som skulle kunna vara kandidater för behandlingen med PARP-hämmaren.

Den genetiska analysens sensitivitet och specificitet för att identifiera patienter som kan svara på behandlingen är avgörande för dess användbarhet. I sammanfattningen ovan anges specificiteten till 94 %.

*Målreferens: Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera 1. Hur man med epidemiologisk metodik kan studera hälsoeffekter orsakade av olika exponeringar 2. Granska och värdera vetenskapliga artiklar*

**Den genetiska analysens sensitivitet och specificitet för att identifiera patienter som kan svara på behandlingen är avgörande för dess användbarhet. I sammanfattningen ovan anges specificiteten till 94 %.**

#### **Fråga 50 (2p)**

Definiera begreppen sensitivitet och specificitet hos en biomarkör.

Slut på fallet

Ett tests sensitivitet beskriver hur stor sannolikhet det är att ett positivt utfall innebär att patienten har sjukdomen ifråga.

Ett tests specificitet beskriver hur stor sannolikhet det är att ett negativt utfall innebär att patienten inte har sjukdomen ifråga.

*Målreferens: Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera 1. Hur man med epidemiologisk metodik kan studera hälsoeffekter orsakade av olika exponeringar 2. Granska och värdera vetenskapliga artiklar*

## Ordinarie VT2017

### Fall 2 (15p) - en vetenskaplig studie

**Abstract från artikeln "Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections", publicerad i Emerging Infectious Diseases. Ternhag et.al. 2008, Volume 14, Number 1.**

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.

#### Fråga 14 (5p)

- a) Vad är det för typ av studie som beskrivs i ovanstående abstract? (1p) Begreppen faktorer och variabler (eller oberoende och beroende variabler som de också kallas) är centrala för kvantitativa vetenskapliga studier.

**Svar:** En epidemiologisk registerstudie

- b) Förklara vad som avses med faktorer och variabler. (2p)

**Svar:** Faktorer (independent variables) antas vara orsaker till att variablerna antar olika värden och som forskarna antingen styr, t ex genom olika behandlingar eller observerar och mäter. Variabler (dependent variables) är de observationer och mätningar, dvs själva utfallet av den vetenskapliga studien.

- c) I studien som sammanfattas i ovanstående abstract, vad är faktorer respektive variabler? Motivera ditt svar. (2p)

**Svar:** I abstract ovan är de olika gastrointestinala infektionerna faktorer, dvs det som i studien antas vara orsaken till aneurysm, ulcerativ kolit och reaktiv artrit. Artriterna utgör variabler – möjligtvis förorsakade av faktorerna – de gastrointestinala infektionerna.

#### Fråga 15 (6p)

- a) Förklara innebörden av begreppet störfaktor (confounder) (1p)

**Svar:** Störfaktorer (confounders) är de variationsorsaker som forskarna varken kan kontrollera, styra eller reproducerbart mäta effekten av.

- b) Vad skulle kunna utgöra störfaktorer i ovanstående studie (inte nödvändigtvis nämnda i abstract)? (3p)

**Svar:** Ålder, kön, andra infektioner, andra sjukdomar och det faktum att man oftare letar efter gastrointestinala infektioner hos patienter med diarréer. Vidare att inte alla som har Salmonella-infektion söker vård för det och då kopplas ju inte Salmonellan till någon av variablerna även om patienten utvecklar en sådan inom 3 mån till 1 år efter infektion.

- c) Förklara möjliga sätt för att undvika feldragna slutsatser på grund av de störfaktorer du identifierat i fråga b). (2p)

**Svar:** Man kan dela upp patienterna i grupper efter kön och ålder när man gör de statistiska analyserna av data, och därmed undersöka betydelsen av kön och ålder. Det är också viktigt att utesluta patienter ur studien som har andra – icke infektions-inducerade artrit, t ex

reumatoid artrit. Övriga eventuella störfaktorer är svåra att kontrollera för retrospektivt. Fler studier över längre tid och fler patienter behövs för att fastställa samband. Generellt så, för att undvika att störfaktorerna försvårar eller omintetgör sannfärdiga slutsatser av studien måste forskarna eliminera störfaktorer eller se till att sannolikheten att störfaktorerna påverkar samtliga observationer är lika. Detta sker best genom användning av randomisering, men som sagt det är ju inte aktuellt för abstract ovan.

Här rapporteras i andra meningen en SIR på 6.4 för risken att drabbas av aortaaneurysm.

**Fråga 16 (4p)**

a) Förklara vad en SIR på 6.4 betyder i vardagligt språk för denna kontext (mellan vilka grupper gäller denna relation)? (2p)

**Svar:** 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.

För sagda SIR anges det 95 %-iga konfidensintervallet till 3.1-11.8.

b) Förklara vad konfidensintervallet 3.1-11.8 talar om för läsaren. (2p)

**Svar:** 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.

## Omtenta VT2017

### Fall B (44p) – Jessica 25 år

Mot bakgrund av dina basala kunskaper om verkningsmekanismer för adrenalin och noradrenalin vid förhöjt blodtryck i samband med ett hormonellt aktivt feokromocytom, undrar du hur behandling syftande till att sänka Jessikas blodtryck bör påbörjas. Du bestämmer dig för att göra en sökning av medicinsk litteratur på området innan att du stämmer av med en erfaren kollega.

**Fråga B:9**

Beskriv hur du går till väga och vilka söktermer du tänker använda och vilka för och nackdelar som finns genom att använda olika sökmotorer? (3 p)

**Svarsförslag**

Du använder dig av PubMed och använder t ex söktermer som phaeocromocytoma, hypertension, epinephrine, norepinephrine, adrenergic, och/eller receptor blockade, Om du får många träffar och det är svårt att få överblick kan du lägga till review eller consensus statment och begränsa med t ex human. Du kan även använda en vanlig sökmotor som t ex Google för att söka på socialstyrelsens sidor över sällsynta diagnoser (där du inte får någon träff) eller nationella vårdprogram för feokromocytom (där du heller får något relevant träff).

*Mål: T4 5 Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap.*

Ett av de abstract du får som träff i din sökning på PubMed är följande:

Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jul;85(1):62-9. doi: 10.1111/cen.13066:

“Are patients with hormonally functional pheochromocytoma and paraganglioma initially receiving a proper adrenoceptor blockade? A retrospective cohort study”

### Abstract

Pharmacological treatment is mandatory in patients with hormonally functional pheochromocytoma and paraganglioma (PHAEO/PGL). We evaluated if patients initially diagnosed with hormonally functional PHAEO/PGL by various medical subspecialties received proper adrenoceptor blockade, and analysed factors predicting the prescription of adequate treatment. In a retrospective cohort study, we reviewed data from patients initially diagnosed with hormonally functional PHAEO/PGL outside the National Institutes of Health and Cedars-Sinai Medical Center, who were referred to these institutions between January 2001 and April 2015. Logistic regression was used to assess factors associated with proper adrenoceptor blockade. A total of 381 patients were included. Adequate pharmacological treatment was prescribed to 69·3%, of which 93·1% received  $\alpha$ -adrenoceptor blockers. Regarding patients who were inappropriately treated, 53% did not receive any medication. Independent predictors of the prescription of a proper blockade were the diagnosis by endocrinologists [odds ratio (OR) 4·14; 95% confidence interval (CI), 2·51-6·85;  $P < 0\cdot001$ ], the presence of high blood pressure (OR 5·94; 95% CI, 3·11-11·33;  $P < 0\cdot001$ ) and the evidence of metastasis (OR 5·96; 95% CI, 1·93-18·46;  $P = 0\cdot002$ ). Although most patients received adequate pharmacological treatment, almost one-third were either not treated or received inappropriate medications. The diagnosis by endocrinologists, the presence of high blood pressure and the evidence of metastatic disease were identified as independent predictors of a proper blockade. These results highlight the need to educate physicians about the importance of starting adequate adrenoceptor blockade in all patients with hormonally functional PHAEO/PGL.

### Fråga B:10

Dela upp abstract genom att lägga till de rubriker som vanligen delar in en vetenskaplig presentation/abstrakt/artikel. Skriv rubrikerna nedan och dra en pil till abstracttexten där du anser att rubrikerna skall infogas. (1p)

### Svarsförslag

**Background/Introduction** Pharmacological treatment is mandatory in patients with hormonally functional pheochromocytoma and paraganglioma (PHAEO/PGL). We evaluated if patients initially diagnosed with hormonally functional PHAEO/PGL by various medical subspecialties received proper adrenoceptor blockade, and analysed factors predicting the prescription of adequate treatment. **Subjects and methods** In a retrospective cohort study, we reviewed data from patients initially diagnosed with hormonally functional PHAEO/PGL outside the National Institutes of Health and Cedars-Sinai Medical Center, who were referred to these institutions between January 2001 and April 2015. Logistic regression was used to assess factors associated with proper adrenoceptor blockade. A total of 381 patients were included. **Results** Adequate pharmacological treatment was prescribed to 69·3%, of which 93·1% received  $\alpha$ -adrenoceptor blockers. Regarding patients who were inappropriately treated, 53% did not receive any medication. Independent predictors of the prescription of a proper blockade were the diagnosis by endocrinologists [odds ratio (OR) 4·14; 95% confidence interval (CI), 2·51-6·85;  $P < 0\cdot001$ ], the presence of high blood pressure (OR 5·94; 95% CI, 3·11-11·33;  $P < 0\cdot001$ ) and the evidence of metastasis (OR 5·96; 95% CI, 1·93-18·46;  $P = 0\cdot002$ ). **Discussion/Conclusion** Although most patients



*received adequate pharmacological treatment, almost one-third were either not treated or received inappropriate medications. The diagnosis by endocrinologists, the presence of high blood pressure and the evidence of metastatic disease were identified as independent predictors of a proper blockade. These results highlight the need to educate physicians about the importance of starting adequate adrenoceptor blockade in all patients with hormonally functional PHAEO/PGL.*

*Mål: T4 5 Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap*

### **Fråga B:11**

Redogör för innebörden av OR och CI i abstract ovan. (2 p)

### **Svarsförslag**

*Innebörden av OR är hur den relativa 'riskökning' som finns för korrekt behandling om man exponeras för diagnos hos endokrinolog jämför med diagnos hos läkare av annan specialitet*

*Vi kan kalla expositionen för diagnos hos barnendokrinolog (E) eller inte (IE) och utfallet korrekt farmakologisk behandling (B+) eller inte (B-). De som fått diagnos av endokrinolog med korrekt respektive inte korrekt behandling för EB+ respektive EB-. Motsvarande de som inte fått diagnos av endokrinolog för IEB+ respektive IEB-.*

$$OR = (EB+/EB-)/(IEB+/IEB-) = EB+ \times IEB-/EB- \times IEB+ = 4.14$$

*T ex skulle de 381 patienter kunna vara 200 patienter som fått diagnos av endokrinolog och där var t ex EB+ 180 och EB- 20 dvs EB+/EB- var 9. Resterande 181 patienter fick inte diagnos av endokrinolog och där skulle IEB+ kunna vara 120 och IEB 61 dvs IEB+/IEB- var ca. 2. Därmed blir OR 9/2 dvs ca 4.5*

*95% CI betyder att det finns 95% sannolikhet att det sanna (populationens) OR ligger inom detta intervall ( motsvarar ungefär +/-2 sd för en normalfördelad population).*

*Mål: T4 Granska och värdera vetenskapliga artiklar*

*4 Vetenskaplig studiedesign*

*5 Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap*

Begreppen faktorer och variabler (eller oberoende och beroende variabler som de också kallas) är centrala för kvantitativa vetenskapliga studier.

### **Fråga B:12**

Ange den variabel och de faktorer som undersöks i studien och som är nämnda i abstraktet (2 p)

### **Svarsförslag**

*Variabeln (eller utfallet i denna här typ av studie) är korrekt behandling eller inte.*

*Faktorer (eller här exposition) är diagnos av endokrinolog eller inte, högt blodtryck vid diagnos eller inte och metastas vid diagnos eller inte.*

*Mål: T4 Granska och värdera vetenskapliga artiklar*

*4 Vetenskaplig studiedesign*

### 5 Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap

Abstrakten beskriver en 'retrospective cohort study'. Du lade till 'RCT' till din sökning men det gav inga träffar och i introduktionen till artikeln av Luiz et al. skriver de 'Randomized controlled clinical studies comparing the effectiveness of available therapeutic options are missing.'

Det är angeläget att man kan få stöd för kliniska rekommendationer från en eller flera RCT studier.

#### Fråga B:13

Efter vilka grundprinciper genomförs en RCT? Motivera ditt svar. (4 p)

#### Svarsförslag

*Randomiserad (slumpen av gör till vilken grupp någon hamnar i), kontrollerad (kontrollgrupp som är så lika den exponerade gruppen som möjligt), blindning (utförarna vet inte vem som får vad, från vem prover kommer etc alla mätningar som går ska vara blinda), bortfall måste hanteras konsekvent. Dessa åtgärder minskar osäkerheten i RCT-upplägget och höjer därmed kvalitén men generaliserbarheten blir liten. Undersökningens resultat gäller bara för den grupp som uppfyller inklusionskriterierna.*

Mål: T4

4 Vetenskaplig studiedesign

5 Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap

#### Fråga B:14

Baserat på dina kunskaper om regler för humana studier vilka tillstånd från myndigheter skulle du behöva innan att du kan påbörja en RCT som undersöker effekt av en blodtryckssänkande medicin.

(2 p)

#### Svarsförslag

*Alla studier där människor undersöks skal godkännas av EPN (Etikprövningsnämnden). EPN godkännandet prover också om person uppgiftslagen (PUL) följes. Om läkemedel undersöks vilket är fallet om man skal undersöka vilken behandling som är mest optimal för blodtryckssänkning skal läkemedelverket ge sitt tillstånd. (Dessutom skal läkemedelsprövningar anmälas till EUDRACT en EU databas.)*

Mål: T4

4 Vetenskaplig studiedesign

5 Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap

Fall C (26p)- Marcus, 28 år

#### Fråga C:7

a.) Vad innebär ett negativt prediktivt värde? Definiera! (2p)

- b.) Vilka är konsekvenserna av ett *högt negativt prediktivt värde* vid diagnosticering av AS för ett positivt, respektive ett negativt, utfall av HLA-B27-testet? (2p)

### Svarsförslag

- a.) *Negativt prediktivt värde (NPV) är ett begrepp inom statistiken som definieras som andelen av de som testas negativa för en sjukdom som verkligen är friska. Det negativa prediktiva värdet beror på prevalensen i populationen, en hög prevalens ger ett lågt NPV.*

	Sjuka	Friska	Summa
Positivt test	a	b	a+b
Negativt test	c	d	c+d
Totalt antal	a+c	b+d	a+b+c+d

*Det negativt prediktiva värdet =  $d / (c+d)$*

- b.) *Negativ, dvs avsaknad av, HLA-B27 innebär mycket låg sannolikhet för AS. Positiv, dvs förekomst av, HLA-B27 innebär fortsatt osäkerhet om AS eftersom HLA-B27 är vanligt förekommande i svensk befolkning (ca 15%, viss geografisk spridning från norr till söder finns).*

*Mål: T4; C5: Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap*

## Ordinarie HT 16

Fall 1(22 poäng) – Thomas, 25 år

Thomas, 25 år, remitteras från Vårdcentralen till sjukhusets internmedicinska klinik där du ska ha en levermottagning med stöd av en handledare. Remissen lyder: "25 årig man som i samband med en hälsokontroll konstaterades ha förhöjt bilirubin. Kompletterande utredning har inte kunnat påvisa orsaken. Var god se laboratorielista. Ultraljud lever är utan anmärkning. Patienten är asymtomatisk. Tacksam ställningstagande till vidare utredning."

När du förbereder dig inför besöket funderar du över hur du ska tolka svaren och vad referensområde egentligen står för. Se bifogad laboratorielista (bilaga 1).

### Fråga 1 - (2p)

Beskriv vad som avses med referensvärden/områden i normalfallet dvs. om ingen speciell definition anges.

**Svarsförslag:** Med referensvärden/områden avses, om inget annat anges, det intervall inom vilket 95% av värdena faller vid analys på uppegående, subjektivt friska, vuxna individer. I praktiken innebär det ofta att referensvärden/områden är baserade på prover tagna på ex. sjukvårdspersonal, medicine studerande, blodgivare.

I bifogad laboratorielista (bilaga 1) med labbsvar finns för varje provsvar ett referensområde angivet. Med referensvärden/områden avses, om inget annat anges, det intervall inom vilket 95% (medel +/- 1.96 SD) av värdena faller vid analys på uppegående, subjektivt friska, vuxna individer. I praktiken innebär det ofta att referensvärden/områden är baserade på prover tagna på exempelvis sjukvårdspersonal, medicine studerande, blodgivare.

Du funderar på om Thomas kan vara frisk trots att hans bilirubinvärde eller något annat värde ligger utanför referensområdet.

## Laboratorielista

Listan får ligga framme under hela skrivningstiden

Analys	Resultat	Referens	Enhet
Hemoglobin	133	134-170	g/L
Trombocyter	280	140-350	$\times 10^9/L$
PK-INR	0,9	0,8-1,2	
Järn	9	9-34	mikromol/L
Transferrinmättnad	0.16	0,15-0,60	
Ferritin	44	34-275	mikrog/L
Albumin	42	36-44	g/L
Bilirubin	45	<26	mikromol/L
Bilirubin, konj	10	<4	mikromol/L
ALP	1,1	0,6-1,8	mikrokat/L
ASAT	0,42	<0,61	mikrokat/L
ALAT	0,52	<1,2	mikrokat/L
GT	1.0	<2	mikrokat/L
Ceruloplasmin	0,16	0,15-0,30	g/L
PEth	<0,05	<0,30	mikromol/L
ANA/AMA/SMA/LKM	Negativ	Negativ	
Hepatit B/C	Negativ	Negativ	
HFE-analys	Negativ	Negativ	

Fråga 2a (1p)

Hur stor är risken (sannolikheten) för Thomas att få ett provsvar som ligger utanför referensområdet?

**Svarsförslag:** Risken för en frisk person att få ett abnormt värde är 5%

### Fråga 2b (1p)

Vad händer med risken för en frisk person att få ett värde utanför referensområdet om flera av varandra oberoende analyser görs från samma blodprov? Gör en beräkning av risken utifrån att tre oberoende analyser görs (t ex Hemoglobin, ALAT och albumin).

**Svarsförslag:** Risken ökar för varje analys som görs. Chansen att ligga kvar inom referensområdet minskar enl  $(0,95)^{\text{antal analyser}}$  dvs  $(0,95)^3 = (0,95 \times 0,95 \times 0,95) = 0,86$  dvs chansen att ligga inom referensområdet för alla tre proverna är nere i 86%.

Det 95%-iga intervallet innebär att risken för en frisk person att få ett abnormt (utanför intervallet liggande) värde är 5%. Referensintervallets syfte är att kunna användas i praktisk sjukvård. För att detta ska vara meningsfullt måste referensintervallet vara framtaget med hänsyn till en rad osäkerheter.

### Fråga 3 - (3p)

Vilka källor till osäkerhet finns att beakta vid framtagning av referensintervall?

**Svarsförslag:** Referensintervallets syfte är att kunna användas i praktisk sjukvård och då bör det tas fram med samma osäkerhet som i praktisk sjukvård. När referensintervallerna bestäms tar man därför hänsyn till all den osäkerhet som finns och som därmed är inkluderad i referensintervallet. I praktiken räknar man med att samma osäkerhetskällor är verksamma när prov från en enskild patient kommer till mätning. Det gör att man kan räkna så som återkopplingen i Q2b antyder. Risken med många prover är således något som bör beaktas redan när man funderar på vilka prov som ska beställas.

Åtminstone följande källor till osäkerhet finns:

1. Mätosäkerheten i varje mätmetod som inkluderar både bias och slumpvariation
2. Den biologiska variationen för varje individ (som för klinisk kemi vanligen är mätosäkerheten  $\times 2$ )
3. Provtagningsvariationen
4. Provtransportvariationen
5. Mellanindividvariationen
6. Kronobiologisk variation

Fall 2 – Mats, 58 år

Mats, 58 år, kommer på remiss från kardiologiska kliniken pga förhöjt ferritin på 1022 mikrog/L (ref 30-350 mikrog/L).

Du misstänker att orsaken till det förhöjda ferritinvärdet är relaterat till en underliggande leversjukdom. Du diskuterar remissen med din handledare som rekommenderar dig att träffa

patienten först utan att titta på de, på förhand, redan lämnade blodproven. Hon uppmanar dig att tänka brett vid anamnestagning.

Mats har typ 2 diabetes sedan 15 år som initialt behandlades med perorala läkemedel men sedan 5 år behandlas han med insulinet Isuman® Comb 25 (50E till frukost och 25E till middag). Han behandlas även med Enalapril och Felodipin för blodtrycket samt har nyligen blivit insatt på Atorvastatin pga hyperkolesterolemi. Han dricker ca 1 glas vin per dag och till helgen ett litet glas whiskey på lördagen. Vikten har varit stabil sedan 30 års ålder, dock ökade han en aning i vikt efter insättande av insulin. Ingen i släkten har någon leversjukdom eller autoimmun sjukdom och han har aldrig erhållit någon blodtransfusion så vitt han vet. Han appendektomerades när han var 12 år. Förutom läkemedlen som distriktsläkaren satt in tar han inga receptfria läkemedel och ej heller några naturläkemedel. Han har aldrig nyttjat droger, varken intravenöst eller på annat sätt.

Du är osäker på om Mats alkoholkonsumtion kan ha orsakat leverskada. I en sökning på PubMed antar vi att du inte hittar någon tydlig evidens för ett eventuellt samband mellan alkoholintag och leverskada (naturligvis finns en sådan evidens). Din kliniska handledare ber dig att designa en studie för att ta reda på om ett samband finns hos vuxna människor.

#### **Fråga 10a (1p)**

Vilken typ av studie skulle kunna svara på frågan?

#### **Fråga 10b (1p)**

Vilka faktorer avgör hur många individer som uppskattningsvis behövs i studien för att man ska kunna dra några slutsatser?

#### **Fråga 10c (1p)**

Beskriv eventuell etisk problematik i genomförandet av studien?

#### **Fråga 10d (1p)**

Hur bör studiepopulationen se ut för att man ska kunna dra generella slutsatser om levereffekter av alkohol på vuxna?

#### **Svarsförslag:**

*a) En epidemiologisk studie skulle kunna svara på frågan. Det finns ju fler studietyper som kan besvara den frågeställningen så här kan man få en massa förslag som alla kan vara ok. För att snäva in mot epidemiologi så måste det framgå att det är en studie på människor*  
*b) En s k study size beräkning kan göras för att uppskatta hur många personer som behövs i en studie för att kunna säkerställa ett orsaks samband. I beräkningen ingår att uppskatta hur vanlig exponeringen (hög alkoholkonsumtion) är i en normalpopulation och hur vanligt utfallet (leversjukdom) är i en normalpopulation. Slutligen bör man besluta hur stor osäkerhet man kan acceptera d v s vilken signifikansnivå och power man eftersträvar d v s typ I och typ II fel.*

c) Är det etiskt försvarbart att fråga om personers alkoholvanor? Är det etiskt försvarbart att låta bli? Kan du garantera att svaren inte kan kopplas till den enskilda då det kan vara belastande om t ex arbetsgivare kommer åt denna information.

d) Det är nödvändigt att inkludera både män och kvinnor i studien och att analysera resultaten uppdelat på kön beroende på stora könsskillnader avseende risknivåer för alkoholkonsumtion.

En epidemiologisk studie skulle kunna svara på frågan. Du gör en s k study size beräkning och tar hänsyn till hur vanlig exponeringen (hög alkoholkonsumtion) är i en normalpopulation och hur vanligt utfallet (leversjukdom) är i en normalpopulation. Du väljer en signifikansnivå på 0.05 och power 0.8 och kommer fram till att 1000 individer får fylla i en enkät med frågor om deras alkoholkonsumtion och andra i sammanhanget relevanta variabler. Din handledare råkar leda en epidemiologisk forskargrupp och han hittar lite anslag till dig så du kan genomföra din studie.

Epidemiologiska studier kan, i huvudsak, läggas upp som en kohortstudie eller en fall-kontrollstudie.

#### **Fråga 11a (1p)**

Beskriv kortfattat hur studieindividerna skulle grupperas och alkoholkonsumtionen fastställas i en kohortstudie. Ange även vilket riskmått man beräknar i en kohortstudie.

#### **Fråga 11b (1p)**

Beskriv kortfattat hur studieindividerna skulle grupperas och alkoholkonsumtionen fastställas i en fall-kontrollstudie. Ange även vilket riskmått man beräknar i en fall-kontrollstudie.

#### **Fråga 11c (1p)**

Ange några andra faktorer, förutom alkoholkonsumtionen, som man bör inkludera i enkäten när man studerar ett ev. samband mellan alkoholkonsumtion och leverskada.

#### **Fråga 11d (1p)**

Hur använder du den information du fått i enkäten om dessa övriga faktorer när du vill utreda orsakssambandet?

#### **Svarsförslag:**

A) Vid en kohortstudie hade man skickat ut enkäten till 1000 individer och graderat svaren om alkoholkonsumtion i grupper från lågt till högt intag, därefter hade man tagit reda på i vilken utsträckning individerna i respektive grupp hade utvecklat leverskada. Kan göras retrospektivt eller prospektivt. A2) I en fall- kontrollstudie hade man utgått från t ex 500 individer med diagnostiserad leverskada och t ex 500 kontrollpersoner, helt friska eller åtminstone i avsaknad av leverskada. Därefter hade man skickat en enkät, med frågor om tidigare alkoholvanor och andra relevanta faktorer, till båda grupperna

B) vid kohortstudier beräknas Incidensrater och deras kvoter eller Kumulativa rater och deras kvoter. Vid fall-kontrollstudier beräknas oddskvoter.

C) Kön, ålder, BMI, diabetesdiagnos, ärftlighet, droger, läkemedel, d v s faktorer som kan påverka orsakssambandet antingen som effektmodifierare (interaktionsfaktorer) eller störfaktorer (confounders).

D) Effektmotifiering kan identifieras genom att stratifiera för den misstänkta variabeln i analysen. Confounding kan identifieras genom stratifiering på och därefter justering (standardisering) för den misstänkta variabeln.

## Ordinarie VT15

Fall 2 (37 p) – Ingrid, 59 år

### 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; Pdiff < 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; Pdiff, 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 25a (1p)

Vad kännetecknar en sådan studiedesign vad gäller för urval (population)?

### Fråga 25b (1p)

Vad kännetecknar en sådan studiedesign vad gäller gruppindelning?

**Svarsförslag:** A, B. 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.



### Fråga 25c (2p)

Förklara vad den första meningen (understruken i abstractet) i resultatet betyder, särskilt vad avser den relativa risken 1.39?

**Svarsförslag:** C. (2p) 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.

### Fråga 25d (3p)

Om du behöver mer plats, använd denna sidas baksida. Vad innebär ett 95% konfidensintervall (för exempelvis 1.29-1.49 i texten) som används för att uttrycka relativ risk i sammanfattningen ovan?

**Svarsförslag:** D. (3p) 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

Fall 3 (37 p) – Greta, 55 år

**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 33a (2p)

Förklara begreppen sensitivitet och specificitet.

**Svarsförslag:** *Sensitivitet är andelen sjuka som identifieras som sjuka, Specificitet är andelen friska som identifieras som friska.*

**Fråga 33b (2p)**

Varför man använder båda måtten?

**Svarsförslag:** *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%.*

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 powerberäkning. För att få tillräckligt underlag för att dra slutsatser får du möjlighet att genomföra en koordinerad klinisk prövning (multi-center).

**Fråga 34a (1p)**

Efter vilka kriterier delar du in patienter i grupper för att kunna svara på frågeställningen?

**Svarsförslag:** *Exempelvis från populationen misstänkt väldigt tidig RA med gruppen med senare diagnosticerad RA och senare ej diagnosticerad RA.*

**Fråga 34b (2p)**

Vilka variabler mäter du (ex. anti-CCP) och på vilket sätt (tvärsnitt, prospektivt, retrospektivt) för att kunna svara på frågeställningen?

**Svarsförslag:** *exempelvis diagnos, jämfört med anti-CCP, RF (retrospektivt), samt möjliga confounders.*

**Fråga 34c (1p)**

Finns det några skäl att avbryta studien i förtid när du börjar få in resultat som pekar åt något visst håll?

**Svarsförslag:** *Resonerande: Ja, det kan finnas skäl om det är definitivt överlägset eller underlägset, om det medför onödiga provtagningar exempelvis.*

# Dag 9: Infektion och immunförsvaret: infektion, bakterier, virus, inflammation, antibiotika och leukemi

## Tentakompendium (molekylen)

Dag 10: 6-14 (även dag 13)

Dag 11: alla frågor

## Kompendium inkl fof

Basgrupp 15: Q15, Q18

Basgrupp 29: Alla frågor

Basgrupp 30: Q15-19

## Omtenta HT2014

### Fall 2 (31 p) - Alma, 38 år

I samband med cytostatikabehandlingen får Alma en inflammatorisk reaktion i höger handled och får en kur med betametason som är en stark glukokortikoid.

**Fråga 19 (3p)** Beskriv, så noga du kan, hur glukokortikoider motverkar inflammation?

**Svarsförslag:** 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**).



## 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 antigenigenkännande till vävnadsdestruktion

### Fall 3 (37 p) - Lars, 41 år

Lars, 41 år, tidigare väsentligen frisk inkommer till sjukhus 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/minut. Lungröntgen visar utbredda förtätningar i samtliga lober höger lunga. Lars är vaccinerad mot influensa. Du ställer diagnosen pneumoni.  
Du tar blodprover som visar CRP 320mg/L LPK  $10 \times 10^9/\text{L}$ .

**Fråga 24a (2p)** Vad är mekanismen bakom CRP-stegring?

**Svarsförslag:** 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

**Fråga 24b (1p)** Hur påverkas CRP av virus- respektive bakteriell infektion?

**Svarsförslag:** Ökningen är kraftigare vid bakteriell infektion än vid virusinfektion.

**Fråga 25a (3p)** Föreslå mikrobiologisk diagnostik som är aktuell i samband med Lars tillstånd.

**Svarsförslag:** I samband med inläggningen tas **nasofarynx- sputum- och blododling**. Dessutom utförs analys av **pneumokock-antigen i urin och PCR-analys på luftvägssekret**.

**Fråga 25b (2p)** Namnge **den vanligaste bakteriearten** som kan misstänkas orsaka Lars samhällsförvärvade pneumoni och ange/beskriv vad du ser i mikroskop vid en gramfärgning av bakterien.

**Svarsförslag:** **Streptococcus pneumoniae** (pneumokock) (**Gram-positiv diplokok**)

Den mikrobiologiska diagnostiken visar växt av Streptococcus pneumoniae (pneumokocker) (Gram-positiv diplokok) som är den vanligaste orsaken till **samhällsförvärvad pneumoni**. Redan på provtagningsdagen fås svar på analys av **pneumokock-antigen i urin** som är positiv. Dagen efter är såväl blod- som sputumodling positiv med växt av pneumokocker. Även PCR diagnostik på luftvägsprov är positivt för pneumokocker men negativt för **Mycoplasma pneumoniae**, Chlamydia pneumoniae samt **Legionella pneumophila**.

Lars får intravenös behandling med **bensylpenicillin** (3gx4).

**Fråga 26 (2p)** Ange verkningsmekanismen för **bensylpenicillin**.

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

Lars får intravenös behandling (1x4) med bensylpenicillin.

**Fråga 27 (3p)** Vilken är den farmakodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man doserar bensylpenicillin 4 ggr per dygn?

**Svarsförslag:** **Bensylpenicillin** doseras 4 ggr per dygn för att **serumkoncentrationen** ska ligga så länge som möjligt över bakterienas **MIC** värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning).

Nivån av **penicillinresistens** hos pneumokocker är i Sverige låg men hög i Sydeuropa.

**Fråga 28 (3p)** Vad är mekanismen för denna **resistens hos pneumokocker**? Ange ytterligare en orsak till resistens mot penicillin (denna mekanism förekommer inte hos pneumokocker, men är vanlig hos många andra bakteriearter).

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

Vid nedsatt **känslighet** mot **penicillin** görs **MIC-bestämning** mot bla. penicillin och cefotaxim (cefalosporin).

**Fråga 29 (3p)** Vad är MIC och hur tolkas MIC värdet som går ut i svaret från det mikrobiologiska laboratoriet?

**Svarsförslag:** 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).

**Fråga 30 (3p)** Nämn viktiga virulensfaktorer hos pneumokocker och mekanismerna för hur de bidrar till sjukdomsuppkomst.

**Svarsförslag:** **Kapseln** är antifagocytär, binder faktor **C3b** vilket förhindrar kontakt mellan fagocytens receptor och opsonin, **Binder faktor H** (som binder C3b för degradering), detta minskar mängden **C3b som når bakteriens cellyta** eller C3 b som **opsoniserar kapseln**. **Pneumolysin** är cytotoxiskt, binder till vävnad, även fritt i lösning, binder till Fc delar på antikroppar, orsakar inflammation och vävnadsskada.

Lars tillstånd förbättras och han skrivs ut efter 2 veckor. Lars frågar vid utskrivningen om det finns något vaccin mot **pneumokockinfektion** och hur detta vaccin utövar sin effekt.

**Fråga 31 (2p)** Vad svarar du Lars kortfattat?

**Svarsförslag:** Det finns vaccin mot pneumokockinfektioner. Detta vaccin riktar sig mot kapselpolysackaridantigen hos *S. pneumoniae*

## Omtenta HT2015

Fall 1 (31 poäng) - Anna, 79 år

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.

**Fråga 1 (2p)** Innan du tar upp ytterligare anamnes funderar du på vad som kan vara orsaken till de besvär Anna nu söker för. Vad misstänker du?

**Svarsförslag:** 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 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 kranskärnen i hjärtat inte förmår detta (angina pectoris) uppstår syre- och näringsbrist i hjärtmuskeln vilket leder till bröstsmärta.

**Fråga 2 (2p)** 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?

**Svarsförslag:** Feber med oklart foci gör att du går igenom eventuella symtom från typiska **ingångsportar**; **luftvägssymtom** (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 sitter 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 anamnestagning bör också ingå 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)

Din fördjupade anamnes gav att patienten inte hade tydliga fokala symtom. Patienten uppgav **en kräkning och två diarréer** senaste timmarna förutom diffust ont i buken. Bröstsmärtan släppte då hon tog Glytrin®\_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 medtagen kontrollerar du också de **fem vitalparametrarna**.

**Fråga 3 (1p)** Givet Annas beskrivna **sjukdomsanamnes**, vad kan du förvänta dig vid auskultation av hjärta?

**Svarsförslag:** **Aortastenosen gör att man hör systoliskt blåsljud över hela precardiet (PM I2 dext) och en oregelbunden rytm (flimmer).**

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.

**Fråga 4 (3p)** Beskriv mekanismerna bakom utvecklingen av feber vid en perifer inflammation. Följ signalkedjan från den perifera inflammationen till "kroppens termostat".

**Svarsförslag:** I det inflammatoriska 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 centralt för styrning av kroppens temperatur. Eventuellt kan cirkulerande prostaglandiner eller cytokinbindning till perifera nerver också spela en viss roll.

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

**Fråga 5 (2p)** Nämn fyra relevanta labprover du kan ta för att vidare karaktärisera Annas inflammation. Motivera dina val.

**Svarsförslag:** Urin- och blododling och blodstatus, CRP, Kreatinin, ALAT, ALP, PK, urinsticka. Sänka ointressant vid så kort anamnes.

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

**Fråga 6 (1p)** Varför är det viktigt att urinstickan förs ned just i mittstråle-urin?

**Svarsförslag:** 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.

Analys av urin gav följande resultat:

Urinsticka	Resultat	Referens
U-nitrit	Pos	Neg
LPK (leukocyter)	Pos	Neg
EPK (erythrocyter)	Pos	Neg

**Fråga 7 (1p)** Ge en förklaring till varför urinstickan är positiv för nitrit.

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



**Fråga 10 (2p)** För att bekräfta den misstänkta urosepsisen tog du blododling. Vilka bakterier väntar du dig växt av vid urosepsis?

**Svarsförslag:** *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 % respektive 19 %.

Dagen efter du tagit blododlingen får du svar från mikrobiologen 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 immunsvaret.

**Fråga 11 (1p)** Beskriv på molekylär nivå hur dessa kan ta sig in genom epitelet.

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

**Fråga 12 (1p)** Beskriv hur dessa kan undgå fagocytos.

**Svarsförslag:** *K-antigen (kapsel), ger fagocytosinhibering*

Du bestämmer dig för att direkt sätta in intravenös behandling med **cefotaxim** (cefalosporin).

**Fråga 13 (1p)** Vilken grupp av antibiotika tillhör cefotaxim (cefalosporin)?

**Svarsförslag:** *Cefotaxim (cefalosporin) tillhör gruppen betalaktam-antibiotika*

**Fråga 14 (2p)** Vilken verkningsmekanism har betalaktam-antibiotika?

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

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

**Fråga 15 (2p)** Vilken är den farmkodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man normalt doserar cefotaxim (cefalosporin) 3ggr per dygn?

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

**Fråga 16 (1p)** Hur påverkar Annas nedsatta njurfunktion valet av antal doser per dygn?

**Svarsförslag:** *Hennes nedsatta njurfunktion leder till längre halveringstid för läkemedlet. Därför måste färre doser per dygn ges än hos patient med välfungerande njure.*

Resistensbestämningen gav att Anna har växt av E. coli i blodet som är **resistent (R)** 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**.

**Fråga 17 (2p)** Vad står förkortningen ESBL för och vilken mekanism ligger bakom denna typ av resistens?

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

Då cefotaxim inte hade någon effekt byter du därför till behandling med meropenem (karbapenem) för vilket E. coli isolatet var sensitivt (S).

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

**Fråga 18 (2p)** Beskriv för din student olika generella resistensmekanismer hos grampositiva och gramnegativa bakterier som kan ge förvärd resistens mot antibiotika.

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

Efter 1 dygn har febern gått ned och Anna börjar återfå aptiten. Efter ytterligare 6 dagar skrivs Anna ut.

## Omtenta HT2016

Fall 1 (30 poäng) – Stig, 79 år

Du är jour på **medicinakuten** och börjar bli trött efter ett långt arbetspass. Kl 23:30 blir du sökt av sköterskan på akuten då **Stig 79 år**, inkommer i ambulans. Han är ordentligt **andningspåverkad**, **motoriskt orolig**, **högfebril** och kan inte lämna någon anamnes. Av medföljande granne inhämtas kompletterande information. Stig är frånsett kostbehandlad **diabetes**, tablettbehandlad **hypertoni** och lätt **övervikt** väsentligen frisk och rökfri. Han har senaste veckan varit ordentligt **förkyld**. Han var på vårdcentralen för några dagar sedan och fick besked om att han hade en **virusinfektion**. Senaste två dagarna har Stig fått högre feber och blivit tungandad. Stig kontaktade sin granne idag på kvällen, då han börjat **frossa** och inte orkat ta sig ur sängen. Han uppfattades då som förvirrad och snabbandad och hade temp **40 grader**. Grannen larmade ambulans. På akutrummet registreras vitalparametrar: RLS (reaction level scale) 2, vaken men **desorienterad till tid**, rum, person och situation, blek och

**kladdig, temp 38.9 grader, andningsfrekvens 25/min, saturation 80%** på luft men stiger till **92%** på 6 liter **syrgas**, **BT 90/60**, **puls 105/min regelbunden**.

### Fråga 1 (2p)

Vilket tillstånd har Stig drabbats av? Motivera och resonera utifrån vitalparametrar.

- sepsis (1 p)

- AF > 20/min, syst BT <90, **desorientering**, feber, puls >90

*Mål: T4 C26. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner T4 C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer*

*Målpyramid T4. Inflammation*

**Hög feber med frossa indikerar bakteremi. Andningspåverkan talar för lunginflammation. Stig har drabbats av en invasiv pneumoni.**

### Fråga 3 (3p)

Hur leder den bakteriella infektionen till att Stig får feber? Beskriv mekanistiskt hela förloppet från **triggarmolekyler** till central termoregulering.

- bakteriell nedbrytning och fagocytos med **frisättning av PAMPs** som binds av TLRs – **NFkB/IRFs/Stats**

- **frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner IL1beta, IL6, TNF** med **upp-reglering av COX2** och (mPGES1) och frisättning av **inflammationsreglerande prostaglandiner, främst PGE2**, (dock även **PGI2 och PGD2**)

-PGE2 (endotelceller i **blodhjärnbarriären**)- hypotalamus

*Mål: T4 C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer*  
*Målpyramid T4. Inflammation, bakteremi, cytokiner*

### Fråga 7 (1p)

Stig behandlas med cefotaxim. Vilka av bakterierna *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* och *M. pneumoniae* ingår i cefotaxims **antimikrobiella** spektrum?

***S. pneumoniae*, *M. Catarrhalis* och *H. Influenzae*** *Mål T4 C43. Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel* *Målpyramid T4. Antibakteriella medel.*

**Cefotaxim är effektivt mot *S.pneumoniae*, *M. catarrhalis* och *H. influenzae* men inte mot *mycoplasma pneumoniae*.**

### Fråga 8 (1p)

Varför är cefotaxim inte effektivt mot *mycoplasma*?

Betalaktamantibiotika hämmar cellväggssyntes, ***mycoplasma* saknar cellvägg.**

*Mål T4 C43. Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel*  
*Målpyramid T4. Antibakteriella medel*

**Preliminärsvaret från mikrobiologen i kombination med sjukdomsförloppet talar starkt för att Stig drabbats av en invasiv pneumoni orsakad av *S. pneumoniae* och leder till byte av antibiotikabehandling trots att resistensbestämning inte är klar.**

### Fråga 9 (2p)

Hur bör antibiotikabehandlingen modifieras mot bakgrund av att Stig drabbats av en invasiv pneumokockpneumoni? Motivera.

Cefotaxim är onödigt **brett för aktuell infektion** och bör därför ersättas av ett smalare betalaktamantibiotika, nämligen bensylpenicillin, vilket är verksamt mot streptokocker och i detta fall pneumokocker. Intravenös regim bör användas initialt pga bakteremi (farmakodynamik/farmakokinetik). Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin är mycket ovanligt i Sverige. Makrolidantibiotika kan sättas ut.

*Mål T4 C43. Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel*

**Man övergår till att behandla Stig med en betalaktam som har ett smalare spektrum, bensyl-penicillin. Erytromycin sätts ut. Penicillinresistenta pneumokocker är ovanliga i Sverige.**

#### **Fråga 10 (2p)**

Penicillinresistenta pneumokocker är ovanliga i Sverige, men är globalt ett växande problem. Beskriv mekanismen bakom resistensutvecklingen hos pneumokocker.

Resistensen har uppkommit genom förändringar i de **penicillinbindande proteinerna** hos bakterien, vilket medför att penicillinet inte binder lika bra till bakteriecellväggen.

*Mål: T4 C43 Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel T2 C22. Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer*

**Stigs tillstånd förbättras och han kan flyttas till vanlig vårdavdelning. Det slutgiltiga svaret från mikrobiologen visar växt av *S. Pneumoniae*. Resistensbestämningen visar som väntat känslighet mot penicillin.**

#### **Fråga 11 (1p)**

Mer än 90 olika serotyper av *S. pneumoniae* har identifierats. Vilken bakteriell struktur avgör **pneumokockens** serotyp?

Variationer av polysackarider i kapseln, glykokalyx eller slem avgör serotyp.

*Mål: T2 C22. Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer Målpyramid T4. Mikrobiell provtagning och diagnostik*

**Polysackaridkomponenten i pneumokockens kapsel avgör serotyp. **Kapseln** är en viktig virulensfaktor för *S.pneumoniae*.**

#### **Fråga 12 (2p)**

Ange två principiellt olika mekanismer för hur kapseln kan underlätta pneumokockens kolonisation och infektion av luftvägarna.

**Gynnar vidhäftning av bakterier**

**”Hämmar opsonisering/fagocytos”** alternativt ”Minskar risken att kännas igen som främmande av immunförsvaret”.

*Mål: T4 C41. Mikroorganismers virulensfaktorer*

**Proteinkonjugeringen gör polysackaridantigenen T-cellsberoende och även CD4+ T-hjälparceller aktiveras.**

Stig vårdas på sjukhuset sammanlagt i en vecka. Antibiotika pågår totalt i 10 dagar. Stig kallas till ett återbesök på Infektionsmottagningen efter 8 veckor. Vid återbesöket berättar Stig att

han mår mycket bättre även om han fortfarande känner sig trött efter infektionen. Han erbjuds vaccination mot pneumokocker. Stig undrar om vaccination verkligen är nödvändig. Har inte lunginflammationen gjort honom ”immun” mot pneumokocker?

**Fråga 15 (2p)**

Beskriv hur den invasiva pneumokockinfektionen teoretiskt hade kunna begränsas om Stig varit vaccinerad med ett polysackaridvaccin bestående av kapselantigen från pneumokocker.

Slut på fallet

Genomgången pneumokockinfektion ger bara immunitet mot den serotyp som gett upphov till infektionen. Vaccination ger en mer långvarig immunitet mot flera serotyper.

Mål: T4 C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer T2 Målpyramid. Immunprofylax/vaccin

## Ordinarie VT2016

### Fall 2 (33p) - Clara, 19 år

Kompletterande undersökning med venös-diff visar kraftig lymfocytos med förekomst av atypiska lymfocyter. Sammantaget talar det starkt för att Clara drabbats av mononukleos, som orsakas av Epstein-Barrvirus (EBV). EBV ingår i en stor human virusfamilj.

**Fråga 23 (2p)**

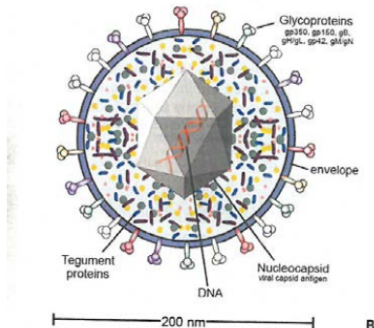
I vilken virusfamilj ingår EBV? Ange ytterligare minst tre medlemmar i denna virusfamilj.

**Svarsförslag:** Herpesvirusfamiljen (HSV-1, HSV-2, HHV-6/Roseolavirus, VZV, CMV, EBV, HHV-7, HHV-8).

EBV är ett virus inom herpesfamiljen.

**Fråga 24 (2p)**

Ange fyra gemensamma strukturella egenskaper för virus inom herpesfamiljen.



**Svarsförslag:** Stora upp till 200nm. Dubbelsträngade DNA virus, viralt linjärt DNA skyddad i kapsid med ikosaedral nukleokapsidstruktur och yttre virala höljeproteiner infästa i cell-plasmamembran lipid hölje.

Herpesvirus är stora dubbelsträngade DNA virus där linjärt DNA skyddas i kapsid och ett yttre lipidhölje.

Liksom andra herpesvirus har EBV mer än en replikationsform.

### Fråga 25 (1p)

I Claras celler pågår just nu en lytisk replikationscykel, vad innebär det?

**Svarsförslag:** *Viruset tar över värdcellen och replikerar tills cellen lyseras. Viruspartiklarna kan då spridas till andra celler.*

### Fråga 26 (2p)

Beskriv kortfattat de olika stegen i EBVs cellulära lytiska replikationscykel.

**Svarsförslag:** *EBV replikerar som alla herpesvirus i kaskad, efter att EBV virusets kapsid levererat det virala dsDNA:t till cellkärnan påbörjas DNA-avläsningen med immediate early (alfa), early (beta) och late (gamma) vRNA transkription och därefter translation och proteinuttryck. Infektionscykeln har annars de typiska 8 replikationsstegen: 1. Inbindning till cell-receptor, 2. Penetration, 3. Avklädning, 4. Transkription, 5 Translation, 6. Replikation, 7. Sammansättning (Assembly), 8, Frisättning (Egress).*

### Fråga 27 (2p)

EBV infekterar främst B-celler och vissa epitelceller, varför infekteras just dessa celltyper?

**Svarsförslag:** *EBV binder till komplement receptor 2 (CR2) vilken uttrycks av just B-celler och vissa epitelceller i pharynx.*

EBV replikerar i kaskad med de för herpesvirus typiska 8 replikationsstegen. Värdcellen lyseras och viruspartiklar frisätts i det sista steget. Viruspartiklarna fäster till komplementreceptor 2 som uttrycks av B-celler och vissa epitelceller i pharynx.

Claras uttalade sjukdomskänsla beror på det immunsvaret som EBV inducerar vilket också speglas i en kraftig lymfocytos med förekomst av atypiska lymfocyter.

### Fråga 28 (3p)

Beskriv i korthet mekanismerna bakom Claras lymfocytos och förekomsten av atypiska lymfocyter?

**Svarsförslag:** *Proliferation och aktivering av framförallt CD8+ T-celler som avdödar de infekterade B-cellerna ligger bakom lymfocytosen. Proliferation gör T-celler större, atypiska. De infekterade B-cellerna är också antigen presenterande celler (MHC I och MHC II) vilket bidrar till kraftig T-cellsaktivering.*

### Fråga 29 (2p)

EBV uttrycker en gen som är en homolog till cytokinen IL10. Vilken betydelse kan uttryck av "viralt IL10" ha för Claras sjukdomsförlopp?

**Svarsförslag:** IL10 är ett reglerande cytokin som begränsar immunreaktionen vilket också ökar virusets chanser att persistera i värden.

EBV leder till kraftig proliferation och aktivering av framförallt CD8+ T-celler som avdödar infekterade B-celler vilket orskar en lymfocytosen. Aktivt delande celler är större, atypiska, än vilande. De infekterade B-cellerna är också antigen presenterande celler (uttrycker såväl MHCI som MHCII) vilket bidrar till den kraftiga T-cellsaktiveringen.

”Viralt IL10” har en reglerande effekt på immunreaktionen vilket underlättar för viruset att persistera i Clara.

I Claras anamnes framkom att ingen i hennes närhet haft några liknande symtom. Körtelfeber smittar vid nära kontakt genom saliv. Sannolikt har Clara smittats utav sin pojkvän eller någon annan person hon kysst.

### Fråga 30 (3p)

Beskriv hur Claras pojkvän kan vara smittsam utan att han har eller utvecklar några typiska symtom på EBV-infektion.

**Svarsförslag:** EBV:s kännetecken är att den kan förbli latent (*Latens type I, typ II och typ III*), utvecklar latens vanligtvis i *minnes-B-lymfocyter*. Detta innebär i korthet att nytt infektiöst virus inte bildas, utan virus bibehåller sitt virala DNA som *extrakromosomalt DNA* i B-cellens kärna, men kan aktiveras om cellen utsätts för påverkan eller stress.

Efter två veckor kommer svar på specifik *EBV-serologi* som påvisade förekomst av *IgM* antikroppar mot *kapsidantigen*, vilket bekräftar diagnosen *mononukleos*. Du ringer upp Clara för att informera om provsvaret. Clara mår mycket bättre och är tillbaka i skolan igen. Lymfkörtelsvullnaden har gått tillbaka men Clara känner sig fortfarande lite tröttare än vanligt.

### Fråga 31 (2p)

EBV kan under vissa omständigheter leda till en okontrollerad proliferation av B-celler, B-cellslymfom. Bedömer du att det finns risk att Claras aktuella infektion kommer att utvecklas till ett B-cellslymfom? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** Nej, det finns ingen misstanke om att Clara har någon form av *defekt T-cellsfunktion*. EBV orsakade Burkitt lymfom är ovanliga i Europa eftersom Malaria tros vara en co-faktor i lymfomutvecklingen, liksom EBV orsakad nasofaryngeal cancer.

## Omtenta VT16

### Fall 2 (30 p) – Ann- Marie, 65 år

Ann-Marie 65 år gammal söker dig på vårdcentralen för en *värmeökning* och *svullnad* i *vänster kind*. Det började med en *sprickbildning* i huden invid näsan, där huden varit torr och

stram en tid. Hon berättar att hon brukar bli mycket torr i huden vintertid och besväras ibland av kliande eksem. Sprickan i huden blev för ett par dagar sedan plötsligt lite vätskande och irriterad. Idag vaknade hon med svullnad, värmeökning och rodnad i ansiktet. Ann-Marie berättar att hon känner sig lite tröttare än vanligt och lite febrig.



När du undersöker Ann-Marie är hon öm i huden på vänster kind. Huden är röd, värmeökad och känns fast till följd av svullnad.

### Fråga 17 (2p)

Utifrån Ann-Maries anamnes och beskrivningen ovan, vad kan ha drabbat Ann-Marie? Motivera ditt svar.

### Svarsförslag

**Snabbt** påkommande lokalsymtom i form av välavgränsad svullnad och rodnad samt allmän sjukdomskänsla talar för **bakteriell infektion i huden**. Vätskande spricka i huden kan vara ingångsport.

Ann-Marie har sannolikt drabbats av **rosfeber, erysipelas**, en lokal hudinfektion som även ger systempåverkan.

Stadiemål: Utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd



### Fråga 18 (3p)

Ann-Marie uppvisar tecken på inflammation i huden. Beskriv mekanistiskt på molekylär nivå varför den bakteriella infektionen gör att Ann-Marie är **svullen** och **röd** i ansiktet.

### Svarsförslag

Nyckelbegrepp: **Exotoxin**, DAMP, PAMP, PRR, "innate", **vasodilatation**, **integriner**, **chemotaxi**

Målpyramid T4: **Inflammation**

Termin 2 C5, *Immunsystemets delar och huvudsakliga funktioner*

Termin 2 C6 *Bakterier och virus uppbyggnad och strukturernas huvudsakliga funktioner.*

Termin 2 C23 *Hur mikroorganismers virulensfaktorer ger upphov till infektion.*

### Fråga 19 (2p)

Din arbetshypotes är att Ann-Marie drabbats av rosfeber. Vad gör du för att komma vidare i din utredning? Motivera ditt svar.

### Svarsförslag

Kontrollerar om Ann-Marie har **feber**. Om möjligt, **bakterieodling** från misstänkt ingångsfokus. Vidare tas blodprov för att fastställa antalet **vita blodkroppar och CRP** som mått på systempåverkan

*Mål stadium II: Föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar.*

Du tar en **bakterieodling** från den misstänkta ingångsporten vid näsan och kontrollerar CRP och LPK samt ber sköterskan kontrollera om Ann-Marie har feber.

### Fråga 20 (2p)

**Vilka bakterier kommer mest sannolikt att växa** fram i bakterieodlingen från Ann-Maries hudspricka?

### Svarsförslag

*S. pyogenes och/eller S. aureus*

*Mål T4 C20*

### Fråga 21 (2p)

Hur ser *S. pyogenes* respektive *S. aureus* ut i mikroskop efter gramfärgning? Ange färg, form och konfiguration.

### Svarsförslag

Blåvioletta runda, kedjor (strept); blåvioletta, runda, klasar (staf)

*Termin 2 C22*

Ann-Marie har feber 38,5 grader Celsius, måttligt förhöjt CRP och leukocytos som vid en systemisk inflammatorisk påverkan.

### Fråga 22 (2p)

Ange mekanismen bakom Ann-Maries CRP-stegring.

#### Svarsförslag

*Proinflammatoriska cytokiner så som IL6 och IL1 styr om leverns proteinsyntes i samband med inflammation vilket leder till ett ökat uttryck av CRP.*

### Fråga 23 (1p)

Beskriv hur CRP kan aktivera komplementsystemet vid en bakteriell infektion.

#### Svarsförslag

CRP binder polysackarider på bakterieytor och kan därefter aktivera C1q, det första steget i komplementaktivering klassisk väg

*Målpyramid T4: Inflammation, cytokiner*

*Termin 2 C35: Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer*

De flesta patogena mikroorganismer har utvecklat strategier för att undgå värdens immunsvär. M-proteinet i Streptococcus pyogenes (en av de bakteriearter som sannolikt orsakar Ann-Maries infektion) cellvägg hämmar inbindning av C3b, dessutom uttrycker bakterien ett proteas som inaktiverar C5a.

### Fråga 24 (3p)

Beskriv vilken effekt hämmad inbindning av C3b och inaktivering av C5a har på immunsvaret mot Streptococcus pyogenes.

#### Svarsförslag

*Hämmad inbindning av C3b gör bakterien mindre känslig för komplementmedierad lys och minskar opsonisering och kan därför ha en negativ effekt på fagocytos av bakterien. Inaktivering av C5a minskar inflammationen lokalt.*

*Målpyramid T2: Komplement*

*Termin 2 C5, Immunsystemets delar och huvudsakliga funktioner*

Din bedömning är att Ann-Marie har en bakteriell hudinfektion med systemisk påverkan. Infektionen orsakas av grampositiva kocker. Anne-Marie behöver därför antibiotikabehandling. Odlingssvaret kommer att dröja ytterligare några dagar.

### Fråga 25 (2p)

Med vilket antibiotikum vill du behandla Ann-Marie? Motivera.

**Svarsförslag**

*PcV billigt, smalt spektrum och effektivt mot S.pyogenes eller möjligen flukloxacillin vid misstanke om S. Aureus*

*Målpyramid T4: Organspecifika infektioner, antibakteriella medel.*

**Fråga 26 (1p)**

Vilken verkningsmekanism har penicillin?

**Svarsförslag**

*Penicilliner binder in till Penicillin-Bindande Proteiner (PBP) och hämmar bakteriernas peptidoglykansyntes (cellväggssyntes)*

**Fråga 27 (1p)**

Kan det finnas någon nackdel att behandla Ann-Marie med PcV? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag**

*Om infektionen orsakas av S. aureus är det stor risk att PcV bryts ned av betalaktamas som produceras av >90% av S. aureus stammar*

*Målpyramid T4: Organspecifika infektioner, antibakteriella medel.*

*Termin 4 C43: Verkningsmekanismer för antibiotika och antivirala medel*

*Termin 2 C23 Hur mikroorganismers virulensfaktorer ger upphov till infektion*

Torr hud, katt och pollenallergi talar för att Ann-Marie har en atopisk fenotyp, vilket är associerat med en genetisk predisposition att bilda IgE-antikroppar.

Bilden visar en odlingsplatta där bakterier från Ann-Maries hudspricka odlats fram.



### Fråga 31 (1p)

Beskriv en egenskap hos bakterierna, som växer på plattan, som tydligt framgår på bilden.

### Svarsförslag

Hemolyserande bakterier på en blodagarplatta

*Termin 2 C22: Grampositiva bakterier*

Efter några dagar kommer provsvaren som är negativa avseende förekomst av specifika IgE-antikroppar mot PcV, PcG, Ampicillin, Amoxicillin samt Cefaclor medan Ann-Marie har lätt förhöjt total IgE. Du ringer upp Ann-Marie för att informera om provsvaren. Ann-Marie mår mycket bättre och att rodnanden och svullnaden i ansiktet har gått tillbaka. Du informerar henne om att infektionen orsakades av **beta-hemolyserande streptokocker**. Du berättar också att avsaknad av IgE-antikroppar mot penicillin i blodet inte utesluter

penicillinallergi och att du därför vill utreda henne vidare. Du skriver en remiss till allergimottagningen för ställningstagande till utredning med pricktest, på grund av misstanke om **Pc-allergi**.

## Ordinarie VT2017

### Fall 4 (32 p) - Christoffer **29 år**

Dagens första besök är Christoffer, 29 år. Han söker dig på vårdcentralen i början av december, där du jobbar som underläkare. Sedan tre dagar tillbaka har han **hög feber** (40,3o), **slemmig hosta**, **snuva**, **halsont**, **kraftig huvudvärk** och **värk i kroppen**. Han är också **påtagligt matt och trött**. Eftersom det är uppenbart att han har en smittsam infektion har han blivit insläppt via särskild ingång på vårdcentralen och placerad i ett undersökningsrum. Eftersom det rör sig om en patient med smittsam sjukdom inser du att du måste vara noga med dina hygienrutiner, både före och efter besöket.

#### **Fråga 32 (2p)**

Utifrån mikrobers smittsamhet och virulensfaktorer, vilka praktiska basala hygienåtgärder vidtar du inför och i samband med besöket? (2p)

**Svar:** Använda **desinfektionsmedel** på händer (både före och efter besöket) och på utrustning du använder, använd lämplig **skydds- eller arbetskläder** som bytes med angivna intervall, **undvika långa ärmar**, **smycken/armbandsur och liknande** där mikroberna kan ansamlas.

När du kommer in till Christoffer ligger han och **skakar** under filten på britsen, han är blank om ögonen. På undersökningsrummet är också Christoffers sambo Sandra. Du konstaterar att Christoffer är helt vaken och visar inga tecken på förvirring. Inför att du själv träffar Christoffer har sjuksköterskan som bokade in honom kontrollerat Christoffers blodtryck 110/70, **puls 96/min** och syresaturation 99%. Christoffer har även fått lämna blodprov för CRP och blodstatus.

#### **Fråga 33 (2p)**

Vad kan CRP och blodstatus bidra med för information som kan ha betydelse för diagnostiken i Christoffers fall? (2p)

**Svar:** Nivån på CRP kan i bästa fall ge vägledning om det **råder osäkerhet kring huruvida det rör sig om en virusinfektion eller bakteriell infektion (t ex pneumoni)**. Detsamma gäller LPK, som ofta kan ligga under ref.intervall vid viroser, och ofta förhöjt vid bakteriella infektioner.

## Christoffers provsvar:

		Refintervall	Enhet
P-C-reaktivt protein (CRP)	44	<3	mg/L
B-Hemoglobin	137	134-170	g/L
B-leukocyter (LPK)	8,7	3,5-8,8	*10 <sup>9</sup> /L
B-trombocyter (TPK)	302	145-348	*10 <sup>9</sup> /L

### Fråga 34 (2p)

Mot bakgrund av Christoffers symtom och provsvar vilken typ av mikroorganism är den sannolika orsaken till hans infektion? Motivera ditt svar. (2p)

**Svar:** Ett virus. Bakteriell orsak till febern skulle sannolikt ha resulterat i mycket högre CRP och förhöjt LPK. Symtom från flera olika lokaler talar också för virusorsakad infektion.

### Fråga 35 (1p)

Ange den mikroorganism som mest sannolikt orsakar Christoffers symtom. (1p)

**Svar:** Influenta A eller B.

Du misstänker att Christoffer drabbats av en infektion med influensavirus A eller B som cirkulerar under vintermånaderna. Vid undersökning noterar du klart sekret från näsan och en rodnad svalgvägg.

### Fråga 36 (4p)

Beskriv de patofysiologiska mekanismer som leder till Christoffers luftvägssymtom i form av hosta, smärta och ökad slembildning vid infektion med influensa A eller B. (4p)

**Svar:** Influensavirus infekterar mucus-bildande och cilierade epitelceller i luftvägarna vilket leder till en försämrad barriär och mucociliär transport. Förekomst av virus samt cellskada ger upphov till interferonsekretion och en inflammatorisk reaktion i luftvägarna med frisättning av cytokiner, plasmaläckage, hypersekretion etc.

I vanliga fall brukar man vid misstanke om influensa undvika att den som är sjuk kommer till vårdcentralen, för att undvika att andra smittas. Christoffer är det första fallet med misstänkt influensa på vårdcentralen denna vinter. Du tycker därför det är befogat med provtagning för att fastställa virusstammen.

### Fråga 37 (3p)

Inom mikrobiologisk diagnostik används bl a antigendetektion, serologi och nukleinsyratestning för att påvisa och identifiera virusinfektioner. Förklara den metodologiska principen för:

a) Detektion av virusantigen. (1p)

**Svar:** Virusisolering genom odling: Odling av virus i cellkultur, virusen får reproducera sig intracellulärt, är resurskrävande och utförs inte på alla lab. Direktpåvisning av virusantigen (protein) i olika kroppsvätskor med immunfluorescens-teknik.

b) Serologisk diagnostik av virusinfektion. (1p)

**Svar:** Antikroppspåvisning/serologi: Identifiering av antikroppar mot virus i främst serum med ELISA, fungerar bäst med akutserum i kombination med konvalescentserum.

c) Nukleinsyratestning av virusinfektion. (1p)

**Svar:** Påvisande av virusförekomst i kroppsvätska med PCR-teknik.

För att fastställa och typa eventuell förekomst av influensavirus hos Christoffer vill du ta ett prov för påvisning av virus-RNA i nasofarynxsekret, med PCR-teknik.

**Fråga 38 (1p)**

Hur går själva provtagningen på Christoffer till? (1p)

**Svar:** Kan antingen göras genom provtagningspinne som förs in genom näsborren tills man kommer bak till nasofarynx, så att sekret fastnar på pinnen, eller genom aspiration av sekret med slang och sug. Överförs sedan till provrör med transportmedium (vätska). (1 p om stud kan beskriva någon av dessa, behöver ej beskriva båda).

**Fråga 39 (1p)**

Christoffer har förutom sin influensainfektion inga andra kända sjukdomar, har aldrig vårdats på sjukhus och äter inga mediciner. Ange den cellpopulation inom Christoffers adaptiva immunförsvar som är viktigast för utläkning en av influensainfektionen. (1p)

**Svar:** (CD8+) T-cellspopulationen

**Fråga 40 (2p)**

T-cellspopulationen utgörs av CD4+ hjälpar T-celler och CD8+ cytotoxiska T-celler. Beskriv varför Christoffers CD4+ T-celler är viktiga för det humoral och det cellulära immunsvaret vid en influensainfektion. (2p)

**Svar:** Polariserar immunsvaret mot TH1 vilket leder till aktivering av CD8+ T-celler som kan avdöda infekterade epitelceller. Inducerar isotypswitch hos antikroppsproducerande, virusspecifika B-celler som mognar ut till minnes B-celler/plasmaceller.

Med tanke på smittrisen frågar du Sandra om hon äter några mediciner eller lider av någon sjukdom som negativt kan påverka sjukdomsförloppet av en influensa. Sandra svarar att hon mår bra men är gravid med parets första barn. Sandra är gravid och tillhör därför en riskgrupp för svår influensasjukdom. Eftersom hon varit exponerad för influensavirus funderar du om hon är i behov av preventiv läkemedelsbehandling med t ex Tamiflu (Oseltamivir).

**Fråga 41 (1p)**

Vilken grupp av antivirala medel tillhör Tamiflu? (1p)

**Svar:** Neuraminidashämmare

**Fråga 42 (2p)**

Beskriv hur Tamiflu eller annan neuraminidashämmare kan begränsa en influensainfektion hos Sandra genom att ange vilken/vilka faser i influensavirusets replikationscykel läkemedlet angriper. (2p)

**Svar:** De inhiberar i regel virus förmåga att lämna den cell som virus har replikerat sig i (inhiberad viral egress) samt förhindrar fria influensaviruspartiklar ifrån att passera genom mucus-rika miljöer främst i respiratoriska vävnader.

**Fråga 43 (2p)**

Vilken specifik aktivitet hos influensavirusets virulensfaktor neuraminidas inhiberar neuraminidashämmande läkemedel? (2p)

**Svar:** Neuraminidashämmarna inhiberar både Influenza A och influenza B:s enzymatiska höljeprotein genom att blockera detta virala proteinsialinsyra-klyvande aktiva centra/region.

Sandra är inte orolig för att hon ska drabbas av influensa. För tre veckor sedan vaccinerade hon sig mot influensa. Vaccinationen ger upphov till ett skyddande humoralt och cellulärt immunologiskt svar med specifika minnes B-celler och minnes T-celler mot influensavirus.

#### Fråga 44

Vilken del av immunsvaret, det **humorala** eller det cellulära, bedömer du vara viktigast för att skydda Sandra från att infekteras med influensavirus? Motivera ditt svar. (2p)

**Svar:** Det **humorala svaret omfattar** utmognad av plasmaceller som producerar specifika antikroppar mot influensavirus. Förmåga att producera **neutraliserande antikroppar** främst mot influensavirus cell-receptor-bindande höljeprotein kan hindra viruset att infektera celler i det respiratoriska epitelet.

Skyddseffekten vid vaccination beräknas vara ca 70%. Sandra **uppmannas** därför söka vård för att få antiviral behandling vid misstanke om luftvägsinfektion de närmaste dygnet. Christoffer får lugnande besked. Febern kommer att gå ner och han bör må bättre redan inom ett par dagar, om inte ska han åter söka sjukvården för en ny bedömning. Provsvaren från klinisk mikrobiologi kommer nästa dag.

Influensa A RNA	Påvisat
Influensa A H1N1 RNA	Påvisat
Influensa B RNA	Ej påvisat

#### Fråga 45 (1p)

Vad står H respektive N för i nomenklaturen av influensavirus? (1p)

**Svar:** Hemagglutinin respektive neuraminidas.

## Omtenta VT2017

Fall C (26p)- Marcus, 28 år

Voltaren® (**diklofenak**) som tillhör gruppen NSAID har god effekt mot ryggbesvären.

#### Fråga C:4

Beskriv mekanismen för hur diklofenak minskar Marcus ryggsmärta. (2p)

#### Svarsförslag

Hämning av COX leder till en minskad syntes av inflammatoriska prostagliner, som ökar smärtfibrernas känslighet för smärtstimuli, hyperalgesi.

Mål:Pyramid T4: Inflammation

Marcus har en besvärlig ryggsmärta och du skriver ut **Ketoprofen** (Orudis Retard) att ta kontinuerligt för att minska ryggsmärtan. Provtagning visar att Marcus har ett lätt förhöjt CRP 14 (<3) mg/L och normalt blodstatus. Du skriver även en remiss till reumatologen för specialistbedömning.

Du överväger även typa Marcus avseende **HLA-klass 1**.



**Fråga C:5**

Vilken är HLA-klass 1 huvudsakliga immunologiska funktion? (1p)

**Svarsförslag**

*Presentation av intracellulära antigen för CD8+ T-celler.*

*Mål:*

*T4. C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer*

*T2. C18. Mekanismer för humoral och cellulär immunitet*

**Fråga C:6**

Vilken information kan en typning av HLA-klass 1 tillföra i Marcus fall? (1p)

**Svarsförslag**

Det finns en stark association mellan HLA-B27 och ankyloserande spondylit (AS). HLA-B27 är dock vanligt i den allmänna befolkningen, upp till 15% är HLA-B27 positiva. HLA-B27 har ett högt negativt prediktivt värde vid utredning av **misstänkt AS.**

*Mål:*

*T4 C23: Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom*

*T4 C44. Mekanismer bakom autoimmunitet*

Koppling till en viss HLA-typ är ett av flera kriterier för att en sjukdom ska klassificeras som autoimmun. **Autoimmuna sjukdomar är vanligen kopplade till HLA klass 2.**

Allt sammantaget inger stark misstanke om **ulcerös colit**. Du remitterar honom därför till akutmottagningen för inneliggande behandling med intravenösa kortikosteroider, vätskesubstitution och undersökning med koloskopi.

Ulcerös colit kännetecknas av en störd barriärfunktion. När tarmepitelets integritet förstörs exponeras epitelceller och underliggande vävnad för "pathogen (microbe-) associated patterns" (PAMPs) dvs. strukturer som är specifika för bakterier eller andra patogener.

### Fråga C:11

Beskriv i detalj hur en ökad exponering för PAMPs under tarmepitelet bidrar till den inflammatoriska processen i Marcus tarm. (2p)

### Svarsförslag

PAMPs är ligander till toll-likade receptorer som vid aktivering **dimeriserar**, rekryterar **adaptorproteiner**, triggar **kinaskaskad** som leder till att **NF-kappaB** translokerar till cellkärnan och aktiverar transkription av cytokiner och kemokiner. Dessa frisätts och leder till en **aktivering/rekrytering** av inflammatoriska celler såsom neutrofila granulocyter, monocyter och mastceller.

Mål:

T4. C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer  
Målpyramid T4 Inflammation

### Fråga C:12

Ange och beskriv i detalj minst **tre mekanismer** som i en frisk individ bidrar till att förhindra bakterierna i tarmen från att aktivera en inflammation. Rita gärna! (3p)

### Svarsförslag

1, **Själva epitelet, mucus & defensiner**, 2, mindre benägenhet hos **leukocyter** i lamina propria att reagera på bakterier, 3 **IgA** som binder upp bakterier i lumen.

Mål:

Stadiemål: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystems nivå som orsakar störd struktur och funktion

T4 C11

T4. C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer  
Målpyramid T4: Tolerans

T2 C18, C19 C21

### Fråga C:15

Beskriv mekanismen för **antikroppsberoende** cellulär cytotoxicitet. (2p)

### Svarsförslag

Antikroppar på målcellen korsbinder Fc-receptorer på NK-celler vilket ger en signal till NK-cellen att frisätta granulae som inducerar apoptos i målcellen.

Mål:

T4 C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

T2 C19. Mekanismer för förvärvad och medfödd immunitet

## Ordinarie HT 16 -

Fall 4 –Henrik, 45 år

Du vikarierar som underläkare på en vårdcentral i Linköping. Henrik 45 år gammal söker på grund av sjukdomskänsla och uttalad trötthet sedan en tid tillbaka. Han berättar också att han sedan en vecka tillbaka blöder i tandkötet varje gång han borstar tänderna och att han igår noterat småprickiga utslag på smalbenen. Han berättar att det kommit blod när han snutit sig vid ett par tillfällen sista veckan, men negerar blödningar i övrigt. Henrik äter inga mediciner och har aldrig vårdats på sjukhus.

Blödningar i tandkött och petekier inger misstanke om trombocytopeni. Du kontrollerar därför blodstatus. Med tanke på Henriks sjukdomskänsla kompletterar du med ett CRP.

Proverna visar följande:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	76	134-170	g/L
B-Trombocyter	8	140-350	*10 <sup>9</sup> /L
B-Leukocyter	92	3.5-8.8	*10 <sup>9</sup> /L
CRP	30	<5	

### Fråga 32 (2p)

Tolka provsvaren och ange tänkbar orsak till provbilden.

**Svarsförslag:** Uttalad anemi i kombination med kraftigt sänkt antal trombocyter och mycket kraftig leukocytos. CRP är lätt förhöjt. Sammantaget talar provsvaren för att Henrik har en sjukdom (leukemi) i benmärgen.

**Alternativt svar:** Kraftigt förhöjda leukocyter i kombination med anemi och uttalad trombocytopeni gör att du misstänker att Henrik har en sjukdom i benmärgen, leukemi.

### Fråga 33 (1p)

vilken laboratorieundersökning kan fastställa om Henrik har leukemiceller (blaster) i blodet?

**Svarsförslag:** Venös/kapillär diff/ blodutstryk

En diff påvisar fördelning av olika leukocytpopulationer och ev. förekomst av omogna leukocyter (**blaster**) som ses vid leukemi. Blaster identifieras **morfologiskt**.

Efter telefonkontakt med hematologjouren beslutas att Henrik bör läggas in akut på Hematologen för vidare utredning. Du informerar Henrik om undersökningsfynden och att det är viktigt att snabbt ta reda på den bakomliggande orsaken till hans låga antal blodplättar och höga antal vita blodkroppar.

Redan samma dag utförs en **benmärgsaspiration** på Henrik, för att exakt diagnos ska kunna fastställas. På benmärgsprovet utförs bl. a. **cytogenetisk diagnostik**.

### Fråga 34 (2p)

Vad innebär cytogenetisk diagnostik av benmärg?

**Svarförslag:** **Cytogenetik** kan påvisa **kromosomala** avvikelser som har diagnostisk och prognostisk betydelse

### Fråga 35 (2p)

Beskriv hur Henriks benmärgsfunktion har påverkats av leukemin?

**Svarsförslag:** Expansion av maligna celler "ersätter" produktion av **erythrocyter** och **trombocyter** i benmärgen.

### Fråga 36 (3p)

Redogör för hur modellen för **hematopoetisk** differentiering kan förklara utvecklingen av olika former av leukemi.

**Svarsförslag:** **Hierarkisk** organisation av blodbildningen och **tidig förgrening** kan förklara utvecklingen av olika typer av leukemi (HSC (hematopoietic stem cell), CMP (common myeloid progenitor), GMP (granulocyte myeloid progenitor), CLP (common lymphoid progenitor)).

Henrik genomgår intensiv **cytostatikabehandling** vilket leder till att hans benmärg slås ut och inte producerar några blodkroppar. Hans benmärg kan heller inte producera leukocyter och Henrik går in i en **neutropen fas**, antalet neutrofila granulocyter är  $< 0,5 \cdot 10^9/L$  ( $1,7 - 7,5 \cdot 10^9/L$ ), vilket gör Henrik mycket infektionskänslig.

(Några frågor om antibiotika och odlingar här emellan)

Ingen bakterieväxt påvisas i blododlingen. Henriks vårdförlopp är komplicerat med flera ytterligare feberepisoder där det inte går att fastställa infektionsfokus trots upprepade bakterieodlingar från blod- och urin, vilket inte är ovanligt vid långdragen neutropeni.

I ett försök att påskynda utmognaden av neutrofila granulocyter behandlas Henrik med filgrastim (G-CSF, granulocyte-stimulating factor), ett läkemedel (tillväxtfaktor) framställt med rekombinant teknik, som hjälper till att öka antalet granulocyter.

#### Fråga 41 (1p)

I vilket/vilka mognadsstadier av myelopoesen påverkar G-CSF differentieringen till granulocyter?

**Svarsförslag:** Granulocyt-monocyte progenitor till myeloblast Myeloblast till neutrofil/basofil granulocyt

Dag 25 efter påbörjad cytostatikabehandling har Henriks tillstånd stabiliserats och antalet neutrofila granulocyter är  $>1 \cdot 10^9/L$ .

Fortsatta kontroller visar att Henrik har svarat bra på behandlingen men genetisk utredning har visat att han har ett högrisk AML. Han erhåller upprepade behandlingar med intensiv cytostatikaterapi. Under tiden börjar man planera för allogen hematopoetisk stamcellstransplantation.

#### Fråga 42 (1p)

Förklara skillnaden mellan allogen- och autolog hematopoetisk stamcellstransplantation.

**Svarsförslag:** Allogen innebär att mottagaren får (blod) stamceller från en donator medan autolog innebär att mottagaren får tillbaka sina egna (blod) stamceller som renats fram vid ett tidigare tillfälle.

Fall 4 –Henrik, 45 år

Henrik genomgår intensiv cytostatikabehandling vilket leder till att hans benmärg slås ut och inte producerar några blodkroppar. Hans benmärg kan heller inte producera leukocyter och Henrik går in i en neutropen fas, antalet neutrofila granulocyter är  $< 0,5 \cdot 10^9/L$  ( $1,7-7,5 \cdot 10^9/L$ ), vilket gör Henrik mycket infektiöskänslig.

När det absoluta antalet neutrofila granulocyter är  $< 0,1 \cdot 10^9/L$  drabbas Henrik av frossa och feber 39 grader. Utöver feber har Henrik inga infektionssymtom. Feber i samband med neutropeni är ett allvarligt tillstånd som kräver snabb handläggning. Behandling med bredspektrumantibiotika ska påbörjas så snart blododling är klar, resultat av eventuell ytterligare utredning behöver inte inväntas.

#### Fråga 37 (1p)

Ange en anledning till att Henrik ska snabbt ha antibiotikabehandling trots att han saknar andra infektionstecken än feber.

**Svarsförslag:** Avsaknaden av neutrofila granulocyter gör att:

- 1) Henrik har en försvagad inflammatorisk reaktion och mindre **uttalade symtom** dvs han är **sjukare** än han verkar.
- 2) Henrik är beroende av **antibiotika** för avdödning av ev bakterier som annars snabbt kan sprida sig i kroppen via blodet.

Henriks avsaknad av **leukocyter** gör att han har en försvagad inflammatorisk reaktion, vilket gör att han kan vara sjukare än han verkar och att han har dålig förmåga att avdöda bakterier.

### Fråga 38 (2p)

Beskriv hur provtagning för blododling bör utföras. Ange även det totala antalet blododlingsflaskor. Rita gärna.

**Svarsförslag:** 1. Anaerob + aerob flaska från ett stickställe 2. Anaerob + aerob flaska från annat stickställe. **Totalt fyra flaskor.**

Alternativt svar: Blododling tas i två flaskor, en för aerob- och en för anaerob odling, provtagning ska upprepas minst en **gång och om möjligt från annat stickställe**, totalt fyra flaskor.

### Fråga 39 (1p)

Varför ska blod för odling helst tas från två olika insticksställen?

**Svarsförslag:** För att lättare kunna **utesluta kontamination** av hudbakterier i samband med provtagning.

Blododling tas från två stickställen för att lättare kunna utesluta kontamination av hudbakterier. Därefter får Henrik intravenös **antibiotikabehandling** med meropenem som tillhör gruppen **betalaktamer**. Meropenem ges som intravenösa infusioner 3-4 gånger per dygn.

### Fråga 40 (2p)

Hur påverkas den **antimikrobiella** effekten om Henrik får samma dygnsdos fördelat på 4 i stället för 3 doseringstillfällen? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** Den **antimikrobiella effekten ökar**. **Betalaktamer har en kort halveringstid i blod, genom att öka antalet doseringstillfällen förlängs tiden då koncentrationen av antibiotika överstiger minimal inhibitory concentration (MIC).**

Alternativt svar: **Betalaktamer har en kort halveringstid i blod, genom att öka antalet doseringstillfällen förlängs tiden då koncentrationen av antibiotika överstiger minimal inhibitory concentration (MIC).**

Ingen bakterieväxt påvisas i **blododlingen**.

(Några andra frågor häremellan)

Henrik uppnår **komplett remission**, vilket innebär att inga **leukemiceller** kan påvisas i blod eller benmärg. Henrik genomgår därefter **allogen** hematopoetisk stamcellstransplantation med stamceller som hans bror donerat.

De första månaderna efter stamcellstransplantationen har Henrik som förväntat ett mycket lågt antal **lymfocyter**. Han behöver också ta immunhämmande läkemedel p.g.a. transplantationen. Det innebär att han har ett nedsatt adaptivt immunförsvar med en ökad risk för reaktivering av latenta virusinfektioner.

### Fråga 43 (1p)

Vad skiljer en latent från en produktiv virusinfektion?

**Svarsförslag:** *En latent infektion ger inga symtom och inga virus avknoppas, inget eller mycket begränsat med virusgener uttrycks.*

Vid en latent infektion sker **ingen replikation av virala gener**.

### Fråga 44 (2p)

Ange ett virus som sannolikt skulle kunna reaktiveras i Henrik på grund av hans nedsatta immunfunktion. Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** **CMV, EBV, HSV**. Dessa virus är vanligt förekommande i **befolkningen** och de etablerar en latent infektion efter själva primärinfektionen.

Herpesgruppens virus etablerar latenta infektioner. För att minska risken för reaktivering av herpes simplexinfektion får Henrik förebyggande behandling med aciklovir, en **nukleosidanalog**.

### Fråga 45 (2p)

Beskriv den principiella verkningsmekanismen för hur **nukleosidanaloger** skyddar mot en produktiv **herpesinfektion** i Henriks latenta infekterade celler.

**Svarsförslag:** Vid **reakivering** uttrycks virusproteiner, bland annat **kinaser**. Genom fosforylering av virusspecifika kinaser omvandlas **nukleosidanalogen** till en nukleotidanalog som efter inkorporering i DNA stoppar **vidare DNA-syntes**.

Genom fosforylering av virusspecifika kinaser omvandlas **nukleosidanalogen** till en **nukleotidanalog** som kan stoppa vidare DNA-syntes.

I samband med återbesök på transplantationsmottagning tas blodprov på Henrik för att kontrollera i vilken grad naiva T-celler genereras. Utmognaden av naiva T-celler från donatorns stamceller är en långsam process som kan ta upp till ett år. En bidragande orsak är att tymus är tillbakabildad hos vuxna individer jämfört med barn.

### Fråga 46 (3p)

Beskriv mekanismerna för utmognad av naiva T-celler i tymus.

**Svarsförslag:** "Self"-antigen presenteras på HLA-molekyler för **pre-T-celler** (thymocyter) som uttrycker både CD4 och CD8 i thymus. **Endast thymocyter där TCR har affinitet för HLA+"self" antigen** kommer att överleva, positiv selektion. Om thymocyten TCR har affinitet för HLA klass II kommer uttrycket av CD8 att nedregleras och den blir en **CD4+ T-cell**.

**Tymocyter** som binder alltför kraftigt till **HLA+”self”- antigen** kommer att gå i apoptos, negativ selektion.

Henrik går på regelbundna kontroller på transplantationsmottagningen där man successivt kan trappa ner hans immunhämmande behandling. Ett år efter transplantationen har Henrik börjat arbeta igen och återbesöken glesas ut.

## Ordinarie VT15

Fall 3 (37 p) – Greta, 55 år

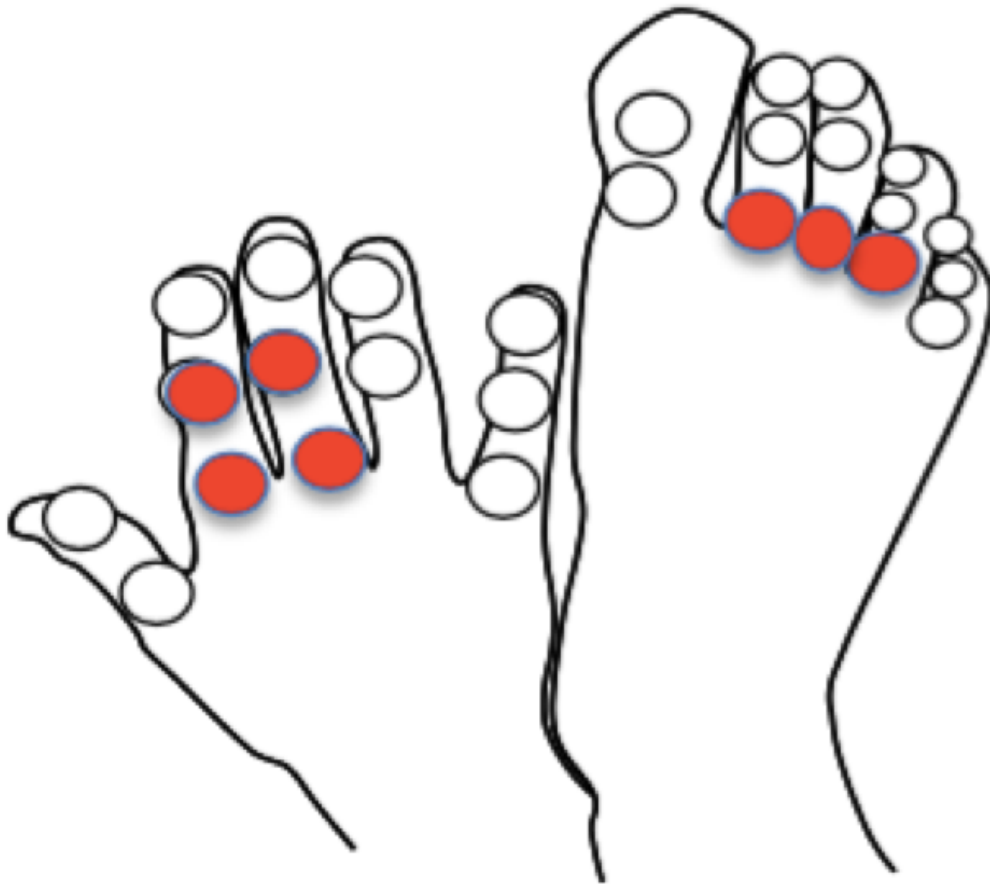
Greta Ask, 55 år, arbetar som mellanchefer på en försäljningsavdelning på GlaxoSmithKline. Hon kommer för ett planerat nybesök till dig på vårdcentralen där du är distriktsläkare. Greta har känt sig **trött** de senaste **månaderna** och känt **stelhet** i leder och smärta i händer och **fötter**, framförallt 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** rår inte tablettarna på.

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

### Fråga 26 (2p)

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





**Svarsförslag:** 2 metakarpofalangealeder (MCP) och 2 interfalangealeder (PIP) är svullna på vardera handen och 3 metatarsofalangealeder (MTP) är svullna på vardera foten.

**Fråga 27 (2p)**

Beskriv mekanismen för hur ibuprofen kan minska smärtan.

**Svarsförslag:** 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.

För att vidare utreda Greta inflammation kompletterar du status med följande blodprov:  
 Prov: B-Hemoglobin (Hb) B-leukocyter B-trombocyter SR CRP

**Fråga 28 (2,5p)**

Ange en rimlig förklaring till varför man tar respektive prov på Greta.

**Svarsförslag:** 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 infektiösa agens.*

*Alternativt svar: Hemoglobinmängd, leukocytantal och trombocytantal och är del av blodstatus för att utreda misstanke om inflammation. SR är blodets sänkingsreaktion (sedimentation rate) och CRP står för C-reaktiv protein och är en akutfasreaktant. Båda kan mäta graden av inflammation och CRP kan vid infektion även ge ledtrådar om agens.*

Resultatet av dina laboratorieprover gav följande värden:

Blad nr: 26 (36)

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

**Fråga 29 (1,5p)**

Nämn tre tänkbara mekanismer som kan förklara Gretas låga hemoglobinvärde?

**Svarsförslag:** Det låga hemoglobinvärdet kan ha flera orsaker. T.ex. kan det bero på inflammatorisk anemi där cytokiner stör erytropoesen, 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.

Du kompletterar med att beställa mätning av anti-CCP.

### Fråga 30 (2p)

Vad är anti-CCP?

**Svarsförslag:** 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.

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

Prov	Resultat	Referensvärde	
Anti-CCP	14	7	enheter

### Fråga 31 (3p)

Utifrån vad du nu vet om Greta, vilken diagnos misstänker du? Motivera ditt svar.

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

(Några frågor om FOF här emellan)

### Fråga 32 (5p)

Vilka mekanismer kan ha gett upphov till att Greta utvecklat antikroppar mot citrullinerade proteiner?

**Svarsförslag:** Av någon anledning har den immunologiska toleransen, ffa perifer sådan mot kroppsegna proteiner brutits. Citrullinerade proteiner kan uppfattas som kroppsfremmande (dvs 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 vanlig vid RA) kan bidra till att självpeptider presenteras i större utsträckning vilket ökar risken för att självspecifika T-celler aktiveras.

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



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

### Fråga 35 (2p)

Föreslå en selektiv immunomodulerare som skulle kunna lindra Gretas besvär. Ange mekanism för föreslaget läkemedel.

**Svarsförslag:** I Gretas fall är förstahandsvalet *Infliximab (Remicade)*, dvs en monoklonal antikropp riktad 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 metalloproteinaser. *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.

Greta får etanercept (Enbrel) som är en TNF-hämmare.

(Några frågor häremellan)

Greta känner sig mycket dålig och du sätter direkt in Kåvepenin (fenoximetylpenicillin).

### Fråga 39 (1p)

Hur verkar Kåvepenin (peroralt penicillin) mot bakterier?

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

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.

### Fråga 40 (2p)

Finns det någon risk att den valda behandlingen (fenoximetylpenicillin) inte täcker in de patogener som kan orsaka erysipelas? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** *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  $\beta$ -lactamas 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.

Gretas utslag försvinner efter bara något dygns penicillinkur och febern avtar likaså. Gretas TNF-behandling har förhindrat ytterligare led förstörelse. Greta remitterades till fotvård för att undvika sår till följd av felställningen.

## Dag 10: Luftvägsinfektioner: tuberkulos, ÖLI

### Tentakompendium (molekylen)

Dag 12: alla frågor

### Kompendium inkl fof

Basgrupp 27: Alla frågor

Basgrupp 28: Alla frågor

### Ordinarie HT15

Fall 1 (31 p) –

Gun-Britt, 80 år 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.

Fråga 1 (1p)

Vilka differentialdiagnoser misstänker du i första hand utifrån symptomen?

Svarsförslag:

Du misstänker i första hand pneumoni eller bronkit.

Fråga 2 (2p)

Hur skulle du vilja komplettera anamnesen? Lista minst fyra viktiga frågeställningar.

Svar:

Epidemiologi (sjukdomsfall i omgivningen, utlandsvistelse senaste två åren)

Symptomduration/utveckling/andra symtom

Tidigare sjukdomar

Aktuella läkemedel

Rökning

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

Fråga 3 (2p)

Vilka olika bakteriella agens behöver du överväga vid misstanke om pneumoni?

### Svar:

Penumokocker (Streptococcus Pneumoniae) och Haemophilus Influenzae. Poäng kan även ges om resonemang kring atypiska agens förekommer och ett flertal av de mest rimliga anges (Mycoplasma Penumoniae, Legionella Pneumophila, Chlamydia Pneumoniae). Vidare kan poäng ges om Mycobacterium Tuberculosis nämns redan här som ett möjligt agens.

### Gun-Britt är febril, temp 38 grader, inga febertoppar på akutmottagningen.

#### 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, ingen rodnad eller konsistensökning bilateralt.  
Ytliga lymfkörtlar: palperas ua cervikalt och klavikulärt. Ingen perkussionsömhet över maxillar- eller frontalsinus bilateralt.

#### Fråga 4a (2p)

Vilka analyser och undersökningar beställer du för att styrka din misstanke om pneumoni?

#### Fråga 4b (1p)

Vilka prover/undersökningar behöver du inför ev. Behandlingsstart?

### Svar:

Någonstans i fråga 4a/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.**

**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>B-Leukocyter</b>	12,7	3.5 - 8.8	x 10 <sup>9</sup> /L
B-Trombocyter	402	140-350	x 10 <sup>9</sup> /L
P-CRP	80	<10	mg/L

Fråga 5 (1p) Hur förstärker provsvaren din arbetsdiagnos och vilka differentialdiagnoser kan finnas?

### Svarsförslag:

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).

Blodproverna, febern, hostan samt den apikala dämpningen över vänster lunga gör att du fortsätter med din arbetsdiagnos **lunginflammation**. Då Gun-Britt är trött och tagen lägger du in henne på infektionsklinikens avdelning och sätter in intravenös behandling med **benzylpenicillin** i väntan på svar från blod- och nasopharynxodling.

Fråga 6 (1p) Vad är verkningsmekanismen för penicillin?

### Svar:

Penicillin är ett beta

-laktam

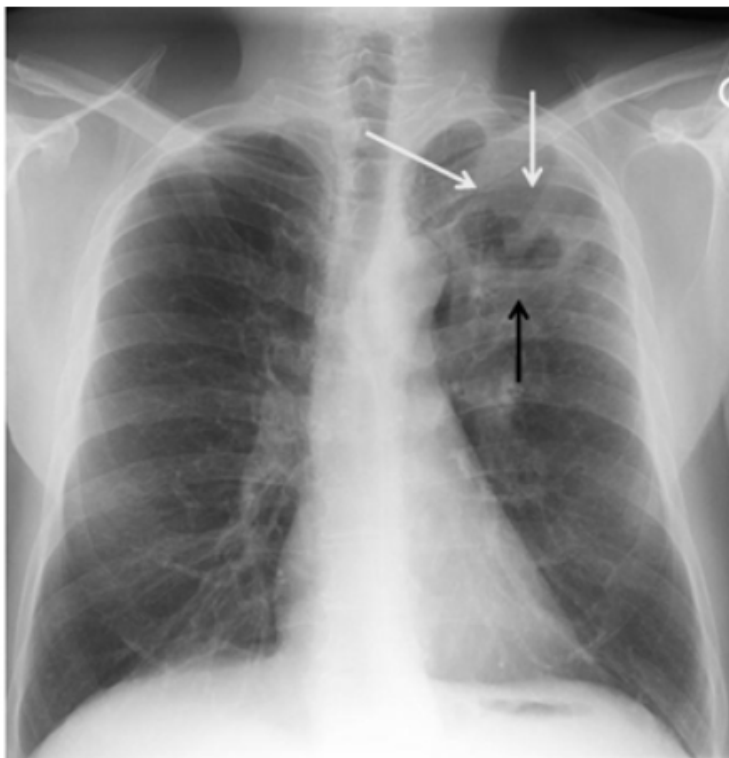
-antibiotikum som verkar genom att binda in till

Penicillin Bindande Proteiner (PBP) och hämmar därigenom bakteriernas

peptidoglykan-

syntes (cellväggssyntes)

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



### Fråga 7 (1p)

Vilken diagnos tänker du på i första hand efter röntgensvaret?

Svarsförslag:

Du misstänker Tuberkulos, lungabscess eller lungcancer

Fråga 8 (1p) Vilka frågor ställer du utifrån tuberkulosmisstanken för att fördjupa anamnesen?r förstärker provsvaren din arbetsdiagnos och vilka differentialdiagnoser kan fin

Svar:

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.  
n. Troligen smittades hon som barn och har nu på ålderns höst reaktiverat sin latenta TBC pga sviktande/åldrande immunförsvar.

Du frågar om Gun-Britt tidigare varit **exponerad för och behandlats för TBC-smitta**. Det framkommer att Gun-Britt i sin ungdom vårdats för tuberkulos på sanatorium.

Fråga 9 (1p)

Vilka åtgärder vidtas på avdelningen för att förhindra spridning av TBC-smitta?

Svar:

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

Gun-Britt isoleras, dvs. flyttas till enkelrum med sluss. Personalen måste använda FFP3-klassat munskydd eller motsvarande. Besökande måste ha munskydd.

Fråga 10 (2p)

Vilka prover ordinerar du för påvisande av mykobakterier?

Svar: Tre sputumprover

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

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

Fråga 11 (2p)

Beskriv den immunologiska teorin bakom Quantiferontestet som rutinmässigt används för TBC-diagnostik.

Svar:

Quantiferon: 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).

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.

#### Fråga 12 (4p)

Beskriv mykobakteriens **uppbyggnad** inklusive **virulensmekanismer** och relatera till Gram-negativa och Gram-positiva bakteriers uppbyggnad.

Quantiferontestet är positivt, vilket förstärker din misstanke om TBC. Du beställer **molekylärbiologisk** diagnostik för att lättare kunna få TBC-misstanken bekräftad och få information om resistensmönster. PCR-teknik används för att påvisa mykobakterier.

#### Svar:

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 a-fasta, växer långsamt, är resistenta mot vanliga antibiotika och detergent. Bakterierna förökar sig långsamt genom delning var 18:e timme. Odling behöver därför pågå under 6-8 veckor

#### Fråga 13 (1p)

Beskriv principen för PCR-teknik för att påvisa mykobakterier.

#### Svar:

Principen för PCR-diagnostik: Artspecifika primrar binder specifikt till DNA på eftersökt agens, därefter sker en 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

Eftersom provsvaren tar tid hinner du kolla upp litteraturen kring TBC. På en fikarastförklarar 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.

Fråga 14 (5p)

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

Svarsförslag:

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 infektionshärdan 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.

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.

Fråga 15 (4p)

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

Svarsförslag:

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

Gun-Britt får sin behandling den första månaden via DOT (direktobserverad terapi), vilket innebär att hon får komma till infektionsmottagningen varje dag och svälja sina tabletter under överinseende av en sköterska. Detta görs för att säkerställa att hon får i sig behandlingen samt att det ger en möjlighet att tidigt upptäcka eventuella biverkningar. Då hon sköter sin behandling mycket bra kan man efter första månaden börja ge henne veckodosett som sedan glesas ut till månadsdosett under den sista delen av behandlingen. Hon kommer på ett återbesök till läkare efter 2 månader och efter 6 månader då behandlingen avslutas och uppföljningsanmälan avseende tuberkulos skickas in till smittskydds-enheten. Under hela behandlingstiden lämnar hon blodprover för analys av ASAT och ALAT månadsvis. Vid 2-månadersbesöket får hon lämna nya sputumprover som blir negativa. Inför 6-månadersbesöket görs en lungröntgen som visar tydlig förbättring. Efter behandlingen avslutats kallas hon för ett sista återbesök med lungröntgen efter 6-12 månader.

SLUT PÅ FALLET

Omtenta HT2014

### Fall 3 (37 p) - Lars, 41 år

Lars, 41 år, tidigare väsentligen frisk inkommer till sjukhus p.g.a. hög feber (39,5°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/minut. Lungröntgen visar utbredda förtätningar i samtliga lobber höger lunga. Lars är vaccinerad mot influensa.

**Fråga 22 (1p)** Vilken diagnos ställer du?

**Svarsförslag:** *Pneumoni*

**Fråga 23 (2p)** Vilka kliniskt kemiska tester skulle du ta om du är tveksam till diagnosen pneumoni?

**Svarsförslag:** *CRP och LPK*

**Fråga 25a (3p)** Föreslå mikrobiologisk diagnostik som är aktuell i samband med Lars tillstånd.

**Svarsförslag:** *I samband med inläggningen tas nasofarynx- sputum- och blododling. Dessutom utförs analys av pneumokock-antigen i urin och PCR-analys på luftvägssekret.*

**Fråga 25b (2p)** Namnge den vanligaste bakteriearten som kan misstänkas orsaka Lars samhällsförvärvade pneumoni och ange/beskriv vad du ser i mikroskop vid en gramfärgning av bakterien.

**Svarsförslag:** *Streptococcus pneumoniae (pneumokock) (Gram-positiv diplokok)*

Den mikrobiologiska diagnostiken visar växt av *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) (Gram-positiv diplokokk) som är den vanligaste orsaken till samhällsförvärd pneumoni. Redan på provtagningsdagen fås svar på analys av pneumokock-antigen i urin som är positiv. Dagen efter är såväl blod- som sputumodling positiv med växt av pneumokocker. Även PCR diagnostik på luftvägsprov är positivt för pneumokocker men negativt för *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* samt *Legionella pneumophila*.

Lars får intravenös behandling med bensylpenicillin (3gx4).

**Fråga 26 (2p)** Ange verkningsmekanismen för bensylpenicillin.

**Svarsförslag:** Bensylpenicillin utövar 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.

Lars får intravenös behandling (1x4) med bensylpenicillin.

**Fråga 27 (3p)** Vilken är den farmakodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man doserar bensylpenicillin 4 ggr per dygn?

**Svarsförslag:** Bensylpenicillin doseras 4 ggr per dygn för att serumkoncentrationen ska ligga så länge som möjligt över bakterienas MIC värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning).

Nivån av penicillinresistens hos pneumokocker är i Sverige låg men hög i Sydeuropa.

**Fråga 28 (3p)** Vad är mekanismen för denna resistens hos pneumokocker? Ange ytterligare en orsak till resistens mot penicillin (denna mekanism förekommer inte hos pneumokocker, men är vanlig hos många andra bakteriearter).

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

**Fråga 30 (3p)** Nämn viktiga virulensfaktorer hos pneumokocker och mekanismerna för hur de bidrar till sjukdomsuppkomst.

**Svarsförslag:** Kapseln är antifagocytär, binder faktor C3b vilket förhindrar kontakt mellan fagocytens 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.

## Omtenta HT2016

Du är jour på medicinakuten och börjar bli trött efter ett långt arbetspass. Kl 23:30 blir du sökt av sköterskan på akuten då Stig 79 är, inkommer i ambulans. Han är ordentligt

**andningspåverkad**, motoriskt orolig, **högfibril** och kan inte lämna någon anamnes. Av medföljande granne inhämtas kompletterande information. Stig är frånsatt kostbehandlad diabetes, tablettbehandlad hypertoni och lätt övervikt väsentligen frisk och rökfri. Han har senaste veckan varit ordentligt **förkyld**. Han var på vårdcentralen för några dagar sedan och fick besked om att han hade en **virusinfektion**. Senaste två dagarna har Stig fått högre feber och blivit tungandad. Stig kontaktade sin granne idag på kvällen, då han börjat **frossa** och inte orkat ta sig ur sängen. Han uppfattades då som förvirrad och snabbandad och hade **temp 40 grader**. Grannen larmade ambulans. På akutrummet registreras vitalparametrar: **RLS 2 desorienterad** till tid, rum, person och situation, blek och kladdig, temp 38.9 gr, andningsfrekvens 25/min, **saturation 80%** på luft men stiger till 92% på 6 liter syrgas, BT 90/60, **puls 105/min regelbunden**.

**Lågt blodtryck, allmänpåverkan och feber med desorientering och hög andningsfrekvens talar för att Stig drabbats av sepsis.**

#### **Fråga 2 (1p)**

Vad är den sannolika orsaken till Stigs sepsis? Förtydliga!

-pneumoni med bakteremi (frossa) =invasiv pneumoni.

*Mål: T4 C26. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner T4 C42. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer Målpyramid T4. Bakteremi, Inflammation*

Hög **feber** med frossa indikerar **bakteremi**. Andningspåverkan talar för lunginflammation. Stig har drabbats av en invasiv pneumoni.

#### **Fråga 4 (2p)**

Vilken/vilka undersökningar verifierar diagnosen pneumoni med bakteremi?

-blododlingar

-rtg pulm

*Mål: T4 C26. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner Målpyramid T4. Mikrobiell provtagning och diagnostik, bakteremi*

Efter att **blododlingar** tagits så inleds intravenös behandling med antibiotika. Stig behandlas med ett bredspektrigt betalaktamantibiotikum (Cefotaxim) i kombination med ett **makrolidantibiotikum** (Erytromycin). Lungröntgen visar att Stig har en bilateral basal pneumoni. Han är stabil i vitalparametrar, orienterad, men blodtrycket är fortsatt lågt och han är därför i behov av fortsatt övervakning av vitalparametrar. 8 timmar efter att blododlingsflaskorna anlänt till Mikrobiologen larmar de för växt. Gramfärgning påvisar grampositiva kocker i korta kedjor (**diplokokker**). Som Stigs läkare blir du omedelbart meddelad om fyndet per telefon.

#### **Fråga 5 (3p)**

Vilken bakterie växer i blododlingsflaskorna? Motivera.

-*S. pneumoniae*

Den är grampositiv och arrangerad i korta kedjor som diplokok. Stämmer bra med den kliniska bilden av invasiv pneumoni. *Mål: T4 C26. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner Målpyramid T4. Mikrobiell provtagning och diagnostik T2 C22. Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer*

### Fråga 6 (3p)

Ange tre andra vanliga luftvägsbakterier som orsakar pneumoni.

*Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis och Mycoplasma pneumoniae. Mål: T4 C26. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner T4 C41. Mikroorganismers virulensfaktorer T2 C22. Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer*

*Du är jour på medicinakuten och börjar bli trött efter ett långt arbetspass. Kl 23:30 blir du sökt av sköterskan på akuten då Stig 79 år, inkommer i ambulans. Han är ordentligt andningspåverkad, motoriskt orolig, högfebril och kan inte lämna någon anamnes. Av medföljande granne inhämtas kompletterande information. Stig är frånsett kostbehandlad diabetes, tablettbehandlad hypertoni och lätt övervikt väsentligen frisk och rökfri. Han har senaste veckan varit ordentligt förkyld. Han var på vårdcentralen för några dagar sedan och fick besked om att han hade en virusinfektion. Senaste två dagarna har Stig fått högre feber och blivit tungandad. Stig kontaktade sin granne idag på kvällen, då han börjat frossa och inte orkat ta sig ur sängen. Han uppfattades då som förvirrad och snabbandad och hade temp 40 grader. Grannen larmade ambulans. På akutrummet registreras vitalparametrar: RLS 2 desorienterad till tid, rum, person och situation, blek och kladdig, temp 38.9 gr, andningsfrekvens 25/min, saturation 80% på luft men stiger till 92% på 6 liter syrgas, BT 90/60, puls 105/min regelbunden. Lågt blodtryck, allmänpåverkan med desorientering och hög andningsfrekvens talar för att Stig drabbats av sepsis. Hög feber med frossa indikerar bakteremi. Andningspåverkan talar för lunginflammation. Stig har drabbats av en invasiv pneumoni. Efter att blododling tagits påbörjas behandling med ett bredspektrigt betalaktamantibiotikum (Cefotaxim) i kombination med ett makrolidantibiotikum (Erytromycin). Lungröntgen visar att Stig har en bilateral basal pneumoni. 8 timmar efter att blododlingsflaskorna anlänt till Mikrobiologen larmar de för växt. Gramfärgning påvisar grampositiva kocker i korta kedjor (diplokokker). *S. pneumoniae* är en grampositiv kock som växer i korta kedjor och den kliniska bilden stämmer bra med en invasiv pneumokock pneumoni. *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* och *Mycoplasma pneumoniae* är andra luftvägsbakterier som orsakar pneumoni. Cefotaxim är effektivt mot *S.pneumoniae, M. catarrhalis* och *H. influenzae* men inte mot *mycoplasma pneumoniae* som saknar cellvägg. Preliminärsvaret från mikrobiologen i kombination med sjukdomsförloppet talar starkt för att Stig drabbats av en invasiv pneumoni orsakad av *S. Pneumoniae*. Man övergår till att behandla Stig med en betalaktam som har ett smalare spektrum, bensyl-penicillin. Erytromycin sätts ut. Penicillinresistent pneumokocker är ovanliga i Sverige. Det slutgiltiga svaret från mikrobiologen visar växt av *S. pneumoniae* känsliga för penicillin. Polysackaridkomponenten i pneumokockens kapsel avgör serotyp. Kapseln är en viktig virulensfaktor för *S.pneumoniae*.*

**Kapseln gynnar vidhäftning av bakterier, hämmar opsonisering/fagocytos samt minskar risken att pneumokocken kännas igen som främmande av immunförsvaret.**

### Fråga 13 (2p)

Finns något i Stigs anamnes som talar för att han har en ökad risk för att drabbas av bakteriell luftvägsinfektion? Motivera.

Föregående förkylningssymtom orsakade av virus skapar slemhinneskador/ciliedysfunktion i luftvägarna, vilket ökar risken för bakteriell superinfektion.

## Ordinarie VT2016

### Fall 2 (33p) - Clara, 19 år

Du är AT-läkare på en vårdcentral i Östergötland. Dagens första jourbesök är Clara, 19 år. Hon söker pga **halsont**. Hon berättar att besvären började för **tre dagar sedan**, men att symtomen förvärrats senaste dygnet. Hon har svårt att svälja och känner sig mycket trött. Hon har tagit värktabletter (paracetamol och lbumetin) och försökt att dricka varma drycker utan förbättring. Idag mår hon även litet illa.

Hon uppger sig vara frisk och medicinfri (frånsett p-piller). Negerar allergier. Hon går sista året på gymnasiet och har pojkvän. Icke-rökare.

#### Fråga 15 (2p)

Du kompletterar anamnesen med fyra ytterligare frågor av relevans vid Claras besvär. Vilka? Motivera.

**Svarsförslag:** Förkylningssymtom? Feber? Frossa? Epidemiologi? Utlandsvistelse? Hudutslag? Buksmärta? (Kräkningar? Diarréer?)

Du får veta att hon inte är **förkyld**, utan har feber (som mest **39.5 grader**), uttalad smärta i halsen och ont i magen. Negerar frossa, hudutslag och tarmsymtom. Vet inte om att någon bekant eller anhörig nyligen skulle ha insjuknat i samma symtom. Hon har inte varit utomlands senaste 6 månaderna.

Du misstänker att Clara har en halsinfektion. Du undersöker Clara.

#### Fråga 16 (2p)

Vad vill du inkludera i status? Ge fyra exempel och motivera varför.

#### Svarsförslag:

- Allmäntillstånd (klar och orienterad, feber)
- Mun/Svalg (ulcera? Förstorade tonsiller med beläggningar? Foetor ex ore? Sidoförskjutning av uvula, hotande obstruktion)
- Lymfkörtlar hals
- Öron (otit?)
- Hjärta (puls, blåsljud)
- Blodtryck (hypotoni som tecken på presepsis?)
- Lungor (krepitationer – pneumoni?)
- Buk (hepato-splenomegali? Smärta under arcus?)
- Hud (utslag? Petechier?)

Den kliniska undersökningen ger följande information:



- AT: Påverkad, RLS1. Orienterad till tid, rum, person och situation. Temp 38.4 (tagit paracetamol för en timme sedan).
- MoS: Illaluktande andedräkt. Kraftigt förstorade tonsiller bilat, med vita beläggningar. Rodnad baktill i svalget. Inga ulcerationer. Uvula i medellinjen. Fri insyn ner i svalget.
- LgLL: Palperas ömma och förstorade i käkvinklar och på hals bilat
- Öron: Retningsfria yttre hörselgångar. Trumhinnor oretade, icke-buktande med ljusreflex bilat.
- Hjärta: RR, puls 78/min. Inget säkert blåsljud.
- BT: 125/70
- Lungor: Vesikulära andningsljud bilat. Inga billjud.
- Buk: Mjuk. Ömmar diffust. Ingen säker organförstoring.
- Hud: Inga hudutslag.

Beläggningar på tonsiller, ömmande lymfkörtlar på halsen och feber i frånvaro av förkylningssymtom gör att du i första hand misstänker att Clara drabbats av en bakteriell faryngotonsillit.

### Fråga 17 (1p)

Vilken bakterie orsakar sannolikt Claras sjukdom?

**Svarsförslag:** *Streptococcus pyogenes (grupp A)*

Du beställer ett Strep A snabbtest eftersom streptococcus pyogenes är en vanlig bakteriell orsak till tonsillit.

Medan du väntar på provsvar funderar du kring möjliga behandlingsalternativ för en streptokocktonsillit. Förstahandsvalet vid antibiotikabehandling av streptokocktonsillit är, enligt lokala riktlinjer, fenoxymetylpencillin.

### Fråga 18 (2p)

Utifrån verkningsmekanism, varför är fenoxymetylpencillin ett bra val?

**Svarsförslag:** *PcV binder penicillinbindande proteiner som uttrycks i grampositiva bakteriers cellvägg och hämmar därigenom bakteriens cellväggsyntes och tillväxt. S. pyogenes är en grampositiv bakterie.*

Efter 10 minuter får du svar på Strep A snabbtest som till din förvåning utfaller negativt.

### Fråga 19 (3p)

Ge tänkbara förklaringar till negativt snabbtest i Claras fall.

**Svarsförslag:**

- Beroende av provtagningssteknik (falskt negativt)
- Streptokocker av annan grupp (B, C etc) eller annan bakterie (fusobacterium necroforum mfl)
- Fel diagnos istället en viral faryngotonsillit/körtelfeber/mononukleos

Inadekvat provtagningssteknik kan ge falskt negativt test, Claras halsfluss kan orsakas av en annan grupp streptokocker eller en helt annan bakterie. Negativt test kan också bero på att Claras besvär orsakas av ett virus, vilket du bedömer vara den mest sannolika orsaken till negativt Strep-A test.

**Fråga 20 (2p)**

Vilket virus orsakar sannolikt Claras sjukdom, motivera varför?

**Svarsförslag:** EBV; Halsont, förstorade lymfkörtlar, **avsaknad av förkylningssymtom, buksmärtor**

Clara har halsont med förstorade tonsiller och lymfkörtlar på halsen och känner sig mycket sjuk. Detta i kombination med avsaknad av förkylningssymtom talar i första hand för EBV-infektion, körtelfeber. Du kompletterar därför utredningen med ett snabbtest för mononukleos (Monospot) som utförs på vårdcentralen.

**Fråga 21 (1p)**

Vad påvisas i Claras blod med ett snabbtest för mononukleos?

**Svarsförslag:** Snabbtestet påvisar förekomst av ospecifika antikroppar så kallade heterofila antikroppar.

Clara har positiv Monospot snabbtest. Det är ett serologiskt test som påvisar heterofila, dvs. ospecifika antikroppar. Blodprov skickas också iväg till mikrobiologen för specifik EBV-serologi.

**Fråga 22 (2p)**

Utifrån Claras sjukdomsförlopp; ange förväntat resultat av specifik EBV-serologi i det aktuella provet? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** Med tanke på att det är tidigt i sjukdomsförloppet (dagar) skulle specifik serologi utfalla negativ (inga specifika EBV antikroppar) eller positiv avseende IgM-antikroppar mot kapsidantigenet VCA. (Det räcker med ena svaret för poäng)

I Claras anamnes framkom att ingen i hennes närhet haft några liknande symtom. Körtelfeber smittas vid nära kontakt genom saliv. Sannolikt har Clara smittats utav sin pojkvän eller någon annan person hon kysst.

**Fråga 30 (3p)**

Beskriv hur Claras pojkvän kan vara smittsam utan att han har eller utvecklar några typiska symtom på EBV-infektion.

**Svarsförslag:** EBV:s kännetecken är att den kan förbli latent (Latens type I, typ II och typ III), utvecklar latens vanligtvis i minnes-B-lymfocyter. Detta innebär i korthet att nytt infektiöst virus inte bildas, utan virus bibehåller sitt virala DNA som extrakromosomalt DNA i B-cellens kärna, men kan aktiveras om cellen utsätts för påverkan eller stress.

## Dag 11: Hud och allergi: Abscess och autoimmunitet

### Tentakompendiet (molekylen)

Dag 13: alla frågor

### Kompendium inkl fof

Basgrupp 31: Alla frågor

## Ordinarie VT 15

2 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.

Fråga 36 (1p)

Vad tror du kan ha drabbat Greta nu?



Svarsförslag:

Feber i kombination med det röda utslaget på foten antyder att Greta har fått rosfeber (erysipelas). Du ber Greta ta av sig skor och strumpor och observerar då att det mellan Gretas snedställda tår uppstått ett sår i en hudspricka.

Fråga 37 (2p)

Vad kan orsaka erysipelas?

Fråga 38 (3p)

Nämn två riskfaktorer som gör att just Greta kan vara benägen för den infektion hon drabbats av.

Svarsförslag:

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

hudsprickor gör att bakterier lättare tar sig in (jmf. svinkoppor på torra barnhakor) och koloniserar. Vidare står Greta på Enbrel, en TNF hämmare som också ökar infektionskänsligheten pga. att effekten av en central aktör (TNF) i det anti-mikrobiella immunförsvaret är utslagen.

Greta känner sig mycket dålig och du sätter direkt in Kåvepenin (fenoximetylpenicillin).

Fråga 39 (1p)

Hur verkar Kåvepenin (peroralt penicillin) mot bakterier?

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.

Fråga 40 (2p)

Finns det någon risk att den valda behandlingen (fenoximetylpenicillin) inte täcker in de patogener som kan orsaka erysipelas? Motivera ditt svar.

Gretas utslag försvinner efter bara något dygns penicillinkur och febern avtar likaså. Gretas TNF-behandling har förhindrat ytterligare ledförstörelse. Greta remitterades till fotvård för att undvika sår till följd av felställningen. SLUT PÅ FALLET

## Omtenta VT2015

**Fall 3 (35 p) – Maria, 14 år**

**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.

**Fråga 23 (2p)**

Vad fokuserar du på i Marias anamnes för att komma hennes symtom på spåren?

**Fråga 24 (1p)**

Vad fokuserar du på i Marias status för att komma hennes symtom på spåren?

**(2p) Mål: T4 18 Allergier. Stadium II: utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd.**

Du frågar om Maria har haft liknande symtom 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.

**(1p) Mål: T4 18 Allergier. Stadium II: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå som orsakar störd struktur och funktion.**

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

**Du konstaterar att hon är feberfri och lymfknotor palperas ua på halsen men hon är rodnad och svullen i näslehhinnan 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.

#### Fråga 25 (1p)

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

**(1p) Mål: T4 18. Allergi. Stadium II: utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd.**

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

**Utifrån status och anamnes misstänker du allergisk rinokonjunktivit utlöst av säsongsbundet allergen som t.ex. björkpollen.**

#### Fråga 26 (2p)

Finns det utifrån **anamnesen** några födoämnen som hon också skulle kunna reagera på med allergiska besvär?

**(2p) Mål: T4 18. Allergi. Pyramiden: Molecular mimicry**

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.

**Att hon fått nässelutslag av Ballerinakex antyder att hon även är allergisk mot nötter. Allergi mot björk kan även leda till att man reagerar på t.ex. äpple och päron.**

#### Fråga 27 (3p)

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.

#### Fråga 28 (2p)

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

**(3p) Mål: T4 18 Allergi. Pyramiden Molecular mimicry, T2 18 Mekanismer för humoral och cellulär immunitet.**

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. Exv päron, jordnötter och morötter innehåller också proteiner som korsreagerar med björk

**(2p) Mål: T4 18. Allergi. Stadium II: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar**

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

**ögondroppar) och kortikosteroider (normalt ges det enbart som nässpray). Att hon reagerar på äpple kan bero på korsreaktivitet.**

**Fråga 29 (4p)**

Förklara hur frisättning av histamin kan orsaka svullnad, nästäppa, rinnande ögon och andningssvårigheter.

**Fråga 30 (1p)**

Beskriv hur antihistamin verkar vid pollenallergi.

**Fråga 31 (2p)**

Beskriv hur kortikosteroider verkar vid pollenallergi.

**(4p) Mål: T4 18. Allergi. Pyramiden: Histamin och Inflammation. Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd**

Då histamin binder till **histaminreceptorer** på **kärlepitel** (finns flera olika) leder det till **vasodilation** 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 vasodilationen ytterligare**. Detta leder i sin tur till olika symtom beroende på var reaktionen äger rum, t.e.x 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 symtomen)

**(1p) Mål: T4 18. Allergi. Pyramiden: Histamin och Inflammation. Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd**

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

**(2p) Mål: T4 18. Allergi. Pyramiden: Histamin och Inflammation. Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd**

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.

**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.**

### Fråga 32 (1p)

Nämn två tester du kan göra för att ta reda på vad Maria eventuellt är allergisk mot.

**(1p) Mål: T4 18. Allergi. Stadium II: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar**

Pricktest eller blodtest IgE.

**Pricktest eller blodtest IgE kan göras för att bestämma vad Maria är allergisk mot. Maria kommer på utsatt tid och en allergisjuksköterska genomför pricktest på Maria.**

### Fråga 33 (2p)

Beskriv utförandet av pricktest.

**(2p) Mål: T4 18. Allergi. Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd.**

Pricktest Vid pricktest används oftast **färdiga lösningar** med **allegenet**. Man sätter en droppe av **allergenlösningen** på underarmens insida och sticker en liten lancett genom 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.

**Resultatet av pricktestet gav följande resultat:**

Kontroll – neg

Histamin – neg

Björk – neg

Hasselnöt – neg

Timotej – neg

Gråbo – neg

### Fråga 34 (1p)

Tolka och kommentera utfallet av pricktestet.

**(1p) Mål: T4 18. Allergi. Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd.**

**Pyramiden: Histamin.**

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

**Ett första pricktest utfaller helt negativt där även den positiva kontrollen med applicering av histamin inte ger någon reaktion. Då Maria står på anti-histamin inhiberas effekten av histamin, vilket gör att frisatt eller exogent applicerat histamin inte leder till någon kvaddel.**

**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.**

### Fråga 35 (3p)



Redogör för de immunologiska mekanismerna som kan ha lett till att Maria utvecklat allergi mot björk.

**Fråga 36 (2p)**

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

**(3p) Mål: T4 18: Allergi, T2 18 Mekanismer för humoral och cellulär immunitet.**

Björkallergen 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-antikroppsproduktion.

**(2p) Mål: T4 18: Allergi, T2 18 Mekanismer för humoral och cellulär immunitet.**

**Pyramiden: Inflammation.**

I den tidiga fasen degranulerar mastceller och basofiler som svar på att allergen via IgE korsbundet Fcε-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 pga 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.

**Björkallergen 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-antikroppsproduktion. På samma sätt har antigen från hasselnöt givit upphov till IgE mot hasselnöt.**

**Fråga 37 (1p)**

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

**(1p) Mål: T4 18: Allergi**

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

**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.**

**Fråga 38 (1p)**

Vad har Maria drabbats av?

**(1p) Mål: T4 18. Allergi Stadium II: utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd.**

Anafylaxi

**Maria har drabbats av en anafylaxi då hon av misstag fått i sig hasselnöt som hon är allergisk mot.**

**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.**

**Fråga 39 (3p)**

Beskriv de kliniska symtomen vid anafylaxi.

**Fråga 40 (3p)**

Beskriv mekanismerna för adrenalinets verkan på Marias symtom.

**(3p) Mål: T4 Allergier & Överkänslighet, Stadie II: Utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd.**

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 symtomen via barnallergisektionen.se. Därutöver kan svåra vattentunna diarréer, kräkningar etc. tillkomma vid anafylaxi.

**(3p) Mål: T4 18. Allergi. Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd.**

**Pyramiden: Histamin.**

Adrenalin ger kärlkontraktion, ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet, vilket motverkar blodtrycksfallet

## Omtenta VT2017

### Fall C (26p)- Marcus, 28 år

Marcus Degerlund, 28 år och tidigare frisk, använder inga läkemedel regelbundet och arbetar på bank. Han är gift och har ett barn, använder sparsamt med alkohol och försöker sluta att snusa. På vårdcentralen, där du just idag tjänstgör som jour, söker Marcus med anledning av stelhet och värk i rygglutet utan tydlig utstrålning i benen. Föregående trauma saknas. Marcus tränar regelbundet på gym och känner att träningen förbättrar besvären med stelhet från rygkotpelaren. Värst besvär har han nattetid. Marcus förnekar bestämt feber.

#### Fråga C:1

Ange två ytterligare frågor du vill ställa till Marcus och motivera varför. (2p)

#### Svarsförslag

*Duration av ryggbesvär? Finns hereditet för reumatisk sjukdom? Föregående infektioner (fästingbett)? Andra symtom än från leder, t.ex. hud, tarm, rygg, ögon, urinvägar, luftvägar, förstörade körtlar?*

*Mål: T4; C23: Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom*

Det framkommer att stelheten från ryggen inte är nytillkommen. Symtomen kan nog ha börjat redan i slutet av tonåren, men enbart periodvis varit besvärande och ibland lett till kortare sjukskrivningar. Ärftlighet för reumatisk sjukdom finns inte, men hans mor har en ganska besvärlig hud-psoriasis. Marcus förnekar föregående infektioner, inklusive fästingbett. Han har inte heller noterat några hudutslag eller några symtom från urinvägar. Dock framkommer att han drabbades av en irit (regnbågshinneinflammation) för ett par år sedan. Inflammationen gick emellertid snabbt tillbaka med hjälp av kortison i droppform som han förskrevs av ögonläkaren. När värken är som mest besvärlig använder Marcus T. Voltaren® (diklofenak) 50 mg 2-3 gånger dagligen. Voltaren är mycket effektivt mot värken.

Status:

AT: I vila gott och opåverkat, magerlagd. Hud: inga utslag. Pulm: ausk med vesikulära andningsljud bilat utan biljud. Cor: Regelbunden rytm, frekvens 65/min, inga blåsljud. Blodtryck: 125/70 mm Hg. Buk: lätt ömhet i epigastriet, ingen dunkömhet över njurlogerna, normala tarmljud. Leder: Inga perifera synoviter, men påtaglig smärta vid rotation i vänster höftled liksom vid provokation över vänster SI-led.

### Fråga C:2

Vilka ben förbinder SI-leden? (1p)

### Svarsförslag

*Os ileum och os sacrum*

*Mål: T4; C23: Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom*

**Fråga C:3**

Mot bakgrund av den långa anamnesen av ryggsmärtan, ärftligheten för psoriasis, den genomgångna iriten samt fyndet i status med smärta i vänster SI-led och den goda effekten av diklofenak, vad är den mest sannolika orsaken till Marcus ryggbesvär? (1p)

**Svarsförslag**

*Marcus har en inflammatorisk ryggsmärta och den mest sannolika diagnosen är ankyloserande spondylit (pelvospondylit/Bechterew ger också full poäng). Enbart svaret psoriasisartrit ger 0,5 poäng.*

*Mål: T4; C23: Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom*

**Fråga C:6**

Vilken information kan en typning av HLA-klass 1 tillföra i Marcus fall? (1p)

**Svarsförslag**

*Det finns en stark association mellan HLA-B27 och ankyloserande spondylit (AS). HLA-B27 är dock vanligt i den allmänna befolkningen, upp till 15% är HLA-B27 positiva. HLA-B27 har ett högt negativt prediktivt värde vid utredning av misstänkt AS.*

*Mål:*

*T4 C23: Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom*

*T4 C44. Mekanismer bakom autoimmunitet*

**Fråga C:8**

Utöver koppling till viss HLA-typ ange två andra kriterier för att en sjukdom ska klassas som autoimmun. (1p)

**Svarsförslag**

*Definierat autoantigen, förekomst av autoreaktiva T-celler/autoantikroppar, experimentell modell och effekt av immunsuppressiv behandling.*

*Mål:*

*T4 C44. Mekanismer bakom autoimmunitet*

*T4 C35. Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk tarmsjukdom, komplikationer till levercirros och autoimmun sjukdom*

## Omtenta VT16

### Fall 2 (30 p) – Ann- Marie, 65 år

Innan du skriver ut **penicillin** vill du utesluta att Ann-Marie har en allvarlig **läkemedelsallergi**. Du frågar därför Ann-Marie om hon har några allergier. Ann-Marie svarar att hon är allergisk mot **katter** och **gräspollen**. Du frågar då om hon reagerat allergiskt på något läkemedel. Ann-Marie berättar att hon i ungdomen reagerade allergiskt i samband med en penicillinkur.

#### Fråga 28 (2p)

Nämnd fyra följdfrågor du ställer för att fastställa om det kan ha rört sig om en allvarlig IgE-medierad typ 1 allergi mot penicillin.

#### Svarsförslag

*Hur snabbt kom reaktion, kliande utslag, andningssvårigheter, svullnad i ansikte, sjukhusvård etc*

*Stadiemål: Utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd*

Ann-Marie berättar att hon minns att hon fick kliande utslag på hela kroppen ganska snart efter första tabletten, inom några timmar. Hon åkte till sjukhus och fick stanna kvar på akutmottagningen för observation ganska länge, men blev aldrig inlagd. Hon kan inte minnas att hon hade svårt att andas. Med tanke på symtomen gör du bedömningen att det sannolikt var en IgE-medierad allergi mot penicillin som Ann-Marie drabbades av i ungdomen.

#### Fråga 29 (4p)

Beskriv de immunologiska mekanismer som ledde till Ann-Maries snabbt isättande symptom i form av svår klåda och nässelutslag i samband med allergireaktionen.

#### Svarsförslag

*Mastceller i vävnaden frisätter histamin, prostaglandin D2 och leukotrien C4 när IgE molekyler bunda till FcR på cellernas yta korsbindes av allergenet (penicillin). Frisättning av **histamin, PGD2 och LTC4 leder till ökad kärlpermeabilitet och histamin ger klåda.***

*Målpyramid T4: IgE*

*Termin 4 C19: Allergi*

Eftersom du inte kan utesluta att Ann-Marie har en allvarlig Pc-allergi skriver du ut klindamycin. Du uppmanar henne att söka igen om hon försämras eller inte blir bättre inom några dagar. Du kompletterar även undersökningen med blodprov för analys av IgE specifikt för penicillin samt total IgE. Analys av specifikt IgE i blod är en mycket känslig analys och höga nivåer av IgE kan ge upphov till falskt positivt resultat.

#### Fråga 30 (2p)

Finns det något i Ann-Maries anamnes som talar för att hon kan ha förhöjda nivåer av total IgE, i så fall vad?

#### Svarsförslag

*Torr hud, katt och pollenallergi talar för att Ann-Marie har en atopisk fenotyp, vilket är associerat med en genetisk predisposition att bilda IgE-antikroppar*

*Målpyramid T4: IgE, epidermal dysfunktion*

*Termin 4 C19: Allergi*

## Ordinarie HT 16

Fall 4 –Henrik, 45 år

Du vikarierar som underläkare på en vårdcentral i Linköping. Henrik 45 år gammal söker på grund av sjukdomskänsla och uttalad trötthet sedan en tid tillbaka. Han berättar också att han sedan en vecka tillbaka blöder i tandköttet varje gång han borstar tänderna och att han igår noterat utslag på smalbenen. Han berättar att det kommit blod när han snutit sig vid ett par tillfällen sista veckan. Henrik äter inga mediciner och har aldrig vårdats på sjukhus.

Du ber Henrik visa utslagen på benen.



### Fråga 30 (1p)

Benämna hudutslagen.

**Svarsförslag:** *Petekier, små ytliga punktförmiga blödningar.*

Henrik har petekier på benen.

### Fråga 31 (1p)

Vad är den sannolika orsaken till Henriks petekier? Koppla till andra anamnestiska uppgifter.

### Svarsförslag:

Trombocytopeni, som kan leda till petekier och slemhinneblödningar

## Ordinarie VT15

Fall 3 - Greta, 55 år

2 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.



### Fråga 36 (1p)

Vad tror du kan ha drabbat Greta nu?

**Svarsförslag:** Feber i kombination med det röda utslaget på foten antyder att Greta har fått rosfeber (erysipelas). Du ber Greta ta av sig skor och strumpor och observerar då att det mellan Gretas snedställda tår uppstått ett sår i en hudspricka.

### Fråga 37 (2p)

Vad kan orsaka erysipelas?

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

### Fråga 38 (3p)

Nämn två riskfaktorer som gör att just Greta kan vara benägen för den infektion hon drabbats av.

**Svarsförslag:** 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.

## Dag 12: UVI, hepatit och gastroenteriter

# Tentakompendium (molekylen)

Dag 10: 6-14 (även dag 10), 15-17

## Omtenta HT2015

### Fall 1 (31 p) - Anna, 79 år

Du är nyanställd AT-läkare på Vrinnevisjukhuset i Norrköping och går ditt första medicinjourpass. Klockan 5 på morgonen söker Anna, född 1936, 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 feber. Under efternatten tillkomst av tryck över bröstet i kombination med diarré, kräkning samt ont i magen. Vidare får du reda på att Anna har bott i Sverige i tre år, har diabetes typ II och har haft hjärtinfarkt (NSTEMI) i jan 2014 med påföljande hjärtsvikt. Utöver detta framkommer aortastenosis, lungemboli samt förmaksflimmer. Står på blodförtunnande medicin (Waran). Din fördjupade anamnes gav att patienten inte hade tydliga fokala symtom. Patienten uppgav endast en kräkning och två diarréer senaste timmarna förutom diffust ont i buken. Bröstsmärtan släppte på nitro. Patienten tror sig ej ha kissat senaste dygnet. Inte fått behålla dryck, ingen aptit. Frossa två gånger de senaste 12 timmarna. 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. Anamnesen och den nogsamma statustagningen, framför allt palpationsömheten och dunkömheten över höger njurloge stärker din misstanke om infektion

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

**Fråga 6 (1p)** Varför är det viktigt att urinstickan förs ned just i mittstråle-urin?

**Svarsförslag:** 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.

Analys av urin gav följande resultat:

Urinsticka	Resultat	Referens
U-nitrit	Pos	Neg
LPK (leukocyter)	Pos	Neg
EPK (erythrocyter)	Pos	Neg



**Fråga 7 (1p)** Ge en förklaring till varför urinstickan är positiv för nitrit.

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

Förutom urinprovet tar du även följande prover:

Prov	Resultat	Referens	Enhet
Hb	140	117-153	mg/L
EVF	0,44	0,35-0,46	
LPK	18,9	3,5-8,8	10 <sup>9</sup> /L
TPK	160	160-390	10 <sup>9</sup> /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

**Fråga 8 (2p)** Vad kan Annas förhöjda kreatininvärde vara tecken på?

**Svarsförslag:** 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 tyder alltså på att njurarna inte fungerar.

**Fråga 9 (3p)** Utifrån anamnes, status och proverna du tagit, vilken/vilka arbetsdiagnos(er) överrapporterar du till pågående jour? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** 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.

**Fråga 10 (2p)** För att bekräfta den misstänkta urosepsisen tog du blododling. Vilka bakterier väntar du dig växt av vid urosepsis?

**Svarsförslag:** *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 % respektive 19 %.

Dagen efter du tagit blododlingen får du svar från mikrobiologen 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 immunsvaret.

**Fråga 11 (1p)** Beskriv på molekylär nivå hur dessa kan ta sig in genom epitelet.

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

**Fråga 12 (1p)** Beskriv hur dessa kan undgå fagocytos.

**Svarsförslag:** *K-antigen (kapsel), ger fagocytosinhibering*

Du sätter in betalaktam-antibiotika. Betalaktam-antibiotika doseras 3 ggr per dygn för att serumkoncentrationen ska ligga så länge som möjligt över bakteriernas MIC värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning).

**Fråga 16 (1p)** Hur påverkar Annas nedsatta njurfunktion valet av antal doser per dygn?

**Svarsförslag:** *Hennes nedsatta njurfunktion leder till längre halveringstid för läkemedlet. Därför måste färre doser per dygn ges än hos patient med välfungerande njure.*

## Omtenta HT2015

Fall 2 (48 p) - Max, 55 år

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."

**Fråga 31 (2p)** Vilka kompletterande prover tar du mot bakgrund av ovannämnd anamnestisk information?

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

## Omtenta VT2017

### Fall C (26p)- Marcus, 28 år

Fyra veckor senare ringer Marcus till vårdcentralen och får en ny akut mottagningstid hos dig. Under sitt mottagningsbesök berättar Marcus att han börjat få besvär med **ont i magen**. Det började för ca **3 veckor sedan** och kommande dag var **avföringen lös**. Han tar inga andra läkemedel än **Ketoprofen**. Han misstänkte först att det var något han ätit men sambon som ätit samma sak hade inga besvär. Han har inte varit utomlands nyligen. Besvären har tilltagit sista veckan. Han tömmer nu tarmen **6-7 gånger per dag varav** 1-2 gånger på natten. Han har buksmärta framförallt i samband med tarmtömning som sitter i vänstra nedre delen av buken. Senaste dagarna har buksmärtan även kommit några timmar efter födointag. Då känner han sig även uppspänd och gasig i buken. Han har sett spår av färskt blod i avföringen. Vikten är oförändrad. Han har inte märkt av någon feber. Marcus har ingen ärftlighet för tarmsjukdomar eller tarmcancer.

#### Fråga C:9

Mot bakgrund av anamnes, ange två sannolika orsaker till Marcus besvär. Motivera. (2p)

#### Svarsförslag

*Inflammatorisk tarmsjukdom och gastroenterit.*

*Mål: T4 C11, C27*

## Övrigt

### Kompendie inkl fof

Basgrupp 7: Q4

Basgrupp 15: Q14,