

Tentafrågor aktuella för K4

Tentafrågorna är godtyckligt sorterade inom kategorierna IBI, GNM, ERL och övrigt.

IBI – s. 3

GNM – s. 478

ERL – s. 824

Övrigt – s. 1272

Sammanställning av:

Ordinarie T4 VT 2016
Omtentamen T4 VT 2016
Ordinarie T4 HT 2016
Omtentamen T4 HT 2016
Ordinarie T4 VT 2017
Omtentamen T4 VT 2017
Ordinarie T4 HT 2017
Omtentamen T4 HT 17
Ordinarie K4 VT 2018
Omtentamen K4 VT18 16/8
Ordinarie K4 HT 18
Omtentamen K4 HT 2018
Ordinarie K4 VT19
Omtentamen K4 VT19

IBI

“Det blir skoj” – Professor Per-Eric Lindgren

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 Ibumetin) 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.

Förkylningssymtom? Feber? Frossa? Epidemiologi? Utlandsvistelse? Hudutslag?
Buksmärta? (Kräkningar? Diarréer?)

Stadiemål: Utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd.

Fråga 16 (2p)

Vad vill du inkludera i status? Ge fyra exempel och motivera varför.

- 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?)

Stadiemål: Utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd.

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?

-Streptococcus pyogenes (grupp A)

*Termin 4 C20 Hudinfektioner grampositiva kocker Termin 4 C25 Övre
luftsvägsinfektion*

Fråga 18 (2p)

Utifrån verkningsmekanism, varför är fenoxymetylpenicillin ett bra val?

PcV binder penicillinbindande proteiner som uttrycks i grampositiva bakteriers cellvägg och hämmar därigenom bakteriens cellväggsyntes och tillväxt. *S. pyogenes* är en grampositiv bakterie.

Termin 4 Målpyramid antimikrobiella medel

Fråga 19 (3p)

Ge tänkbara förklaringar till negativt snabbtest i Claras fall.

- Beroende av provtagningsteknik (falskt negativt)
- Streptokocker av annan grupp (B, C etc) eller annan bakterie (fusobacterium necroforum mfl)
- Fel diagnos istället en viral faryngotonsillit/körtelfeber/mononukleos

Termin 4 C24 och Målpyramid mikrobiell provtagning och diagnostik

Fråga 20 (2p)

Vilket virus orsakar sannolikt Claras sjukdom, motivera varför?

EBV; Halsont, förstörade lymfkörtlar, avsaknad av förkylningssymtom, buksmärtor
*Stadiemål: Utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och
analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd*
Termin 4 C24, C25 Övre luftvägsinfektion

Fråga 21 (1p)

Vad påvisas i Claras blod med ett snabbtest för mononukleos?

Snabbtestet påvisar förekomst av ospecifika antikroppar så kallade heterofila antikroppar.

T4 C24 EBV-infektioner

Stadiemål: Motivera val av och tillämpa enklare laboratorietest och behandling på vårdcentral

Fråga 22 (2p)

Utifrån Claras sjukdomsförlopp; ange förväntat resultat av specifik EBV-serologi i det aktuella provet? Motivera ditt svar.

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)

*T2 C18 Mekanismer för humoral och cellulär immunitet T4 C24 EBV-
infektioner*

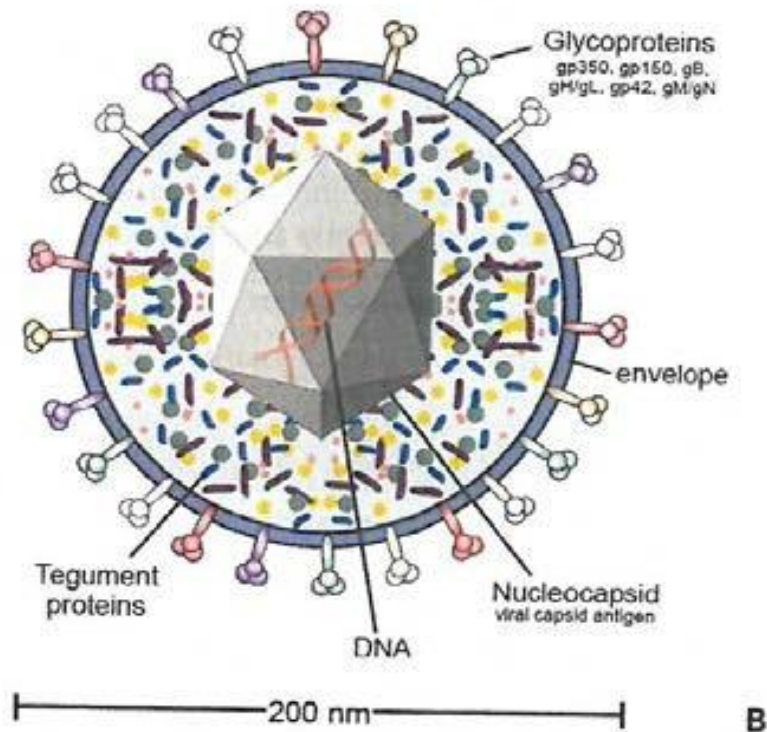
Fråga 23 (2p)

I vilken virusfamilj ingår EBV? Ange ytterligare minst tre medlemmar i denna virusfamilj.

Herpesvirusfamilien (HSV-1, HSV-2, HHV-6/Roseolavirus, VZV, CMV, EBV, HHV-7, HHV-8).
T4 C24 Herpes

Fråga 24 (2p)

Ange fyra gemensamma strukturella egenskaper för virus inom herpesfamiljen.



Stora upp till 200nm. Dubbelsträngade DNA virus, viralt linjärt DNA skyddad i kapsid med ikosaedral nukleokapsidstruktur och yttre virala hölje proteiner infästa i cell-plasmamembran lipid hölje.

Fråga 25 (1p)

I Claras celler pågår just nu en lytisk replikationscykel, vad innebär det?

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.

EBV replikerar som alla herpesvirus i kaskad, efter att EBV virusets kapsid levererat det virala dsDNA:t till cellnukleus påbörjas DNA-avläsningen med immediate early (alfa), early (beta) och late (gamma) vmRNA 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).

Termin 2 Målpyramid: Lytisk cykel.

Fråga 27 (2p)

EBV infekterar främst B-celler och vissa epitelceller, varför infekteras just dessa celltyper?

EBV binder till komplement receptor 2 (CR2) vilken uttrycks av just B-celler och vissa epitelceller i pharynx.

Termin 4 Målpyramid: Mikrobiell patofysiologi

Fråga 28 (3p)

Beskriv i korthet mekanismerna bakom Claras lymfocytos och förekomsten av atypiska lymfocyter?

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 (MHCI och MHCII) vilket bidrar till kraftig T-cellsaktivering.

Termin 2 C18 Mekanismer för humoral och cellulär immunitet Termin 4 C22 Normal och felaktig hematopoes

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?

IL10 är ett reglerande cytokin som begränsar immunreaktionen vilket också ökar virusets chanser att persistera i värden.

Termin 4 Målpyramid Cytokiner och virulensfaktorer

Fråga 30 (3p)

Beskriv hur Claras pojkvän kan vara smittsam utan att han har eller utvecklar några typiska symtom på EBV-infektion.

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.

Termin 2 Målpyramid Latens

Termin 4 Målpyramid mikrobiell patogenes

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.

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.

Termin 4 C24 EBV

Termin 4 C36 onkogen virus

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.

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.

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.

Nyckelbegrepp: Exotoxin, DAMP, PAMP, PRR,
"innate", vasodilatation, integriner, chemotaxi

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.

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.

Fråga 20 (2p)

Vilka bakterier kommer mest sannolikt att växa fram i bakterieodlingen från Ann-Maries hudspricka?

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.

Blåvioletta runda, kedjor (strept); blåvioletta,
runda, klasar (staf)

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.

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.

CRP binder polysackarider på bakterieytor och kan därefter aktivera C1q, det första steget i komplementaktivering klassisk väg

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.

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.

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.

PcV billigt, smalt spektrum och effektivt mot
S.pyogenes eller möjligen flukloxacillin vid
misstanke om S. Aureus

Fråga 26 (1p)

Vilken verkningsmekanism har penicillin?

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.

Om infektionen orsakas av *S. aureus* är det stor risk att PcV bryts ned av betalaktamas som produceras av >90% av *S. aureus* stammar

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)

Näm n fyra följdfrågor du ställer för att fastställa om det kan ha rört sig om en allvarlig IgE-medierad typ 1 allergi mot penicillin.

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.

Fråga 29 (4p)

Beskriv de immunologiska mekanismer som ledde till Ann-Maries snabbt isättande symtom i form av svår klåda och nässelutslag i samband med allergireaktionen.

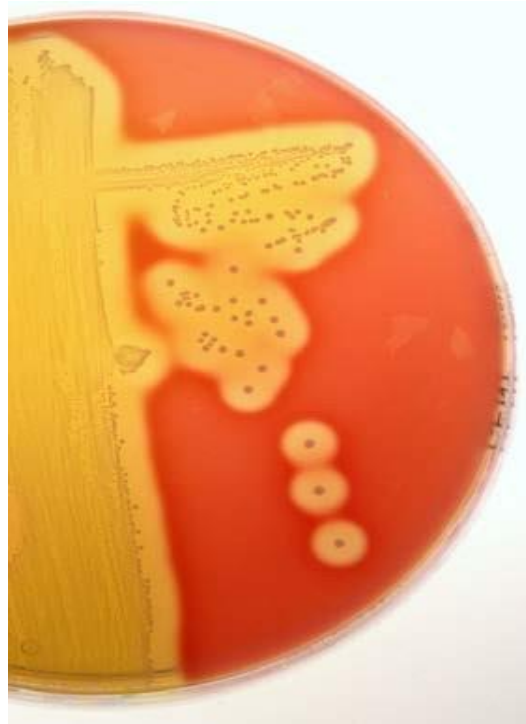
Mastceller i vävnaden frisätter histamin, prostaglandin D2 och leukotrien C4 när IgE molekyler bunda till FcR på cellernas yta korsbindes av allergenet (penicillin). Frisättning av histamin, PGD2 och LTC4 leder till ökad kärlpermeabilitet och histamin ger klåda.

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?

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.

Hemolyserande bakterier på en blodagarplatta

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.

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)

Benämnn hudutslagen.

Henrik har petekier på benen.

Fråga 31 (1p)

Vad är den sannolika orsaken till Henriks petekier?

Koppla till andra anamnestiska uppgifter.

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 ⁹ /L
B-Leukocyter	92	3.5-8.8	*10 ⁹ /L
CRP	30	<5	

Fråga 32 (2p)

Tolka provsvaren och ange tänkbar orsak till provbilden.

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.

Fråga 33 (1p)

Vilken laboratorieundersökning kan fastställa om Henrik har leukemiceller (blaster) i blodet?

En diff påvisar fördelning av olika leukocytpopulationer och ev. förekomst av omogna leukocyter (blaster) som ses vid leukemi. Blaster identifieras morfologiskt.

Venös/kapillär diff/ blodutstryk

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?

Cytogenetik kan påvisa kromosomala
avvikelser som har diagnostisk och prognostisk
betydelse

Fråga 35 (2p)

Beskriv hur Henriks benmärgsfunktion har påverkats av leukemin?

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.

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.

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.

Avsaknaden av neutrofila granulocyter gör att:
Henrik har en försvagad inflammatorisk reaktion och mindre uttalade symtom dvs han är sjukare än han verkar.
Henrik är beroende av antibiotika för avdödning av ev bakterier som annars snabbt kan sprida sig i kroppen via blodet.

Fråga 38 (2p)

Beskriv hur provtagning för blododling bör utföras. Ange även det totala antalet blododlingsflaskor. Rita gärna.

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?

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.

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. 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?

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.

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.

De första månaderna efter stamcellstransplantation 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 latent virusinfektioner.

Fråga 43 (1p)

Vad skiljer en latent från en produktiv virusinfektion?

En latent infektion ger inga symtom och inga virus avknoppas, inget eller mycket begränsat med virusgener uttrycks.

Fråga 44 (2p)

Ange ett virus som sannolikt skulle kunna reaktiveras i Henrik på grund av hans nedsatta immunfunktion. Motivera ditt svar.

CMV, EBV, HSV. Dessa virus är vanligt förekommande i befolkningen och de etablerar en latent infektion efter själva primärinfektionen.

Fråga 45 (2p)

Beskriv den principiella verkningsmekanismen för hur nukleosidanaloger skyddar mot en produktiv herpesinfektion i Henriks latent infekterade celler.

Vid reaktivering uttrycks virusproteiner, bland annat kinaser. Genom fosforylering av virusspecifika kinaser omvandlas nukleosidanalogen till en nukleotidanalogue som efter inkorporering i DNA stoppar 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.

”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. Thymocyter som binder alltför kraftigt till HLA+”self”- antigen kommer att gå i apoptos, negativ selektion.

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

Fråga 2 (1p)

Vad är den sannolika orsaken till Stigs sepsis? Förtydliga!

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 triggermolekyler till central termoreglering.

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 PG12 och PGD2)

-PGE2 (endotelceller i blodhjärnbarriären)- hypotalamus

Fråga 4 (2p)

Vilken/vilka undersökningar verifierar diagnosen pneumoni med bakteremi?

-blododlingar
-rtg pulm

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 diplokokk.
Stämmer bra med den kliniska bilden av invasiv pneumoni.

Fråga 6 (3p)

Ange tre andra vanliga luftvägsbakterier som orsakar pneumoni.

Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis och Mycoplasma pneumoniae är andra luftvägsbakterier som orsakar pneumoni.

Stig behandlas med cefotaxim. Vilka av bakterierna *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* och *M. pneumoniae* ingår i cefotaxims antimikrobiella spektrum?

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.

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.

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.

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.

Fråga 12 (2p)

Ange två principiellt olika mekanismer för hur kapseln kan underlätta pneumokockens kolonisation och infektion av luftvägarna.

Gynnar vidhäftning av bakterier

”Hämmer opsonisering/fagocytos” alternativt ”Minskar risken att 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.

Det finns ett starkt samband mellan virala luftvägsinfektioner och pneumokockpneumoni.

Det finns en allmän rekommendation om pneumokockvaccination av vissa riskgrupper så som patienter med immunbrist och personer över 65 år. Vaccination mot pneumokocker ingår även i det svenska barnvaccinationsprogrammet. Det finns två olika typer av pneumokockvaccin, polysackaridvaccin bestående av kapselantigen från flera serotyper samt proteinkonjugerade polysackaridvaccin där kapselantigenen är konjugerade med ett protein. Till skillnad från rena polysackaridvaccin inducerar konjugerade polysackaridvaccin immunologiskt minne.

Fråga 14 (3p)

Varför är proteinkonjugerade vaccin bättre på att inducera immunologiskt minne än de rena polysackaridvaccinen?

Proteinkonjugeringen gör polysackaridantigenen T-cellsberoende, vilket leder till att CD4+ T-celler kommer att aktiveras av antigen presenterande celler. Därmed får man en aktivering av det adaptiva immunsystemet. T-cellerna hjälper naiva B-celler isotyp-switcha och differentiera till minnes B-celler och långlivade plasmaceller.

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.

Genomgången pneumokockinfektion ger bara immunitet mot den serotyp som gett upphov till infektionen. Vaccination ger en mer långvarig immunitet mot flera serotyper.

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 (40,3°), 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

Utifrån mikrobers smittsamhet och virulensfaktorer, vilka praktiska basala hygienåtgärder vidtar du inför och i samband med besöket? (2p)

Använda desinfektionsmedel på händer (både före och efter besöket) och på utrustning du använder, använd lämplig skydds- eller arbetskläder som byts med angivna intervall, undvika långa ärmar, smycken/armbandsur och liknande där mikroberna kan ansamlas. (2p).

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

Vad kan CRP och blodstatus bidra med för information som kan ha betydelse för diagnostiken i Christoffers fall? (2p)

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.intervallet 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 ⁹ /L
B-trombocyter (TPK)	302	145-348	*10 ⁹ /L

Fråga 34

Mot bakgrund av Christoffers symtom och provsvar vilken typ av mikroorganism är den sannolika orsaken till hans infektion? Motivera ditt svar. (2p)

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.

Christoffer besväras av hosta vilket i kombination med feber även skulle kunna stämma med pneumoni. Måttligt förhöjt CRP och LPK i övre referensintervallet talar emot bakteriell infektion. Du inser att Christoffer har en infektion med symptom från flera kroppslokaler men är cirkulatoriskt stabil, även om pulsen är något hög, och inte mentalt påverkad. Han har sannolikt drabbats av en virusinfektion.

Fråga 35

Ange den mikroorganism som mest sannolikt orsakar Christoffers symtom. (1p)

Influenza A eller B.

Fråga 36

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)

Influenzavirus 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.

Fråga 37

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)

b) Serologisk diagnostik av virusinfektion. (1p)

c) Nukleinsyratestning av virusinfektion. (1p)

- a) 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) Antikroppspåvisning/serologi: Identifiering av antikroppar mot virus i främst serum med ELISA, fungerar bäst med akutserum i kombination med konvalescentserum.
- c) 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

Hur går själva provtagningen på Christoffer till? (1p)

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

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 utläkningen av influensainfektionen. (1p)

(CD8+) T-cellspopulationen

Fråga 40

T-cellspopulationen utgörs av CD4+ hjälpar T-celler och CD8+ cytotoxiska T-celler. Beskriv varför Christoffers CD4+ T-celler är viktiga för det humoralala och det cellulära immunsvaret vid en influensainfektion. (2p)

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.

Fråga 41

Vilken grupp av antivirala medel tillhör Tamiflu? (1p)

Neuraminidashämmare

Fråga 42

Beskriv hur Tamiflu eller annan neuraminidashämmare kan begränsa en influensainfektion hos

Sandra genom att ange vilken/vilka faser i influensavirusets replikationscykel läkemedlet angriper. (2p)

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

Vilken specifik aktivitet hos influensavirusets virulensfaktor neuraminidas inhiberar neuraminidashämmande läkemedel? (2p)

Neuraminidashämmarna inhiberar både Influenza A och influenza B:s enzymatiska höljeprotein genom att blockera detta virala proteins sialinsyra-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 humoral eller det cellulära, bedömer du vara viktigast för att skydda Sandra från att *infekteras* med influensavirus? Motivera ditt svar. (2p)

Det humoral 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.

**Vad står H respektive N för i nomenklaturen
av influensavirus? (1p)**

Hemagglutinin respektive neuraminidas

Fråga 46

Vilken betydelse har hemagglutinin och neuraminidas för uppkomsten av nya influensa A typer, vid antigenic drift respektive antigenic shift samt beskriv skillnaden mellan båda dessa begrepp? (3p)

Vid antigenic Shift blir betydelsen mer dramatisk, eftersom hela genen som kodar för HA och/eller NA byts ut. Exempelvis blir en influensa A/H1N1 omvandlad till en influensa A/H3N2 i ett omedelbart skede. Därmed har två av de viktigaste virulensfaktorerna på ytan av influensaviruset bytt skepnad, och den humoral immuniteten mot influensa A/H1N1 i den infekterade personen blir i ett slag verkningslös mot den nya influensavirustypen (H3N2).

Vid antigenic Drift blir betydelsen av förändringen mindre dramatisk, eftersom det i regel då bara sker någon eller några få aminosyra-förändringar i B- eller T cell epitoperna hos det förändrade ("driftade") viruset. Exempelvis, om det sker en drift i HA antigener utanför B-cell epitoperna eller utanför de sialinsyra-bindande regioner, så påverkas i regel viruset eller immuniteten inte alls.

Om det däremot sker en drift i en B-cell epitop som utgör en virus-neutraliserande epitop (exempelvis i HA) så kan den infekterade personens neutraliserande serum IgG mot denna HA-epitop förlora mycket av sin virus-neutraliserande förmåga !! Då har man via en B-cell epitop-drift i HA-proteinet utvecklat en mutation, som gör det svårare för patientens serum IgG att neutralisera viruset. I regel går den neutraliserande förmågan inte helt förlorad (även om även detta ibland kan inträffa), den blir bara gradvis sämre.

Fem dagar senare träffar du Christoffer igen. Han söker akut på vårdcentralen eftersom han återigen fått hög feber efter att ha mått bättre och nästan varit feberfri ett par dagar. Dessutom har han fått tjock, slemmig, lite grönfärgad hosta, det gör ont när han tar djupa andetag, och han upplever att det känns tyngre att andas.

Fråga 47

Vad är den mest sannolika orsaken till Christoffers försämring? (1p)

Han har sannolikt drabbats av en sekundär bakteriell lunginflammation (1p)

Fråga 48

Ange två vanliga luftvägsbakterier som kan orsaka Christoffers bakteriella superinfektion. (2p)

Streptococcus pneumoniae och haemophilus
influenza

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 ryggkotpelaren. 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)

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?

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)

Os ileum och os sacrum

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)

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.

Du misstänker att Marcus har en inflammatorisk ryggsmärta som verkar vara mest uttalad i vänster SI-led. Bakomliggande orsak kan vara ankyloserande spondylit (AS), vilket också passar bra med genomgången irit och att psoriasis finns i den närmaste släkten. Voltaren® (diklofenak) som tillhör gruppen NSAID har god effekt mot ryggbesvären.

Fråga C:4

Beskriv mekanismen för hur diklofenak minskar Marcus ryggsmärta. (2p)

Hämning av COX leder till en minskad syntes av inflammatoriska prostagliner, som ökar smärtfibrernas känslighet för smärtstimuli, hyperalgesi.

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)

Presentation av intracellulära antigen för CD8+
T-celler.

Fråga C:6

Vilken information kan en typning av HLA-klass 1 tillföra i Marcus fall? (1p)

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.

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.

Fråga C:8

Utöver koppling till viss HLA-typ ange två andra kriterier för att en sjukdom ska klassas som autoimmun. (1p)

Definierat autoantigen, förekomst av autoreaktiva T-celler/autoantikroppar, experimentell modell och effekt av immunsuppressiv behandling.

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.

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.

		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	$\times 10^9/L$
B-trombocyter (TPK)	342	145-348	$\times 10^9/L$
B-SR	32*	<10	mm
Fecesdiagnostik ¹	Neg	Negativ	
F-kalprotektin	986*	<50	mg/kg
F-Hb	Pos*	Negativ	

¹Omfattar screening för Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, EHEC, Rotavirus Adenovirus, Cryptosporidium, Entamöba och Giardia

Fråga C:10

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

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.

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)

PAMPs är ligander till toll-likareceptorer 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.

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)

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.

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[®] (infliximab). Infliximab neutraliserar det proinflammatoriska cytokinet TNF.

Fråga C:13

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

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

Marcus tarmsymtom förbättras markant efter behandling med TNF-hämmaren infliximab.

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 infliximab påverkar fritt respektive cellbundet TNF hos Marcus?
(1p)

Svarsförslag: Infliximab binder och neutraliserar såväl fritt cirkulerande TNF som cellbundet. Den senare effekten är sannolikt betydelsefull vid inflammatorisk tarmsjukdom.

Fråga C:15

Beskriv mekanismen för antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet.

(2p)

Antikroppar på målcellen korsbinder Fc-receptorer på NK-celler vilket ger en signal till NK-cellen att frisätta granulae som inducerar apoptos i målcellen.

Du träffar Olga som är 4 månader på barnmottagningen. Olga föddes i fullgången tid och förlossningen var normal. Hon har vuxit fint och ammats fullt sedan födseln. Hon kommer tillsammans med sina föräldrar som beskriver och visar upp att hon har utslag på större delen av kroppen.

Fråga: C1

Benämna Olgas hudutslag (1,5p)



Atopiskt eksem

Fråga: C2

Beskriv den farmakologiska mekanismen för hur behandling med anti-histamin kan minska Olgas klåda. (2p)

Binder till och blockerar H1-receptorer i vävnaden och hämmar därmed vasodilatation och påverkan på nervändar (klåda)

Fråga: C3

Vilken är den viktigaste riskfaktorn för allergi? (1p)

Hereditet för allergisk sjukdom.

Du beslutar att mäta IgE-antikroppar mot vanliga allergen i ett blodprov från Olga.

Fråga: C4

**Ange två allergen du vill veta om Olga har antikroppar mot.
Motivera ditt svar (2p)**

*Födoämnesallergi vanlig orsak till eksem hos
spädbarn, allergi mot ägg och mjölk vanligast.*

Det finns ett annat sätt, utöver blodprov, att påvisa IgE-antikroppar mot födoämnen och inhalanter.

Fråga: C5

Vad kallas ett sådant test? (1p)

Pricktest

Fråga: C6

Beskriv hur ett pricktest går till. (2p)

Vid pricktest används oftast färdiga lösningar med allergenet. Man sätter en droppe av allergenlösningen på underarmens insida och sticker en liten lansett igenom droppen och genom huden. Därefter torkar man upp resterande del av droppen, avvaktar 15 minuter varefter den ev upphöjda urticans storlek avläses. Förutom allergen av olika typer (i detta fall mjölk och ägg) har man två kontroller. En positiv kontroll bestående av en histaminlösning där man alltid ska ha en minst 3x3 mm (helst 5x5 mm) stor urtica och en negativ kontroll, alltså utan aktiv substans som inte ska ge något utslag.

Fråga: C7

Vilken fråga ska alltid ställas till patienten innan ett pricktest för att säkerställa att den positiva kontrollen blir tillräckligt stor. (1p)

Om patienten tagit anti-histamin de senaste dagarna

Olgas blodprov visade inga förhöjda värden för IgE mot mjölk eller ägg. Trots detta beslutas att mamman ska utesluta mjölk och ägg i sin kost, eftersom födoämnesallergi ändå är en trolig bakomliggande orsak till Olgas symtom.

Vid återbesöket tre månader senare är det mesta av eksemet borta. Olgas pappa berättar att utslagen försvann ganska snart efter att mamman uteslutit mjölk ur sin kost. Modern fortsatte dock att äta ägg trots att hon rekommenderats att avstå medan hon ammar. Olga har också fått små mängder ägg i sin kost utan reaktion. Det räcker nu att smörja Olga med mjukgörande och hon verkar inte ha någon klåda alls. Man tar ett nytt prov för IgE-analyser.

Nytt blodprov på Olga visar följande:

Analys	Resultat	Referens	Enhet	Kommentar
S-Mjölk IgE	0,45	<0,35	kU/L	
S-Ägg IgE	0,45	<0,35	kU/L	

Fråga: C8

Tolka Olgas provsvar och anamnes utifrån begreppen sensibilisering och allergi. (2p)

Sensibilisering innebär förekomst av IgE mot ett allergen, för att ha en IgE-medierad allergi krävs förutom specifikt IgE även symtom vid exponering för allergenet. Olga är sensibiliserad mot mjölk och ägg men har enbart en mjölkallergi.

Olgas symtom förbättrades snabbt då exponeringen för mjölkallergen upphörde. Det i kombination med förekomst av IgE-antikroppar mot mjölk talar för en IgE-medierad födoämnesallergi. Olga får därför fortsätta vara utan mjölk i sin kost.

Fråga: C9

Beskriv de immunologiska mekanismer som kan ha lett till att Olga utvecklat sensibilisering mot mjölk. Förklara på cellulär och molekylär nivå. (4p)

Mjölkallergenets process till peptider av dendritiska celler som presenterat allergenpeptiderna för Th-celler. IL-4 från mjölkspecifika Th2-celler har fått mjölkspecifika B-celler att switcha till IgE-antikroppsproduktion; det krävs även att CD40L på Th2-cellen binder till B-cells CD40 för att starta isotypswitchen.

När Olga är 13 månader gammal får hon tag i en mugg med mjölk och dricker flera klunkar innan hennes pappa hinner stoppa henne. Olga har en IgE-medierad födoämnesallergi och har fått i sig en stor mängd allergen. Det finns därför en viss risk att hon drabbas av en svår allergisk reaktion, anafylaxi. För att en allergisk reaktion ska bedömas som en anafylaktisk reaktion ska den bland annat omfatta minst två olika organsystem.

Fråga: C10

Ange två olika organsystem som ofta drabbas vid en anafylaktisk reaktion utöver cirkulationssystemet. (1p)

Luftvägar, hud och magtarmkanal.

Inom några minuter får Olga nässelutslag på stora delar av kroppen. Olga börjar skrika. Nässelutslagen breder ut sig. När Olga sedan börjar svullna i ansiktet och börjar få andningssvårigheter ringer pappan efter ambulans. Olga slutar skrika och andas väsende. När ambulansen kommer andas Olga ansträngt och hon är blå om läpparna. Olga har blivit kraftigt obstruktiv och har nässelutslag och kraftiga svullnader i ansikte och på bålen som vid en begynnande anafylaktisk chock. Ambulanspersonalen ger därför Olga en injektion adrenalin intramuskulärt utan dröjsmål.

Fråga: C11

Beskriv varför det är viktigt att Olga snabbt får adrenalin? Koppla svaret till adrenalinets farmakologiska mekanismer. (2p)

Adrenalin binder till alfa-1 receptorer i kärl vilket ger en vasokonstriktion, beta-1 receptorer i hjärtat vilket ökar kontraktionskraften och beta-2 receptorer i luftvägarna vilket leder till en bronkodilatation. Sammantaget kan adrenalin häva astma/anafylaxi.

Fråga: C12

Beskriv på cellulär och molekylär nivå de immunologiska mekanismer som leder till Olgas snabba allergiska symtom. (2p)

Antigen/allergen korsbinder IgE-molekyler som sitter bundna till Fc-receptorer på mastceller i vävnaden. Mastceller innehåller granulae med histamin och andra proinflammatoriska substanser som frisätts när Fc-receptorer aktiveras.

Fråga: C13

Beskriv mekanistiskt hur mastcellsaktivering leder till att granulocyter och T-celler lämnar cirkulationen och träder ut i vävnaden. (2p)

Proinflammatoriska cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer som bildas och frisätts av mastceller, leder till vasodilatation, uppreglering av E-selectin och ICAM på endotelet vilket i kombination med att det produceras kemokiner lokalt leder till ett utträde av leukocyter i vävnaden.

Med tiden sensibiliserades även Olga mot björkpollen och katt. Hon får även allergiska symtom i form av en svårbehandlad allergisk astma. Vid 14-års ålder inhalerar Olga kortison i hög dos och lång- och kortverkande beta-2-agonister. Dessutom medicinerar hon med montelukast, en leukotrienreceptorantagonist. Trots detta har Olga besvär med andningen även när hon är i stillhet. Man provade också med andra per orala läkemedel och inhalationer utan någon större effekt på astman. Förutom att minska andningsbesvären är det viktigt att behandla astman för att förhindra den inflammation som kan uppstå vid dåligt kontrollerad astma och ge upphov till vävnadsskada.

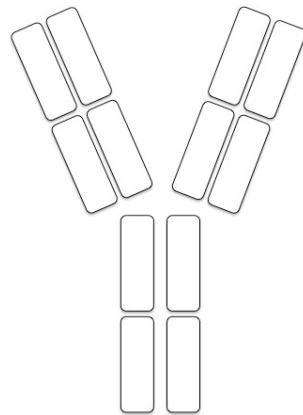
Fråga: C14

Beskriv de immunologiska mekanismerna på cellulär nivå för hur den kroniska allergiska inflammationen i Olgas luftvägar kan ge upphov till vävnadsskada. (2p)

Aktivering av eosinofiler, via IL-5 från Th2-celler ger skador på mukosa och epitel genom frisättning av leukotriener och eosinofilspecifika cytotoxiska proteiner såsom MBP, EPO, ECP och EDN.

TH2-celler aktiverar eosinofila granulocyter som skadar epitel och mukosa genom frisättning av leukotriener och cytotoxiska proteiner.

Olga är endast symtomfri när hon medicinerar med kortison per oralt. Man överväger att Olga ska få prova behandling med det biologiska läkemedlet omalizumab, som är en humaniserad monoklonal IgG-antikropp riktat mot IgE.



Fråga: C15

Figuren visar en schematisk bild av en IgG-molekyl t ex omalizumab. Ange och beskriv antikroppens funktionella delar samt markera dessa i figuren.

(3p)

Antigen bindande fragment (Fab-del) dvs avgörande för antikroppens specificitet. Fc-del, avgörande för vilka Fc-receptorer antikroppen kommer att binda till och om den är komplementfixerande och därmed dess immunologiska funktion.

Vid behandling med omalizumab kan behandlingseffekten utvärderas med CD-sens som analyseras i ett blodprov från patienten. CD-sens är en analys där man mäter i vilken grad basofiler i blod aktiveras vid stimulering med ett specifikt allergen in vitro.

Fråga: C16

Förutsatt att det är kattallergi som främst bidrar till Olgas astma, hur kommer sannolikt resultatet av CD-sens för kattallergen förändras i Olgas fall jämfört med utgångsvärdet, om hon påbörjar behandling med omalizumab? Motivera ditt svar. (2p)

Basofiler aktiveras genom korsbindning av IgE. Behandling med anti-IgE leder till mindre mängd IgE i cirkulationen, mindre IgE på basofiler, aktiveringen av basofiler kommer minska och därmed CD-sens värdet

Margareta 70 år kontaktar vårdcentralen för bedömning av avvikande blodprovsvär. Vid sin 70-årsdag fick hon en hälsoundersökning av sina barn. Margareta har varit väsentligen frisk under livet förutom en blindtarmsoperation i barndomen samt en galloperation vid 37 års ålder. Vid hälsokontrollen fick hon allmänna råd om att gå ner några kilo i vikt, motionera mer och öka mängden grönsaker och frukt i kosten. Man kontrollerade även en del blodprover som du finner i tabellen nedan:

	Resultat	Referensvärde	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	133	117-153	g/L
B-Erc-MCV	87	82-98	fL
B-Leukocyter (LPK)	4,8	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	180	160-390	$\times 10^9/L$
B-SR	19	1-20	mm
fP-Glukos	5,5	4,2-6,0	mmol/L
P-Albumin	41	36-48	g/L
P-Bilirubin (konj)	<4	<4	$\mu\text{mol/L}$
P-Bilirubin (totalt)	24	<26	$\mu\text{mol/L}$
P-ALAT	1,8*	<0,76	$\mu\text{kat/L}$
P-ASAT	2,2*	<0,61	$\mu\text{kat/L}$
P-Fosfatas, alkaliskt (P-ALP)	1,6	0,6-1,8	$\mu\text{kat/L}$
P- γ -Glutamyltransferas (γ -GT)	1,1	<1,3	$\mu\text{kat/L}$
P-Kreatinin	77	<90	$\mu\text{mol/L}$

Q1. Beskriv vad som avses med referensvärden/områden i normalfallet dvs. om ingen speciell definition anges och hur man tar fram ett sådant referensområde. (2p)

Svar: 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.

Q2. Hur stor är risken (sannolikheten) för en frisk person att få ett provsvar som ligger utanför referensområdet? (1p)

Svar: Risken för en frisk person att få ett avvikande värde är 5 %.

	Resultat	Referensvärde	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	133	117-153	g/L
B-Erc-MCV	87	82-98	fL
B-Leukocyter (LPK)	4,8	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	180	160-390	$\times 10^9/L$
B-SR	19	1-20	mm
fP-Glukos	5,5	4,2-6,0	mmol/L
P-Albumin	41	36-48	g/L
P-Bilirubin (konj)	<4	<4	$\mu\text{mol/L}$
P-Bilirubin (totalt)	24	<26	$\mu\text{mol/L}$
P-ALAT	1,8*	<0,76	$\mu\text{kat/L}$
P-ASAT	2,2*	<0,61	$\mu\text{kat/L}$
P-Fosfatas, alkaliskt (P-ALP)	1,6	0,6-1,8	$\mu\text{kat/L}$
P- γ -Glutamyltransferas (γ -GT)	1,1	<1,3	$\mu\text{kat/L}$
P-Kreatinin	77	<90	$\mu\text{mol/L}$

Q3. Vilka anamnestiska uppgifter behöver du nu ta reda på med tanke på de avvikande blodproven? Motivera! (3p)

Svarsförslag: De patologiska provsvaren är ALAT och ASAT vilket ger misstanke om leversjukdom. De anamnestiska uppgifter som ska inhämtas rör differentialdiagnoser till lätt stegring av aminotransferaser: alkoholanamnes, smittvägar för viral hepatit, läkemedel/naturläkemedel, ärftlighet

Margareta har stegrade leverblodprover med hepatocytärt mönster. Så vitt Margareta vet så finns det ingen i hennes släkt som har haft någon leversjukdom. Hon har inte varit utomlands nyligen och är sedan 50 år tillbaka tillsammans med samma man. I familjen har man alltid varit försiktiga med alkohol men under senare år dricker de alkohol mer regelbundet. Det blir framförallt vin och Margareta berättar att hon dricker 4-6 glas vin i veckan. Hon har aldrig använt eller provat droger men i samband med galloperationen uppstod en större blödning så man var tvungen att ge blodtransfusioner. Hon medicinerar inte med några läkemedel men sedan två år tillbaka äter hon ett kosttillskott med extrakt av ingefära. Kroppsundersökning inkluderande undersökning av allmäntillstånd, hjärta, lungor, buk och blodtryck var normalt. Margareta är 163 cm lång och väger 75 kg.

Q4. Vilka blodprover vill du nu komplettera utredningen med för att komma fram till orsaken bakom stegringen av Margaretas leverblodprover? Motivera! (3p)

Svarsförslag: Relevanta blodprover för att värdera hemokromatos (järn, transferrin, transferrinmättnad och ferritin), autoimmun hepatit (ANA, SMA, Ig-G), virala hepatiter (i första hand antikroppar mot Hep B och Hep C) samt fosfatidyletanol som objektiv alkoholmarkör.

För att komma vidare med utredningen av Margareta så kontrollerades bland annat följande blodprover:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-PEth	0,1	<0,3	μmol/L
P-Ferritin	177	34-275	μg/L
Anti-mitokondrie IgG	Negativ	Negativ	
Anti-glattmuskel IgG	Negativ	Negativ	
Hepatit C antikroppar	Påvisade*	Ej påvisade	
HBsAg	Negativ	Negativ	
AntiHBs	Påvisade*	Ej påvisade	
Anti-HBc	Ej påvisade	Ej påvisade	

Q5. Vilken är den sannolika orsaken till Margaretas stegrade leverprover? Motivera ditt svar. (3p)

Svarsförslag: Kan vara kronisk hepatit C virus infektion men man behöver komplettera med HCV-RNA. Hepatit B inte sannolikt då HBsAg och anti-HBc ej påvisas. Förekomst av anti-HBs kan stämma med vaccination mot hepatit-B. Markörer för autoimmun leversjukdom negativa.

Screening för leversjukdom visar att Margareta har IgG antikroppar mot hepatit C virus. Det kan stämma med en utläkt eller aktiv hepatit C-infektion. Hepatit-B virusinfektion är mindre sannolikt eftersom hepatit B antigen inte påvisas och heller inte antikroppar mot HBc. Margareta är vaccinerad mot hepatit B.

Q6. Antikroppar mot hepatit C virus påvisas i Margaretas blod med ELISA – teknik. Beskriv principen för en ELISA, rita gärna. (2p)

Svarsförslag: Specifikt antigen (hepatit C) binds till en plastyta. Patientens serum späds och inkuberas med antigen. Eventuella antikroppar kommer då att binda till antigen. Därefter tillsätts enzymkonjugerade antikroppar som är specifika för humant immunglobulin som binder till patientens anti-HCV. Därefter tillsätts substrat för det enzym som är konjugerat till anti-humanglobulinet, vilket leder till ett färgomslag. Styrkan på färgomslaget är proportionell mot mängden antikroppar och kan kvantifieras.

Q7. Beskriv de immunologiska mekanismer som leder till att Margareta bildat antikroppar av IgG-klass mot hepatit C virus. Förklara på cellulär och molekylär nivå. (4p)

Svarsförslag: Virusantigenet har processats till peptider av dendritiska celler som presenterat peptiderna för Th-celler. Th1-celler, påverkade av den cytokinmiljö viruset ger upphov till, har fått antigenpecifika B-celler att switcha till IgG- antikroppsbildning genom att foga C μ närmast den variabla delen av IgG heavy chain. Det krävs även att CD40L på Th1-cellen bundit till B-cellens CD40 för att starta isotypswitchen samtidigt som B-cellen presenterar antigenet för Th1- cellen.

Q8. För att ta reda på om Margareta har kronisk hepatit C och är smittsam behöver ytterligare en blodanalys utföras. Vilken? Motivera. (2p)

Svarsförslag: Hepatit C RNA eller HCV-antigen, påvisande av cirkulerande virus RNA/antigen talar för pågående virusreplikation dvs smittsamhet.

Q9. Hepatit C virus ingår som Hepacivirus i virusfamiljen Flaviviridae. Ett annat hepatotropt virus är Hepatit B som ingår i virusfamiljen hepadnaviridae. Vad är utmärkande för hepatitvirus i respektive virusfamilj? (Beskriv det som skiljer dem viralt, genetiskt och i struktur) (3p).

Svarsförslag:

Flaviviridae; Hepacivirus, 80-120 nm diameter, 10kbp pluspolariserat (+) ssRNA virus med ikosaedral kapsid och yttre hölje, tre strukturella protein (Capsid, E1, E2 E=Envelope) samt sju icke-strukturella protein, (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) varav RNA-Polymeras NS5A, NS5B och Proteas NS3 är mål för antiviral HCV terapi.

Hepadnaviridae; Hepatit B virus, 42-44 nm diameter, 3,2 kbp dsDNA med ikosaedral kapsid © samt hölje (HBs), virus består av två strukturella protein (C=Kapsid, och HB-s = Hepatit B Surface protein) som kan förekomma i olika former. Dessutom finns virala ickestrukturella protein som DNA/RT polymeras, e-antigen och X-protein. Vid antiviral behandling angrips specifikt Hepatit B:s DNA-polymeras.

Q10: Hur smittar Hepatit C? Ange olika smittvägar. (2p)

Svarsförslag: Hepatit C kan överföras via blod och exempel på smittvägar är via injektionsberoende, kontaminerade blod och blodprodukter, graviditet (mor-till-barn smitta), vårdrelaterad smitta, tatuering/piercing med orena nålar och sexuella kontakter.

Q11: Även hepatit A och hepatit B är smittspårningspliktiga sjukdomar. Hur skiljer sig smittvägarna för hepatit A respektive hepatit B jämfört med hepatit C? (2p)

Hepatit A är främst en feko-oral smitta. Hepatit B smittar via blodöverföring men mor-barnsmitta samt smitta vid sexuella kontakter är betydligt vanligare vid hepatit B än vid hepatit C.

**Q12: Vilken är den troliga smittvägen för
hepatit C i Margaretas fall? Resonera. (3p)**

Margareta negerar drogmissbruk och har haft samma partner i 50 år. Förekomst av tatuering kommenteras ej. Däremot erhöll hon blodtransfusion för 33 år sedan, dvs 1984, i samband med galloperation. Eftersom screening av blodprodukter avseende Hepatit C infördes så sent som 1991, kan man misstänka att Margareta erhållit HCV-smittat blod i samband med operationen. Det är främst under perioden 1965-1991, med störst risk 1970-1985, som det i Sverige har funnits risk för smitta via blodtransfusion. Screening av specifika patientgrupper, som under åren 1965-1991 erhöll blodkomponenter, har utförts på rekommendation av Socialstyrelsen. Screening var helt frivillig och inte alls heltäckande.

Q13. Vilka egenskaper hos hepatit C viruset är avgörande avseende utvecklande av en persisterande infektion? (3p)

Svarsförslag: Hepatit C har en kolossal förmåga att variera sina yttre höljeproteiner E1/E2 och därmed undkomma neutraliserande antikroppar och cytotoxiska T celler. C = Kapsid/kärnproteinets och NS3:s transkriptionsreglerande förmåga, kan påverka ex. p53, Rb och IFN-transkription och aktivering. NS3:s cell-transformerande egenskaper.

Vid kronisk viral hepatit kan flera olika faktorer (utöver de som anges här ovan) hos den infekterade patienten bidra till den kroniska infektionens svårighetsgrad.

Q14. Ange några faktorer hos Margareta som kan påverka infektionens svårighetsgrad.(2p)

Svarsförslag: Svartsförslag: Immunsystemets (CD4+ och CD8+ T lymfocyter, Cytotoxiska CD8+ T celler samt B-cellers specifika anti-HCV IgG, NK celler) förmåga att angripa patientens HCV-infekterade hepatocyter, Patientens genetiska bakgrund, ålder, patientens allmänna kost och hälsotillstånd (exempelvis diabetes, undernäring eller annan underliggande immunpåverkande sjukdomstillstånd, dubbelinfektion med exempelvis HBV eller HBV/HDV kan bidra till ökad svårighetsgrad/HCC risk), rökning och alkoholkonsumtion. (För full poäng måste Du tydligt ange vilka faktorer som gäller för HCV infektionen hos Margareta).

Q15. Ange mekanismen för hur a) cytotoxiska T-celler respektive b) NK-celler identifierar virusinfekterade celler för avdödning. (2p)

Svarsförslag:

Ligering av T-cellsresceptor till HLA klass 1 som presenterar viruspeptid
Avsaknad av HLA klass 1 (missing self) ger en aktiverande signal till NK-celler eller antikroppsmedierad cellulär cytotoxicitet.

Margareta har en kronisk hepatit C vilket är kopplat till utveckling av leverfibros. Inför ställningstagande till behandling av Margaretas hepatit kompletteras utredningen med genotypning av hepatit C viruset samt bedömning av fibrosgrad.

Q16: Vilken non-invasiv metod används för att bedöma Margaretas grad av leverfibros? (1p)

Svarsförslag: Elastografi (Fibroscan).

Q17: Förklara genom vilken mekanism leverelastografi mäter fibros (1p).

Svarsförslag: Den mäter elasticiteten/stelheten i levervävnaden, genom att registrera hur snabbt vibrationsvågor passerar genom levern. Ju mer fibros, desto snabbare passerar vågorna genom parenkymet. Resultatet återges i kPa (ju högre siffra desto mer fibros). Tabell finns för omvandling till Fibrosstadium enligt Batts och Ludwig i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros.

Hos Margareta visar Fibroscan® ett värde på 22,4 kPa vilket talar för att hon har utvecklat en levercirros. Margareta behandlas i 12 veckor med en kombination av 2 antivirala läkemedel (NS3 polymerashämmare samt NS5A hämmare). Hon följs upp med prov 3 och 6 månader efter avslutad behandling och HCV-RNA är negativt vilket innebär att hon läkt sin hepatit C.

Q18. Hur kan man förvänta sig att en leverbiopsi skulle se ut hos Margareta nu, efter en lyckad behandling av hennes hepatit c? Jämför med en normal leverbiopsi (rita gärna). (3p)

Svarsförslag: Margaretas lever har en störd grundstruktur där den normala strukturen med hexagoner av portazoner (gallvägar, leverartär och portaven) med en centralven i mitten istället har ersatts av regenerationsnoduli omgivna av bindvävsstråk.

Q19. Vilka blodprover vill du beställa för att värdera Margaretas leverfunktion? Motivera noga! (2p)

Svarsförslag: Blodprover som ger information om leverfunktionen är PK-INR, Albumin, Bilirubin. TPK och Natrium är korrekt om man förklarar att de är indirekta tecken på portal hypertension. ASAT, ALAT och ALP är direkt felaktiga svar då de snarare normaliseras när leverfunktionen försämras.

När Margareta kommer till Mag-tarmmottagningen så mår hon bra och tar inga läkemedel. Hon har inga symtom och när man utför en kroppsundersökning så utfaller den helt normalt. I blodproverna finner man en lätt stegring av konjugerat bilirubin och lätt sänkta trombocyter.

Q20. Vilka leverrelaterade komplikationer riskerar Margareta att få inom de närmaste åren? Ge en kort motivering för vardera. (3p)

Svarsförslag: Stegrat konjugerat bilirubin i kombination med låga trombocyter talar för begynnande kronisk leversvikt (studenterna förväntas inte kunna redogöra för specifika prognostiska scoringsystem). De leverrelaterade komplikationer som kan uppstå är ascites, blödande esofagusvaricer och leverencephalopati. Mer ovanliga komplikationer som spontan bakteriell peritonit, hepatorenalt syndrom eller hepatopulmonellt syndrom förväntas inte för full poäng.

Under två år mår Margareta helt bra. En månad före sitt nästa besök kontakter hon mottagningen eftersom hon har gått upp nästan 10 kilo i vikt senaste 3-4 veckorna. Hon berättar att hon inte kan knäppa byxorna och det har nu börjat bli jobbigt att ta djupa andetag.

Q21. Vilken leverrelaterad komplikation måste man nu misstänka att Margareta har drabbats av? (1p)

Svarsförslag: Ascites

Man misstänker att Margareta har drabbats av ascites. Vid kroppsundersökning ser Margaretas mage ut så här:



Q22. Förklara i detalj hur förändringarna inom den röda ovalen har uppkommit. (3p)

Svarsförslag: Det föreligger portal hypertension vilket leder till att blod börjar flöda genom anastomoser mellan vena porta porta och vena cava. Runt naveln finns vener som utgör sådana anastomoser (för full poäng krävs en detaljerad beskrivning av kärlträdet, alternativt en skiss) som vid ökat flöde vidgas och tillväxer.

Eftersom man misstänker att Margareta har fått ascites så utför man en laparocentes och anlägger ett ascitesdränage. Vätskan som tömmer sig är halmgul och klar. Från ascitesvätskan analyserar man följande och jämför med Margaretas plasma:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
P-Albumin	29	36-48	g/L
Ascites-Albumin	5	saknas	g/L
Ascites-Leukocyter	0,37	<0,5	$\times 10^9/L$

**Q23. Vilken typ av vätska är Margaretas ascitesvätska?
Motivera! (2p)**

Svarsförslag: Eftersom det är en stor skillnad mellan koncentrationen av albumin i plasma och albumin i ascites utgörs vätskan av ett transudat. Ascitesvätskan är alltså ett ultrafiltrat av blod som uppkommit genom högt tryck i vena porta som har lett till vätskeutträde genom kapillärbädden.

Man tappar Margareta på drygt 8 liter ascites som utgörs av ett transudat. För att upprätthålla njurgenomblödningen ger man intravenöst albumin. Man påbörjar behandling med tablett spironolakton 100mg i kombination med tablett furosemid 40 mg.

Q24. Förklara utifrån de patofysiologiska mekanismerna för ascites varför spironolakton är ett lämpligt läkemedel i denna situation. (3p)

Svarsförslag: Vid cirros får man en tilltagande vasodilation av systemcirkulationen. För att motverka denna vasodilation aktiveras RAAS med en sekundär hyperaldosteronism som följd. Detta leder till retention av natrium och vatten vilket slutligen leder till ascites. Spironolakton är en kompetitiv aldosteronreceptorblockerare som motverkar aldosteronismen som man ser vid levercirros.

Under behandling med spironolakton och furosemid får Margareta efter två dagar stigande kreatinin som tecken till njursvikt vilket omöjliggör fortsatt behandling med vätskedrivande läkemedel. Efter utsättning av den vätskedrivande behandlingen så återfår Margareta ascites och tappas därför regelbundet varannan vecka på cirka 7 liter vätska från buken. Eftersom hon nu har fått refraktär ascites genomförs en bedömning med avseende på eventuell levertransplantation, men hon bedöms vara för sjuk och svag för att kunna erbjudas denna behandling. Risken att hon inte kommer att återhämta sig efter en transplantation bedöms vara för stor. Eftersom Margareta nu är mycket svårt sjuk med kort förväntad livslängd får hon kontakt med palliativa enheten på sjukhuset.

Q25. Helhetssyn är en viktig del i palliativ vård. Helhetssyn vid patientkontakt förutsätter att man tar hänsyn till människans samtliga fyra dimensioner med avseende på fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt lidande.

Beskriv minst ett konkret exempel på möjligt lidande i Margaretas situation inom varje sådan dimension, och ge förslag på möjlig åtgärd för varje lidande du beskriver, där du kan stötta Margareta i den uppkomna situationen. (8p)

Svarsförslag:

Fysiskt lidande kan t.ex. bestå av kroppsliga symtom som att Margareta har smärtor, illamående, förstoppning, matleda, trötthet. Möjliga åtgärder mot fysiskt lidande kan vara lindrande behandlingar ,t.ex. opioid mot smärta, tappning av ascitesvätska för att minska spänningar och obehag i buken.

Psykiskt lidande kan bestå av psykiska symtom som oro, ångest och nedstämdhet. Margareta kanske upplever dödsångest eller nedstämdhet, och kan få hjälp via samtal och läkemedel,

Socialt lindande kan bestå av lidande kopplat till sociala relationer, vilket kan t.ex. vara oro hos patienten för anhörigas välbefinnande (t.ex. oro för hur makan kommer att klara sig efter att Margareta har dött), känsla av ensamhet och övergivenhet. Möjliga åtgärder kan vara samtal med patient och anhöriga. Existentiellt lidande kan bestå av lidande kopplat till (olösta) livsfrågor som mening, skuld, ansvar mm. Lyssnande samtal kan vara en åtgärd.

Målreferens:

T4

1. Förstå betydelsen av kommunikation och relation vid vård i livets slutskede
7. Betydelsen av stöd till närstående vid palliativ vård
5. Livskvalitet hos svårt sjuka och döende patienter

T4 Målpyramid: Palliativ vård

Sylvia 67 år, som är pensionerad sjuksköterska, söker vårdcentralen på grund av värk och svullnad i sina händer sedan 7 veckor tillbaka. Hon har inte tidigare i livet haft några besvär ifrån lederna.

Hon beskriver att besvären kom smygande och att de har blivit värre och värre.



A1. Pilarna A och B indikerar Sylvias svullna leder. Vad kallas lederna A respektive B (Förkortning räcker) (2p).

A=PIP-leader, B=MCP-leader

A2. Vilka ytterligare anamnestiska uppgifter kompletterar du med (2p)?

Besvär från övriga leder i kroppen, heriditet, förekomst av allmänsymtom, infektioner, symtom från andra organ främst hud, dygnsvariation, funktionsinskränkning

Sylvia berättar att hon också är öm och svullen i framfötterna och har ont i vänster handled, men är besvärsfri ifrån övriga leder. Besvären är värst på morgonen då hon har svårt att knyta händerna helt men detta blir bättre succesivt under förmiddagen. Sylvia känner sig allmänt tröttare men har inte haft någon feber eller infektionssymptom. Hon har inga hudutslag och förnekar symptom från andra organsystem. Hon drar sig till minnes att hennes mormor hade någon slags reumatiska besvär.

A3. Vilka standarblodprover tycker du bör analyseras på Sylvia? Ange tre prover som du kan få svar på snabbt. (1,5p)

SR, CRP, blodstatus

		Referens	
Hb	121	117-153	g/L
EVF	0.40	0.35-0.46	
MCV	90	82-98 fL	fL
MCH	29	27-33 pg	pg
LPK	7.6	3.5-8.8	$\times 10^9/L$
TPK	530*	160-390	$\times 10^9/L$
CRP	33*	<5	g/L
SR	42*	<30	mm

Som framgår av provsvaren så har Sylvia en trombocytos.

**A4. Ange den mest sannolika orsaken till att Sylvia har en trombocytos. Motivera.
(1,5p)**

Sylvia har en reaktiv trombocytos till följd av en systemisk inflammatorisk reaktion som SR och CRP indikerar

Förhöjd SR är ett tecken på kronisk inflammation och anges i millimeter.

A5. Vad är det som mäts i millimeter vid analys av SR? (1p)

SR anger i millimeter den plasmapelare utan blodkroppar som erhålls när blodkropparna sedimenterar under en timme.

A6. Varför stiger SR vid en kronisk inflammation. Beskriv mekanismen.
(2p)

SR speglar främst plasmakoncentrationen av fibrinogen som ökar myntrullebildning (aggregering) av erythrocyter och därmed erythrocyternas sedimentationshastighet

Fibrinogen är liksom CRP ett akutfasprotein.

A7. I vilket organ sker den huvudsakliga syntesen av akutfasproteiner? (1p)

I levern

A8. Hur leder Sylvias inflammation till förhöjt CRP och fibrinogen. Beskriv mekanismen på cellulär och molekylär nivå. (3p)

Frisättning av proinflammatoriska cytokiner IL6, IL1 binder till receptorer på hepatocyter och förändrar gentranskriptionen så att uttrycket av akutfasproteiner ökar samtidigt som uttrycket av bl a albumin minskar.

Sylvias symtom och labvärden gör att du misstänker att hon drabbats av reumatoid artrit

A9. Finns det anledning att analysera ANA i Sylvias fall. Motivera. (2p)

Nej. Sylvia har en symmetrisk småledsartrit där symtomen varierar under dygnet. Hon förnekar symtom från andra organsystem, det finns således ingen misstanke om reumatisk systemsjukdom. ANA är främst en markör för SLE och resultatet tillför inget i utredningen av Sylvia.

Du beställer analys av anti-CCP som utfaller positivt. Testet anti-CCP mäter förekomst av IgG- antikroppar mot citrullinerade peptider. CCP står för cyclic citrullinated peptide och är det artificiella antigen som används i ELISAn. Bestämning av anti-CCP har på senare år ersatt bestämning av reumatoid faktor (RF) vid misstanke om RA i primärvården, eftersom anti-CCP har ett högre positivt prediktivt värde för RA än RF.

A10. Vad innebär begreppet positivt prediktivt värde av en anti-CCP-analys? (1 p)

Positivt prediktivt värde anger sannolikheten för att den som testas positiv för anti-CCP verkligen har RA. Negativt prediktivt värde anger sannolikheten för att den som har negativt testresultat inte har RA

Målreferens:

K4 B68. Diagnostik av autoimmuna sjukdomar

K3 C39. Diagnostiska begrepp som sensitivitet, specificitet, prediktiva värden och referensintervall

I en studie publicerad 2007 (Clin Rheumatol (2007) 26:1883–1889) utvaldes 768 patienter vars läkare hade beställt RF för utredning av ledbesvär. Utan läkarens kännedom om utfallet analyserades dessa 768 patienter för förekomst av anti-CCP och totalt 104 av 768 var positiva för anti-CCP. En tid senare jämfördes testresultatet med läkarnas diagnoser och man fann att 132 av de 768 patienterna hade diagnosticerats med RA, och av dessa 132 RA-fall var det 82 som hade haft ett positivt anti-CCP-test.

A11. Vad är det positiva respektive negativa prediktiva värdet av anti-CCP-analysen utifrån den analyserade patientgruppen ovan? Visa tydligt hur du räknar. (2 p)

<u>Diagnos</u>	Pos anti-CCP	Neg anti-CCP	Total
RA	82	50	132
Ej RA	22	614	636
Total	104	664	768

Det positiva prediktiva värdet av positivt anti-CCP för RA-diagnos är antalet verkliga RA-patienter som är positiva för anti-CCP (82) delat med totalantalet positiva för anti-CCP (104), dvs $82/104 = 0.788$ eller 79 %. Det negativa prediktiva värdet är antalet som inte har RA och är negativa för anti-CCP (614) delat med totalantalet negativa för anti-CCP (664), dvs $614/664 = 0,924$ eller 92

A12. Utöver metodens sensitivitet och specificitet vilken ytterligare faktor påverkar det positiva prediktiva värdet? (2p)

Prevalensen av sjukdomen i den testade populationen.

Sylvia har med stor sannolikhet anti-CCP positiv RA. Risken för anti-CCP positiv RA är klart förhöjd hos bärare av s.k. shared epitope, en aminosyrasekvens som uttrycks av ett antal HLA-DRB1 gener som kodar för protein i HLA klass 2, t.ex. HLA-DRB*0101, som är starkt kopplade till RA.

A13. På vilket sätt kan shared epitope bidra till utveckling av IgG-antikroppar mot citrullinerade peptider? (3p)

Genom att shared epitope i den antigenpresenterande molekylen (MHC klass II) binder och presenterar citrullinerade peptider för Thjälparceller. T-celler intergaerar sedan med B-celler som bundit och tagit CCP via sin BCR som de presenterar för Th-cellen på sin MHC klass II (som också är shared epitope). I samband med T-cellshjälpen kommer B-cellen att isotyp-switcha och bilda IgG-antikroppar

Sylvia remitteras till reumatologmottagningen där man konstaterar att hon med symmetriskt småledsartrit i mer än 6v, förhöjda inflammationsvärden samt anti-CCP positivitet uppfyller 2010- års kriterier för RA. Sylvia insätts på antireumatisk medicinering i form av methotrexate samt kortison enligt ett nedtrappningsschema. I samband med start av methotrexate görs en lungröntgen som är normal. En röntgen av händer och fötter utförs också som visar skeletterosioner vid MCP5 bilat.

A14. Ge två exempel på hur behandling med glukokortikoider kan påverka Sylvias symtom. (2p)

Glukokortikoider har många anti-inflammatoriska egenskaper och lindrar Sylvias symtom genom att t ex minska utsöndring av proinflammatoriska cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer, minska vävnadsdestruktionen och aktivering/proliferation av T-celler.

Efter tre månader kommer Sylvia på återbesök till reumatolog-mottagningen för uppföljning av den insatta behandlingen. CRP och SR är fortfarande förhöjda, och Sylvia har inte blivit besvärsfri. Många inflammerade leder vid insjuknandet, förhöjda inflammationsparametrar i kombination med usurer tidigt i sjukdomsförloppet utgör dåliga prognostiska markörer, och reumatologläkaren bedömer att det nu finns indikation för att lägga till behandling med ett biologiskt läkemedel, en så kallad TNF-hämmare.

Behandling med TNF-hämmare ökar risken för aktivering av latent tuberkulos. Sylvia får därför lämna prov för Quantiferontest.

Testet innehåller tre vacuumrör och medan blodprovet tas läser Sylvia på rören "NIL, TB ANTIGEN och MITOGEN". I rören mäter man interferon-gamma.

A15. Vad händer i röret med TB-antigen under quantiferontestet. Förklara på cellulär nivå. Rita gärna. (3p)



TB-antigen kommer att aktivera framförallt minnes T-celler i Sylvias blod. T-cellerna prolifererar och särskilt TH1-celler kommer att producera IFN-gamma i respons till stimuleringen med TB-antigen.

A16. Vilken funktion fyller rören märkta NIL och mitogen vid genomförande av Quantiferontest.(1p)

NIL=negativ kontroll, mitogen=positiv kontroll,
TB-antigen=testar för förekomst av TB-
specifika T-celler

Efter drygt en vecka får du svar på Sylvias Quantiferontest och det är positivt, dvs minnes T-celler mot TB-antigen finns i Sylvias blod. Sylvia har latent tuberkulos.

A17. Hur smittar tuberkulos? (1p)

Mycobacterium tuberculosis smittar via
inandning av aerosoler.

Du är underläkare på Infektionskliniken i Östergötland och börjar dagen med att "ronda" patienterna på avdelningen. Den första patienten Du träffar på (Henrik, 40 år) berättar att han är tidigare frisk och inte äter några mediciner. Han har haft feber och symtom sedan tre dygn. Han sökte natten till idag på grund av feber, frossa och diarré och blev inlagd på Din avdelning. Henrik har fortsatt diarré cirka två gånger i timmen.

Henrik berättar att besvären började med högt sittande buksmärta, därefter vattentunna diarréer som blivit mer frekventa senaste dygnet. Smärtan som nu mer liknar "knip mitt i magen" släpper efter diarrén, ingen kontinuerlig värk, inget illamående eller kräkningar.

A1. Vid anamnestagning är epidemiologiska uppgifter av stor vikt framför allt när man misstänker möjlig infektion. Skriv ner minst 3 viktiga epidemiologiska frågor som Du vill ställa till patienten utifrån det beskrivna fallet. (3 p)

Är det någon annan i omgivningen som är sjuk?
Har Du varit utomlands? Antibiotikaanvändning nyligen?
Har Du ätit något speciellt (som ingen annan i omgivningen har)? Har ni kommunalt vatten eller egen grävd brunn?
Har Du lagat mat till någon annan sedan Du blev sjuk? Vilket yrke har Du? Riskyrke?

Du kompletterade anamnesen med några viktiga epidemiologiska frågor och Henrik berättar då att 1/ han har ej varit utomlands senaste 6 månaderna 2/ han har ingen i omgivningen som han känner till med liknande symtom 3/ han har inte lagat mat till någon annan sedan han blev sjuk 4/ han bor i lägenhet med kommunalt indraget vatten (ej egen grävd brunn) 5/han insjuknade 3 dygn efter att ha ätit hämtmat (chicken fajitas) från en av stadens restauranger. Rätten var kall vid ankomst. En kompis åt också hämtmat men annan rätt. 6/ Han har heller inte ätit några läkemedel sista månaden.

Henrik har ordinerats 3 liter Ringeracetat redan på akuten (nummer 3 pågår). Henrik är fortsatt stabil i samtliga vitalparametrar (även om febern är fortsatt hög vid rondan).

Du misstänker att fokus för febern sitter i mag-tarmkanalen.

**A2. Vilken etiologisk diagnostik ordinerar Du (man hann inte göra dylik på Akutmottagningen)?
(2p)**

Blododling x 2. Fecesdiagnostik (PCR screening + odling). Målreferens:

A3. Ange a) ett virus respektive b) två olika bakterier som skulle kunna orsaka Henriks symtom med feber och diarré (2p)

norovirus, adenovirus, rotavirus b)
campylobakter, salmonella, shigella yersinia

Norovirus och rotavirus är exempel på virus som orsakar gastroenterit och salmonella och campylobakter är exempel på bakterier. Virus som orsakar gastroenterit är ofta mycket stabila i miljö och kan förbli infektiösa i vatten och mat (relativt kall) under lång tid.

A4. Vilka egenskaper hos virusen och deras struktur kan förklara detta? (2p)

Enteriska virus måste av naturen vara mycket stabila då de ska ta sig genom den hårda magmiljön och infektera tunntarmen. Detta möjliggörs av att de är nakna virus utan hölje (bara en kapsid/proteinskal).

A5. Beskriv mekanistiskt två olika patofysiologiska mekanismer vid virusorsakad diarrée. (4p)

Osmotisk diarré: malabsorption (sekundärt till skada eller död av enterocyter pga.

virusinfektion, villusischemi eller till minskad absorberande funktion av epitelet). **Sekretorisk diarré** pga. aktivering av enteriska nervsystemet :> aktiv elektrolyt (primärt kloridjon) och vätske sekretion

Ökad permeabilitet genom effekt på tight junction protein :> ökat paracellulärt läckage

Ökad tarmmotorik genom aktivering av enteriska nervsystemet

I realiteten är det svårt att kliniskt skilja bakterier från virus i det initiala sjukdomsskedet. Henrik har ett förhöjt CRP 180mg/L (referens <5mg/L) vilket talar för att hans symtom är orsakade av en bakteriell infektion.

A6. Utifrån Henriks anamnes, vilka faktorer tycker du ytterligare talar för en bakterieorsakad snarare än en virusorsakad infektion. (2p)

: Misstanke om relativt lång inkubationstid samt förhållandevis långdragna symtom (mer än 2 dygn), hög feber och avsaknad av/sparsamt med kräkningar.

Fecesdiagnostik, screening för tarmpatogener i avföringsprov utförs med realtids-PCR

A7. Ange två fördelar och två nackdelar med diagnostik av tarmpatogener med realtids-PCR jämfört med traditionell mikrobiologisk diagnostik med ELISA, serologi och odling? (2p)

Fördelar. Mycket känslig och specifik jämfört med ELISA. Möjliggör kvantifiering. Möjliggör multiplex, screena flera olika virus samtidigt i samma prover (genom använda prober med olika fluroforer "färger"). Direkt metod, påvisar agens direkt (jmf med serologi), vilket mer säkert dessutom tar det ju tid för ak att bildas

Nackdelar. Relativt dyr och "svår". Mer avancerad utrustning, Direkt metod. Känslig för kontamination. Känslig för mutation i virusgenomet. Ingen resistensbestämning av bakterier.

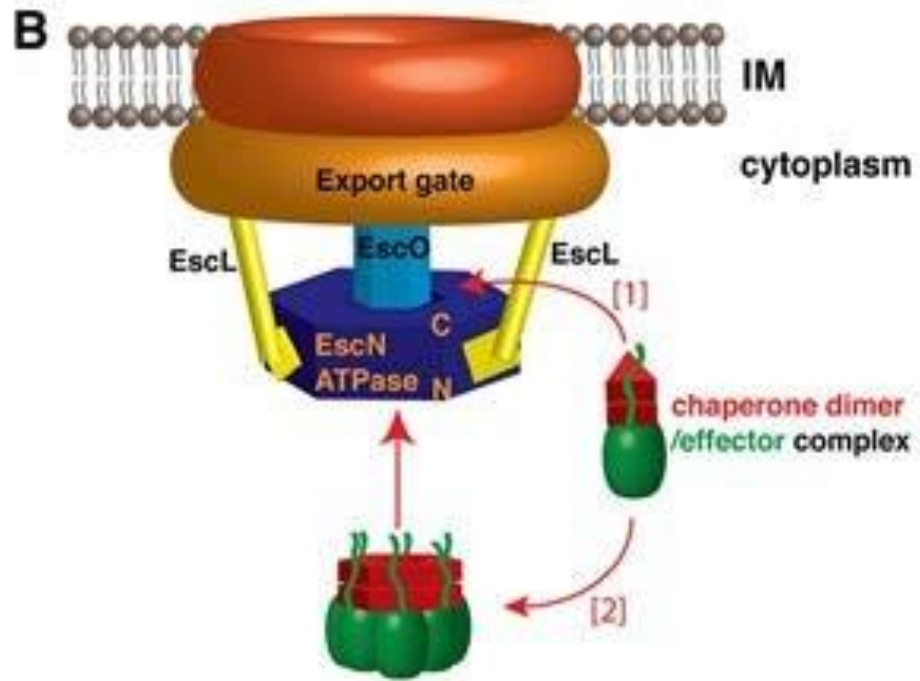
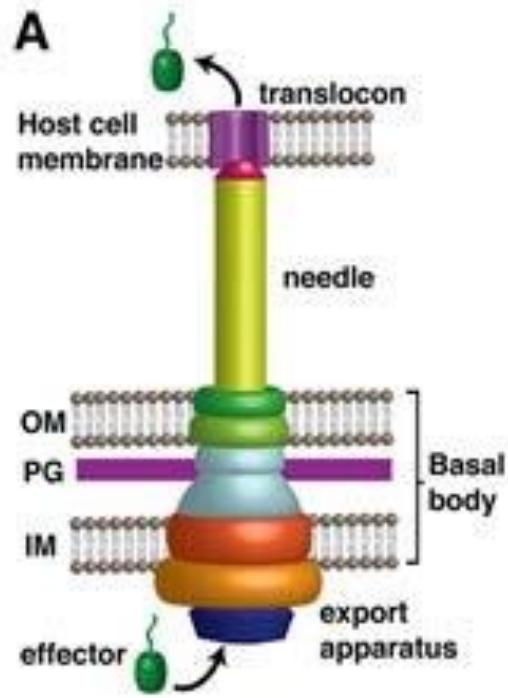
A8. Ange tre principiellt olika försvarsmekanismer som normalt skyddar mot kolonisering av salmonella och andra tarmpatogener i magtarm-kanalen. (3p)

Lågt pH i magsäcken, peristaltik, mucus, normalflora, sekretoriskt IgA, avstötning av epitelceller

A9. Beskriv i detalj mekanismerna för hur en B-cell börjar producera antikroppar av isotypen IgA mot ett antigen. (3p)

En DC i lamina propria kommer i kontakt med luminalt antigen (t.ex. via utskott som den sticker upp mellan epitelcellerna) och presenterar detta på MHC klass II för en Thjälparcell. Samma antigen har också tagits upp av en B-cell via BCR. B-cellen presenterar antigenet också på MHC klass II för Thjälparcellen. Miljön i tarmen, ffa styrd av de cytokiner DC och Th producerar (t.ex. TGF- β), men också vitamin A och frånvaro av proinflammatoriska cytokiner leder till att B-cellen switchar och producerar antikroppar av IgA-klass.

A10. Salmonellabakterien har ett flertal virulensfaktorer. En virulensfaktor (som delas av andra gramnegativa bakterier) är så kallad "typ III sekretion". Gör en figur med förklaring hur typ III sekretion går till. (3p)



A11. Ange en så kallad pattern recognition receptor (PRR) som uttrycks i tarmepitelceller och som aktiveras av bakterier/bakteriekomponenter i cytoplasma. (1p)

Svarsförslag: NOD-like receptor (NLR)/NOD-1/-2/, Toll-like receptor
TLR

A12. Beskriv hur aktiveringen av NOD1/2 i epitelcellens cytoplasma bidrar till att Henriks medfödda immunsystem kan begränsa tarminfektionen till slemhinnan. Förklara på cellulär och molekylär nivå. (3p)

NOD-aktivering leder till NFKb aktivering vilket i sin tur leder till ett uttryck av proinflammatoriska cytokiner, kemokiner och andra mediatorer så som antimikrobiella defensiner. Kemokiner leder till rekrytering och aktivering av monocyter, dendritiska celler samt neutrofila granulocyter. Neutrofila granulocyter begränsar infektionens utbredning.

Henrik fick droppbehandling och förbättrades och kunde åka hem redan efter två dygn. Vid utskrivningssamtalet frågar Henrik dig om det är något speciellt han behöver tänka på när han kommer utanför sjukhusets portar.

A13. Du erinrar dig att det finns speciella patientföreskrifter/förhållningsregler för patienter i samband med salmonellainfektion. Vilken lag ligger till grund för dessa föreskrifter? (1p)

Smittskyddslagen

A14. Varför är handhygien viktig vid salmonellainfektion? (1p)

Salmonella är en fecooral smitta

Linda, 25 år, blir en tidig torsdagskväll inskjutsad av sin syster till sjukhusets akutmottagning på grund av feber och ryggvärk. Linda är frisk sedan tidigare fränsett att hon hade en urinvägsinfektion för tre år sedan. I anamnesen framkommer även att systrarna för två veckor sedan kom hem från en solsemester i Thailand. Sedan i måndags kväll har Linda haft trängningar och sveda vid miktion. Hon känner igen symtomen som tecken på urinvägsinfektion och sökte vårdcentralen under gårdagen. Hon fick då recept på pivmecillinam som hon hunnit ta några doser utav. Denna gång har dock urinträngningarna inte gett med sig utan snarare blivit allt tätare, idag har hon även fått feber, frossa och ont på höger sida i ländryggen. Hon är rejält trött och matt och systemn får stödja henne då hon ska gå från väntrummet till undersökningsrummet. När du som medicinjour undersöker henne noterar du att hon är varm, svettig och rosigt om kinderna samt dunköm över höger njurloge.

A1. Vilken infektionssjukdom har Linda sannolikt drabbats av? (1 p)

A1. Vilken infektionssjukdom har Linda sannolikt drabbats av? (1 p)

Svarsförslag: pyelonefrit

Du tänker att Linda sannolikt drabbats av pyelonefrit. Det är ett allvarligt tillstånd där bakterier kan träda ut i blodbanan och orsaka sepsis. I

kliniskt status noterar du

Allmäntillstånd: RLS 1, temp 39,7 °C Andningsfrekvens: 24/min

Syrgasmättnad: 95%

Cor: regelbunden rytm, 112 slag/min Blodtryck: 100/75

Pulm: auskulteras ua, inga biljud

Buk: mjuk, viss ömhet över urinblåsan samt tydlig ömhet över höger njurloge

A2. Ange två kliniska fynd eller anamnestiska uppgifter, utöver feber, som talar för att Linda har sepsis. (1 p)

Svarsförslag: snabb andningsfrekvens, lågt blodtryck, takykardi

Utifrån Lindas förhöjda andningsfrekvens, låga blodtryck och takykardi misstänker du en uppseglade sepsis utgången från urinvägarna. Förutom blodprover för biokemiska analyser ordinerar du blododling x 2 samt urinodling.

A3. Sepsis orsakas av bakterier i blodbanan. Förklara mekanismen för hur bakterier i blodbanan kan orsaka lågt blodtryck och förhöjd hjärtfrekvens hos Linda. (3p)

Svarsförslag: Bakterier/LPS finns i blodbanan vilket leder till en systemisk effekt med produktion av höga nivåer TNF, ffa av makrofager. TNF hämmar hjärtats kontraktionsförmåga och minskar tonus i kärlbäddens glatta muskulatur, vilket leder till sänkt blodtryck och en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen.

A4 Förklara hur frisättningen av proinflammatoriska cytokiner leder till Lindas feber. Beskriv mekanismen på molekylär nivå. (1,5p)

Svarsförslag: Interleukin-6 binder till receptorer på ytan av hjärnans små blodkärl. Bindningen aktiverar ett signalsystem inne i blodkärlsväggarna som i sin tur startar produktionen av prostaglandin E2, som orsakar feber genom direkt påverkan på nervceller i den temperaturreglerande delen av framhjärnan

Blododling tas efter noggrann desinficering i fyra flaskor, två för aerob och två för anaerob odling. Vidare ordinerar du sepsisbehandling med syrgas på mask, intravenös vätska i snabb takt samt antibiotika (cefotaxim). Linda svarar bra på den intravenösa vätskan och efter en liter natriumklorid har blodtrycket stigit till 125/80. Du ordinerar ytterligare intravenös vätska men låter nu Linda transporteras till vårdavdelning där man får fortsätta att följa hennes vitala parametrar regelbundet tills man försäkrat sig om att tillståndet är stabilt.

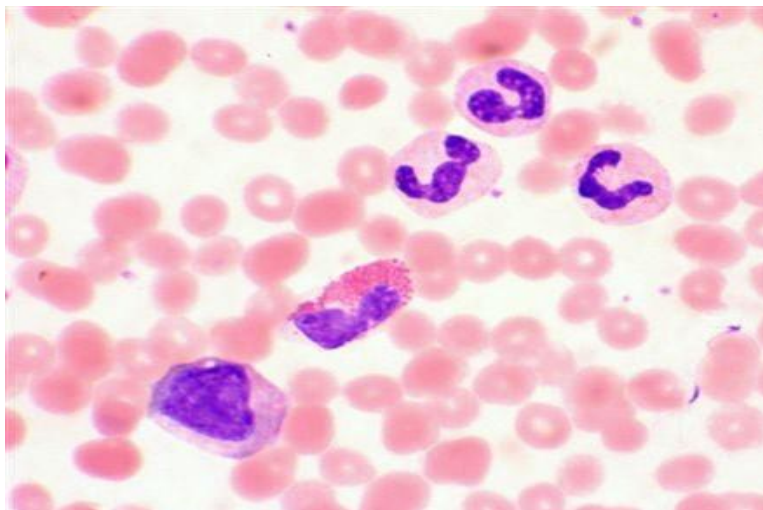
De biokemiska provsvaren är ännu inte klara.

A5. Om du utgår från att Linda har en akut systemisk bakteriell infektion, ange i tabellen nedan vilka provsvar som sannolikt kommer att avvika från referensvärdet samt om de är förhöjda eller sänkta. Motivera ditt svar. (3 p)

Analys	Resultat	Referensintervall
B-hemoglobin		117-153 g/L
B-leukocyter		$3,5-8,8 \times 10^9/L$
B-monocyter		$0,1-1,0 \times 10^9/L$
B-lymfocyter		$1,1-4,8 \times 10^9/L$
B-neutrofila granulocyter		$1,7-8,0 \times 10^9/L$
B-basofila granulocyter		$0,0-0,2 \times 10^9/L$
B-eosinofila granulocyter		$0,1-0,6 \times 10^9/L$
P-CRP		<5 mg/L

Svarsförslag: B-leukocyter förhöjda, B-neutrofila granulocyter förhöjda, S-CRP förhöjt. En systemisk inflammation bakteriell infektion kännetecknas av ett ökat antal cirkulerande neutrofila granulocyter vilket också leder till ökat antal leukocyter eftersom neutrofila granulocyter utgör merparten av leukocyter. Den systemiska inflammation leder till frisättning av proinflammatoriska cytokiner som leder till ökad syntes av CRP i levern som då stiger i plasma.

**A6. Vilka typer av leukocyter ser du i blodutstryket nedan?
Markera och ange respektive cell i bilden (1,5 p)**



Svarsförslag: Neutrofila granulocyter (0,5p), monocyt (0,5p) och eosinofil granulocyt (0,5p)

Neutrofila granulocyter kännetecknas framför allt av segmenterad cellkärna och granulae som färgas endast svagt av eosin och basiska färger.

**A7. Beskriv på molekylär och cellulär nivå mekanismen för hur neutrofila granulocyter tar upp och avdödar extracellulära bakterier.
(4 p)**

Svarsförslag Q6: Bakterien binder till en receptor på cellens yta (tex lektin, mannosreceptor eller TLR). Plasmamembranet invagineras och det bildas en fagosom som frisätts från plasmamembranet. Under den fagosomala mognaden kommer fagosomen att fusera med en lysosom och bilda en fagolysosom där avdödandet av mikroorganismen sker. Signaler från receptorer på neutrofilens yta leder till en aktivering av cellens mikrobicider, främst reaktiva syreradikaler och proteolytiska enzymer.

Under påföljande dag får du besked från det mikrobiologiska laboratoriet om att det växer gramnegativa stavar i 4/4 blododlingsflaskor.

**A8. Vilken bakterie är det som sannolikt växer i odlingarna? Motivera.
(1 p)**

Svarsförslag Q7: Escherichia coli, den vanligaste
orsaken till urinvägsinfektion

**A9. Vad innebär begreppen primär- respektive sekundärpatogen när det gäller bakteriella agens som orsakar urinvägsinfektioner?
(2p)**

Svarsförslag Q8: Primärpatogener kan infektera helt friska individer med normala urinvägar. Sekundärpatogener har ofta nedsatt känslighet för antibiotika och förekommer ffa hos personer med predisponerande faktorer (t ex katetrar, urinvägskonkrement eller avvikande anatomiska förhållanden) och som genomgått upprepade antibiotikabehandlingar.

A10. Ange ytterligare en vanligt förekommande primär (A) och en sekundär (B) bakteriell uropatogen. (2 p)

Svarsförslag: A) *Staphylococcus saprophyticus* B) *Klebsiella pneumoniae* eller *Pseudomonas aeruginosa*

A11. Ange fyra viktiga virulensfaktorer som förekommer hos uropatogena E. coli. (2 p)

Svarsförslag: adhesiner(t ex p-fimbrier), O-antigen/LPS, K-antigen, hemolysin och sideroforer.

A12. Beskriv mekanismerna för hur

p-fimbrier

hemolysin

K-antigen

underlättar för E. coli att infektera urinvägarna. (3 p)

Svarsförslag: A) p-fimbrier möjliggör bakteriens adherens till epitel i urethra och urinblåsa; B) hemolysin – exotoxin, allmänt membranförstörande; C) K-antigen – kapsel, hämmar fagocytos.

Det växer fram E. coli också i urinodlingarna som togs då Linda kom in till akutmottagningen och du får ett preliminärsvär från det mikrobiologiska laboratoriet om att man misstänker ESBL. Nästkommande dag får du slutsvar på blododlingarna med den resistensbestämning som gjorts:

Blododling (aerob): växt av *Escherichia coli*

Blododling (anaerob): växt av *Escherichia coli* Stammen bildar enzym av ESBL-typ.

Piperacillin/tazobaktam	R
Pivmecillinam	R
Cefotaxim	R
Ceftazidim	R
Meropenem	S
Imipenem	S
Ciprofloxacin	S
Amikacin	S
Tobramycin	S
Trimetoprim-sulfa	R

A13. Förklara innebörden och konsekvensen av att en bakterie bildar enzym av ESBL-typ. (2 p)

Svarsförslag: Beta-laktamas är en vanligt förekommande resistensmekanism hos gramnegativa bakterier. ESBL står för extended spectrum beta-lactamase och bakterien är därmed resistent mot de flesta beta- laktamantibiotika

A14. Förklara mekanismen för hur den E.coli som orsakar Lindas pyelonefrit har förvärvat egenskapen att producera ESBL. (2 p)

Svarsförslag: Genen för ESBL finns på en plasmid och kan överföras mellan olika bakteriestammar och bakteriearter.

A15. Finns det något i Lindas sjukhistoria som kan förklara varför just hon drabbats av en infektion orsakad av en ESBL-bildande bakterie? (2 p)

Svarsförslag: Lindas nyliga resa till Thailand kan möjligen vara en orsak till att hon nu drabbats av en infektion med en ESBL-bildande bakterie, då det är ganska vanligt förekommande att utlandsresenärer blir tillfälligt koloniserade av multiresistenta bakterier.

Antibiotikabehandlingen justeras nu till ett annat betalaktamantibiotikum inom subgruppen karbapenemer (meropenem), som bakteriestammen är känslig för. Efter tre dygns behandling med meropenem är Linda feberfri och så pass mycket bättre att den intravenösa behandlingen kan avslutas. Linda skrivs ut med recept på ciprofloxacin (en kinolon) i tablettform för ytterligare sju dagars behandling.

A16. Beskriv den gemensamma verkningsmekanismen för antibiotikagruppen kinoloner. (2 p)

Svarsförslag Q16: Kinolonerna binder till bakteriens DNA-gyras och/eller topoisomeras IV och hämmar DNA- syntesen.

Du är AT-läkare på en vårdcentral i Östergötland. Dagens första jourbesök är Axel Lundkvist, 17 år. Han söker tillsammans med sin mamma pga trötthet, feber och halsont. Han berättar att besvären började för sju dagar sedan, men att symtomen successivt försämrats och nu har han svårt att svälja och känner sig lite illamående. Har med svårighet fått i sig febernedsättande (paracetamol) och varma drycker.

Axel uppger att han är frisk för övrigt och medicinfri. Enligt mamman fick han vid ett tillfälle som liten penicillin mot öroninflammation varpå han utvecklade hudutslag och man fick byta behandling. Han går första året på gymnasiet och har flickvän. Han röker inte.

A1. Vilka ytterligare frågor av relevans för Axels misstänkta halsinfektion är motiverade att ställa? Ange tre samt motivera. (2p)

A1. Vilka ytterligare frågor av relevans för Axels misstänkta halsinfektion är motiverade att ställa? Ange tre samt motivera. (2p)

Svarsförslag: Förkylningssymtom? Feber? Frossa? Epidemiologi? Utlandsvistelse? Hudutslag? Buksmärta? Urinmängder? (Kräkningar? Diarré?)

Du får veta att Axel inte har några förkylningssymtom, men att han hade 39,5°C i temp idag på morgonen innan han tog paracetamol. Han har uttalad smärta och svullnadskänsla i halsen. Inga hudutslag eller tarmsymtom och urinmängderna har varit normala. Känner inte till att någon mer i omgivningen skulle ha insjuknat med liknande symtom. Negerar utlandsvistelse de senaste 6 månaderna. Mamman berättar att utslagen som Axel hade i samband med penicillinkuren när han var liten var utbredda och kliade kraftigt, men han hade inga svullnader eller andningssvårigheter.

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 bilateralt, 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 bilateralt.

Öron: Retningsfria yttre hörselgångar. Trumhinnor oretade, icke-buktande med ljusreflex bilateralt.

Hjärta: Regelbunden rytm, puls 78/min. Inget säkert blåsljud. BT: 125/70 mmHg. Lungor: Vesikulära andningsljud bilat. Inga biljud.

Buk: Mjuk. Ömmar diffust. Ingen säker organförstoring. Hud: Inga hudutslag.

I svalget ser det ut så här:

A2. Vilken diagnos misstänker du? Motivera mot bakgrund av anamnes och undersökningsfynd! (2 p)



Svarsförslag: Bakteriell faryngotonsillit. Rodnad i svalget, förstorade tonsiller, vita beläggningar, illaluktande andedräkt, ömmande lymfkörtlarna på halsen och feber i frånvaro av förkylningssymtom.

A3. Vilken är den vanligaste orsaken till bakteriell faryngotonsillit? (1 p)

Svarsförslag: Streptococcus pyogenes/Grupp A-streptokocker.

A4. Beskriv vad som är karaktäristiskt för *Streptococcus pyogenes* uppbyggnad. Rita gärna! (2p)

Q4. Beskriv vad som är karaktäristiskt för *Streptococcus pyogenes* uppbyggnad. Rita gärna! (2p) Svartsförslag: En grampositiv bakteriecell och dess cellmembran skyddas av en tjock cellvägg bestående av flera skikt av peptidoglykan.

Du beställer ett snabbtest för grupp A-streptokocker och medan du väntar på provsvar funderar du på möjliga behandlingsalternativ. Med tanke på att Axel tidigare reagerat med utbredda kliande hudutslag känner du tveksamhet till behandling med penicillinpreparat och funderar över om ytterligare utredning avseende penicillinallergi är nödvändig.

A5. För att få en uppfattning om orsaken till Axels hudutslag vid tidigare penicillinbehandling, frågar du Axels mamma om hon minns tidsförloppet mellan Axels penicillinintag och hudutslagen. Varför är denna information relevant? (2 p)

A5. För att få en uppfattning om orsaken till Axels hudutslag vid tidigare penicillinbehandling, frågar du Axels mamma om hon minns tidsförloppet mellan Axels penicillinintag och hudutslagen. Varför är denna information relevant? (2 p)

Svarsförslag: Reaktionen som uppkommer inom en timme efter allergenexponering bedöms som omedelbara reaktioner och är ofta IgE-medierade, vilket medför risk för allmänpåverkan och anafylaxi.

Målreferens:

B9 Allergier och överkänslighet

Om utslagen uppkom i nära anslutning (inom en timme) till intaget av läkemedlet kan det röra sig om en omedelbar IgE-medierad allergisk reaktion med risk för allmänpåverkan och anafylaxi.

Fenoxymetylpencillin (PcV) är förstahandsval vid streptokocktonsillit och tillhör gruppen betalaktamantibiotika. Vid penicillinallergi rekommenderas istället klindamycin som tillhör gruppen linkosamider.

A6. Beskriv hur verkningsmekanismerna skiljer sig mellan fenoxymetylpencillin och klindamycin. (3 p)

A6. Beskriv hur verkningsmekanismerna skiljer sig mellan fenoxymetylpenicillin och klindamycin. (3 p) Svartsförslag: Penicillin hämmar cellväggssyntesen medan klindamycin hämmar bakteriernas proteinsyntes genom att förhindra elongering av polypeptidkedjan samt ribosomal translokation.

Målreferens:

C52 Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel

Med tanke på den misstänkta penicillinallergin planerar du att istället sätta in behandling med klindamycin, ett antibiotikum som hämmar bakteriernas proteinsyntes på ribosomal nivå till skillnad från fenoxymetylpencillin som hämmar cellväggssyntesen.

Efter 10 minuter får du svar på snabbtestet som till din förvåning utfaller negativt.

A7. Ge tre tänkbara förklaringar till negativt snabbtest i Axels fall. (2p)

Svarsförslag: Felaktig provtagningsteknik (falskt negativt). Streptokocker av annan grupp (B eller C) eller helt annan bakterie (Fusobacterium necroforum mfl). Fel diagnos, istället en viral faryngotonsillit/körtelfeber/mononukleos.

**A8. Vilket virus orsakar sannolikt Axels sjukdom? Motivera varför?
(2p)**

A8. Vilket virus orsakar sannolikt Axels sjukdom? Motivera varför? (2p)

Svarsförslag: Epstein-Barr virus/EBV; stämmer väl med halsont, förstörade lymfkörtlar, avsaknad av förkylningssymtom, buksmärtor.

Målreferens:

Kunskap och förståelse

B17 Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner

A9. I vilken stor human virusfamilj ingår EBV? Ange ytterligare minst tre medlemmar i denna virusfamilj. (2p)

A9. I vilken virusfamilj ingår EBV? Ange ytterligare minst tre medlemmar i denna virusfamilj. (2p)

Svarsförslag: Herpesvirusfamiljen (HSV-1, HSV-2, HHV-6/Roseolavirus, VZV, CMV, HHV-7, HHV-8).

Målreferens:

B10 Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer

Du tar ett serumprov som skickas iväg till mikrobiologilaboratoriet för specifik EBV-serologi. I analysen ingår detektion av antikroppar riktade mot två olika virusantigen; VCA och EBNA.

A 10. Beskriv den principiella strukturen hos ett herpesvirus. Rita gärna! (2 p)

Svarsförslag: dubbelsträngat linjärt DNA, ikosahedral kapsid, tegument och hölje med utstickande glykoproteiner.

A11. Utifrån Axels sjukdomsförlopp; vilka antikroppar förväntar du dig att specifik EBV-serologi påvisar i det aktuella provet? Motivera ditt svar. (2 p)

Använd baksidan av papperet vid behov!

Svarsförslag: Med tanke på att det är tidigt i sjukdomsförloppet (en vecka) skulle specifik serologi kunna utfalla negativ (inga specifika EBV antikroppar) eller positiv avseende IgM-antikroppar mot kapsidantigenet VCA. (Det räcker med ena svaret för en poäng).

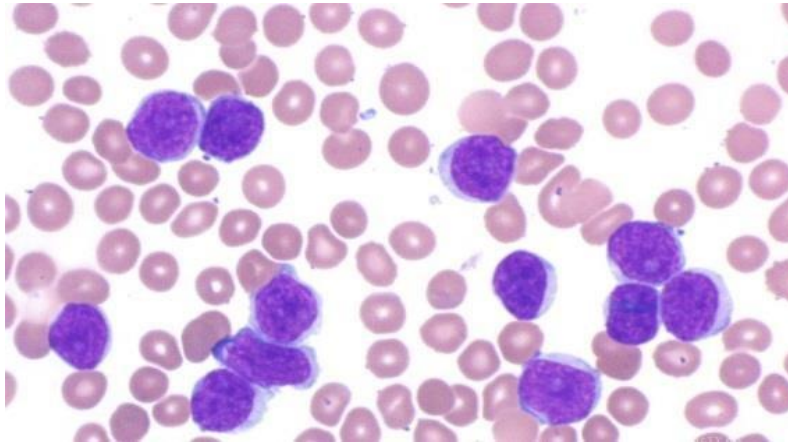
EBNA-antikroppar har ännu inte hunnit bildas så här tidigt i sjukdomsförloppet (tar ca 3 månader att utveckla).

Målreferens:

A10 Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer
C51 Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

Kompletterande undersökning med venös differentialräkning görs (se bild nedan).

A12. Vad är tydligt avvikande i Axels blodutstryk som kan stämma med diagnosen mononukleos? (1 p)



Svarsförslag: Ökat antal leukocyter och bland dessa tydlig dominans av mononukleära celler (lymfocyter och monocytter), sannolikt aktiverade stora atypiska lymfocyter som är ett vanligt fynd vid mononukleos.

**A13. Vilka celltyper infekteras främst av EBV?
(1 p)**

Svarsförslag: EBV infekterar främst B-celler och epitelceller (som finns i svalget).

Målreferens:

C50 Mikroorganismers virulensfaktorer

C51 Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

A14. Beskriv på molekylär nivå hur EBV tar sig in i B-celler (2 p).

Svarsförslag: EBV:s glykoprotein gp350 binder till komplementreceptor 2 (CR2/CD21) vilken uttrycks av B-celler, och gp42 använder B-cellens MHC klass II-molekyl som co-receptor. Detta leder till fusion av virusets hölje och cellmembranet, varpå viruset tar sig in i cellen. Väl där löses kapsiden upp och virusets genom transporteras till cellkärnan.

A15a. Förklara mekanismerna för hur EBV kan etablera en latent infektion i kroppen. (2p)

Svarsförslag: Under den latent fasen förvaras EBV-genomet som en cirkulär DNA-molekyl i B-cellernas kärna och endast en del av virusets gener transkriberas och inga infektiösa virioner produceras.

A15b. Förklara mekanismerna för hur en latent EBV-infektion kan övergå i lytisk replikation. (2 p)

Latent EBV-infektion i B-celler kan reaktiveras, t ex om cellen utsätts för stress eller aktiveras av annat stimuli. Virusgenomet transkriberas då i sin helhet, viruset tar över värdcellen och replikerar tills cellen lyseras. De kompletta viruspartiklarna kan då spridas till andra celler.

I Axels anamnes framkom att ingen i hans närhet haft några liknande symtom. Med tanke på att EBV smittar vid nära kontakt genom saliv är det sannolikt har Axel smittats utav sin flickvän som han kysst.

A16. Förklara hur Axels flickvän kan vara smittsam utan att ha några typiska symtom på EBV- infektion. (1 p)

Svarsförslag: EBV finns kvar i nasofarynx lång tid efter en primärinfektion (upp till 18 månader), alla som infekteras av EBV utvecklar inte symtom eller får bara milda/ospecifika symtom, en latent infektion kan reaktiveras med inga eller milda symtom. (Ett av ovanstående alternativ räcker).

Målreferens:

C51 Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

Du är underläkare på en vårdcentral i Småland. Du förbereder dig inför nästa besök. Patienten är Hannah 19 år. Hon har ringt och pratat med en sjuksköterska på förmiddagen och fått en akut tid på grund av svullnad och smärta i höger fotled och fot utan att hon har skadat sig. I journalen framgår att Hannah sökt vårdcentralen för drygt 8 månader sedan och fått behandling för en urinvägsinfektion.

A1. Utifrån den information du har, ange två tänkbara orsaker till Hannahs ledsvullnad? Motivera. (2p)

A1. Utifrån den information du har, ange två tänkbara orsaker till Hannahs leddsvullnad? Motivera. (2p) Svartsförslag: Inflammatorisk eller infektiös artrit är sannolika förklaringar till Hannahs besvär. Hannah är ung därför är gikt osannolikt

Mål K4

B14. Artrit, inflammatorisk och infektiös leddsjukdom

Vid läkarbesöket framkommer att Hannah kontaktade vårdcentralen för att hon sedan några dagar fått tilltagande ont i höger fotled och fot. Besvären är värst på morgonen. Hon kontaktade vårdcentralen när hon såg att fotleden var svullen. Hon har inte skadat foten och hon har inte noterat några fästingbett. Hannah berättar att hon känt sig allt tröttare och orkeslös de sista månaderna. Hon orkar inte träna som tidigare och inte heller träffa sina kompisar lika ofta eftersom hon är trött och behöver sova mer än tidigare. Hannah äter ibland antihistamin på grund av pollenallergi, i övrigt inga mediciner. Hon har aldrig opererats eller vårdats på sjukhus. Hannah är nyinflyttad på grund av studier och bor ensam. Hon röker inte. Hannah har två yngre syskon som är friska. Hannah känner inte till att någon i familjen har reumatisk sjukdom. Hennes mamma är frisk, pappan har nyligen opererats på grund av misstänkt lungcancer. Hannah kom med sina föräldrar till Sverige från Somalia vid 5 års ålder.

Vid undersökningen finner du att Hannah ömmar och är svullen i höger fotled och att hon har en antydd svullnad över mellanfotens leder. Det föreligger ingen rodnad och det finns inga sår på foten.

Orienterande prover ger följande resultat:

		Referens	Enhet
B-Hb	106*	117-153	g/L
B-EVF	0.31*	0.35-0.46	
B-MCV	89	82-98 fL	fL
B-MCH	29	27-33 pg	pg
B-LPK	4.6	3.5-8.8	$\times 10^9/L$
B-TPK	120*	160-390	$\times 10^9/L$
B-SR	35*	<20	mm
P-CRP	15*	<10	g/L

A2. Vilken vägledning om bakomliggande orsak till Hannahs ledsvullnad ger provsvaren? Motivera. (3p)

A2. Vilken vägledning om bakomliggande orsak till Hannahs ledsvullnad ger provsvaren? Motivera. (3p) Svarsförslag: Lätt förhöjt CRP i kombination med måttligt förhöjd SR talar i första hand för inflammatorisk ledsjukdom. Vid bakteriell infektion borde CRP vara högre och dessutom borde LPK vara förhöjt.

Mål K4

B14. Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom

C51. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

A3. Utifrån Hannahs provsvar, finns det anledning att tro att järnbrist är en bakomliggande orsak till hennes anemi? Motivera ditt svar. (2p)

Svarsförslag: Hannah har normal erythrocyt medelcellvolym (MCV) och erythrocyt medel cellhemoglobin (MCH) vilket talar emot järnbristanemi.

Mål K4

B12. Trombocytstörningar, normal och felaktig hematopoes samt mekanismer för utveckling av lymfom/leukemier

När du fördjupar anamnesen framkommer att Hannah ofta drabbas av besvärliga solexem. Hon har också haft en misstänkt pleurit för ett par år sedan. Hannah har nu en artrit, förändrad blodbild med anemi och lätt trombocytopeni samt en förhöjd SR som tecken på systemisk inflammation.

Din arbetsdiagnos är att Hannah har en inflammatorisk systemsjukdom och du misstänker i första hand SLE. Du läser på om SLE och kommer fram till att Hannahs sänkta Hb kan bero på autoimmun hemolytisk anemi.

A4. Beskriv den patofysiologiska mekanismen vid autoimmun hemolytisk anemi. (3p)

A4. Beskriv den patofysiologiska mekanismen vid autoimmun hemolytisk anemi. (3p)

Svarsförslag: Autoimmun hemolytisk anemi orsakas av att auto-antikroppar bildas mot antigen som uttrycks på ytan av erythrocyter vilket leder till en opsonisering av erythrocyterna och en ökad nedbrytning av erythrocyter främst i lever och mjälte genom fagocytos, vilket kan leda till anemi.

Mål K4

C53. Mekanismer bakom autoimmunitet

A5. Vilket blodprov beställer du för att ställa diagnosen autoimmun hemolytisk anemi? (1p)

Svarsförslag: Direkt antiglobulin test (Coombs test)

Mål K4

C53. Mekanismer bakom autoimmunitet

Analys	Resultat	Referens
Direkt antiglobulin test (DAT)	<i>Positiv med specifikt anti-IgG reagens</i> <i>Gradering av reaktionsstyrka: 2+</i>	Negativ

Hannah har positiv DAT där autoantikroppar av IgG-klass påvisas bundna till hennes egna erythrocyter. Fyndet är förenligt med autoimmun hemolytisk anemi.

För att bilda antikroppar av IgG-klass behöver B-cellen genomgå så kallad "isotype-switch".

A6. Beskriv, på cellulär och molekylär nivå, T-cellernas betydelse för B-cellens förmåga att bilda antikroppar av IgG-klass. (3p)

Svarsförslag: B-cellen behöver hjälp av en CD4 T-cell för att genomgå isotype-switch. T-cellen binder HLA-klass 2 där B-cellen presenterar antigena peptider som processats intracellulärt efter att ha bundit till B-cellsreceptorn. Dessutom ger T-cellen B-cellen co-stimulatoriska signaler genom att bland annat binda med CD40 ligand till B-cellens CD40. T-cellen frisätter även cytokiner som stimulerar B-cellen att switcha till IgG.

Mål K4

C51. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

Du remitterar Hannah till reumatologmottagningen med önskan om ställningstagande till vidare utredning och behandling under frågeställningen SLE.

A7. För att söka stöd för din misstanke om SLE beställer du ytterligare ett blodprov innan remissen går iväg – vilket? (1p)

Svarsförslag: ANA – antinukleära antikroppar.

Mål K4

B68. Diagnostik av autoimmuna sjukdomar

Analys	Resultat	Referens	Enhet	Kommentar
S-ANA (HEp-2)	Positiv*	Negativ		Starkt positiv
Mönster ANA	Kornig*			
S-RNP-antikroppar (IgG)	187*	<60	U/mL	
S-Jo1-antikroppar (IgG)	7	<60	U/mL	
S-Sm-antikroppar (IgG)	8	<60	U/mL	
S-SSA-antikroppar (IgG)	77*	<60	U/mL	
S-SSB-antikroppar (IgG)	32	<60	U/mL	
S-Scl70-antikroppar (IgG)	2	<60	U/mL	
S-ds-DNA-antikroppar (IgG)	127*	<80	U/mL	

A8. Vilken diagnostisk information ger ANA-utredningen i Hannahs fall? (2p)

Svarsförslag: Hannah har symtom från flera olika organsystem (artrit, hud, serosa och hemolytisk anemi) och tecken till systemisk inflammation (förhöjd SR). ANA stärker då misstanken om SLE, dessutom är antikroppar mot DNA en markör för SLE.

Mål K4

B68. Diagnostik av autoimmuna sjukdomar

A9 Varför är det viktigt att kvantifiera mängden antikroppar mot dsDNA? (1p)

Svarsförslag: Hög nivå ökar sannolikheten för SLE samt ökar risken för nefritutveckling.

Mål K4

B68. Diagnostik av autoimmuna sjukdomar

A10. Ge exempel på åtminstone två specifika autoantikroppar av kliniskt värde som har potential att ge upphov till kornigt mönster på HEp-2 celler? (1p)

Svarsförslag: Anti-SSA, anti-SSB, anti-snRNP, anti-Scl70, anti-Jo1 och anti-Sm

Mål K4

B68. Diagnostik av autoimmuna sjukdomar

Hannah har autoantikroppar riktade mot SSA och RNP samt positiv anti-dsDNA. Reumatologen konstaterar att Hannah insjuknat i SLE med aktivt ledengagemang. Tidigare känd solkänslighet, genomgången pleurit och autoimmun hemolytisk anemi kan också stämma med SLE.

SLE är en immunkomplexmedierad sjukdom. A11. Vad är ett immunkomplex?
(1p)

A11. Vad är ett immunkomplex? (1p)

Svarsförslag: Ett immunkomplex består av antikroppar bundna till lösliga antigen.

Mål K4

C53. Mekanismer bakom autoimmunitet

A12. Beskriv hur vävnadsskada kan uppstå vid förhöjda nivåer av cirkulerande immunkomplex? (3p)

Svarsförslag: Under vissa förhållanden kan immunkomplex deponeras i vävnaden. Immunkomplex med antikroppar av IgG- och IgM-klass kan inducera en inflammatorisk reaktion genom att aktivera komplementsystemet klassisk väg, vilket leder till frisättning av chemotaxiner (C3a och C5a) vilket i sin tur leder till infiltration av framförallt neutrofila granulocyter som aktiveras och frisätter vävnadsskadande enzymer. Immunkomplexen kan också direkt påverka neutrofila granulocyter och andra immunceller som uttrycker av Fc- receptorer såsom t ex mastceller, vilket ytterligare bidrar till den inflammatoriska reaktionen.

Mål K4

C53. Mekanismer bakom autoimmunitet

Det är motiverat att ge Hannah medicinsk behandling med kortison (Prednisolon[®]) i lågdos, hydroxiklorokin (Plaquenil[®]) och belimumab (Benlysta[®]), eftersom hon har en SLE med aktivt ledengagemang. Benlysta hämmar utmognad av B-celler från benmärg.

A13. Belimumab är ett så kallat biologiskt läkemedel. Vad kan du utifrån slutändelsen ("-mumab") säga om läkemedlets sammansättning? (1,5p)

Svarsförslag: Det är en monoklonal antikropp (mab) som är 100% humaniserad (mu).

Mål K4

B19. Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk leversjukdom, komplikationer till levercirros och autoimmun sjukdom

Enligt svenska riktlinjer ingår screening för tuberkulos samt hepatit B och hepatit C innan behandling med biologiska läkemedel påbörjas på grund av risk för reaktivering respektive försämring vid behandling med biologiska preparat.

A14. Ange två frågor att ställa till Hannah som kan ge vägledning om hon har en ökad risk för hepatit B eller hepatit C. Motivera ditt svar. (2p)

Svarsförslag: Känner hon till någon tidigare episod med ikterus? Vet hon om någon i hennes familj har viral hepatit? Har hon fått blodtransfusion någon gång i livet? Fråga om tatueringar, sexuella kontakter, intravenöst missbruk.

Målreferens K4:

B16 Blodburna infektioner A69 Diagnostik av infektioner

Hannah tror att hennes mamma kan ha haft någon sorts hepatit, men hon är osäker på de uppgifterna. Hon har själv aldrig fått någon blodtransfusion och hon förnekar tatueringar, sexuella kontakter och intravenöst missbruk.

Hannah får lämna prov för virala hepatiter. A15. Hur tolkar du Hannahs provsvar?
(1,5p)

Analys	Resultat	Referens
Hepatit B virus ytantigen (HBsAg)	Ej påvisat	Negativ
Hepatit B virus antikroppar mot kärnantigen (Anti-HBc)	Påvisade	Negativ
Hepatit B virus antikroppar mot ytantigen (Anti-HBs)	Påvisade	Negativ
Hepatit C virus antikroppar	Ej påvisat	Negativ

Svarsförslag: Hannah har en utläkt hepatit-B.

Målreferens K4:

B16 Blodburna infektioner A69 Diagnostik av infektioner

A16. Rita en schematisk figur av hepatit B-viruset och ange i figuren mot vilka strukturer Hannah har antikroppar. (3p)

Svarsförslag: Antikroppar riktade mot surface (s)- respektive core (c)-antigen.

Målreferens:

B16 Blodburna infektioner

B10.Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer A69 Diagnostik av infektioner

Om Hannah i stället varit vaccinerad mot hepatit B:
A17a Hur hade då analysresultatet blivit för HBsAg, anti-HBc och anti-HBs? Motivera. (2p)

A17a Hur hade då analysresultatet blivit för HBsAg, anti-HBc och anti-HBs? Motivera. (2p)

Svarsförslag: Endast anti-HBs hade varit positivt eftersom vaccinet bara innehåller ytantigen.

A17b Vad mer hade skilt mellan det minnessvar som genereras vid exponering för hepatit B efter vaccinationen och minnessvaret som genereras efter en genomgången hepatit B-infektion? (2p)

Svarsförslag: Vid en naturlig infektion med hepatit B aktiveras även cytotoxiska T-lymfocyter, vilket genererar ett immunologiskt minne som även inkluderar cytotoxiska celler. Cytotoxiska T-celler aktiveras inte av ett subenhetsvaccin som hepatit B-vaccin. Detta innebär en avsaknad av ett cytotoxiskt svar efter hepatit B-vaccination.

Målreferens:

B16 Blodburna infektioner

B10.Grampositiva och gramnegativa bakterier och virusstrukturer A69 Diagnostik av infektioner

C51. Principer för samspel mellan mikroorganismer och kroppens försvarsmekanismer

Läkaren på vårdcentralen skriver remiss till mammografi och punktionscytologi. Mammografin talar för cancer och punktionssvaret bekräftar diagnosen. Rachel behöver opereras. Direkt innan Rachel sövs sprutas en substans in i knölen. Substansen ska guida kirurgen att hitta en speciell lymfkörtel i axillen (sentinel node) som sedan ska tas bort. Efter 15 minuter får Rachel dock lågt blodtryck (90/60 mmHg) och blir takykard (puls 120/min). Dessutom känner hon svullnad i mun och svalg.

C3: Vilken typ av reaktion har mest sannolikt inträffat? (1p)

Svarsförslag: Rachel har sannolikt fått en allergisk reaktion typ 1.

Mål: K4 B9 Allergier och överkänslighet

Rachel har fått en allergisk reaktion typ 1.

C4a: Vilka celler är involverade i den initiala reaktionen och leder till rekrytering och aktivering av immunceller? (1p)

C4b: Vilken av dessa frigjorda substanser anses vara huvudansvarig för Rachels kliniska reaktion? (1p)

C4a: Vilka celler är involverade i den initiala reaktionen och leder till rekrytering och aktivering av immunceller? (1p)

Svarsförslag: Mastceller eller basofila granulocyter.

C4b: Vilken av dessa frigjorda substanser anses vara huvudansvarig för Rachels kliniska reaktion? (1p)

Svarsförslag: Histamin.

Mål: K4 B9 Allergier och överkänslighet

C5: Vad har histamin för effekter som kan förklara Rachels kliniska fynd. (2p)

Svarsförslag: Histamin leder bl a till vasodilatation och ökad vasopermeabilitet.

Mål: K4 B9 Allergier och överkänslighet

I Rachels fall har den allergiska reaktionen lett till ett chocktillstånd. Hon behandlas bl a med 0.5 mg adrenalin intramuskulärt och hennes symtom är snabbt övergående.

C6: Hur bidrar adrenalin till att Rachels allergiska reaktion motverkas. Redogör för två olika mekanismer. (3p)

Svarsförslag: Genom stimulering av alpha-receptorer reverserar adrenalin perifer vasodilation vilket förbättrar bl a blodtrycket. Stimulering av beta2-receptorer leder till ökad intracellulär cyklisk adenosinmonofosfatproduktion i mastceller och basofiler vilket i sin tur leder till minskad frisättning av inflammatoriska mediatorer.

Mål: K4 B9 Allergier och överkänslighet

Annie, 30 år, är tidigare frisk, ensamstående med två barn. Hon äter inga mediciner. Hon söker idag på vårdcentralen p g a allmän trötthet sedan några månader tillbaka. Sista månaden har hon ibland noterat sludrande tal på kvällarna vilket oroar henne. Vissa kvällar upplever hon även dubbelseende, men både talet och synen brukar vara normalt vid uppvaknandet efter en natts sömn. Dessutom har hon känt sig svag i armarna efter ansträngning (som att bära tunga matkassar från livsmedelsbutiken), men bättras igen efter vila. Det framkommer också att Annie röker 1-2 cigaretter/vecka och är sparsam med alkohol. Hon har ingen känd allergi.

A1. Vilka blodprover tycker du kan vara av värde att kontrollera hos Annie som initial utredning på vårdcentralen. Motivera. (2p)

Svarsförslag: Järnbristanemi är relativt vanligt hos fertila kvinnor och kan orsaka symtom som ökad trötthet som Annie beskriver. Förhöjda eller sänkta nivåer av TSH talar för störningar i sköldkörtelfunktionen som också kan orsaka symtom som ökad trötthet och muskulär påverkan. Blodstatus och TSH är enkla rutinanalyser som kan vara av värde även om dubbelseende och sluddrigt tal i första hand talar för annan sjukdom.

Målreferens K4:

B 12. Trombocytstörningar, normal och felaktig hematopoes samt mekanismer för utveckling av lymfom/leukemier

B 39. Över och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

Anemi är en vanlig orsak till trötthet, framförallt hos fertila kvinnor. TSH är ett känsligt test för störningar i sköldkörtelfunktionen vilket också är vanligt förekommande och kopplat till symtom som trötthet. Dubbelseende och sluddrigt tal är inga symtom som är kopplade till anemi eller störningar i sköldkörtelfunktionen. Annie får lämna prov för blodstatus och TSH. Du kontrollerar även en sänkningsreaktion (SR).

I status noterar du att Annie har en tydlig muskelsvaghet i överarmarna efter att hon utfört 40 handklappningar över huvudet. Labprover är normala, se tabell. Du misstänker att Annie drabbats av myastenia gravis. Det är en autoimmun sjukdom som drabbar muskeländplattan och leder till muskulär uttrötthet.

Prov	Resultat	Referens	Enhet
B-Hb	124	117-153	g/L
EVF	0,39	0,35-0,46	
MCV	87	82-98	fL
MCH	29	27-33	pg
B-Lpk	8,2	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Tpk	348	160-390	$\times 10^9/L$
P-TSH	3,5	1,2-4,5	mU/L
SR	7	<11	mm

Organ- specifik

Systemisk

A2. Autoimmuna sjukdomar brukar delas in i organspecifika och systemiska enligt en glidande skala. Markera myastenia gravis på skalan organspecifik – systemisk nedan. (1,5p)

Svarsförslag: Myastenia gravis är en organspecifik sjukdom

Målreferens K4:

B 15. Inflammatorisk systemsjukdom

C 53. Mekanismer bakom autoimmunitet

**A3. Hur skulle blodstatus, TSH och SR påverkas om Annie i stället insjuknat i en systemisk autoimmun sjukdom så som reumatoid artrit eller Chrons sjukdom?
Motivera (3p)**

Svarsförslag: Systemiska autoimmuna sjukdomar ger vanligen en systemisk inflammatorisk reaktion. SR speglar systemisk inflammation och skulle sannolikt vara förhöjt liksom antalet trombocyter medan TSH skulle vara opåverkat. Möjligen skulle Annie i så fall även ha utvecklat en sekundär anemi.

Målreferens K4:

B 15. Inflammatorisk systemsjukdom

Du beslutar att remittera Annie till neurologkliniken för vidare utredning avseende myastenia gravis.

Vid myastenia gravis påvisas i de flesta fall cirkulerande autoantikroppar av IgG-klass riktade mot acetylkolinreceptorer (AKR) som finns på muskeländplattan. På neurologmottagningen får därför Annie lämna blodprov för påvisande av AKR-autoantikroppar.

A4. Redogör för principen för detektion av cirkulerande autoantikroppar av IgG-klass. Rita gärna. (3p)

Svarsförslag: Serum späds och inkuberas med en relevant antigenkälla (celler eller isolerat antigen) fäst på en yta. Antikroppar kommer att binda in till antigen och överskott tvättas bort. Därefter tillsätts konjugat dvs antikroppar riktade mot humant IgG som är märkta med en detektionsmolekyl t. ex. en fluorophor eller ett enzym. Fluorescens kan sedan läsas i mikroskop. Om enzymmärkt konjugat behöver enzymets substrat tillsättas vilket leder till ett färgomslag. Intensitet på fluorescens och färgomslag är proportionell mot mängden autoantikroppar i serum.

Målreferens K4:

B 68. Diagnostik av autoimmuna sjukdomar

Prov	Resultat	Referens	Enhet	Utlåtande
Acetylkolinreceptor (AKR) -ak IgG	12	<0,2	nmol/L	Påvisande av AKR-ak är diagnostiskt för myastenia gravis

Autoantikroppar av IgG-klass kan påvisas med t ex ELISA-teknik. Autoantikroppar får binda in till antigen på en yta. Förekomst av auto-IgG påvisas genom tillsättning av konjugerade antikroppar specifika för humant IgG.

Annie har symtom som stämmer med myastenia gravis och diagnosen stärks ytterligare genom att antikroppar mot acetylkolinreceptorer som finns på muskeländplattan påvisas.

A5. Beskriv sambandet mellan förekomsten av antikroppar mot acetylkolinreceptorer och Annies muskelsvaghet dvs mekanismen bakom muskelsvagheten. (3p)

Svarsförslag: Antikroppar binder till AKR och hindrar neurotransmittorn acetylkolin att binda sin receptor. Följden blir en störd överföring av neurotransmissionen till tvärstrimmig muskulatur som resulterar i en förlamning av muskulaturen. Anti-AKR leder till en nedreglering av AKR. Myastenia gravis är ett exempel på antikroppsmedierad sjukdom mot cellbundet antigen (Coombs typ 2).

Målreferens K4:

C 53. Mekanismer bakom autoimmunitet

Annie undrar om sjukdomen påverkar hennes möjlighet att skaffa fler barn. Neurologen förklarar att myastenia gravis är ett exempel på antikroppsmedierad sjukdom mot cellbundet antigen. Ett av flera kriterier för att en sjukdom ska anses vara autoimmun är att passiv överföring kan orsaka sjukdomssymtom hos en i övrigt frisk individ.

A6. Vid myastenia gravis kan passiv överföring ske i samband med graviditet. Förklara begreppet passiv överföring. (2p).

Svarsförslag: Överföring av antikroppar orsakar sjukdomssymtom/vävnadsskada hos en frisk individ. Det kan ske naturligt vid graviditet då moderns IgG-antikroppar transporteras över till fostret. Fostret och det nyfödda barnet har symtom som är självbegränsande i och med att moderns IgG-antikroppar försvinner från barnets cirkulation.

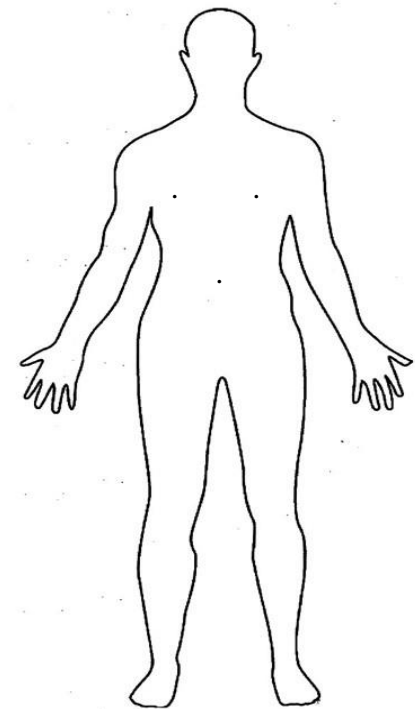
Målreferens K4:

C 53. Mekanismer bakom autoimmunitet

Vid myastenia gravis finns en risk att antikropparna passivt överförs till fostret under graviditet, vilket kan ge övergående symtom hos det nyfödda barnet. Sjukdomen är inget hinder för att Annie skaffar fler barn, dock bör beredskap finnas vid förlossningen.

Vidare utredning bekräftar att Annie har myastenia gravis. Hon förbättras på behandling med acetylkolinesteras- hämmare som leder till ökad koncentration av acetylkolin i synapsen p g a minskad nedbrytning.

Tymektomi, borttagande av tymus, leder ofta till en markant förbättring och symtomfrihet vid myastenia gravis. Varför avlägsnande av tymus leder till förbättring och symtomfrihet vid behandling av myastenia gravis är oklart.



A7. Inför ställningstagande till tymektomi behöver Annie genomgå en skiktröntgenundersökning. Var sitter tymus? Markera i figuren. (1,5p)

Svarsförslag: Tymus är lokaliserad i bröstkorgen mellan bröstbenet och trachea.

Målreferens K4:

C 53. Mekanismer bakom autoimmunitet

C 55. Mekanismer för och betydelse av bruten immunologisk tolerans

Skiktröntgen av thorax visar en förstorad tymus bakom bröstbenet. Det beslutas att Annie ska operera bort tymus.

Tymus är viktig för utvecklingen av central immunologisk tolerans, men kan avlägsnas utan större risk för framtida problem hos vuxna individer.

A8. Beskriv på cellulär nivå, tymus betydelse för T-cells-mognaden och utvecklingen av immunologisk tolerans? (3p)

Svarsförslag: 1) Positiv selektion. T-celler som inte via sin T-cellsreceptor binder self-peptid self-MHC komplex kommer att gå i apoptos. 2) Negativ selektion. T-celler som binder alltför starkt till self-peptid self-MHC komplex kommer att gå i apoptos eller utvecklas till regulatoriska T-celler som är viktiga för den perifera immunologiska toleransen.

Målreferens K4:

C 55. Mekanismer för och betydelse av bruten immunologisk tolerans

Tre veckor senare söker Gunilla akut på vårdcentralen på grund av feber (38 grader) och ett ömmande utslag på höger underben. Vid undersökningen ser du ett rodnat relativt välavgränsat utslag på framsidan av höger underben som också är svullet och varmt. Du noterar även att Gunillas sår på höger fot under metatarsale 1 ser lite smetigt ut (syns ej i bilden).



C13. Vad har Gunilla sannolikt drabbats av? Motivera (2p)

C14. Ange två sannolika orsaker till att Gunilla drabbats av erysipelas i höger ben? (2p)

Svarsförslag: Gunilla har ett kroniskt sår på höger fot som kan utgöra en ingångsport för bakterier, diabetes är en predisponerande faktor.

Gunilla har en förhöjd puls på 108 slag/minut. Hennes blodtryck är normalt och kroppstemperaturen uppmäts till 38,3 grader. Utöver febern är hennes allmäntillstånd inte påverkat. Du tar ett prov för odling från såret på höger fot.

C15. Vilka bakteriearter orsakar i regel erysipelas (ange två)? (2p)

Svarsförslag: Erysipelas orsakas vanligen av *Streptococcus pyogenes* (allt beta-hemolytiska streptokocker grupp A) eller *Staphylococcus aureus*. Även grupp C och grupp G streptokocker förekommer.

C16. Beskriv vad som är karaktäristiskt för grampositiva bakteriers uppbyggnad! (2p)

Svarsförslag: En grampositiv bakteriecell och dess cellmembran skyddas av en tjock cellvägg bestående av flera skikt av peptidoglykan.

Din bedömning är att Gunilla har en bakteriell hudinfektion och feber. Hon behöver behandling med antibiotika men odlingssvaret kommer att dröja ytterligare några dagar.

C17. Med vilken typ av antibiotika bör du börja behandla Gunilla? (1,5p)

Svarsförslag: Penicillin/betalaktamantibiotika.

Målreferens: K4 C52. Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel

C18. Ange verkningsmekanismen för betalaktamantibiotika. (2p)

Svarsförslag: Antibiotikans betalaktamring binder till bakteriernas penicillinbindande proteiner (PBP) och förhindrar cellväggssyntesen.

C19. Ange två principiella resistensmekanismer som bakterier kan ha mot betalaktam-antibiotika (2 p)

Svarsförslag: Förändrade PBP, produktion av betalaktamas.

Målreferens: K4 C52. Verkningsmekanismer för och resistensmekanismer mot antibiotika och antivirala medel

GNM

“Truncus coeliacus” – Professor Oliver Gimm

Fall 4 (32 p) – Åke, 59 år

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?

SVAR: 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?

SVAR: 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?

SVAR: 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?

SVAR: 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?

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

Fråga 43b (2p)

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

Motivera!

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	

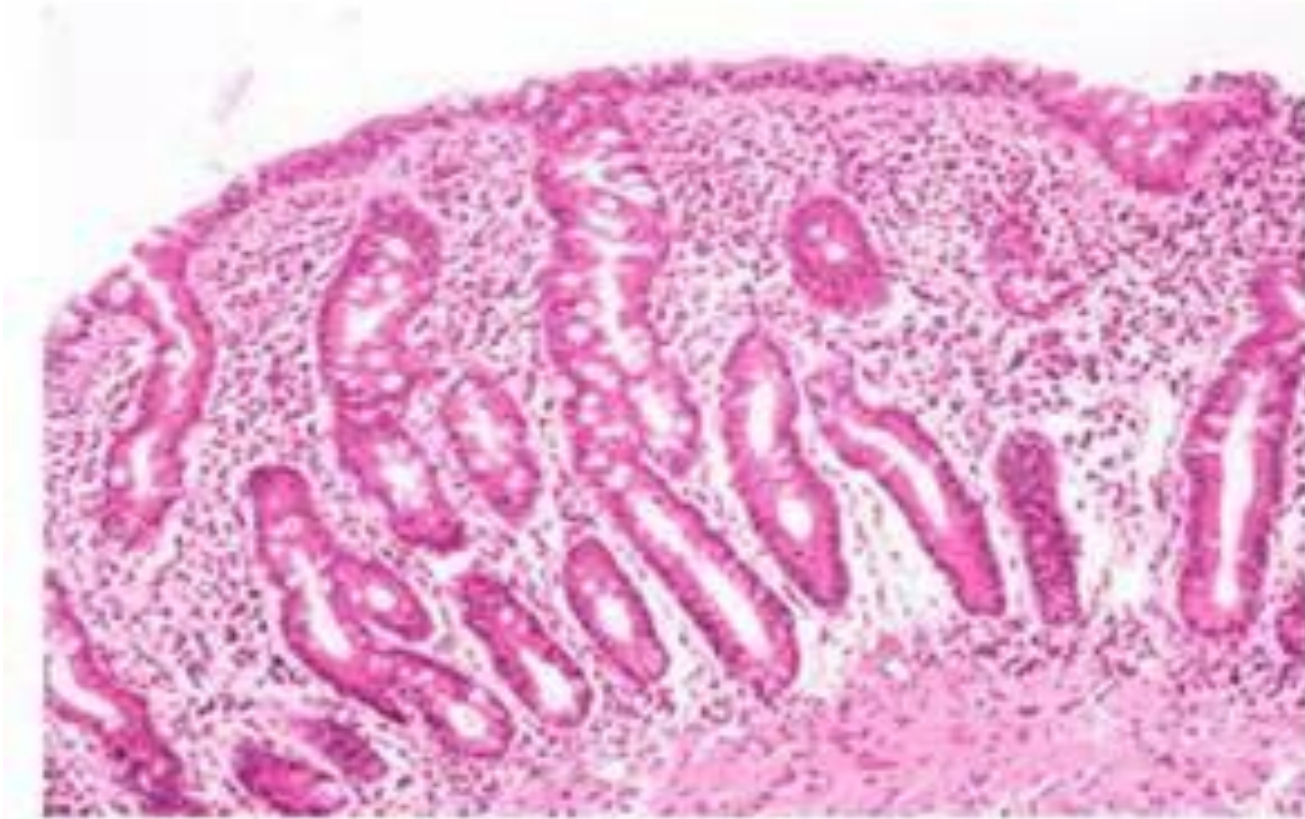
Fråga 44 (2p)

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

SVAR: 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?



SVAR: 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?

SVAR: 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.

SVAR: 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 auto- antikroppar. Förklara varför.

SVAR: 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.

Fråga 49 (4p)

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

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

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!

SVAR: Du kompletterar med fritt joniserat kalcium/kalciumjonaktivitet (dvs. den fysiologiskt aktiva formen) för att bekräfta att det rör sig om en hypokalcemi

Fråga 50b (1p)

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

SVAR: Kompletterar med ytterligare prover för att bestämma orsaken bakom hypokalcemin. Kalciumvärdet utfaller lågt om det samtidigt föreligger en hypoalbuminemi; kalciumjonaktivitet är oberoende av albuminvärdet.

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.

SVAR: 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.

SVAR: 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.

SVAR: 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.

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	mikormol/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	

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.

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.

T4 C förståelse av medicinsk vetenskap och klinik

I bifogad laboratorielista (SLIDE 224 /PHILIP) 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.

Fråga 2a (1p)

Hur stor är risken (sannolikheten) för Thomas att få ett provsvar som ligger utanför referensområdet?

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).

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%.

T4 C förståelse av medicinsk vetenskap och klinik

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?

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. Risker med många prover är således något som bör beaktas redan när man funderar på vilka prover 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 x 2)
3. Provtagningsvariationen
4. Provtransportvariationen
5. Mellanindividvariationen
6. Kronobiologisk variation

Se bifogad laboratorielista (SLIDE 224). Du känner dig nu beredd att värdera det avvikande bilirubinvärdet och överväger vilka kliniska fynd som du kan förvänta.

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.

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 $10/45 = 22\%$).

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
hyberbilirubinemi?**

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

Fråga 5b (1p)

Vilken är den troliga orsaken bakom patientens hyperbilirubinemi? Motivera.

SVAR SAKNAS

Fråga 6 (2p)

**Hur vill du utesluta hemolys som orsak till
okonjugerad hyperbilirubinemi?**

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?

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.

Hem-delen av hemoglobin och andra heminnehållande protein (myoglobin, cytokromer, 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.

Fråga 8b (2p)

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

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.

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?

Svar: 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.

Mål T3C7, T4C13

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 alkoholintag.

Fråga 12 (1p)

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

Motivera. (SE slide 253)

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.

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.

$$\text{BMI} = \text{vikt}(\text{kg}) / (\text{längd}(\text{m}) \times \text{längd}(\text{m})) = 150 / (2,0 \times 2,0) = 37,5 \text{ kg/m}^2.$$

Fråga 13b (0,5p)

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

Mats bukomgång är 120 cm.

Fråga 14 (2p)

Har Mats metabola syndromet? Motivera.

Definitionen av metabola syndromet är:

Central obesitas (bukomgång ≥ 94 cm för män och ≥ 80 cm för kvinnor) samt två av följande:

förhöjda triglycerider ($\geq 1,7$ mmol/L) eller behandling för detta

reducerat HDL ($< 1,03$ eller $1,29$ mmol/L för män respektive kvinnor) eller behandling för detta

Högt blodtryck (≥ 130 systoliskt eller ≥ 85 diastoliskt) eller behandling för detta

Förhöjt fasteglukos ($> 5,6$ 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.

Då Mats har ett bukomfång på 120 cm, samt insulinbehandlad diabetes, tablettbehandlad hypertoni samt atorvastatinbehandlad hyperkolesterolemi så uppfyller Mats kraven för metabola syndromet. Du tittar nu på proverna som Mats lämnat på sin vårdcentral för ca 1 vecka sedan.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
Hemoglobin	149	134-170	g/L
Trombocyter	150	140-350	$\times 10^9/L$
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
Bilirubin	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	

Fråga 15 (4p)

Vilken leversjukdom misstänker du att Mats har. Motivera. (Fortsätt gärna svaret på bladets baksida)

I och med att Mats varken har förhöjt ALP/GT kan man i det närmaste utesluta kolestatiska 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.

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.

Du väljer att sätta in en osektiv betablockerare (Propranolol) för att minska risken för blödning från varixen.

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.

**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.

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

Fråga 18 (3p)

Beskriv

a) hur en laktosbelastning går till.

B) den teoretiska bakgrunden.

c) vad som mäts.

d) vad som definitionsmässigt krävs för att testen skall motivera diagnosen laktosintolerans.

e) Ge två exempel på när sekundär laktosintolerans kan förekomma och varför den uppkommer i respektive exempel.

Laktosbelastningen var normal med en ökning av B-glukos på 2mmol/L liksom utlåttandet 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?

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.

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/fallgröpar som kan finnas i en sådan studie.

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.

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?

Svar saknas

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?

Förutom att fördjupa anamnesen, dvs fråga efter förhållanden som kan belysa om hon har hemorrojder eller drabbats av t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, undersöker du buken och palperar per rektum samt genomför en rektoskopi.

Bukundersökningen utföll helt ua. Vid rektalundersökningen finner du inga tecken på hemorrojder men i rektoskopet infört 10 cm ser man nedanstående bild:



1

Region
Östergötland

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 x10⁹/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.)

Rektoskopi visar inflammerad distal rektalslemhinna (pil 1) troligen distal ulcerös proktit 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.

Du kan behandla med 5-aminosalicylsyra eller kortison.

Fråga 26 (2p)

**Beskriv verkningsmekanismerna för dessa båda
medikamenter.**

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

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.

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.

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 insjuknade 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

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)

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

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

a) Infektiösa agens pga. akut insjuknande:

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) 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) 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 <50 µg/g)

Fråga 2

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

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

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

a) Kalprotektin finns huvudsakligen i neutrofila granulocyter och monocyter men även i tidiga stadier av makrofager. 1

b) 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. 1p

c) Vid inflammatoriska sjukdomstillstånd i gastrointestinalkanalerna, där neutrofila leukocyter deltar i den lokala processen, frisätts kalprotektin till tarmlumen. 1p

Kalprotektin är således inte specifikt för något enskilt sjukdomstillstånd, utan ökad fekal utsöndring ses förutom vid IBD även vid exempelvis infektiös gastroenterit, divertikulit och tumörsjukdom. Analysen är viktig för fortsatt utredning men räcker inte för diagnos. 1p

Fråga 3

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

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

a) Ja då kronisk diarré definieras som ≥ 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) 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 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

Nämn 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)

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. 0.5p
Gallsaltsmalabsorption 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

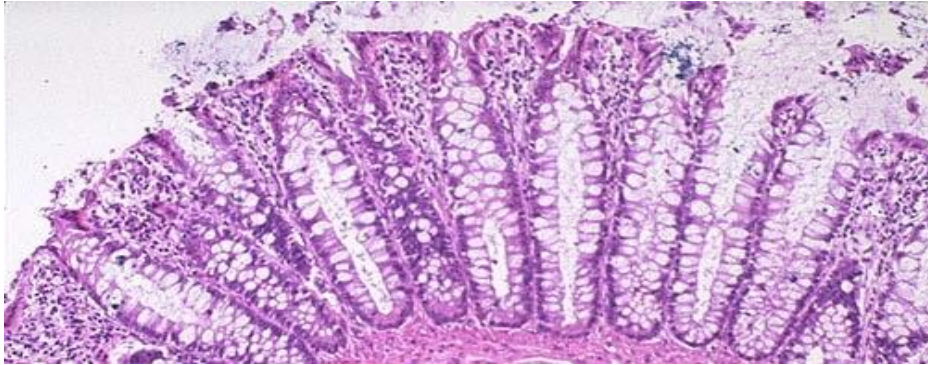
Pga förhöjt faeces-kalprotectin misstänker du en bakomliggande inflammatorisk tarmsjukdom. Utredning med rektoskopi visar inte på någon proktit vilket talar emot ulcerös kolit. Anamnesen på pågående rökning, icke blodiga diarréer och tidigare anal abscess leder tankarna till Crohns sjukdom.

Fråga 5

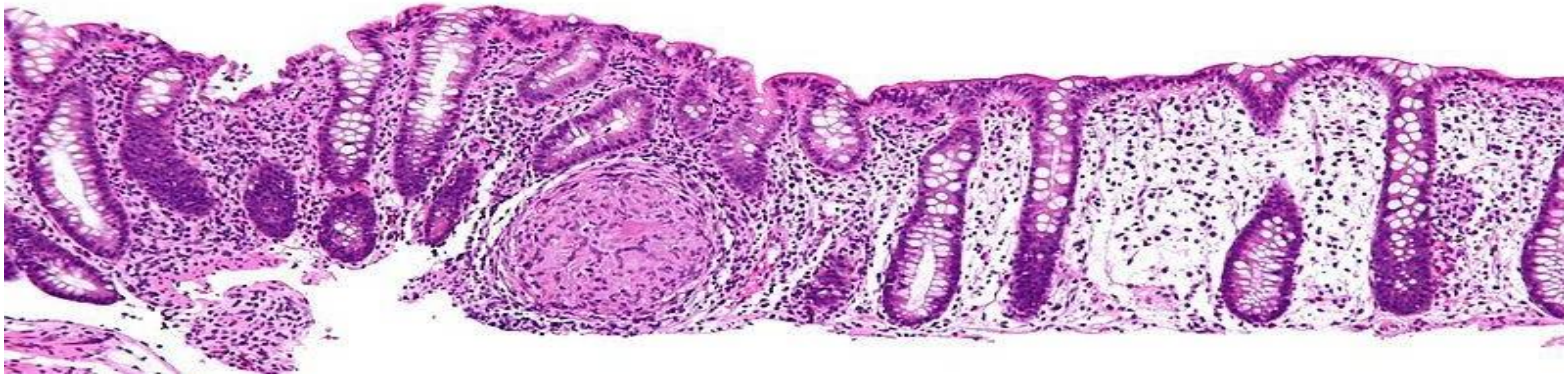
**Vad är nästa steg i utredningen för att komma närmare till diagnosen?
Motivera (0,5p)**

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

Biopsi från normal frisk kolon (Bild från WebPath)



Biopsi från Lars kolon



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

Fråga 6
Vad skiljer generellt histopatologiskt en frisk kolon från en Crohn-patient? Nämn tre förändringar förknippade med Crohns. (1,5 p)

De mest karakteristiska histologiska fynd vid Crohns sjukdom är:
Områden av kronisk inflammation, innefattande ökade plasmaceller och lymfocyter i lamina propria, i association med kronisk arkitektonisk distorsion med ojämna, mild till svår, neutrofil inflammation, inklusive neutrofil cryptit, cryptabscesser, eller erosioner / sår

Skiplesions innefattande fokala, ojämna erosioner eller sår, vertikala sprickor, och fistlar. Olika biopsier från samma nivå i tjocktarmen har varierande mikroskopiska rön.

Transmural inflammation med flera lymfoida aggregat

Granulom

Submukosal fibros och neuromuskulär hyperplasi av submucosa

Fråga 7

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

Steroider, TNF-a hämmare, integrinhämmande,
immunmodulerande (MtX,AZA,Cykl), 5-ASA 0,5p per kategori, max
2p

Fråga 8

Beskriv verkningsmekanismerna vid IBD för:

a) cortikosteroider (2p)

b) integrinhämmare (2p)

a) 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 kappa B (NF- κ 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 är en humaniserade monoklonala antikroppar som binder till α 4 β 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 α 4 β 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 α 4 β 7 kan vedolizumab begränsa förmågan hos dessa vita blodkroppar att infiltrera tarmvävnaden.

Lars får höra att Crohns sjukdom beror på en avvikande aktivering av immunsystemet i tarmen där tarmens mikrobiota verkar bidra till initieringen/utvecklingen/underhållet av tarminflammationen.

Fråga 9

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

(3 p)

Mucus och antimikrobiella peptider 0,5p

Epitelcelllagrets kontinuitet 0,5p

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

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

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

Lars undrar om sjukdomen kan ge besvär utanför magtarmkanalen.

Fråga 10

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

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, amyloidosis, 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 ledsmärtor 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

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

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

a) Patienter med samtidiga ledbesvär är ofta hjälpta av [sulfasalazin](#) till skillnad från de sulfafria [5-ASA-preparaten](#) pga **mer systemisk absorbtion. 0,5p**

Vid peroral tillförsel sker en partiell absorption (*ca 20% av given dos*) i tunntarmen med efterföljande utsöndring via enterohepatisk cirkulation.

b) Sulfasalazin spjälkas av tarmbakterierna i kolonlumen till två huvudmetaboliter, sulfapyridin och mesalazin (5-aminosalicylsyra). 0,5p

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 lipoxygenasenzymerna i arakidonsyrametabolism och därigenom förhindrar bildningen av proinflammatoriska prostaglandiner och leukotriener
2. Genuttryck 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 NFκB 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 aminoimidazolecarboxamid-ribonucleotid (AICAR) transformylas. Detta leder till ackumulering av AICAR, vilket resulterar i en ökning av adenosinfrisättning 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 enzym-system via alla tre komponenterna (sulfasalazin, sulfapyridin, mesalazin).
6. Möjligen kan också den bakteriostatiska aktiviteten av bildat sulfapyridin ha klinisk effekt.

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

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

Läkemedel? F-kalprotektin ligger normalt därmed inga bevis på pågående tarminflammation. 0,5 p

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:

Lindring av defekation

Försämring associerad med förändrad avföringsfrekvens

Försämring associerad med förändrad avföringskonsistens 1p

Fråga 13

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. Vid behov använd baksidan. (2p)

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.

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)

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)

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)

	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 μ mol/L
Kobalamin (B12)	100*	150-700 pmol/l
Folat	8	>7 nmol/l
F-hemoglobin	negativ	
F-kalprotectin	<50	<50 μ gr/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)

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.

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)

Järnstatus samt ferritin för att se om en kombination av B12 och järn skulle förklara en anemi med normalt MCV och lågt B12 värde (kombination av makro och mikrocytär anemi).

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)

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

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)

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 erytropoetin (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.

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)

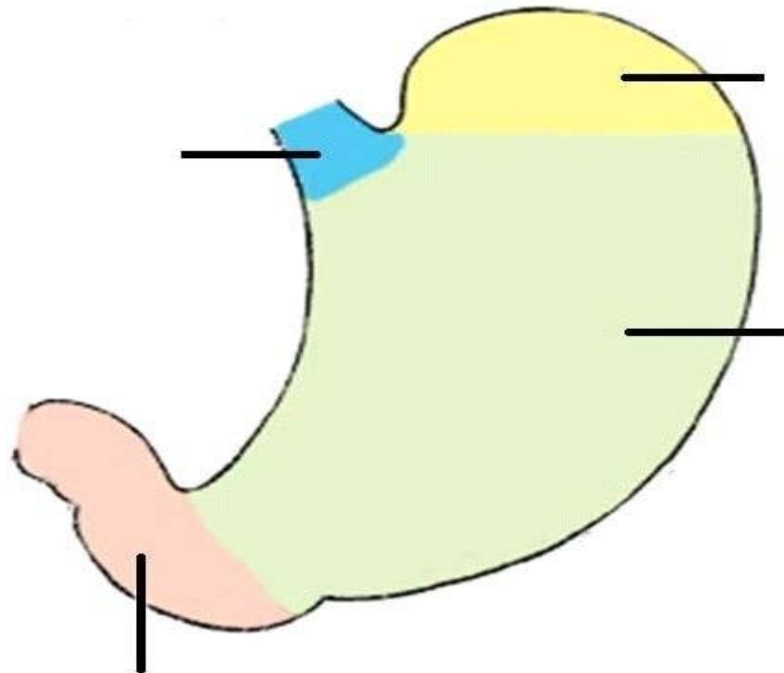
Operation: gastric bypass utan profylax B12 behandling pga. avsaknad av intrinsic faktor pga. parietal celler finns inte kvar eller tunntarmsoperation pga. man förlorar område som man absorberar B12.

Operationerna som du ville utesluta är gastric bypass-operation (pga. brist på intrinsic faktor) och tunntarmsresektion (området där B12 absorberas) som kan ge B12-brist.

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 gastroskopifynd.

Fråga A:7

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



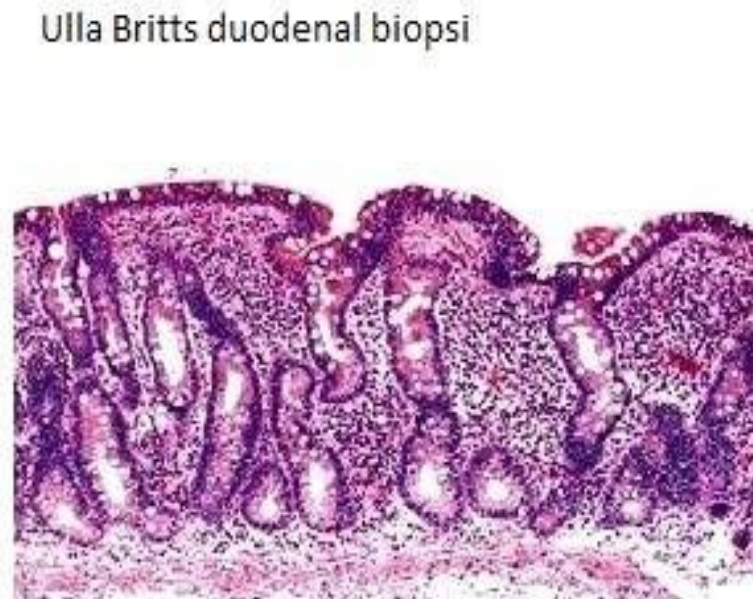
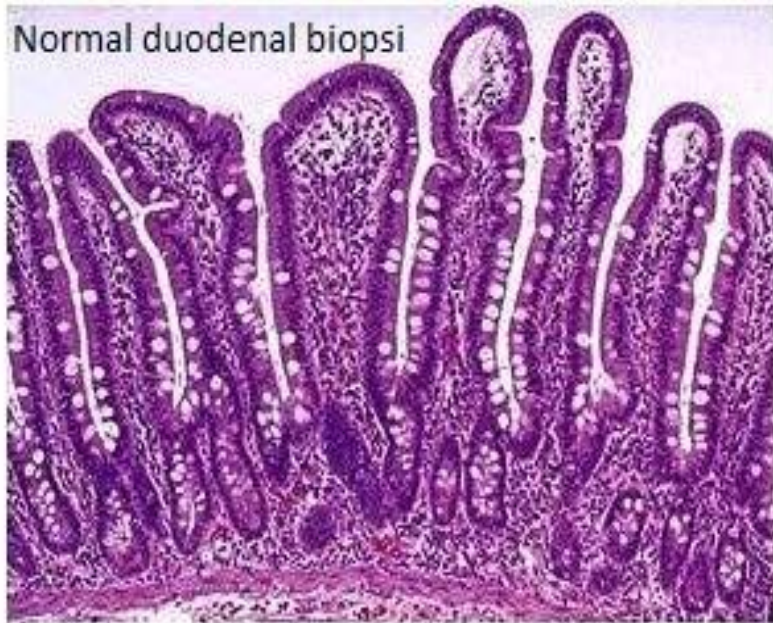
Cardia.Fundus.Corpus.Pylorus.

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)

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

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)

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.

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)

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".

Fråga A:11

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

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).

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: Du vill göra ett gastrokopikontroll 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 gastrokopi 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.

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

a) Vilken betydelse har dessa haplotyper för uppkomst av sjukdomen? Förklara (2p)

b) Betyder förekomst av HLA DQ2 DQ8 att barnbarnet har celiaki?
Motivera (1p)

- 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.

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)

UBT utandningstest. Antigentest feces. Serologi.

Fråga A:15

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

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

Fråga A:16

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

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⁺K⁺-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.

Ulla-Britt är fundersam till varför hon blev smittad av helicobacter pylori eftersom hon har läst i tidningen att det är inte så vanligt i Sverige. Hon kommer ihåg att hennes dotter som gjort gastroskopi-undersökning förra året inte hade helicobacter pylori-infektion.

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 ventrikelcancer, minskar i västvärlden.

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)

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)

Koloskopi med vävnadsprover för att utesluta
mikroskopisk kolit.

Peter 38 år, bilmekaniker, söker på vårdcentralen pga. högt sittande buksmärta sedan 4 månader tillbaka. Besvären har i perioder varit bättre för att nu åter igen försämras. Han beskriver besvären som huggande smärta i epigastriet och under vänster arcus som kommer och går och lindras något efter måltiderna. Kommer ofta under natten. Peter har alltid varit frisk och medicinerar inte med några läkemedel. Han röker ca 10 cigaretter per dag.

Fråga: A1

Ge förslag på tre diagnoser som kan förklara Peters besvär? Motivera för vardera diagnos vad som talar för respektive emot i Peters fall. (3p)

Svarsförslag:

Exempel på svar är peptisk ulcussjukdom, gallsten och funktionell dyspepsi.

Diagnoser som ventrikelcancer, pankreatit och gastroesofageal reflux är mindre troliga men kan vid bra motivering gep.

Läkaren på VC misstänker i första hand att det kan röra sig om peptisk ulcussjukdom, funktionell dyspepsi eller gallstenssjukdom. Hos en 38 årig patient är malignitet mindre sannolikt även om man alltid bör efterfråga så kallade larmsymtom. I samband med mottagningsbesöket kontrollerades blodstatus:

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	92	134-170	g/L
B-Erc-MCV	77	82-98	fL
B-Erc-MCHC	310	320-360	g/L
B-Erc-MCH	25	27-33	pg
B-Leukocyter (LPK)	8,1	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	348	140-350	$\times 10^9/L$

Fråga: A2

Tolka Peters blodprovsvär och ange den troligaste orsaken till blodprovsvärdet i Peters fall. (2p)

Svarsförslag:

Peter har en mikrocytär anemi som troligen orsakas av järnbrist.

Med tanke på Peters symtom i kombination med en mikrocytär anemi, som ger misstanke om gastrointestinal blödning, så beställer man en gastroskopi.

Fråga: A3

Rita upp de organ som man vanligast undersöker vid en gastroskopi, börja vid övre esofagussfinktern, och namnge minst 12 anatomiska strukturer. (3p)

Svarsförslag:

Vid gastroskopi, eller mer korrekt esofago-gastro-duodenoskopi, undersöker man esofagus, ventrikeln, bulbus duodeni samt övre delen av duodenom.

Vid gastroskopin finner man ett stort ulcus i bulbus duodeni.

Fråga: A4

Ange de 2 vanligaste orsakerna till duodenalulcus. (2p)

*Svarsförslag:
NSAID och H.Pylori infektion*

I samband med gastroskopin tar man en biopsi från slemhinnan för att diagnosticera en eventuell infektion med *Helicobacter pylori*.

Fråga: A5

Förklara i detalj på molekylär nivå hur det test som man utför på biopsin kan detektera *Helicobacter pylori*. (3p)

Svarsförslag:

Ureas hos bakterien bryter ner urea i testet så att det bildas NH_3 och CO_2 . NH_3 höjer pH genom att binda H^+ genom jämvikt med NH_4^+ . I testet finns en pH indikator som byter färg när pH stiger.

Fråga: A6

Genom vilka mekanismer orsakar *Helicobacter pylori* lokal vävnadsskada (3p)

Svarsförslag:

6 I svaret ska ingå bakteriens virulensfaktorer såsom spiralform, flagell, adhesionsmolekyler (BabA, OipA, SapA), enzymer såsom urease, phospholipas och catalas, samt genkomplexet PAI (pathogenicity island) som kan innehålla Cag A och Vac A.

Fråga: A7

Förklara i detalj de patofysiologiska mekanismerna som förklarar att Peter fick ett duodenalsår (i kontrast till ett ventrikelsår) (3p)

Svarsförslag:

Vid duodenalsår har man en antrumdominerande gastrit orsakad av H. pylori. Man får en minskad somatostatinproduktion vilket leder till ökning av gastrin som sedermera leder till en hypersekretion av saltsyra. Hypersekretion leder till en pH sänkning i bulbus duodeni vilket ger en gastrisk metaplasi vilket möjliggör kolonisering av H. pylori även i bulben.

Peter får behandling med två antibiotika (metronidazol, amoxicillin alternativt klaritromycin) och en protonpumpshämmare. Eftersom Peter hade järnbrist fick han också behandling med järntabletter. Vid duodenalsår utförs ingen kontrollgastroskopi eftersom risken att såret inte läker på given behandling är minimal och vid duodenalsår föreligger det ingen risk för malignitet, vilket det gör vid ventrikelulcus. Tre månader senare gjorde man en kontroll av blodprover för att säkerställa att Peters anemi var botad. Han berättar att smärtan i magen har förvunnit men att han har lös avföring, särskilt efter intag av mjölk. Man kompletterade med ytterligare blodprover:

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	119	134-170	g/L
B-Erc-MCV	85	82-98	fL
B-Erc-MCHC	328	320-360	g/L
B-Erc-MCH	28	27-33	pg
B-Leukocyter (LPK)	5,8	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	311	140-350	$\times 10^9/L$
P-CRP	<10	<10	mg/L
P-Järn	7	9-34	$\mu\text{mol/L}$
P-Ferritin	22	34-275	$\mu\text{g/L}$
S-Folat	5	>7	nmol/L
S-Kobalamin	135	140-540	pmol/L
S-Metylmalonat	0,22	<0,37	$\mu\text{mol/L}$
P-Homocystein	19	<15	$\mu\text{mol/L}$

Fråga: A8

Vilken/vilka brist/brister har Peter? (1p)

Svarsförslag:

Lätt sänkt ferritin talar starkt för järnbrist. Normalt MCV antyder kombinerad brist vilket i Peters fall bekräftas av sänkt folat. Stegringen av homocystein beror således på folatbrist. Det föreligger ingen funktionell brist på B12 med tanke på att MMA är normalt.

Fråga: A9

Beskriv i detalj de biokemiska förändringarna som förklarar stegringen av homocystein. (2p)

5-Metyl-Tetrahydrofolat ger en methyl-grupp så att reaktionen homocystein till metionin sker (B12 är co-faktor). Vid folatbrist sker inte denna reaktion vilket leder till att homocystein ansamlas.

Fråga: A10

Var i magtarmkanalen kan man misstänka att Peter har en skada med tanke på de brister han har? Motivera! (2p)

Svarsförslag:

Både järn och folat tas upp proximalt i tunntarmen vilket talar för att Peter har en påverkan på denna del av gastrointestinala kanalen. B12 tas upp i ileum så det normala värdet för MMA talar emot sjukdom i ileum.

Fråga: A11

Vilken sjukdom är det nu viktigt att utesluta? (1p)

*Hos en relativt ung man med järn och folatbrist
bör man utesluta celiaki.*

Fråga: A12

Nämn 3 olika celiakispecifika antikroppar och vad dessa är riktade emot. (2p)

Anti-Endomycium immunofluorescensmetod dvs antikroppar riktade emot vävnaden (endomysiet) som omger glatt muskulatur (0,5)

Anti-transglutaminas ELISAMetod dvs antikroppar riktade emot enzymet transglutaminas 2 som finns i tarm (1)

Anti-deamiderad gliadinpeptid ELISAMetod dvs antikroppar riktade emot (av transglutaminas) deamiderad gliadinpeptid som kommer ifrån födan (0,5)

Antikroppsanalyserna har olika sensitivitet och specificitet. I en studie från Östergötland har man funnit att anti-transglutaminas av IgA-klass uppvisade en sensitivitet på 80 % och en specificitet på 98 %. Inom din vårdcentralas upptagningsområde bor 10100 personer och av dessa har 100 celiaki.

Fråga: A13

Givet sensitiviteten och specificiteten och antalet celiakipatienter i Östergötland, vilket är det positivt prediktiva värdet av anti-transglutaminasanalysen? (3p)

Givet sensitiviteten och specificiteten och antalet celiakipatienter i Östergötland, vilket är det positivt prediktiva värdet av anti-transglutaminasanalysen? (3 p)

Svarsförslag:

PPV blir 80/280 dvs c:a 29% (3p)

Målreferens::

Stadium II: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara

diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

Fråga: A14

Peters blod uppvisade en lätt förhöjning av anti-transglutaminas IgA. Vad innebär detta kliniskt? (1p)

Då PPV är 80/280 dvs endast c:a 29 % föranleder det kompletterande utredning (speciellt om enbart lätt förhöjning av antikropps-nivån) med ny gastroskopi och duodenalbiopsi (1p)

Du är placerad på Tannefors vårdcentrala diabetesmottagning där du tjänstgör som AT-läkare. Nästa patient kommer på ett planerat återbesök där du ska utvärdera effekten av en nyinsatt diabetesbehandling.

Christer, 59 år, diagnostiserades för 11 veckor sedan med typ 2 diabetes efter att ha sökt vårdcentralen pga. trötthet och ökad miktionsfrekvens. Provtagning visade fP-glukos 8,9 mmol/L (ref. 4,2–6,0) och B-HbA1c 57 mmol/mol (ref. 27–42). I samband med att diagnosen fastställdes fick han kost- och motionsråd samt farmakologisk behandling med tabl. Metformin. Preparatet har successivt ökats till 500 mg 3 ggr dagligen via diabetessjuksköterskan.

Christer berättar att han arbetar som elektriker och är fysiskt aktiv endast på jobbet. Han har i övrigt en välreglerad tablettbehandlad hypertoni (Losartan 100 mg x1) och behandlas även med Simvastatin 20 mg x 1 mot hyperlipidemi sedan flera år tillbaka. Han genomgick blindtarmsoperation för cirka 20 år sedan. Han slutade motionera regelbundet vid 30 års ålder och har sedan dess varit överviktig. Beträffande ärftlighet är denna okänd då han är adopterad. Han röker inte och dricker ett par glas vin i veckan.

Christer berättar att han inte behöver tömma urinblåsan lika ofta och att han har börjat återhämta sig från tröttheten efter att han blev insatt på Metformin. Han orkar mer på jobbet och har börjat ta långa promenader dagligen.

Status: Allmäntillstånd: Opåverkad. Ingen ikterus. Vikt 94 kg, BMI 31,2 kg/m² Saturation: 98 %. Hjärta: Regelbunden rytm, inga blåsljud, frekvens 92/min. BT 133/85 mmHg. Lungor: Auskulteras med normala andningsljud, andningsfrekvens 17/min. Buk: Svårundersökt pga. adipositas, mjuk och oöm, inga resistenser. Underben: inga ödem, ingen rodnad eller konsistensökning bilateralt. Ytliga lymfkörtlar: Palperas u. a. cervikalt och supraklavikulärt. Inför återbesöket har ett antal laborativvärden (fasteprover) kontrollerats.

Analys	Resultat	Referens
B-Hemoglobin	129 *	134-170 g/L
B-MCV	99	82 – 98. fL
B-LPK	4,3	3,5-8,8 x10 ⁹ /L
B-TPK	124 *	140-350 x10 ⁹ /L
P-Natrium	138	137-145 mmol/L
P-Kalium	4,2	3,5-4,4 mmol/L
P-Kreatinin	78	70-115 µmol/L
P-Bilirubin	36 *	<26 µmol/L
P-Bilirubin, konj	4	<4 µmol/L
P-ALP	1,6	0,6-1,8 µkat/L
P-ALAT	1,1	<1,2 µkat/L
fP-glukos	5,8	4,2-6,0 mmol/L
P-LDL	2,6 mmol/L	Risikfaktorsberoende
B-HbA1c	48 *	27–42 mmol/mol

B1. Vilka är de två mest troliga förklaringarna till Christers förhöjda bilirubin. Motivera. (2p)

Okonjugerad hyperbilirubinemi >80% (89 % i detta fall) talar inte för gallvägssjukdom (dessutom är ALP normalt vilket i princip utesluter gallvägssjukdom). Vid hepatocytär dysfunktion brukar majoriteten av hyperbilirubinemin, i likhet med vid gallvägssjukdom, vara konjugerad. De vanligaste orsakerna till okonjugerad hyperbilirubinemi är Gilberts syndrom (benigt förlopp, återkommande fynd vid bl.a. fasta) eller hemolys (Hb är lågt, MCV stegrad).

För att utesluta hemolys kompletteras provtagningen med P-Haptoglobin, P-LD och B-Retikulocyter, vilka är normala. Mot bakgrund av makrocytär anemi analyseras S-Kobalamin och S-Folat, vilka också är normala.

Vid hyperbilirubinemi kan avfärgad avföring och mörk urin uppträda. Dock förnekar Christer att han haft dessa symtom.

**B2. a) Redogör för hur bilirubin bildas, metaboliseras och utsöndras. Nämn de viktigaste anatomiska strukturerna, enzymerna och transportmekanismerna som är involverade.
(5p)**

b) Förklara i vilka sammanhang avfärgad avföring och mörk urin uppkommer i samband med hyperbilirubinemi och varför Christer inte fått dessa symtom.
(1p)

a) Hem-delen av hemoglobin och andra hembärande molekyler metaboliseras genom hemoxygenas (som främst förekommer i mjältens makrofager och leverns Kupfferceller) till biliverdin och sedermera (genom biliverdinreduktas) till bilirubin. Bilirubin binder därefter 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 uridindifosfatglukoronat glukoronyltransferas1A1 (UGT1A1), varvid i huvudsak bilirubindiglukoronid bildas. Konjugaten transporteras sedan till gallkanalikuli (genom MRP2) för att utsöndras i tarmen via gallblåsan och gallgångarna. Bakterier i kolon dekonjugerar och omvandlar merparten av konjugerat bilirubin till flera molekyler vars samlingsnamn är urobilinogen som sedan oxideras ytterligare till urobilin och stercobilin. Urobilin, stercobilin och deras nedbrytningsprodukter ger avföringen brun färg. Upp till 20 % av urobilinogen tas upp av tarmen och hamnar i portavenen där 90 % återutsöndras i gallan (enterohepatisk cirkulation) och 10 % transporteras via blodet till njurarna där den omvandling sker till urobilin vilket utsöndras i urinen, som därmed får sin karakteristiska gula färg.

b) Vid avstängda gallvägar, t ex koledokushinder kan inget stercobilin bildas i avföringen, som därmed blir vit (avfärgad). Konjugerat bilirubin samlas i blodet och utsöndras i högre koncentrationer i urin vilket leder till mörkare urin. Christer har inte avstängda gallvägar eftersom han har okonjugerad hyperbilirubinemi.

Huvudfynden är okonjugerad hyperbilirubinemi, makrocytär anemi, och trombocytopeni. De vanligaste orsakerna till okonjugerad hyperbilirubinemi är Gilberts syndrom och hemolys. Kompletterande provtagning påvisar inga tecken till hemolys eller brist på kobalamin och/eller folat. Christers hyperbilirubinemi torde inte orsakas av påtaglig obstruktion av gallvägarna, t ex koledokushinder, varför det är föga förvånande att han inte noterat avfärgad avföring eller mörk urin. Även om man primärt inte misstänker att Christers bilirubinstegring är relaterad till lever- eller gallvägssjukdom är det rimligt att ta kompletterande blodprover för att värdera om sådana sjukdomar trots allt kan bidra till fyndet av förhöjt bilirubin. Kompletterande blodprover utfaller enligt nedan.

Analys	Resultat	Referens
B-Hemoglobin	129 *	134-170 g/L
B-MCV	99	82 – 98. fL
B-LPK	4,3	3,5-8,8 x10 ⁹ /L
B-TPK	124 *	140-350 x10 ⁹ /L
P-Natrium	138	137-145 mmol/L
P-Kalium	4,2	3,5-4,4 mmol/L
P-Kreatinin	78	70-115 µmol/L
P-Albumin	35 *	36-45 g/L
P-Bilirubin	36 *	<26 µmol/L
P-Bilirubin, konj	4	<4 µmol/L
P-ALP	1,6	0,6-1,8 µkat/L
P-ASAT	1,7 *	<0,76 µkat/L
P-ALAT	1,3 *	<1,2 µkat/L
P-GT	3,0 *	<2,0 µkat/L
fP-glukos	5,8	4,2-6,0 mmol/L
P-LDL	2,6 mmol/L	Risikfaktorsberoende
B-HbA1c	48 *	27-42 mmol/mol
PK-INR	1,4 *	0.8-1,2

Proverna visar att det trots allt finns en leverpåverkan (även om denna inte orsakar bilirubinstegringen).

B3. Vilka anamnestiska uppgifter vill du komplettera med mot bakgrund av de förhöjda leverproverna? (3p)

Utlandsresor, blodtransfusioner, i v missbruk,
sexuellt riksbeteende, andra
mediciner/hälsokost/naturpreparat

B4. Vilka prover vill du komplettera med för att fastställa orsaken till Christers stegrade leverprover. Motivera varför du tar respektive prov. (4p)

Elfores inklusive alfa-1-antitrypsin, IgG (AIH) , IgA (alkohol) och IgM HBsAg och anti-HCV - för att utesluta hepatit B och C Autoantikroppar:

SMA - förhöjt ffa vid AIH

ANA - förhöjt ffa vid AIH

Ceruloplasmin - utredning av Mb Wilson

S-Järn, TIBC, Ferritin - för att utesluta hemokromatos. Det kan förekomma falskt förhöjda järn och ferritin värden vid kraftig leverpåverkan av andra orsaker.

PEth för att utesluta alkoholöverkonsumtion NAFLD är en uteslutningsdiagnos

B5. Finns det någon anledning till att misstänka en långt framskriden leversjukdom? Motivera. (2p)

Trombocytopeni kan vara tecken till portal hypertension
Förhöjt PK och sänkt albumin kan avspegla nedsatt syntetisk
leverförmåga som vid cirros
P-ASAT > P-ALAT ses ofta vid avancerad leverfibros/cirros

Det finns hållpunkter för avancerad leversjukdom hos Christer i och med att man påvisar trombocytopeni , förhöjt PK, sänkt albumin och P-ASAT > P-ALAT.

B6. Med vilka icke-invasiva undersökningar skulle du kunna utreda om Christer har avancerad leversjukdom? (1p)

Avbildande undersökning av levern (ultraljud eller DT buk). Leverelastografi kan vara ett alternativ.

Ultraljud buk visar ökad leverekogenicitet som vid steatos. Dessutom ses dilaterad v. porta och måttlig splenomegali. Resultatet vid leverelastografi är 18,8 kPa (ref. <8 kPa). Mot bakgrund av dessa resultat bedöms leverbiopsi inte vara befogat att genomföra för att värdera vilket fibrosstadium som föreligger.

B7. Vilket fibrosstadium torde föreligga i Christers fall? Motivera. (1p)

Mot bakgrund av att ultraljud visar tecken till portal hypertension (dilaterad v. porta och splenomegali) och leverelastografi visar högt värde bedömer du att cirros (fibros stadium 4) föreligger. Histologiskt karakteriseras detta tillstånd av regenerationsnoduli som omges av fibrösa stråk.

B8. Hur definieras de olika stadierna av leverfibros histologiskt? (3p)

Fibros stadium 1 definieras som isolerad portal fibros, stadium 2 som periportal fibros och stadium 3 som septal fibros. Stadium 4 (cirros) karakteriseras histologiskt av regenerationsnoduli som omges av fibrösa stråkar.



Kompletterande blodprover för att fastställa orsaken till Christers stegrade levervärden utfaller enligt nedan.

Analys	Resultat	Referens
P-IgG	7,4	6,7-15 g/L
P-IgA	2,4	0,88-4,5 g/L
P-IgM	0,79	0,27-2,1 g/L
B-PEth	<0,05	<0,30 µmol/L
P-Ceruloplasmin	0,16	0,15-0,30 g/L
P-Antitrypsin	1,3	0,86-1,7 g/L
P-Transferrinmättnad	0,34	0,15-0,60
P-Ferritin	260	34-275 µg/L
ANA/AMA/SMA/LKM	Ej påvisade	Ej påvisade
HbsAg	Ej påvisat	Ej påvisat
anti-HCV	Ej påvisade	Ej påvisade

B9. Vilken är den mest troliga orsaken (diagnos) till Christers levercirros? Motivera. (2p)

Ultraljudsundersökning påvisar steatos. Anamnestiskt och laboratoriemässigt finns inga hållpunkter för bakomliggande alkoholöverkonsumtion, viral hepatit eller medicinering som genes till ill steatos. Christer har fetma och diabetes. NAFLD ter sig därför som den mest sannolika diagnosen. Inte heller finns det laboratoriemässigt tecken till andra orsaker till cirros.

B10. Vilka histologiska leverfynd (utöver cirros) torde föreligga hos Christer? (2p)

Histologiska fynd vid NAFLD är övervägande makrovesikulär hepatocellulär fettansamling (> 5 % av hepatocyterna), hepatocellulär svullnad (ballooning), Mallory-kroppar, perivenulär/ perisinusoidal fibros samt lobulär och portal inflammation.

B11. Hur uppstår fettackumuleringen i hepatocyterna och på vilka sätt anser man att leverskadan uppstår? (4p)

NAFLD är ett spektrum av störningar som sträcker sig från enkel hepatisk steatos utan signifikant inflammation/fibros till NASH steatohepatit med varierande grader av inflammation och fibros. Starka epidemiologiska, biokemiska och terapeutiska bevis stöder förutsättningen att den primära patofysiologiska rubbningen hos de flesta patienter med NAFLD är insulinresistens. Insulinresistens leder till ökad lipolys i periferin, ökad triglyceridsyntes, ökat leverupptag av fria fettsyror och ackumulering av levertriglycerider.

Flera fett-härledda hormoner, såsom adiponektin, leptin och resistin, är viktiga regulatorer av leverinsulinskänslighet. På cellulär nivå verkar dessa effekter vara modulerade genom förändrad aktivering av många receptorer, membran glykoproteiner och cytokiner.

Faktorer som bestämmer närvaron och omfattningen av nekroinflammation är ännu inte väl förstådda. Flera möjliga mekanismer har teoretiserats, inklusive värdfaktorer, såsom defekter i mitokondriell struktur och funktion, nedsatt fri syreradikalavlägsnande, ökat leverjärn och hepatotoxiska biprodukter från tarmbakterier. Faktorerna som är involverade i leverfibrogenes är ofullständigt kartlagda. Aktivering av både lobulära stellatceller och leverprogenitorceller har observerats vid NAFLD.

Christer remitteras till sjukhusets levermottagning där han utreds initialt med gastroskopi, som påvisar minimala varixstammar förenliga med portal hypertension. I avsaknad av specifik läkemedelsbehandling för NAFLD får han råd om att gå ner minst 10 % i vikt samt att undvika alkohol. Cirrosen bedöms som kompenserad. Han följs upp med ultraljudsscreening för hepatocellulär cancer halvårsvis och årliga besök hos en leverspecialist i syfte till att förebygga och i tid upptäcka eventuell dekomensation.

Ett år senare mår Christer fortfarande förhållandevis bra och jobbar 75 % men medföljande fru har märkt att han håller sig successivt mer vaken på nätterna, ter sig lite tröttare mentalt och att han har svårt att koncentrera sig på att läsa långa artiklar i tidningen eller utföra mer komplicerade uppgifter som t ex skattedeklaration, något som tidigare varit mycket enkelt för honom. När leverspecialisten pratar med Christer märker hon inte något uppenbart avvikande annat än en mycket lindrig svarslatens. Neurologisk undersökning utfaller utan anmärkning.

B12. Vad misstänker du att Christer har drabbats av? (1p)

Leverencefalopati

B13. Vilka faktorer utanför CNS är involverade vid uppkomsten av leverencefalopati? Nämn de viktigaste involverade substanserna, enzymerna och organ som anses vara viktiga för patogenesen. Du behöver inte involvera CNS i ditt svar. (4p)

Ammoniak produceras i mag-tarmkanalen genom bakteriell nedbrytning av aminosyror, aminer och puriner. Enterocyter omvandlar också glutamin till glutamat och ammoniak genom inverkan av enzymet glutaminas. Under normala förhållanden omvandlas ammoniak till urea i hepatocyterna via ureacykeln. Ammoniak kan också användas för att syntetisera glutamin från glutamat under inverkan av enzymet glutaminsyntetas. Vid nedsatt hepatocellulär massa eller vid förekomst av portosystemiska shuntar sker en ansamling av ammoniak i organismen. Skelettmuskulatur saknar ureacykeln men har glutaminsyntetas, vilket induceras vid cirros. Den muskelatrofi som ofta ses i slutstadiet av cirros bidrar således också till att ackumuleringen av ammoniak ökar. Njurarna uttrycker såväl glutaminas som glutaminsyntetas och kan också påverka halten av cirkulerande ammoniak.

Rådande hypotes är att en synergistisk effekt av ammoniak och andra toxiner ger upphov till många av de CNS-abnormiteter som uppstår vid avancerad levercirros, såsom förändrad blodtransport till hjärnan av neurotransmittor-prekursorer, förändrad metabolism av aminosyra- neurotransmittorer och förändrad cerebral glukosoxidation. Dessa förändringar kan leda till obalans med en ökad aktivering av det inhiberande (GABA, serotonin) neurotransmittersystemet å ena sidan och en försvagning av det excitatoriska (glutamat-, katekolaminer) neurotransmittersystemet å andra sidan, vilket resulterar i en ökad neural inhibering. Sepsis, neuroinflammation och förändringar i tarmfloran verkar vara ytterligare bidragande faktorer till utvecklingen av leverencefalopati.

B14. Hur behandlas leverencefalopati? Nämn två preparat som hör till två olika läkemedelsgrupper och förklara hur de verkar. (3p)

Laktulos är basen i behandlingen av leverencefalopati. Laktulos verkar hämma intestinal ammoniakproduktion genom ett antal mekanismer. Omvandlingen av laktulos till mjölksyra och ättiksyra resulterar i att pH i tarmen reduceras. Detta gynnar

+

omvandling av ammoniak (NH_3) till ammonium (NH_4). Ammoniumjonerna absorberas i mindre grad än ammoniak från tarmen till blodet varvid CNS exponeras i mindre grad.

Reducerat pH i tarmen inhiberar ammoniakbildande koliforma bakterier, vilket leder till ökade halter av laktobaciller, som inte bildar ammoniak. Laktulos fungerar också som ett laxermedel (osmotisk diarré), vilket leder till minskat antal bakterier i kolon. Oralt rifaximin är en effektiv tilläggsbehandling till laktulos för att minska risken för nytt overt skov av leverencefalopati.

Substansen som är ett icke-absorberbart antibiotikum, minskar antalet bakterier i tarmen och därmed bildning av ammoniak från tarmbakterier

Du jobbar som läkare på magtarmmedicinska kliniken i Linköping när en sjuksköterska ber dig att ringa till en patient som inte mår så bra. Du får veta att Erik, en 19 årig universitetsstudent i Lund har haft problem med diarré de senaste 6 veckorna. Han har flyttat hemifrån för 3 månader sedan. Han har berättat för sjuksköterskan att han går på toaletten upp till 8 gånger per dag. Sjuksköterskan har läst igenom tidigare anteckningar från magtarmkliniken vilka visar att han har celiaki men inte haft problem med tarmen efter att han började med glutenfri kost för 8 år sedan. Erik har ingen annan känd sjukdom och står inte på något läkemedel. Hon vill boka tid åt honom när han kommer tillbaka till Linköping om 2 veckor.

B1. Ange tre troliga differentialdiagnoser/orsaker till Eriks symtom. (1,5poäng)

Inflammatorisk tarmsjukdom, håller inte glutenfri kost, infektiös gastroenterit.

Saknas tydligt mål som kopplar till IBD-diagnostik. Kursmål? Utifrån mekanismer förklara symptom, undersökningsfynd och förlopp vid vanligt förekommande eller principiellt viktiga sjukdomstillstånd i immunsystemet, huden, matsmältningsorganen, metabolismen, endokrina system och reproduktionsorganen

(om man kan hävda att för att föreslå diagnos så måste man kunna förklara mekanismer bakom Eriks symptom

Du planerar in en telefontid med Erik. Inför telefontiden beställer du prover för att underlätta din bedömning.

B2. Vilka prover beställer du med tanke på Eriks symtom och sjukhistoria? Motivera! (2 poäng)

Feces kalprotektin, transglutaminas antikroppar, F-odlingar, blod status, CRP, TSH. Glutenproteinet i vete innehåller glykoproteinet gliadin (prolamin). En del av glykoproteinet gliadin är en 33-mer-peptid. 33-mer peptiden bryts inte ner i tarmen utan passerar in i slemhinnan och deamideras där av transglutaminas vilket innebär att aminosyran glutamin omvandlas till glutaminsyra och därmed blir gliadinpeptiden mer negativt laddad, vilket gör den lättare för APC att presentera. Peptiden presenteras av APC med HLA DQ2/DQ8 för CD4+ T- lymfocyter som aktiveras och frisätter IFN-gamma och aktiverar cytotoxiska T-lymfocyter (CD8). Även aktivering av NK-celler och produktion av IL-15 tros bidra till förstörelse av tarmepitelet.

Kursmål: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symptom och sjukdomar i immunsystemet, huden, matsmältningsorganen, metabolismen, endokrina system och reproduktionsorganen

13 Gastrointestinala infektioner

När du pratar med sjuköterskan tänker du att Erik kan ha misskött sin diet efter att han har flyttat hemifrån. Vid telefonsamtalet planerar du att fråga Erik om han håller strikt glutenfri diet. Du vill också fråga honom för säkerhets skull om han har varit utomlands eller fått antibiotikabehandling som kan ha orsakat clostridium difficileinfektion.

När du pratar med Erik så berättar han att han är mycket noggrann med att inte äta gluten. Han har inte varit utomlands och har inte fått antibiotika.

Du har fått svar på proverna som ser ut så här:

	Resultat	Referensintervall
Hb	125	117-153 g/L
LPK	5	3,5- 8,8 x 10 ⁹ /L
CRP	<5	<5 mg/L
TSH	3	0,3-4,2 mIE/L
Feces odling	negativt	negativt
Transglutaminas-ak (IgA)	0	<7 U/ml

Feceskalprotektin analyseras i Stockholm och svaret kommer om 2 veckor.

B3. Beskriv de patofysiologiska mekanismerna för uppkomsten av inflammation i tunntarmen vid celiaki. (4 poäng)

Glutenproteinet i vete innehåller glykoproteinet gliadin (prolamin). En del av glykoproteinet gliadin är en 33-mer-peptid. 33-mer peptiden bryts inte ner i tarmen utan passerar in i slemhinnan och deamideras där av transglutaminas vilket innebär att aminosyran glutamin omvandlas till glutaminsyra och därmed blir gliadinpeptiden mer negativt laddad, vilket gör den lättare för APC att presentera. Peptiden presenteras av APC med HLA DQ2/DQ8 för CD4+ T-lymfocyter som aktiveras och frisätter IFN-gamma och aktiverar cytotoxiska T-lymfocyter (CD8). Även aktivering av NK-celler och produktion av IL-15 tros bidra till förstörelse av tarmepitelet.

Mål 55 Mekanismer för och betydelse av bruten immunologisk tolerans. Mål 28
Malabsorption inklusive födoämnesintolerans

B4. Förklara hur patienter med celiaki kan utveckla antikroppar mot det kroppsegna transglutaminas-2? (3 poäng)

Gliadin molekylen kopplas till transglutaminas och det är denna nya kombination som tas upp av B-cellen via BCR, och presenteras till cd4+ celler (GLIADINSPECIFIKA) som då ger stöd till B-cellen att producerar AK.

När Du träffar Erik på mottagningen så beskriver han att han senaste månaden sett blod i avföringen. Du har fått svar på Feceskalprotektin som är 200 mg/kg (normalt <50). Med denna information vill du göra en undersökning där man kan se slemhinnan i tarmen.

B5a. Vilken undersökning bör nu utföras? (1 poäng)

B5b. Förklara så att Erik skulle kunna förstå hur denna undersökning går till. (1 poäng)

a) Endoskopi som kan vara sigmoideoskopi, koloskopi eller rektoskopi.

b) Man placerar ett långt rör i ändtarmen som har en kamera på och då kan man bedöma slemhinnan i realtid och ta bilder, video eller ta vävnadsprover.

På mag-tarmmottagningen finns möjlighet att utföra en akut sigmoideoskopi vilket ger betydligt mer information än rektoskopi som var standardundersökningen för några år sedan. Om man vill få en fullständig undersökning behöver man utföra en ileokoloskopi, men denna undersökning kräver förberedelse i form av laxering.



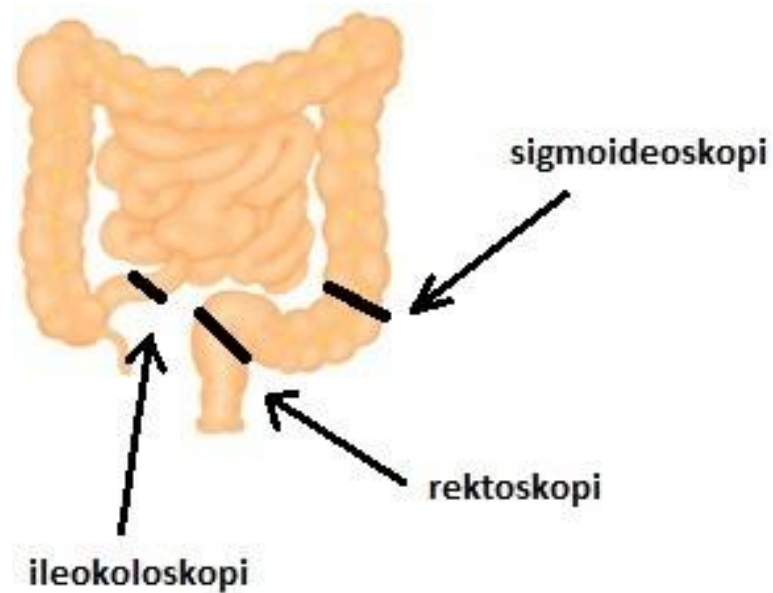
B6a. Rita på bilden upp till vilken nivå man kan bedöma slemhinnan vid (1,5 poäng)

rektoskopi?

sigmoideoskopi?

Ileokoloskopi?

B6b. Markera och namnge tio strukturer/områden på bilden. (2 poäng)



Colon ascendens, colon descendens, transversum, cecum, höger flexur, vänster flexur, sigmoideum, rektum, terminala ileum, appendix.

Vid sigmoideoskopin finner man att slemhinnan är kraftigt rodnad med utsuddad kärlteckning. När man kommer åt slemhinnan med endoskopet börjar det blöda. Inflammationen börjar i rektum och fortsätter så långt som du kan se. Någon övre gräns för inflammationen ses inte trots att du vid undersökningen kommer en bit in i transversum vilket är ovanligt långt för att vara en sigmoideoskopi. Det finns inga sår vid undersökningen.

Vävnadsprover är tagna men svar kommer först om ca 6 veckor.

Undersökningsresultatet och tidigare provsvar talar starkt för att Erik har drabbats av en inflammatorisk tarmsjukdom. De två mest tänkbara diagnoserna är ulcerös colit eller crohns sjukdom.

B7a. Förklara de viktigaste skillnaderna mellan ulcerös colit och crohns sjukdom. (3 poäng)

B7b. Vilken av dessa två sjukdomar är mest trolig i Eriks fall. Motivera! (1 poäng)

a) Vid ulcerös kolit föreligger en kontinuerlig inflammation med början i rektum och varierande proximal utbredning i kolon. Inflammationen är begränsad till slemhinnan utom vid svår terapieresistent attack av sjukdomen, då inflammationen kan progrediera och engagera djupare lager.

Vid Crohns sjukdom kan hela mag-tarmkanalen, från munhåla till anus, vara drabbad. Ofta föreligger diskontinuerlig utbredning där det finns områden med frisk slemhinna, s k "skip lesions", mellan inflammerade segment. Vid Crohn är inflammationen ej begränsad till slemhinnan utan engagerar djupare lager i tarmväggen.

b) Ulcerös kolit då han har kontinuerligt inflammation utan skip lesions samt inga sår.

B8. Vad letar du efter vid magnetkameraundersökningen av tunntarmen för att komma diagnosen närmare och kunna differentiera UC och Crohns? (2 poäng)

Svullen/förtjockad slemhinna som tecken på aktiv inflammation, stenoser, dilatation, fistlar som kan tyda på Crohns sjukdom.

B9. Redogör för olika faktorer och deras eventuella samspel som kan förklara uppkomst av IBD (3p)

1. Genetisk predisposition. Crohns-patienter uppvisar t.ex. polymorfier i gener som kodar för mukusproteiner (t.ex. MUC-gener) proteiner som reglerar epitelcellagrets genomsläpplighet (t.ex. DLG5, MAGI2) proteiner som reglerar defensiner och cytokinproduktion, t.ex. NOD
2. Immun-defekter. IBD-patienter har lägre nivåer av Treg i cirkulation och en ansamling av Treg i mukosan. Något generellt fel på Treg från IBD-patienter har inte kunnat påvisas (in vitro-studier)
3. Miljö faktorer. T.ex. att man behöver bakterie för att få inflammation som IBD enligt djurmodeller. Även koppling till rökning och försämring i Crohns och skydd vid UC.

Nästa steg är att ge behandling till Erik. Du ger honom 5-ASA tabletter som frisätts i tjocktarmen som är första val vid ulcerös kolit och inom 1 månad är han i remission.

Han kommer tillbaka på mottagningen om 1 år. Han är välmående och tar sina tabletter regelbundet. Du har även tagit årliga kontrollprover som ser ut som här.

	Resultat	Referensintervall
Hb	125	117-153g/L
LPK	5	3,5- 8,8x 10*9/L
CRP	<5	<5 mg/L
Albumin	40	36-48 g/L
Bilirubin	7	<26 µmol/L
PK	1	0,8-1,2
ALP	2,5*	0,6-1,8 µkat/L
ASAT	0,50	<0,61 µkat/L
ALAT	0,60	<0,76 µkat/L
GT	1,2*	<0,8 µkat/L
Feces kalprotektin	0	<70

B10. Nämn 4 orsaker till ALP och/eller GT stegring utan förhöjda transaminasvärden generellt? (2 poäng)

: Gallstas – gallsten • Levertumör • Primär biliär cholangit • Primär skleroserande cholangit • Alkohol • Läkemedelspåverkan • skelettmetastaser

B11. Vilken är den mest sannolika diagnosen i Eriks situation?
Motivera ditt svar. (1 poäng)

Med tanke på att Erik har ulcerös colit i botten så beror GT och ALP stegring sannolikt på PSC.

I detta fall med tanke på att Erik har ulcerös colit i botten kan denna GT och ALP stegring bero på PSC (primär skleroserande kolangit). För att vara säkert har du även tagit kompletterande leverprover som gav följande svar:

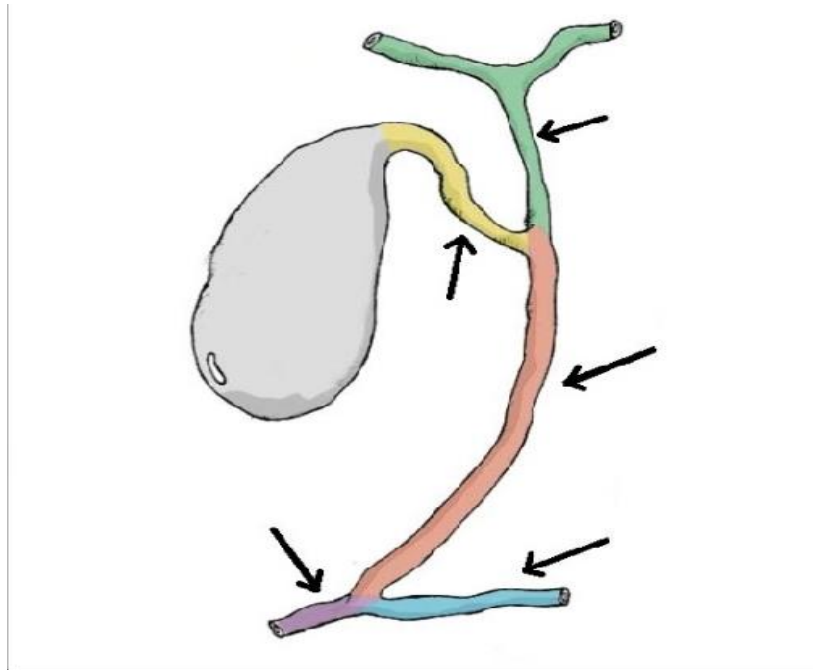
	Svar	Referensintervall
Antimitokondriella antikroppar (AMA)	negativ	negativ
IgM	1,8	0,27- 2,1 g/L
Fosfatidyletanol (PETH)	<0,05	0,3 µmol/L

B12. Förklara dessa provsvar. Vilka sjukdomar är sannolikt uteslutna?
(2 poäng)

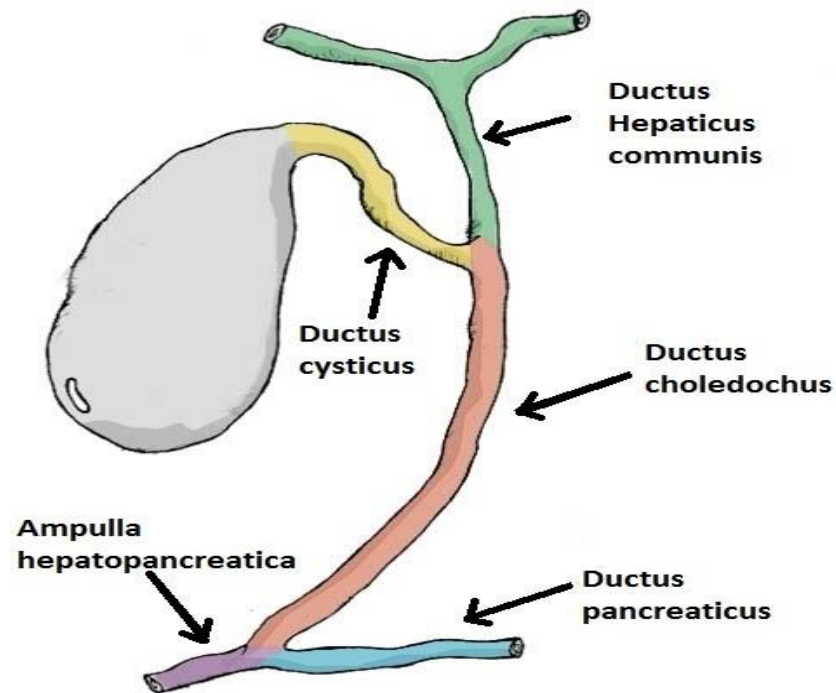
Antimitokondriella och normal IgM talar emot PBC. Normal PETH talar emot kronisk alkohol överkonsumtion.

Då alla blodprover har utfallit negativt skickar du remiss för MRCP (magnetisk resonance cholangiopancreatography) för att eventuellt påvisa primär skleroserande cholangit (PSC). Inför undersökningen funderar du på vad som verkligen karakteriserar PSC.

B13. Komplettera bilden genom att skriva benämningarna på de strukturer pilarna pekar på och beskriv i generella termer vilka förändringar av gallgångarna du förväntar dig om diagnosen är PSC. (2,5 poäng)



Se bild på nästa sida med Angivande av gallgångarnas latinska namn +
fibrotisk förstörelse av gallgångsvävnad, strikturer.



MRCP visar PSC-typiska förändringar med multipla fokala förträngningar och kaliberväxlingar i de intra- och extrahepatiska gallgångarna. Erik får diagnosen PSC och kommer att genomgå koloskopi samt MRCP-(magnetisk resonance cholangiopancreatography) undersökning varje år. Detta för att upptäcka malignitet i tarmen eller gallgångar i ett tidigt stadium. Det finns inga läkemedel än så länge som kan behandla PSC. Du träffar honom varje år de kommande 4 åren. Han har inte haft något problem på koloskopi eller på MRCP.

Han har själv läst på nätet om olika faktorer som kan orsaka PSC diagnosen men vill också höra från dig om vilka mekanismer som finns bakom uppkomsten av sjukdomen.

B14. Redogör för minst 3 faktorer som samspelar för uppkomsten av PSC förklara hur de ger upphov till inflammation och ärrbildning i gallvägarna. (3 poäng)

Genetiska faktorer (10ggr ökad risk hos förstagrads släktingar, association till HLAB8D3, association till gener involverade i gallhomeostas)

Toxisk galla (förändrad sammansättning av gallan, nedsatt gallflöde, ökat tryck i gallvägarna)

Medfött immunförsvar och permeabel tarm (aktivering av immunceller i levern pga. exogen faktor som når den portala cirkulationen via den inflammerade tarm)

Homing av lymfocyter (T lymfocyter som aktiveras i den inflammerade tarmen når levern och orsaker inflammation, MAdCAM-1)

Vid uppföljande besök några år senare har finns i hans prover en mycket högre stegring av ALP, GT och bilirubin. På MRCP ser man progress på stenosis på huvudgallgången.

Han beskriver också att han har fått klåda samt att hans hud har blivit mer gul. Du tänker att klådan beror på ökad mängd gallsalter i kroppen och du ger honom ett gallsaltsbindande läkemedel (questran). Gul hud kallas för ikterus och beror på en ökning av mängden cirkulerande bilirubin vilket ger en gulfärgning av kroppens vävnader.

B15. Hur förväntar du dig att förhållandet mellan konjugerat och okonjugerat bilirubin är i Eriks fall? Motivera genom att beskriva hur bilirubin konjugeras. (2 poäng)

Hur förväntar du dig att förhållandet mellan konjugerat och okonjugerat bilirubin är i Eriks fall? Motivera genom att beskriva hur bilirubin konjugeras. 2 poäng

Bilirubin kommer från nedbrytningen av hemgruppen, huvudsakligen från hemoglobin. Åldriga erythrocyter tas upp av retikuloendoteliala celler (huvudsakligen i mjälte). Tetrapyrrolringen "öppnas" av det mikrosomala enzymet hemoxygenas. Produkterna blir järn (som återanvänds), gröna pigment (biliverdin) och kolmonoxid. Biliverdin reduceras till bilirubin av biliverdinreduktas. Bilirubin (okonjugerat) är vattenolösligt och transporteras till levern bundet till albumin.

I levern binds bilirubin till specifika proteiner och genomgår sedan konjugering med glukuronsyra under inverkan av det mikrosomala enzymet UDP-glukuronyl-transferas. Produkten är huvudsakligen bilirubindiglukuronid (konjugerat bilirubin) men även bilirubinmonoglukuronid och andra konjugat som utsöndras till gallkanaler för att så småningom hamna i tunntarmen via gallgångarna.

Du jobbar på akuten som underläkare och ska snart träffa Anna, 32 år. Hon kommer på remiss från vårdcentralen med texten.

Bäste kollega!

32 årig frisk och medicinfri kvinna som söker för blodtillblandad diarré och buksmärta. Kapillärt CRP är 46 och Hb är 98.

Tacksam för bedömning!

B1a. Ange tre sannolika differentialdiagnoser. Motivera! (2 p)

B1b. Ange fyra olika anamnestiska frågor som du är särskilt intresserad av för att komma fram till orsaken bakom Annas symtom. Motivera! (2 p)

B1a. Ange tre sannolika differentialdiagnoser. Motivera! (2 p)

Svarsförslag: Differentialdiagnoser: IBD, infektion malignitet. Även med tydlig motivering: ischemisk kolit, divertikulos/divertikulit. Ibs+hemorroid/fissur.

B1b. Ange fyra olika anamnestiska frågor som du är särskilt intresserad av för att komma fram till orsaken bakom Annas symtom. Motivera! (2 p)

Svarsförslag: Anamnes: Avseende diarré: tidigare sjukdomar, epidemiologi, tidigare operation/strålning, alkohol/rökning, läkemedel, aggraverande faktorer. Avseende buksmärta i närvaro av diarré: avföringsfrekvens- och konsistens, korrelation med buksmärta, blod i avföringen, smärtanamnes (debutmönster, lokalisation, förlopp, karaktär). Andra GI-symptom så som kräkning/illamående.

Anna berättar att hon alltid haft varierande avföringskonsistens och –frekvens. Senaste 2 månaderna tycker hon dock att det blivit värre med tilltagande frekvens och lösare konsistens. Hon har även behövt gå upp nattetid med akut behov av att gå på toa. Senaste tiden har hon haft mellan 10-13 lösa avföringar om dagen, aldrig vattentunna. Sista 4 dagarna har hon även noterat blod i avföringen. För fyra månader sedan slutade hon röka. Hon har ej varit utomlands och ingen i hennes närhet har diarré. Hon har inte kräkts. Hon tar inga läkemedel, speciellt inte Ipren (NSAID) eller liknande. Hon har inte besvärats av buksmärta tidigare men har senaste veckan fått en tilltagande molande, ibland krampaktig, buksmärta. Ingen smärtvandring. Anna har inga besvär med besvärande munblåsor (afte) eller ledbesvär. Ingen i omgivningen har varit sjuk. Hon har ej varit utomlands.

B2. Vilken diagnos ter sig nu mest sannolik? Motivera! (2 p)

Svarsförslag: Inflammatorisk tarmsjukdom (långsam debut med eskalering av symptom, ingen kräkning, ingen epidemiologi, debut i samband med rökstopp). I första hand ulcerös colit som oftare än Crohns sjukdom ger hög tarmtömningsfrekvens, samt koppling till rökstopp.

B3. Ange två patogener som skulle kunna vara differentialdiagnoser i Lindas fall. Motivera! (2p)

Svarsförslag: *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pestis*. Med korrekt motivation även *Shigella*, *Salmonella*, EHEC och *Amoeba*.

STATUS:

Allmäntillstånd: Gott och opåverkad. Ingen nedsatt hudturgor. Ingen perifer svullnad. Temp: 38,1.

Lymfkörtlar: Palperas submandibulärt, cervikalt, klavikulärt, inguinalt utan amärkning. Hjärta: Regelbunden rytm, inga bi- eller blåsljud. Takykard, 106 slag/min. Blodtryck: 128/76 mmHg. Lungor: Vesikulära andningsljud. 16/min. Saturation 100%.

Buk: Aktiva men normala tarmljud. Normal perkussionston. Palpationsöm vänster övre och nedre kvadrant.

Du diskuterar patienten med en magtarmläkare som rekommenderar inläggning på deras avdelning med akut behandling av svårt skov i inflammatorisk tarmsjukdom.

B4. Vilken farmakologisk behandling är aktuell i det akuta skedet av inflammatorisk tarmsjukdom? (1p)

Svarsförslag: Kortison.

Anna läggs in på magtarmmedicinska avdelningen och erhåller farmakologisk behandling i form av intravenöst Betapred® (Betametason) 4mg, morgon och kväll.

På avdelningen togs vid ankomst utvidgade blodprover där svar nu föreligger:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	95*	117-153	g/L
B-MCV	79*	82-98	fL
B-Retikulocyter	86	36-112	$\times 10^9/L$
S-Järn	7*	9-34	$\mu\text{mol/L}$
S-Transferrin	1,1*	1,9-3,3	g/L
S-Transferrinmättnad	0,07*	0,10-0,50	
S-Ferritin	121	13-130	$\mu\text{g/L}$
S-CRP	52*	<10	mg/L
B-SR	36*	<21	mm/h

Du noterar att Anna har en mikrocytär anemi.

B5. Tolka Annas blodprover och förklara vad som orsakar hennes låga hemoglobinvärde. (2p)

Svarsförslag: Anna lider av en bild som vid järnbristanemi (lågt Hb, MCV, järn, transferrinmättnad samt normala retikulocyter). Om denna beror på ökade förluster (GI-blödning vid IBD) eller pga inflammation (sekundäranemi/anemia of chronic disease) framgår inte i provsvaren. Som ett grovt mått noteras dock att ferritin är under 150-200, vilken ofta indicerar att det föreligger en sann järnbrist i närvaro av en sekundäranemi.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	95*	117-153	g/L
B-MCV	79*	82-98	fL
B-Retikulocyter	86	36-112	x10 ⁹ /L
S-Järn	7*	9-34	µmol/L
S-Transferrin	1,1*	1,9-3,3	g/L
S-Transferrinmättnad	0,07*	0,10-0,50	
S-Ferritin	121	13-130	µg/L
S-CRP	52*	<10	mg/L
B-SR	36*	<21	mm/h

B6. Vilket blodprov, utöver ovan tagna, kan man komplettera med för att utröna om järnbristanemi föreligger vid samtidig inflammation? (1p)

Svarsförslag: Lösligt transferrinreceptor I serum (S-TfR). Dock ökar även denna vid reikulocytökning (exv hemolys) och därmed är S-hepcidin ett mer precist blodprov. Dock används ej hepcidin i klinisk rutin idag, fastän den börjar bli mer vanlig.

Du kompletterar således med ett S-TfR som är 2,7 mg/L (ref 1,9-4,4 mg/L) och således normalt. Du bedömer att Anna har en anemi orsakad av järnbrist, troligen pga kroniska blodförluster sekundärt till inflammatorisk tarmsjukdom.

Anna mår bättre redan efter ett dygns behandling med Betapred 4mg intravenöst. Hon planeras för en snar undersökning för att utröna om hon lider av ulcerös colit eller Crohns sjukdom.

B7.a Vilken undersökning är aktuell att göra nu? (1p)

B7.b Förklara hur undersökningen går till och vilken/vilka del/delar av tarmen som är möjlig/möjliga att undersöka. (2 p)

B7.a Vilken undersökning är aktuell att göra nu? (1p)

Svarsförslag: (Ileo)Koloskopi

B7.b Förklara hur undersökningen går till och vilken/vilka del/delar av tarmen som är möjlig/möjliga att undersöka. (2 p)

Svarsförslag: Vid en coloskopi använder man ett endoskop som är ett slangformat instrument som är böjligt med en kamera i ena änden. Man för in instrumentet genom analen upp genom rektum och colon, oftast kan man även undersöka den distala delen av ileum.

B8. Vilka makro- och mikroskopiska skillnader föreligger mellan ulcerös colit och Crohns sjukdom? (5 p)

B8. Vilka makro- och mikroskopiska skillnader föreligger mellan ulcerös colit och Crohns sjukdom? (5 p) Svartsförslag: Vid ulcerös colit (UC) ser man en diffus, kontinuerlig och homogen mukosal inflammation som börjar i rektum och sträcker sig proximalt. Inflammation kan begränsa sig till enbart rektum (proktit) eller involvera större delen av tjocktarmen, men drabbar inte andra delar av mag-tarmkanalen (annat än i sällsynta fall av "backwash ileitis"). Endoskopiskt noteras ofta en erytematös, ödematös och lättblödande slemhinna med avsaknad av kärltäckning och närvaro av ulcerationer.

Vid Crohns sjukdom (CD) ses en inhomogen, segmentell sjukdom där alla delar av den gastrointestinala kanalen kan drabbas, dock oftast tjocktarm och distal tunntarm. Endoskopiskt noteras inflammerad eller normal slemhinna med aftösa eller linjära sår samt "skip lesions". Crohns sjukdom kan även leda till stenoser, fistelbildning och perianal sjukdom.

Vid UC är inflammationen begränsad till mukosan med superficiell ulceration samt närvaro av körteldestruktion och kryptabcesser medan inflammationen vid CD är transmural med närvaro av icke-kaseösa granulom och djupa ulcerationer.

Radiologiskt kännetecknas bl a. UC av pseudopolyper och ytliga ulcerationer medan CD snarare kännetecknas av rektal ursparning, kullerstensmönster (samt som tidigare nämnt; "skip lesions", strikturer/stenoser, fistlar, perianal sjukdom).

Anna skrevs ut med Prednisolon® (glukokortikoid) 40 mg i nedtrappning över 8 veckor, Mesalazin (5-aminosalicylsyra) 4g, samt Mesalazin rektalskum. Anna bokades in för ett uppföljande besök till dig på magtarmmedicinska mottagningen om 6 veckor.

Du träffar Anna efter 6 veckor. Hon har nu trappat ner till 10 mg Prednisolon dagligen. Hon berättar att hon mått bra sedan utskrivningen, med en fast avföring varje eller varannan dag. Hon har inte haft några biverkningar av behandlingen med Prednisolon. Dock noterade hon att hon åter blev lösare i magen när hon trappade ner till 15 mg Prednisolon per dag. Hon hade då ca 3-4 lösa avföringar per dag. Senaste dagarna, efter att hon trappat ner till 10 mg Prednisolon per dag, har avföringsfrekvensen ökat till 8 lösa avföringar per dag och hon har noterat blod i avföringen. Hon har ingen svår buksmärta men det molar “ner till vänster”.

Du utför en sigmoidoskopi och noterar, som befarat, att inflammation åter kommit tillbaka. Du ordinerar ökad mängd Prednisolon och bedömer att Anna är steroidberoende samt funderar över nästa steg.

B9. Ange minst tre olika läkemedel med skilda verkningsmekanismer som kan erbjudas Anna som ytterligare behandling för att hon ska kunna bli av med sitt kortison. (2p)

Svarsförslag: Immunomodulerande behandling (tablett azatioprin eller 6-merkaptopurin), biologiska läkemedel eller en JAK-hämmare som finns i tablettform.

B10. Vilka olika biologiska läkemedel finns att tillgå för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom, och hur verkar de? (3p)

B10. Vilka olika biologiska läkemedel finns att tillgå för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom, och hur verkar de? (3p)

Svarsförslag: Infliximab (Remicade, Remsima, Inflectra) är en chimär, monoklonal, human-musantikropp som binder med hög affinitet till både löslig och transmembranösa former av TNF- α . Golimumab (Simponi)/Adalimumab (Humira) är en humaniserad, monoklonal antikropp som binder specifikt till TNF-alpha och neutraliserar dess biologiska funktion genom att blockerar dess interaktion med TNF- α -receptorer p55 och p75 på cellmembranen.

Vedolizumab (Entyvio) är en humaniserad monoklonal antikropp som anses tarmspecifik då den binder till $\alpha 4\beta 7$ -integrinet då inbindningen till tarmslemhinnans MAdCAM-1 hämmas och utvandringen av lymfocyter från blodbanan till tarmslemhinnan motverkas.

Ustekinumab (Stelara) är en helt human monoklonal antikropp som binder till de humana cytokinerna interleukin (IL)-12 och IL-23.

Anna undrar hur ulcerös colit uppstår och varför just hon drabbats av denna sjukdom. Du förklarar att orsakerna bakom de inflammatoriska tarmsjukdomarna ulcerös colit och Crohn's sjukdom inte är kända, men att det finns belägg från såväl studier på patienter som djurstudier som tyder på att dessa sjukdomar uppkommer genom defekter i regleringen av immunförsvaret mot kommensala mikrober (normalfloran) i tarmen hos genetiskt känsliga personer.

B11. Ge exempel på två immunologiska defekter som idag tros kunna ligga bakom utvecklandet av inflammatorisk tarmsjukdom och beskriv mekanismerna på cellulär och molekylär nivå! (5 p)

Svarsförslag: Exempel: Defekter i medfödd immunitet mot kommensaler, defekt uttryck av defensiner leder till ökad invasion av kommensala bakterier genom intestinalt epitel eller inadekvat negativ reglering av medfött immunsvaret mot kommensala mikrober leder till inflammation.

Defekt Treg-funktion, avsaknad av T-reg leder till IBD i musmodeller, hos människa orsakar FOXP3-mutationer IPEX som inkluderar svår tarminflammation

Abnormala Th17 och Th1-svar, t ex aktiv Th17-respons i påverkade delar av tarmen

Du arbetar som underläkare på en vårdcentral. Nästa patient, Magnus Larsson, är en 55-årig man som är inbokad som "trötthet och buksmärta". Du ser i journalen att han två veckor tidigare har varit på bedömning av din kollega på grund av akut insättande värk i ländryggen. Han hade fått recept utfärdat på paracetamol 500 mg två tablett, fyra gånger dagligen samt diklofenak 50 mg, en tablett tre gånger dagligen och uppmanats att kontakta fysioterapeut. Enligt journalen så är han tidigare väsentligen frisk.

B1. Nämn två tänkbara differentialdiagnoser utifrån den begränsade information som du hittills har fått. Motivera! (2 p)

Svarsförslag: Ålder, symptom (trötthet och buksmärta), kön samt nyligen insatt på NSAID är gör att diagnosen ulcusblödning bör uteslutas. Andra tänkbara differentialdiagnoser kopplat till nyligen insatt NSAID tillsammans med buksmärta och trötthet är IBD (där skov kan initieras av NSAID).

Differentialdiagnoser som ej inkluderar NSAID men som tar ålder och symptom i beaktning är exv funktionell dyspepsi, IBS, gallsten, kolecystit, kolangit och appendicit.

Målreferens: B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

När du träffar Magnus så bekräftar han att han är frisk sedan tidigare. Han använder av och till Samarin® (natriumvätekarbonat) eftersom han ibland får halsbränna när han går och lägger sig, särskilt om han ätit strax före. Utöver Samarin® så använder han inga andra läkemedel än de som han fick vid förra besöket, som han tar varje dag. Det ryggskott som han drabbades av för två veckor sedan är mycket bättre. Magnus berättar att han två dagar efter föregående besök fick ont i magen. Han har en sugande värk högt upp i buken. Det blir bättre efter att han har ätit. Samarin® lindrar lite för stunden, men smärtan återkommer snart. Senaste två dagarna har han varit tröttare än vanligt och han känner sig andfådd då han går i trappor. Du misstänker att Magnus har utvecklat ett magsår.

B2. Vad är den troligaste orsaken till att Magnus kan ha drabbats av magsår? (1 poäng)

Svarsförslag: NSAID (troligen på basen av underliggande H. pyloriinfektion)

B3. Vilka blodprover vill du nu kontrollera?
Motivera! (2 poäng)

Blodstatus. I det akuta skedet är det av vikt att utesluta aktiv blödning.

Eftersom det finns klinisk misstanke om magsår med tanke på medicinering med NSAID och symtom i form av buksmärta och trötthet så kontrollerar du ett blodstatus.

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	68	134-170	g/L
B-Erc-MCV	82	82-98	fL
B-Erc-MCHC	322	320-360	g/L
B-Erc-MCH	27	27-33	pg
B-Leukocyter (LPK)	5,8	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	311	140-350	$\times 10^9/L$

B4. Hur tolkar du Magnus blodstatus? Motivera! (2 poäng)

Svarsförslag: Normocytär anemi (normalt MCV och lågt Hb). Utifrån anamnes och blodbild, mest sannolikt snabbt påkommen och blödningen troligen sivande i karaktär. Ändock är blodförlusten för stor för att kompenseras. Utifrån blodbilden går det ej att utesluta att Magnus nyligen haft en större blödning och behöver därmed remitteras för akut omhändertagande.

Målreferens: B13 Gastrointestinala infektioner

B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

B22 Mekanismer för uppkomst av inflammatorisk tarmsjukdom

På sjukhuset blir Magnus inlagd och man ger blod och protonpumpshämmare intravenöst. Därefter gör man en akut gastroskopi som visar:



B5. Vad ser man på bilden? (2p)

Svarsförslag: Duodenala ulcerationer

Målreferens: A2 Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom

Under gastroskopin noteras ett flertal ulcerationer proximalt i duodenum. Såren bedöms samtliga som Forrest grad III och således behövs ingen endoskopisk åtgärd. Under gastroskopin tas även vävnadsprov som används i ett CLO-test (snabbureastest). CLO-testet skiftar färg från gult till rött, vilket innebär att det finns närvaro av en ureasproducerande bakterie i vävnadsprovet.

B6a. Vilken bakterie har identifierats hos Magnus? (1 poäng)

Svarsförslag: H.pylori

B6b. Förklara i detalj hur ureas är viktigt för bakterien. (2 poäng)

Svarsförslag: Urea omvandlas till ammonium och koldioxid genom enzymet ureas vilket skapar ett neutralt pH i bakteriens omgivning. Utan ureas kan ej H. pylori kolonisera magsäcken pga den sura miljön.

Målreferens: B13 Gastrointestinala infektioner
B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

B7. Vilken läkemedelsgrupp (baserad på mekanismer) tillhör respektive läkemedel (Samarin, Omeprazol och Ranitidin)? (1,5p)

Svarsförslag: Ranitidin är en h₂-receptor antagonist. Omeprazol är en protonpumpshämmare. Samarin är en antacid.

Målreferens: B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

B8. Förklara i detalj, på cellulär så väl som molekylär nivå, hur respektive läkemedel leder till stigande pH i ventrikeln. (4 poäng)

Svarsförslag: Ranitidin utövar sin effekt genom att blockera histamins effekt på parietalcellernas h₂-receptorer, vilka annars skulle utövat en syrafrisättande effekt. Histamin frisläpps postprandiellt av enterkromaffina celler. Blockering av h₂-receptorerna minskar även gastrins och acetylkolins effekt på parietalcellerna. Omeprazol verkar genom att blockera H⁺/K⁺-ATPas pumparna på parietalcellerna vilket hämmar möjligheten att sänka pH i magsäcken. Samarin bildar ett syraneutraliserande buffertsystem. Bikarbonatets vätejonneutraliserande effekt ger en antacid effekt i ventrikeln som stabiliseras av buffertsystemet.

Målreferens: B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

Du uppmanar Magnus att helt göra uppehåll med Ranitidin, Omeprazol och Samarin. Du träffar honom igen 8 veckor senare. Han berättar att han, sedan han slutade med samtliga läkemedel, har plågats av buksmärta högt upp i mellangärdet. Han har även känt en brännande känsla bakom bröstkorgen som är speciellt märkbart vid liggande, efter måltid eller när han lyfter tungt. Magnus berättar även att han senaste 3 veckorna känt sig allt tröttare.

Du läser nu noga igenom gastroskopianteckningen. Där framkommer det att Magnus har ett hiatusbråck.

B9. Förklara så detaljerat som möjligt sambandet mellan Magnus hiatusbråck och de symtom som han beskriver! Svaret ska innehålla en detaljerad anatomisk/histologisk beskrivning. Rita gärna en bild (4p)

Svarsförslag: Under normala omständigheter är esofagus förankrad i diafragma, vilket hindrar herniering av ventrikeln genom hiatus. Den viktigaste esofageala förankringsstrukturen är de frenoesofageala ligamenten (eller det frenoesofageala membranet) men även ett aggregat av posteriora strukturer vilka inkluderar vagusnerven samt förgreningar av vena och arteria gastrica sinistra. Det frenoesofageala membranet bildas till störst del av fascia transversalis (på den undre delen av diafragma) samt till en mindre del av fascia endothoracica. Detta elastiska membran fuserar circumferent i esofagus muskulatur i närheten av z-linjen (övergången mellan esofagus skivepitel och ventrikelns cylinderepitel). Z-linjen ligger således precis i höjd med, eller lite distal om, hiatus, omgärdad av crus diaphragmatis. Utöver att membranet fixerar den esofagogastriska regionen i höjd med diafragma, sluter den även utrymmet mellan esofagus och diafragma. Med stigande ålder minskar mängden elastisk vävnad i membranet vilket medför ökad slapphet i membranet och möjliggör herniering.

Målreferens A2 Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom B21
Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

Utifrån fyndet av ett hiatusbräck vid Magnus gastroskopi och de symtom som han beskriver så misstänker du att han lider av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD). Dock framkommer även liknande symptom som vid Magnus första besök med buksmärta och trötthet så du beställer ånyo ett blodstatus.

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
B-Hemoglobin (Hb)	88	134-170	g/L
B-Erc-MCV	78	82-98	fL
B-Erc-MCHC	322	320-360	g/L
B-Erc-MCH	27	27-33	pg
B-Leukocyter (LPK)	5,8	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	311	140-350	$\times 10^9/L$

**B10. Hur tolkar du Magnus blodstatus?
Motivera. (2p)**

Svarsförslag: Mikrocytär anemi. Med stor sannolikhet järnbristanemi. Således misstanke om kronisk blödning.

Målreferens: B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

B11.a Vilken celltyp producerar gastrin? (1p)

B11.b Beskriv på cellulär och molekylär nivå hur gastrinproduktionen regleras.
(3p)

B11.a Vilken celltyp producerar gastrin? (1p)

Svarsförslag: Gastrin produceras av G-celler i antrum och duodenum.

B11.b Beskriv på cellulär och molekylär nivå hur gastrinproduktionen regleras. (3p)

Svarsförslag: Produktionen ökar genom vagusstimulering (GRP) samt av luminala peptider och aminosyror. Vätejoner minskar gastrinproduktionen genom stimulering av D-celler som utsöndrar somatostatin som inhiberar G-celler.

Målreferens: B21 Mekanismer till peptisk ulcussjukdom samt refluxsjukdom och principer kring behandling inklusive syrahämning

Svar på peptidscreeningen kommer och visar:

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
fP-Gastrin	524	<60	pmol/L
fP-Kromogranin A	23	<3	nmol/L

B12. Vilken diagnos misstänker du att Magnus har? Motivera. (1,5p)

Svarsförslag: Gastrinom – Zollinger-Ellisons
syndrom

Maria, 72 år, kontaktar vårdcentralen på grund av lös avföring. I journalen finns endast ett fåtal anteckningar rörande levaxinbehandling och osteoporos.

B1a. Ange två skilda orsaker till diarré hos en drygt 70-årig kvinna som är viktiga att utesluta. (1,5 p)

B1b. Vilken anamnestisk information är du särskilt intresserad av utifrån de två orsaker som du angett i fråga 1a? (2,5 p)

B1a. Ange två skilda orsaker till diarré hos en drygt 70-årig kvinna som är viktiga att utesluta. (1,5 p)

B1b. Vilken anamnestisk information är du särskilt intresserad av utifrån de två orsaker som du angett i fråga 1a? (2,5 p)

Svarsförslag: Kolonmalignitet (1p). Resterande differentialdiagnoser som kan ge 0,5 p är neuroendokrin tumör, pankreastumör, hyperthyreos (överdosering?), IBD, mikroskopisk kolit, infektion (bl a giardia, amöba, clostridium), gallasaltsmalabsorption, celiaki, läkemedelsorsakad. Relevanta frågor avseende kolonmalignitet samt sekundära diagnosen. Ex: tidigare känd tarmsjukdom, blod i avföringen, viktnedgång, nattliga svettningar, överdosering av levaxin, nya läkemedel, nyligen antibiotikabehandlad, tidigare opererad/strålad i buken, utlandsvistelse, alkoholkonsumtion, aggraverande födoämnen.

Mål K4: B13 Gastrointestinala infektioner

B22. Mekanismer för uppkomst av inflammatorisk tarmsjukdom B24 Gastrointestinal fysiologi inklusive reglermekanismer

B25 Funktionella mag-tarmsjukdomar

B28. Malabsorption inklusive födoämnesintolerans C56. Mekanismer vid gastrointestinal carcinogenes

Maria berättar att hon alltid har haft lös avföring. Hon måste tänka på vad hon äter, annars måste hon snabbt gå på toaletten. Hon har tidigare gått på toaletten 3–5 gånger dagligen, dock aldrig nattetid, men senaste tre månaderna så måste hon gå minst tio gånger om dagen. Det händer även att hon måste gå upp någon gång då och då under natten. Hon har aldrig sett något blod i avföringen och avföringen har heller aldrig varit svart. Hon har inte vistats utomlands och ingen i hennes omgivning har varit sjuk. Vikten är stabil kring 71 kg och har varit det de senaste 5 åren.

Man kontrollerar blodstatus, natrium, kalium, kreatinin, leverstatus, blod i avföringen (F-Hb) och avföringsodlingar, samtliga prover är normala.

B2. Bör man utreda Marias symtom ytterligare? Motivera! (1p)

Svarsförslag: Ändrade avföringsvanor hos en individ > 50 år är ett alarmsymtom och bör utredas med DT-colon eller koloskopi. Om även misstanke om inflammatorisk tarmsjukdom föreligger är koloskopi att föredra. DT-buk kan vara ett alternativ men ger tyvärr en dålig bild av tjocktarmen och är att föredra vid avsaknad av alarmsymtom (återkommande blödning från tarmen >6v, daglig blödning från tarmen >60år, ändrade avföringsvanor >6v, järnbristanemi, palpabel tumör, hereditet) men närvaro av enstaka fynd/symtom (pos F-Hb utan anemi, obstipation, smal avföring, buksmärtor, viktninskning, trötthet).

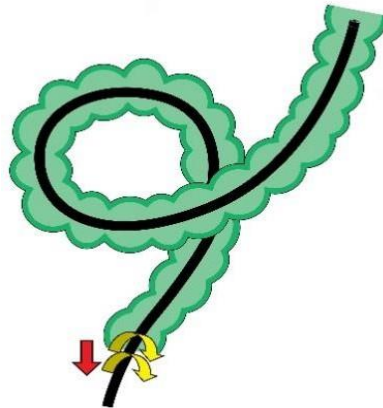
Mål K4: B22 Mekanismer för uppkomst av inflammatorisk tarmsjukdom B27
Principer för utredning och behandling av motorikrubbningar i magtarmkanalen

B3. Förklara med ett enkelt språk, så att Maria skulle förstå, hur en koloskopi genomförs och vilka fynd man kan göra. (2 p)

Svarsförslag: Koloskopi är en kameravägledd undersökning av tjocktarmen som utförs för att utreda symtom och eventuella sjukdomstillstånd i ändtarm, tjocktarm samt i viss mån sista delen av tunntarmen. Koloskopet är ett böjligt verktyg med en kamera som är ca 1,5 meter långt men lika smalt som ett finger. Undersökningen tar ca 30 min och kan upplevas obehaglig och smärtsam samt kräver viss förberedelse. Inför undersökningen ska patienten genomgå laxering för att rengöra sin tarm så att slemhinnan noggrant kan inspekteras. En väl rengjord tarm bidrar till att undersökningskvaliteten ökar. Väl på sjukhuset kommer man få en nål, ligga på sidan och få lugnande och smärtstillande läkemedel i blodet. Därefter kommer undersökande läkare att först undersöka ändtarmen med fingret och sedan föra in koloskopet försiktigt. Läkaren för sedan fram koloskopet under lugna omständigheter för att undersöka ändtarm, tjocktarm och en mindre del av tunntarmen. Med en koloskopi kan man finna godartade och elakartade förändringar och slemhinneutväxter (polyper) samt tecken på inflammation. Somliga sjukdomstillstånd kan ej observeras med blotta ögat och därför tas vävnadsprover för att försäkra sig om att tarmens slemhinna är frisk.

Mål K4: B22 Mekanismer för uppkomst av inflammatorisk tarmsjukdom B27 Principer för utredning och behandling av motorikrubbnings i magtarmkanalen

Under den första delen av koloskopin är undersökningen smärtsam för Maria. Anledningen till detta är att det bildats en så kallad alpha-loop (se bild).



Alpha-loopar uppstår främst i de delar av kolon som är mobila inuti bukhålan.

B4. Beskriv var i kolon det är högst risk att det bildas loopar under koloskopin utifrån vilka delar av kolon som är mobila inuti bukhålan. (2 p)

Svarsförslag: Sigmoidium, colon transversum och cecum är intraperitoneala organ och är därigenom mobila. Rektum räknas som ett infra/subperitonealt organ, medans colon ascendens och descendens är sekundärt retroperitoneala organ. I ca 1 av 10 koloskopier bildas en alpha loop, då primärt i sigmoidium.

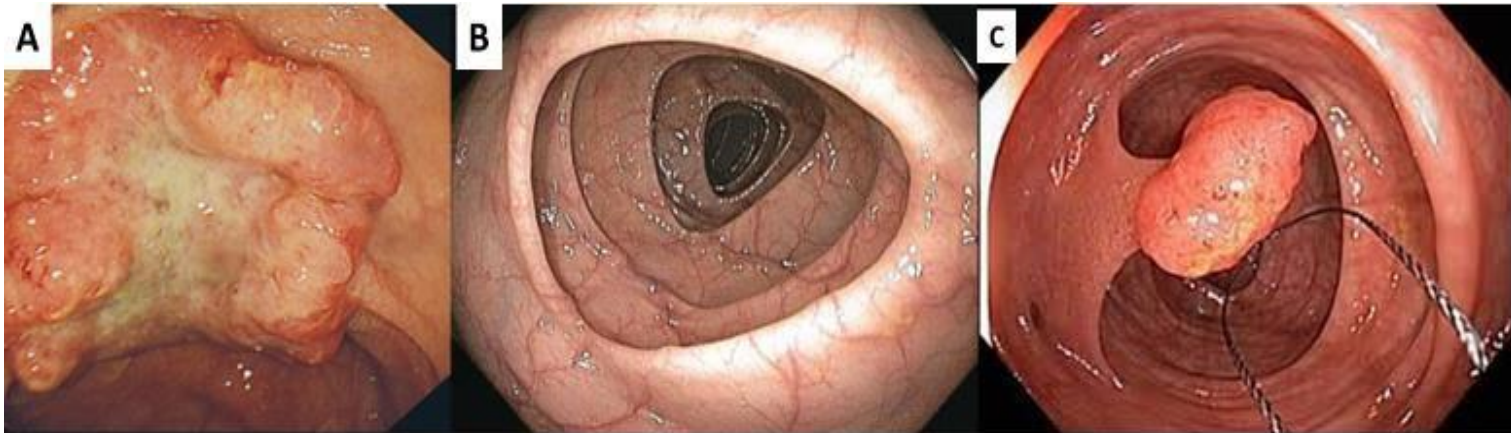
Mål K4: A2 Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom

B5. Förklara så detaljerat du kan vad som menas med ett sekundärt retroperitonealt organ? (3 p)

Svarsförslag: Retroperitoneala organ brukar delas in i primära och sekundära. Primära retroperitoneala organ är strukturer som ligger bakom peritoneum. Organ som en gång låg intraperitonealt men migrerat ut retroperitonealt under embryogenesen kallas sekundärt retroperitoneala. De som räknas till sekundära retroperitoneala är större delen av duodenum, ascenderande och descenderande delen av colon samt huvudet av pancreas.

Mål: A2. Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom
A3. Digestionsorganens embryologi

Här nedan finns tre bilder som tagits vid en koloskopi.



B6. Vad visar bilderna (i bild C ser man en metalltråd som hör till undersökningen)? (3 p)

Svarsförslag: A: elakartad tumör. B: frisk slemhinna. C: polyp

Mål K4: A2 Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom C56 Mekanismer vid gastrointestinal carcinogenes

B7. Beskriv i detalj hur normal slemhinnan ser ut i ileum, kolon och rektum. (5 p)

Svarsförslag: Ileumslemhinnan karakteriseras av multipla villi och kryptor som når ner till muskularis mucosa. Epitelet utgörs av cylindriskt epitel som utgörs av fyra celltyper, enterocyter med mikrovilli, goblet celler som utsöndrar slem, panethceller och enteroendokrina celler. I ileum finns även ansamling av lymfoida celler så kallade Peyerska plack.

Colon och rektum har likartat slemhinna som utgörs av cylindriskt epitel utan villi. Celltyperna utgörs i huvudsak av gobletceller, cylindriskt absorptiva celler och enteroendokrina celler.

Mål K4: A2 Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom

I väntan på svar på vävnadsproverna vill man prova att minska Marias diarréer. Hon får recept på Dimor© (loperamid).

B8. Beskriv verkningsmekanismen för loperamid. (2 p)

Svarsförslag: Loperamid är en syntetisk opioid och därmed en opioidreceptoragonist som binder till μ - opioidreceptorer på myenteriska plexus i tjocktarmen. Detta minskar plexats aktivitet vilket minskar peristaltiken (genom minskad tonus i de longitudinella och circumferenta musklerna) samt gastrointestinala sekretionen. En sekundär effekt av minskad peristaltik är att avföring kvarhålls längre tid i tjocktarmen vilket leder till att vatten resorberas från avföringen. Parallellt ökar tonus i analsfinktern.

Mål K4:

B23 Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk tarmsjukdom B24

Gastrointestinal fysiologi inklusive reglermekanismer

B25. Funktionella mag-tarmsjukdomar

B26. Motilitetssjukdomar i magtarmkanalen

Efter en vecka ringer Maria till mottagningen och berättar att medicinen inte har givit någon effekt. Avföringen är fortfarande vattentunn och hon behöver gå på toaletten nattetid. Du misstänker att Maria möjligen har en gallsaltsmalabsorption, antingen idiopatisk eller sekundär till den misstänkta mikroskopiska koliten. Du ordinerar gallsaltsbindare i form av kolestyramin för att bekräfta din misstanke men funderar samtidigt om det är några prover på vitaminbrist som bör tas.

B9a. Beskriv gallsalternas funktion under digestionen. (2 p)

B9b. Vilka vitaminer riskerar man att få brist på vid behandling med gallsaltsbindare (kolestyramin)? (2 p)

B9a. Beskriv gallsalternas funktion under digestionen. (2 p)

Svarsförslag: Gallsalter, eller gallsyror, är amfipatiska molekyler med hydrofobiska och hydrofila regioner. Detta möjliggör formationen av miceller vilket solubiliserar digererade fetter. Gallsaltsinnehållande miceller hjälper lipaserna att bryta ner lipider och för de närmare tunntarmens bortsbräm, vilket resulterar i fettabsorption. Gallsalterna cirkulerar i det enterohepatiska kretsloppet, där merparten återresorberas i distala ileum och transporteras till levern via portablodflödet. Endast en mindre andel av gallsalterna passerar normalt över till kolon (<5%), där de fysiologiskt har en laxerande effekt.

B9b. Vilka vitaminer riskerar man att få brist på vid behandling med gallsaltsbindare (kolestyramin)? (2 p)

Svarsförslag: Vid behandling med gallsaltsbindare riskerar man brist på de fettlösliga vitaminerna (A, D, E, K).

Mål K4: B28 Malabsorption inklusive födoämnesintolerans

Du öppnar din svarslista och noterar nu att svaret på biopsierna tagna i tjocktarmen kommit.

B10. Beskriv de histologiska skillnaderna mellan lymfocytär och kollagen kolit. (2 p)

Svarsförslag: De histopatologiska förändringarna vid kollagen och lymfocytär kolit är snarlika. Gemensamt är kronisk inflammation i lamina propria med ytepitelskada. Vid kollagen kolit ses ett karakteristiskt förtjockat kollagenskikt under ytepitelet. Detta kollagenskikt saknas dock vid lymfocytär kolit, där man istället ser en ökning av antalet lymfocyter i ytepitelet.

Mål K4: A2 Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom B22 Mekanismer för uppkomst av inflammatorisk tarmsjukdom

B11. Beskriv den övergripande modellen för hur man tänker sig att inflammatorisk tarmsjukdom uppstår (ej specifikt mikroskopisk kolit utan även ulcerös kolit och Crohns sjukdom). (3 p)

Svarsförslag: Enligt den rådande hypotesen utvecklas inflammatorisk tarmsjukdom på grund av att kroppens immunförsvar reagerar mot den normala bakteriefloran i tarmen hos genetiskt predisponerade individer.

Mål K4: B22 Mekanismer för uppkomst av inflammatorisk tarmsjukdom

B12. Vilka skilda läkemedelstyper kan man tänka sig för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom (ej specifikt mikroskopisk kolit utan även ulcerös kolit och Crohns sjukdom)? (2 p)

Svarsförslag: kortikosteroidbehandling, 5-aminosalicylsyra, immunomodulerande behandling samt biologiska läkemedel.

Mål: B23 Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk tarmsjukdom

Du ska snart träffa Kim Bengtsson, 47 år, som kommer på remiss från akuten till dig på magtarmmedicinska mottagningen på grund av förhöjda leverblodprover. I remissen framkommer att Kim besökt akuten 4 veckor tidigare på grund av svår buksmärta. Hon fick Diklofenak (NSAID) 75 mg intramuskulärt och smärtan avtog i princip omgående. Incidenten bedömdes som gallstensanfall med spontan gallstensavgång. Man tog under akutbesöket leverblodprover samt utförde ett ultraljud av levern och gallvägarna. Leverblodproverna visade ALP 6,2 mikrokatal/L (ref 0,7-1,9), γ GT 15,1 mikrokatal/L (ref <1,3), ASAT 4,1 mikrokatal/L (ref <0,76) och ALAT 5,2 mikrokatal/L (ref <1,2). Ultraljudet visade leversteatos och konkrement i en till synes oretad gallblåsa. Någon noggrannare undersökning av Kims lever och gallgångar var inte möjlig då hon har en kraftig bukfetma. Kim har ett BMI på 38kg/m².

Innan du träffar Kim tittar du på de prover som Kim på förhand lämnade inför ert besök.

Analys	Svar	Referens
P-Bilirubin, total	12	< 26 μ mol/L
P-Bilirubin,	3	< 4 μ mol/L
P-ALP	1,2	0,7 – 1,9 μ kat/L
P-ALAT	2,4	<1,1 μ kat/L
P-ASAT	2,4	< 0,75 μ kat/L
P- γ GT	3,6	<1,3 μ kat/L
SMA/AMA/LKM	Negativ	Negativ
B-PEth	2,5	<0,05
P-Ferritin	421	7-120 μ g/L

B1. Vilka differentialdiagnoser är mest troliga som orsak till Kims avvikande blodprover? Resonera och motivera. (3p)

B1. Vilka differentialdiagnoser är mest troliga som orsak till Kims avvikande blodprover? Resonera och motivera. (3p)

Med tanke på att ALP normaliserats och aminotransferaserna kvarstår förhöjda, bekräftas diagnosen spontan gallstensavgång. Anledningen till det kvarstående förhöjda γ GT förklaras av samtidigt förhöjt PEth och Ferritin, som tecken på troligen hög alkoholkonsumtion. Negativa leverautoantikroppar tillsammans med frånvaro av stegrad ALP gör att autoimmuna leversjukdomar (AIH, PSC och PBC) är osannolika. Därtill lider även Kim av obesitas, vilken tillsammans med alkoholkonsumtionen är den troliga förklaringen till de förhöjda aminotransferaserna (ASAT och ALAT).

Kim har en ASAT/ALAT-kvot som är lika med 1.

B2. Vilka skillnader finns det mellan ASAT och ALAT som kan förklara hög respektive låg ASAT/ALAT-kvot? (3p)

ALAT är mer leverspecifikt än ASAT som finns i de flesta vävnader. Sönderfall av hepatocyter leder därför till en övervikt av ALAT medan cellsönderfall i till exempel muskel eller hjärta leder till ASAT dominans. ASAT har betydligt kortare halveringstid (ca 12 h) än ALAT (ca 36 h) vilket gör att kvoten efter en skada med tiden blir lägre än ett. En kvarstående kvot på ett eller högre ser man vid alkoholorsakad leverskada, framförallt vid samtidig fibrosbildning. Man ser ökad kvot vid fibrosbildning även vid andra orsaker än alkohol.

Mål: K4B37 Avvikande laboratorieanalyser vid leverskada

När du träffar Kim framkommer det att Kim började dricka alkohol i gymnasiet och har sedan dess druckit "måttligt". Efter att hon träffade sin sambo så har intaget ökat då de dricker tillsammans. På skoj har de köpt en promillemätare (mäter mängden etanol i utandningsluften) på nätet och vid några tillfällen har de försökt att hålla en jämn promillenivå en hel kväll. Senaste tiden har de noterat att de behöver dricka allt större mängder alkohol än vad de brukar för att bibehålla en jämn promillenivå. Detta trots att de inte ändrat sin vikt senaste tiden eller ätit på något annat sätt under kvällen. B3. Förklara i detalj, på molekylär nivå, varför det krävs intag av större mängd alkohol för att upprätthålla en viss blodalkoholkoncentration hos Kim. (3p)

B3. Förklara i detalj, på molekylär nivå, varför det krävs intag av större mängd alkohol för att upprätthålla en viss blodalkoholkoncentration hos Kim. (3p)

Förklaring av enzymatiska stegen för nedbrytning av alkohol (ADH, ALDH, CYP2E1) samt uppreglering av enzymatisk aktivitet vid förhöjd alkoholkonsumtion (CYP2E1).

Kim, som har sitt ursprung i Vietnam, har en fråga som gäller hennes kusin. Hon tycker det är anmärkningsvärt att hennes kusin i princip inte tål en droppe alkohol, "hon blir röd i ansiktet och illamående när hon dricker ett glas vin".

B4. Förklara i detalj på molekylär nivå hur man kan förklara varför Kims kusin inte "tål" alkohol? (2 p)

Alkoholen etanol är vattenlöslig och kan tas upp i nästan alla delar av det gastrointestinala systemet. Efter upptag konjugeras en minimal del och ca 3-5% utsöndras genom svett, urin eller i utandningsluften. Majoriteten av etanolnedbrytning äger rum i levern genom enzymet alkoholdehydrogenas (ADH), ett steg som faciliteras av katalas och cytokrom P-450 proteinet 2E1 (CYP2E1). Etanol reduceras således till acetaldehyd (etanal) och sedermera till acetat (etanoat) genom enzymet acetaldehyddehydrogenas (ALDH). Det finns flertal mutationer av ALDH i Ostasien vilka samtliga leder till minskad aktivitet i enzymet. Detta leder till en ansamling av acetaldehyd som ger symtom i form av ansiktsrodnad ("flush"), urtikaria, andningsbesvär och rinit i nära anslutning till intag av alkohol.

Då du misstänker att Kim har en förhöjd alkoholkonsumtion väljer du att ta en fördjupad alkoholanamnes. Kim berättar då att hon brukar dricka ca 4 glas vin till middagen varje dag. Under helgen blir det oftast middag med sambo och vänner och, utöver 4 glas vin, dricker hon då även 3 groggar. Hon medger att hon stundom blir lätt berusad men aldrig så hon får en "black-out". Hon har aldrig behövt en återställare på dagen, och hon är aldrig berusad på jobbet eller bakom ratten.

Du berättar för Kim att hon som kvinna har ökad risk att drabbas av alkoholorsakad leversjukdom.

B5. Förklara vilka faktorer som anses vara orsaken till att kvinnor lättare drabbas av alkoholorsakad leversjukdom jämfört med män. (3 p)

Kroppsvatten, Östrogen (permeabilitet, CD14 på Kuppferceller, osteopontin), ADH i ventrikeln

Kim har en hög alkoholkonsumtion och har uttalad bukfetma. Hon har således två starka riskfaktorer för att ha utvecklat en fettlever. Hon undrar nu över hur skadad hennes lever har blivit.

B6. Vilka olika metoder/tekniker kan du använda för att värdera hur allvarlig Kims leverskada är? Förklara för respektive metod/teknik hur man värderar en eventuell leverskada. (4 p)

Blodprover: TPK, PK, Albumin kan användas för att få ett mått på om det föreligger underfunktion i levern.

Ultraljud: För att se om levern är cirrotisk samt för att se om det föreligger tecken på portal hypertension. Dock är ej denna undersökning aktuell pga patientens övervikt och därmed dåliga insyn. Ultraljud har även gjorts i fallet och man noterar leversteatos, vilket är ett ovanligt fynd vid samtidig cirros. Ytterligare en undersökning på samma patient gör ingen nytta.

Fibroscan: Låga värden utesluter med hög sannolikhet cirros. Även vid värden som indicerar cirros kan man ändå utesluta förekomsten av portal hypertension. Därmed kan fibroscan användas med fördel innan man planerar gastroskopi, leverbiopsi eller annan radiologi för att söka svar på om cirros föreligger.

DT/MR: Båda kan ge adekvata svar i avseende om levercirros och portal hypertension, och kan användas med fördel hos en överviktig patient där ultraljud ej kan ge tydliga svar. Dock finns en snabbare och effektivare metod att ta till hand här – Fibroscan.

Gastroskopi: Kan visa esofagusvaricer och därmed indicera portalhypertension sek till cirros. Dock finns inget behov av denna om Fibroscan är normal.

Leverbiopsi: Anses vara gold standard men är potentiellt riskfylld.

Man kompletterar med ytterligare blodprover (bl a trombocyter, PK-INR och albumin) samt utför en Fibroscan®. Kims blodprover talar inte för någon nedsatt leverfunktion. Fibroscan® ger ett helt normalt värde vilket med stor sannolikhet utesluter fibros i levern. I och med det normala värdet på Fibroscan® så avstår man från att göra en leverbiopsi.

Kim är glad över att hon inte har en allvarlig leverskada men oroar sig ändå för om hon kommer få komplikationer längre fram. Det som stör henne mest är hennes fetma. Hon berättar att hon alltid varit matglad och blev överviktig redan som tonåring. Hon har försökt med olika dieter, och som mest har hon vid ett tillfälle gått ner 15 kg men hittills har hon alltid gått upp det hon har gått ned på kort tid. Kim väger nu 105 kg.

B7. Redogör för tre tänkbara orsaker till varför det hittills har varit så svårt för Kim att bibehålla sin vikt efter en viktnedgång (3 p)

Det är vanligt att det är svårt att bibehålla vikten efter en viktning. Det kan till exempel bero på att det tar lång tid att etablera beteendeförändringar såsom till exempel att äta hälsosammare och att träna. Innan de nya vanorna har etablerats på riktigt är det lätt att falla tillbaka i gamla mönster. En annan orsak kan vara att metabolismen i vila anpassar sig till att man ätit mindre tidigare och således är lägre än den borde vara utifrån kroppsvikten. Andra tänkbara förklaringar kan vara att det är vanligt att kompensera till exempel ett träningspass med att vara mindre aktiv resten av dagen, längre basalomsättning på grund av förlorad fett-fri massa samt adaptation av den fysiska aktiviteten, d.v.s. att man rör sig mindre.

Beräkning av basalmetabolism (BMR) i MJ/dygn. 1 MJ=1000 kJ

Table 8.4. Equations for calculating the average resting energy expenditure (REE, MJ/d) based on either body weight (W, kg) or a combination of weight and height (H, m) (58)

Age Year	REE MJ/d based on weight	REE MJ/d based on weight and height
Girls		
<3	$0.246 W - 0.0965$	$0.127 W + 2.94 H - 1.20$
3-10	$0.0842 W + 2.12$	$0.0666 W + 0.878 H + 1.46$
11-8	$0.0465 W + 3.18$	$0.0393 W + 1.04 H + 1.93$
Women		
19-30	$0.0546 W + 2.33$	
31-60	$0.0407 W + 2.90$	$0.0433 W + 2.57 H - 1.180$
61-70	$0.0429 W + 2.39$	$0.0342 W + 2.10 H - 0.0486$
>70	$0.0417 W + 2.41$	$0.0356 W + 1.76 H + 0.0448^a$
Boys		
<3	$0.255 W - 0.141$	$0.118 W + 3.59 H - 1.55$
3-10	$0.0937 W + 2.15$	$0.0632 W + 1.31 H + 1.28$
11-18	$0.0769 W + 2.43$	$0.0651 W + 1.11 H + 1.25$
Men		
19-30	$0.0669 W + 2.28$	
31-60	$0.0592 W + 2.48$	$0.0600 W + 1.31 H + 0.473$
61-70	$0.0543 W + 2.37$	$0.0476 W + 2.26 H - 0.574$
>70	$0.0573 W + 2.01$	$0.0478 W + 2.26 H - 1.070^a$

MET (Metabolic equivalent)-värden vid några olika aktiviteter (exempel)

^a This equation covers all ages above 60 yrs:

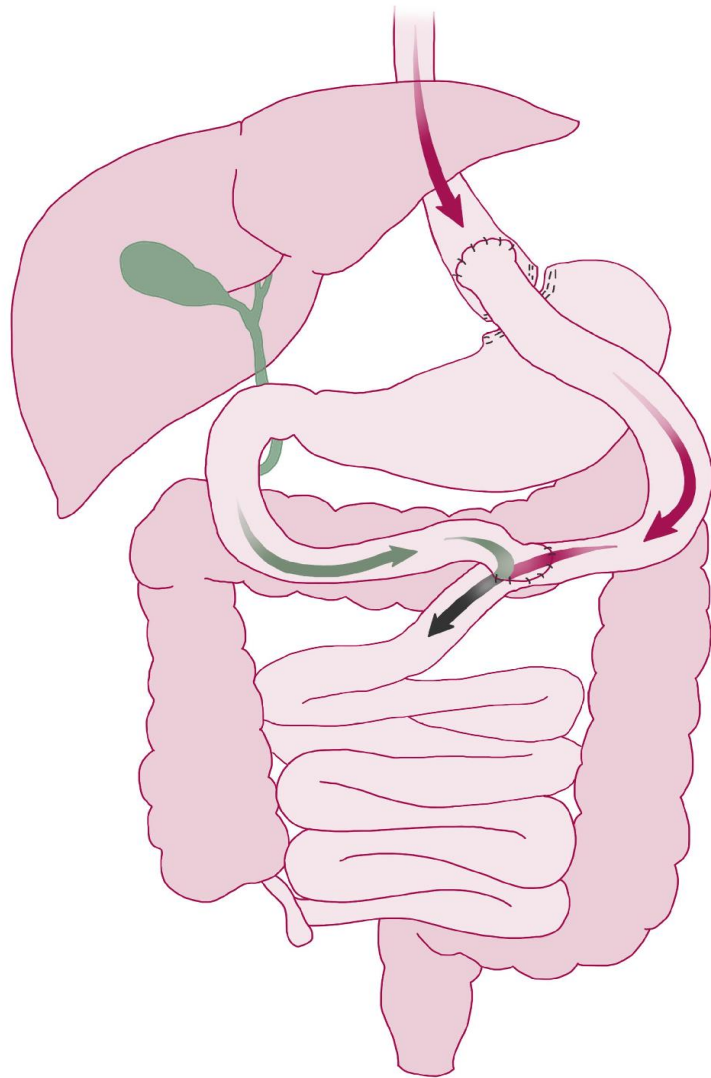
Aktivitet	MET
Sova	0,9
Ligga/vila	1,0
Sitta	1,5
Stående aktiviteter	1,8
Lätt hushållsarbete	2,5
Promenera, rask takt	4,5
Trädgårdsarbete	2,5-6
Golf	4,5
Cykla måttligt tempo	6
Cykla i raskt tempo	9-10
Fotboll	7-10
Gymträning, styrketräning	4-6
Gymträning: aerobics, dans, zumba	8
Löpning 9 km/h	9
Längdskidåkning, gå på tur, 4km/h	4
Längdskidåkning 7-14 km/h	8-14

Du beslutar att Kim ska erbjudas ett behandlingsprogram som syftar till att hon ska gå ned cirka 0,5 kg i veckan via en livsstilsförändring genom bättre kostvanor och ökad motion. När ni pratar om detta vill Kim fokusera på att enbart öka motionen. Hon tycker om att dansa och kan tänka sig att gå på danspass på gymmet 1-2 gånger i veckan. Du säger att det kan bli svårt att uppnå denna viktnedgång enbart med dansen. Kim ber dig förklara varför.

B8. Beräkna därför antal timmar dans som Kim behöver gå på för att gå ned 0,5 kilo per vikt i veckan. Antag att hela viktnedgången är fett och att ett gram fett innehåller 37 kJ. Redovisa Dina beräkningar! Observera formelsamlingen på lösblad! (3 p)

Kims basalmetabolism är $0,0407 \times 105 + 2,90 \text{ MJ/d} = 7,1735 \text{ MJ/d} = 7174 \text{ kJ/d}$
 $= 7174 / 1440$

$= 5 \text{ kJ/min}$. Hon gör av med cirka $8 \times 5 \text{ kJ/min} = 40 \text{ kJ/min}$ när hon går på zumba. Hon ska gå ned $0,5 \text{ kg}$ i veckan- det motsvarar $500 \text{ gram} \times 37 \text{ kJ/gram} = 18500 \text{ kJ}$ Antalet timmar dans per vecka: $18500 \text{ kJ} / 40 \text{ kJ} = 463 \text{ minuter} = 7,7 \text{ timmar}$



Fem år senare kommer Kim för återbesök på sin vårdcentral. Initialt hade hon god effekt av minskad alkoholkonsumtion, ändrad kost och ökad motion. Hon dricker fortfarande betydligt mindre alkohol men har haft svårt att fortsätta med sin nya kost och på grund av smärta i en höft har hon de senaste två åren inte motionerat någonting. I blodprover ser man att hon har dyslipidemi och förhöjda fasteblodsockervärden som gör att hon uppfyller kriterierna för diabetes mellitus typ 2. Kim har en kompis som blivit opererad för sin fetma och kompisens har därefter kunnat sluta med alla sina mediciner.

Denna bild visar den vanligaste operationstypen vid överviktskirurgi (se bild på gult blad).

B9a. Vad heter denna operationsmetod? (1p)

Roux-en-Y

B9b. Vilka effekter på hunger och mättnad upplever patienten normalt efter denna operation? Vilka mekanismer som styr energireglering och metabolism påverkas i och med operationen för överviktskirurgi (använd gärna bilden som hjälp)? (3 p)

Altererat nutrientflöde i GI-kanalen har större effekt än själva restriktionen eller malabsorptionen som operationen medför. Minskad hunger (ghrelinnivåer). Vaguseffekt? Tidigare mättnad (PYY, GLP-1, oxyntomodulin, CCK). "Food preference" (oklar mekanism, gallsalter?). Minskad belöningseffekt av kaloritäta livsmedel. Bevarad "energy expenditure" (ökad måltidsinducerad termogenes). Förändrad mikrobiom i tarmen.

Kim remitteras för bedömning avseende fetmakirurgi. Hon genomgår en gastric bypass av typen Roux-en-Y och det postoperativa förloppet är gott.

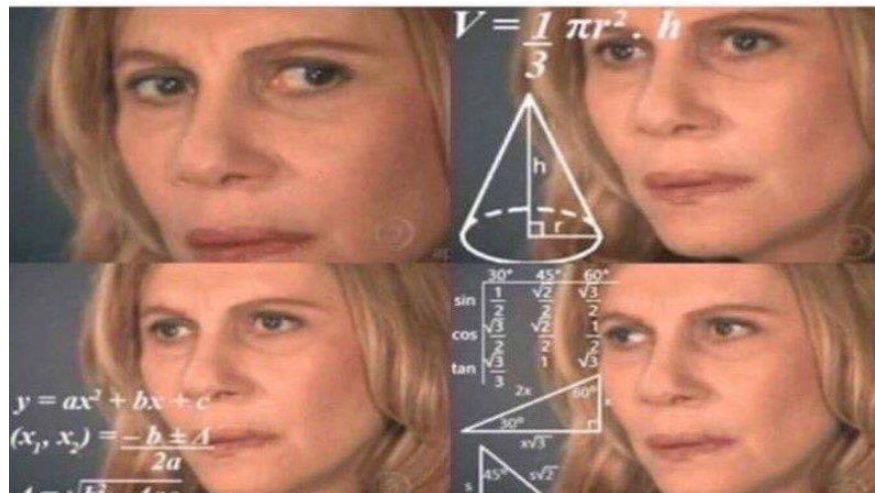
Efter en överviktsoperation finns det risk för att man drabbas av olika näringsbrister.

B10. Ange för var och en av nedanstående näringsämnen vilka blodprover man analyser för att utreda en eventuell brist SAMT ange hur resultaten ser ut vid en brist. (4 p) a. Järn b. Kobalamin (B12)

Järn: Hb (lågt), MCV (lågt, <80), MCH (lågt, <27), Fe (lågt), Transferrinreceptor (högt),
Transferrinmättnad (lågt, <16%), Ferritin (lågt, <10). Retikulocyter (lågt).
Kobalamin: Homocystein (förhöjt), kobalamin (lågt), MMA (högt)

ERL

“Förstår man menscykeln förstår man allt” – Anna-Clara Spetz



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?

SVAR: 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?

Svar: Mammografi och 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?

SVAR: 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.

Mål T4 C18, Stadium II mål utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder

Fråga 4 (3p)

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

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 endometriecancer, samt exogent tillförda könshormoner (p. piller och hormonell substitutions- behandling) ökar risken. Alkohol är också associerat med ökad risk.

Mål T4C18, Målpyramid bröstcancer.

Fråga 5 (3p)

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

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.

Mål T4C18, T4C44, Målpyramid bröstcancer

Fråga 6 (2p)

Vilka skäl finns för att utrymma axillen?

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

Mål T4C18, Målpyramid: tumörspridning.

Fråga 7 (4p)

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

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?

p betyder att stadieindelningen är histopatologisk, T anger tumörstorlek, N lymfkörtelstatus och M anger fjärrmetastasering.

Mål T4C18, Stadium II gradering och stadieindelning, T3C23.

Fråga 9 (2p)

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

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.

Fråga 10 (2p)

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

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

Mål T4C18, C37

Fråga 11 (3p)

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

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 extracellulärt matrix tillväxtfaktorer som stimulerar tumörcellerna. En slags ond cirkel kommer till stånd.

Mål T4C18, Målpyramid Neoplasi: cancersjukdom, tumörspridning, tillväxtkontroll, cell-cell interaktion

Fråga 12 (3p)

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

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.

Mål T4C18, Målpyramid Neoplasi: cancersjukdom, apoptos, cancergener, celldifferentiering, tillväxtkontroll

Fråga 13 (1p)

Föreslå lämplig fortsatt systemisk behandling!

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

Mål T4C18, C37, Målpyramid Neoplasi: cancersjukdom

Fråga 14 (2p)

Förklara de troliga verkningsmekanismerna med kombinationsbehandlingen!

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, alkylere och mitoshämmare.

Mål T4C18, C37, Målpyramid Neoplasi: cancersjukdom, apoptos, cancergener

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 viktning. 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!

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!

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).

Fråga 3 (1p)

Vilka är de två vanligaste orsakerna till tyreotoxikos?

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

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

Fråga 4 (1p)

Vilken orsak är mest sannolikt i Malins ålder?

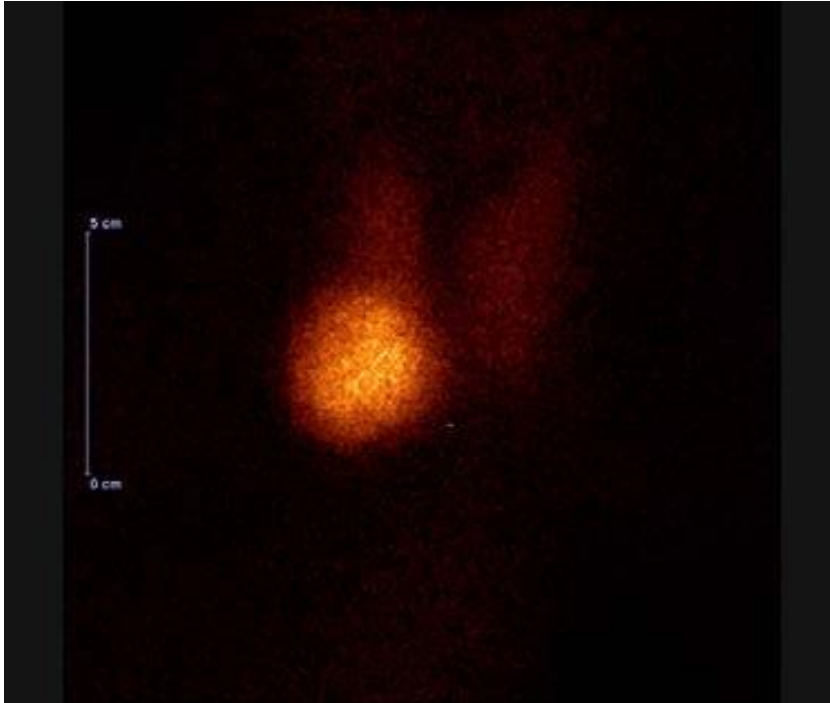
I Malins ålder är Graves sjukdom mest sannolikt.

Fråga 5 (1p)

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

TRAK

Eftersom Malin har en tyreotoxikos som är TRAK negativ bestämmer du dig göra en sköldkörtelscintigrafi.



Fråga 6 (1p)

Undersökningen visar ett varmt adenom på högra sidan. Vilken radiologisk undersökning skulle du beställa för att kunna undersöka sköldkörtelns morfologi vidare?

Du beställer en ultraljudsundersökning.
Mål T4 C14

Fråga 7 (2)

I vilka olika delar kan sköldkörteln delas i anatomiskt?

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

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

Fråga 8 (2p)

Vilken diagnos misstänker du? Motivera!

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

Fråga 9 (1p)

Vilken diagnostisk åtgärd borde nu göras för att bekräfta diagnosen?

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

Mål T4 C18

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

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 tyreoideacancer?

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

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!

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).

Fråga 12 (1p)

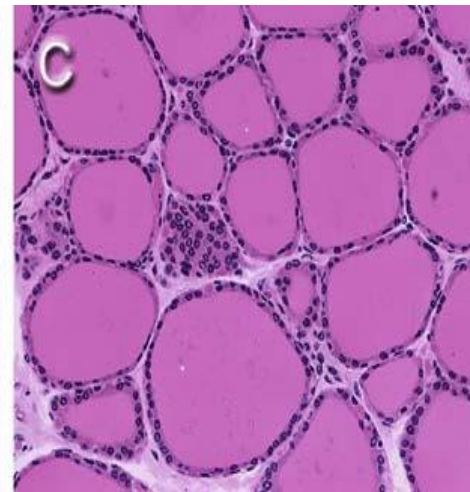
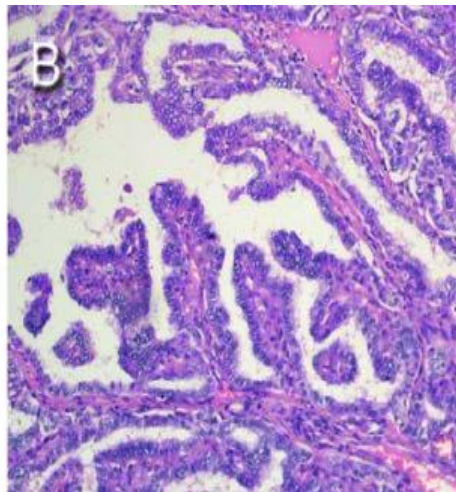
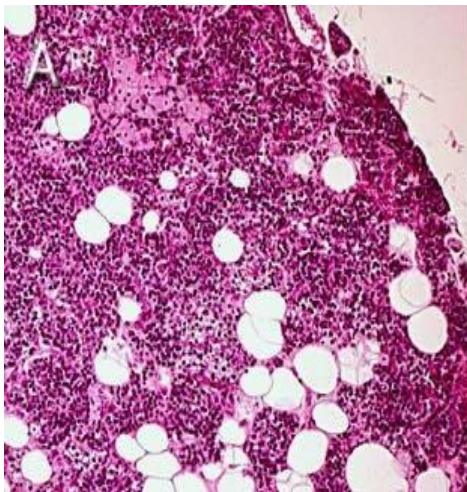
**Hur skulle du behandla Malin för att förhindra
uppkomsten av perorala stickningar och kramper?**

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

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 tyreoideacancer (2,1 cm) i högra sköldkörtelloben, normal sköldkörtelväv i vänstra tyreoidealoben 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 tyreoideacancer.

Fråga 13 (3p)

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



A – normal bisköldkörtelväv B – papillär
tyreoideacancer C – normal sköldkörtelväv

Du kontrollerar Malins ämnesomsättning (tyreoideaprover). 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!

Det talar för underdos av Levaxin (1p). Eftersom Malin äter för lite Levaxin (lågt fT4) försöker hennes hypofys stimulera tyreoidean (högt TSH) för att producera mer hormoner (1p). Hypofysen "vet" ju inte att det inte finns någon tyreoidea kvar.

Fråga 15 (2p)

**Vilka symtom är vanligtvis typiska vid dessa
hormonvärden?**

Trötthet, trögtänkhhet, frusenhet, minnesproblem, minskad ämnesomsättning, förstoppning, ökat sömnbehov och viktuppgång är vanliga symptom.

Malin undrar om det kan finnas risk att hennes två barn också får sköldkörtelcancer. Du förklarar att detta är mycket osannolikt. Dock har man år 2015 upptäckt en gen (*HABP2*) som sannolikt är associerad med ärftlighet för papillär tyreoideacancer. Nedärvningen verkar vara autosomt dominant.

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?

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

Fall 4 (30 p) – 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?

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!

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?

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

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 handskriven 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 x10⁹/L (ref. 3,5-8,8 x10⁹/L), TPK 299 x10⁹/L (ref. 165-387 x10⁹/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?

Elsa har drabbats av akut njursvikt, hyperkalemi och hypoglykemi.

Fråga 41 (2p)

Vilka två läkemedel har utlöst dessa 3 biverkningar?

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.

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?

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?

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!

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?

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?

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 kardiovaskulär 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/m² och blodtrycket uppmätt på mottagningen efter ett par minuters vila är 152/94 mmHg (generellt målblodtryck 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 inneliggande 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.

Till de makrovaskulära komplikationerna räknas kranskärls-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 kärllkramp "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 fikaten, 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 (glukaogon-lik peptid 1) utövar, som kan användas för att förbättra den glukometabola kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes.

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)

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

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.

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 kärlselektiv 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 angiotensreceptorblockerar-behandlingen i ett par dagar.

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.

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!

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.

Menstruationsrubbningar, 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 menstruationsrubbningar hos kvinnor.

Fråga 20 (1p)

Vilken noninvasiv undersökning brukar man använda för att säkrare ställa diagnosen PCOS?

En av de viktigaste undersökningarna är
ultraljud som utreder förekomst av cystor.

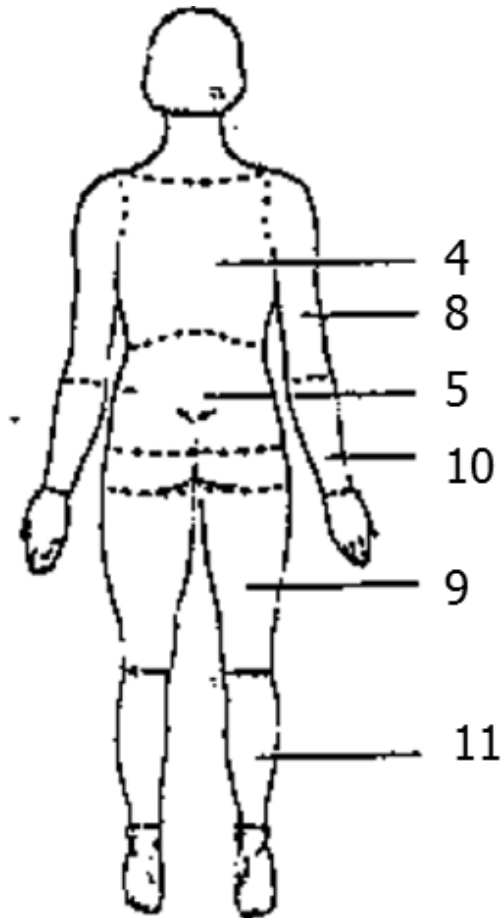
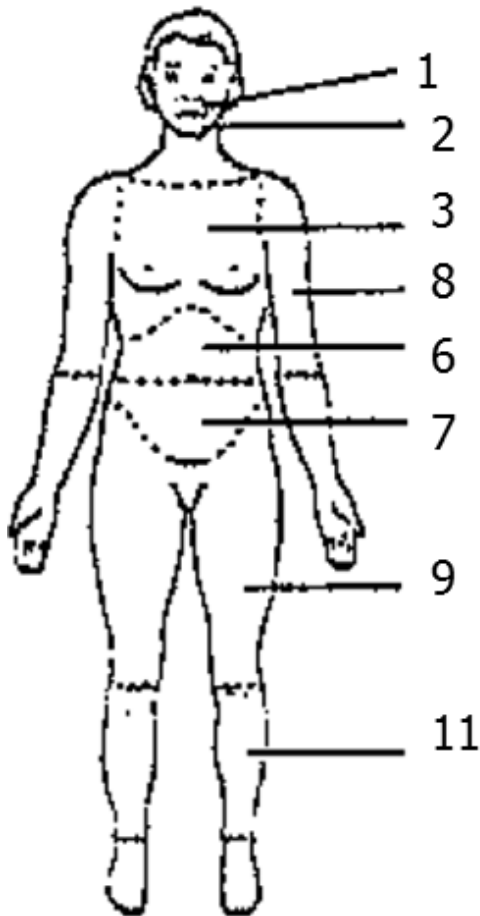
Fråga 21 (2p)

Beskriv ovariernas utseende makroskopiskt i genomskärning och histopatologiskt vid PCOS.

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.



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?

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.

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.

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

Fråga 25 (2p)

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

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.

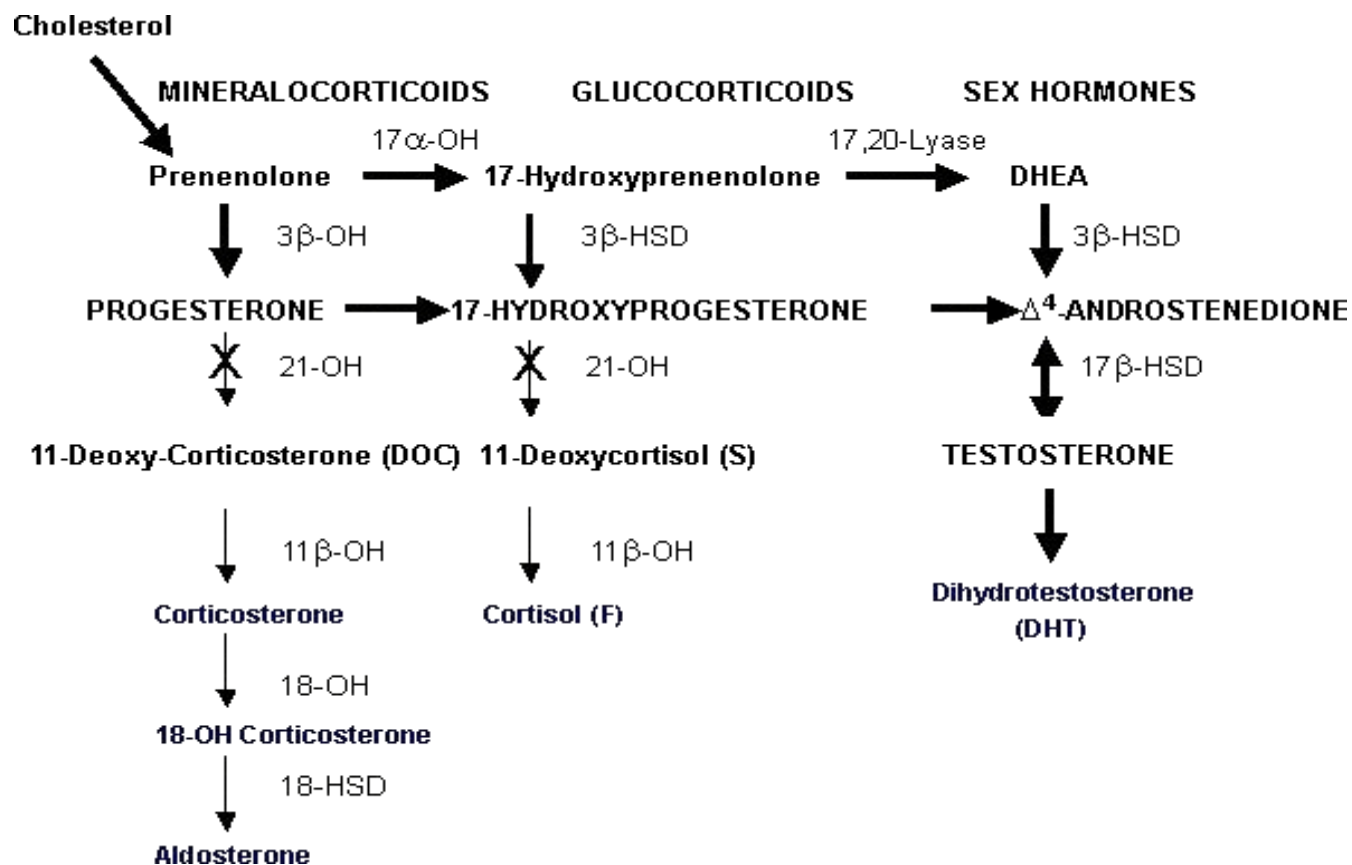
Hypofysens framlobshormoner har, med undantag av prolaktin, överordnade, hypotalamiska hormon som stimulerar insöndringen. För prolaktin är det överordnade, hypothalamiska hormonet (dopamin) istället hämmande, dvs ökad dopamininsöndring hämmar prolaktinbildning.

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.

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.



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).

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.

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.

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, Igl, PR (buk, PR obligat).

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 förstorad 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?

**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 förstorade prostata.

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 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?**

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?

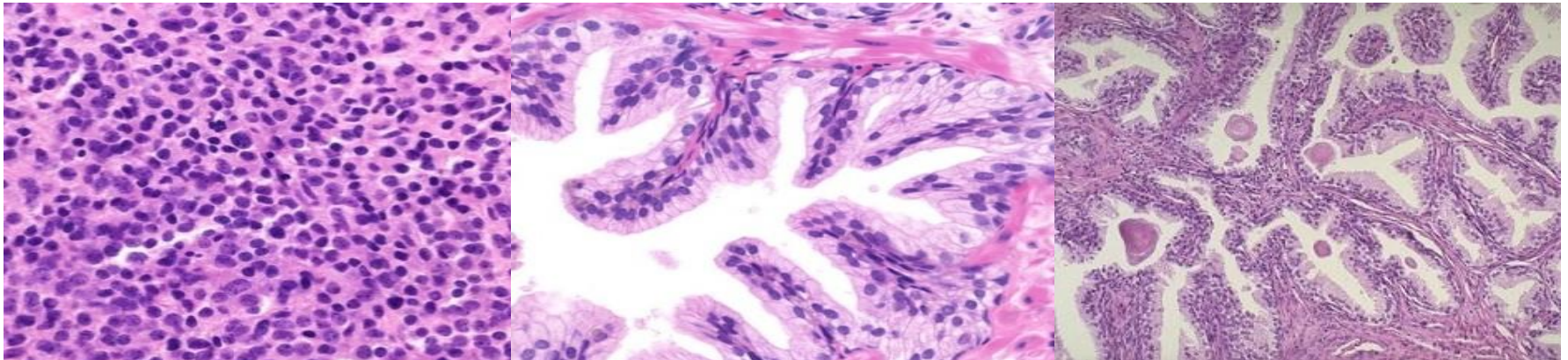
Claes genomgår ultraljudsvägledad biopsiering av prostata. Man samlar sammanlagt tolv prover.

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.

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?

- : Primärtumörens storlek och utbredning
- : Spridning till lymfkörtlar (N) och 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.

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.

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.

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?

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 celledöd.

Claes kommer att behandlas med sammanlagt $2 \text{ Gy} \times 25 = 50 \text{ Gy}$ extern radioterapi och $10 \text{ Gy} \times 2 = 20 \text{ Gy}$ 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.

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.

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.

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.

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.

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 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.

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)

Klamydia, gonorré, syfilis, HIV, hepatit B 0,5p
per STI, max 1p

Fråga 18

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

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 2 p.

Fråga 19

Vilka är de två vanligaste HPV typerna som är associerat med utveckling av cervixcancer? (1p)

HPV 16 och HPV 18 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 ättiksyrepensling. Vid kolposkopin såg man lättblödande epitel motsvarande transformationszonen (TZ).

Fråga 20

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

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 stamcellsliknande 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

Dysplasier i cervix kan klassificeras enligt CIN. Redogör för CIN klassifikationen och hur den är relaterad till den i Sverige nya nomenklaturen Bethesda. (2p)

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

Redogör för vilka av dessa kännetecken som kan vara kopplade till både HGSIL och cervixcancer respektive unika för fullt utvecklad cervixcancer. (3p)

Som gemensamma kännetecken på cancer räknas att cancercellerna kan skapa egen tillväxtstimulering, undkomma hämmande faktorer för celldelning, 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.

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

Fråga 23

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

Vanligt förekommande onkogener kodar för tillväxtfaktorreceptorer/ tyrosinkinasreceptorer (t ex EGFR, HER2), kinaser medverkande vid signaltransduktion (t ex RAS, PI3-K) och transkriptionsfaktorer (t ex c-MYC, cyklin D1, β -catenin).

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

Redogör för minst 3 co-faktorer (förutom persisterande HPV infektion) och dess sannolika mekanismer, som bidrar till utvecklingen av cervixcancer. (3p)

Nedsatt immunförsvar, rökning (nikotin utsöndras i cx – mutagent)), p. piller (friare sexliv, oskyddade samlag, hormonell tillväxtstimulering - 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

Vad svarar du Eva, och hur motiverar du ditt svar? (1p)

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.

Åren 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 årsålder 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

Du ser således en kliniskt misstänkt cervixcancer, vad gör du för att bekräfta misstanken? (1p)

Du tar biopsi från den kliniskt misstänkta cervixcancern, skickar preparatet till patologen med begäran om snabbsvar. 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

Ge en rimlig förklaring, på detaljerad nivå, till varför mutationer i *TP53* och *RB* är sällsynta vid cervixcancer. (2p)

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 apoptos svar 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

Utifrån kända spridningsvägar, förklara uppkomsten av minst 3 vanliga symtom vid cervixcancer. (3p)

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

Vilka behandlingsalternativ finns vid lokaliserad cervixcancer, motivera val av behandling. (2p)

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.

Fråga 30

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

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)

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 ogynnsamma effekter på en 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

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, mådde 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 Jessika 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)

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

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)

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

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 ¹	<0.6 nmol/L	0.4
P-Metoxinoradrenalin ¹	<0.3 nmol/L	2.1*

1 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)

Det förhöjda metoxinoradrenalinvärdet talar för att Jessika har ett noradrenalin-producerande feokromocytom.

Fråga B:4

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

Feokromocytom utgår från binjuremärgen.

Fråga B:5

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

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

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)

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

Fråga B:7

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

(2p)

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).

Fråga B:8

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

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.

Efter att du stämt av din nyanskaffade kunskap med en erfaren kollega bestämdes att Jessika 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 Jessika. Det antogs därför att Jessika 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 binjuror, hur skulle bristen på aldosteron påverka Jessicas nivåer av natrium och kalium? Vilket organ är målet i detta sammanhang? (3p)

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.

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)

Du beställer en ultraljudsundersökning.

Ultraljud visade sedan en 1,5 cm stor regelbunden och välavgränsad knöl i vänstra tyreoidealoben. Inga patologiskt förstörade 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)

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

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

Fråga B:18

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

Du beställer en ultraljudsvägled punkt.

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

Du kollar TSH och fT4.

Du kollar TSH och fT4. 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)

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

Fråga B:21

Vilka symtom kan utvecklas vid sköldkörtelunderfunktion? (2p)

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

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

Fråga B:22

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

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.

Fråga B:23

Vilka symtom får man vid bisköldkörtelunderfunktion?

Motivera! (2p)

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

Julia söker på vårdcentralen. Julia är 25 år gammal och bor tillsammans med sin mor i en liten by i Tylöskog. Hennes föräldrar skilde sig när hon var 5 år gammal. Sedan dess har Julia inte haft kontakt med sin far. Senaste tiden har Julia känt sig mer och mer trött. Hon har även fått minnessvårigheter och känner sig lite deprimerad. Hon har även känt sig mycket törstig. För några dagar sedan sökte hon akuten i Motala pga ländryggsbesvär. Hon fick diagnos njursten. Efter den hade avgått mådde hon bra och skickades hem.

Du misstänker bl. a. primär hyperparatyreoidism (pHPT) eftersom hennes symtom är typiska för denna diagnos.

Fråga: B1

Vilka blodprover borde man ta för att styrka eller utesluta denna diagnos? (2p)

Man bestämmer i första hand parathormon (PTH) och (joniserat) calcium.

Fråga: B2

Hur förväntar du dig att provsvaren på PTH och calcium utfaller om diagnosen pHPT stämmer? Motivera ditt svar. (3p)

Vid typisk pHPT borde både parathormon och joniserat calcium vara förhöjda.

Som förväntat är båda parathormon och joniserat calcium förhöjda. Parathormon är 15 pmol/L (referensvärde 1.6-6.9 pmol/L) och joniserat calcium är 1.45 mmol/L (referensvärde 1.15-1.33 mmol/L). Det betyder att Julia har primär hyperparatyreoidism.

Fråga: B3

Bortsett från detta fall, hur skulle du förvänta dig att calcium och PTH utfaller hos en patient med sekundär hyperparatyreoidism (sHPT)? Motivera! (2p)

Vid sekundär hyperparatyreoidism ligger "felet" utanför bisköldkörtlarna. Här är (joniserat) calcium initialt lågt. Som följd producerar bisköldkörtlarna mer parathormon för att höja calciumnivån i blodet. Vid sekundär hyperparatyreoidism brukar därför parathormon vara högt och joniserat calcium lågt till normal.

Fråga: B4

Ge minst två exempel för tillstånd/sjukdomar som kan leda till sHPT.
Förklara mekanismerna varför dessa tillstånd/sjukdomar kan leda till sHPT! (3p)

Kronisk njursvikt kan leda till vitamin D-brist eftersom syntesen av vitamin D kan vara påverkad. Liksom kan kronisk tarminflammation leda till vitamin D-brist pga minskad absorption av vitamin D i tarmen. Vitamin D-brist leda till låga calciumvärden i blodet. I båda fall kan bisköldkörtlarna försöka kompensera för detta genom att öka PTH syntesen och utsöndring.

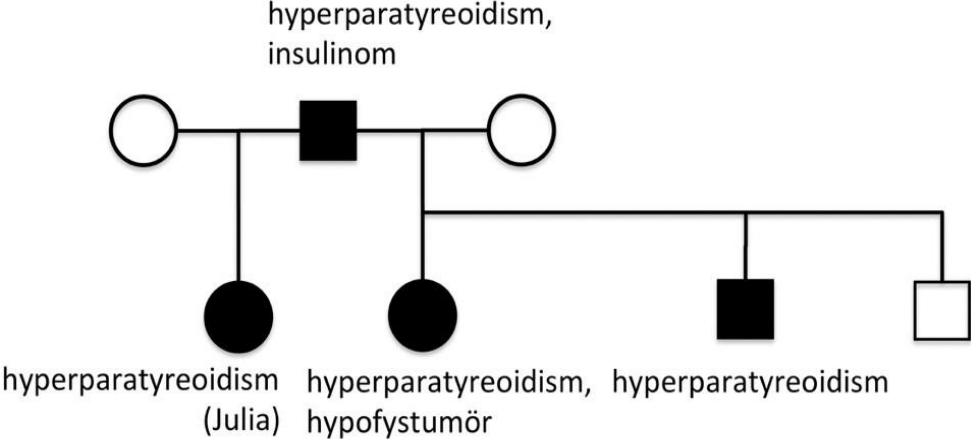
Fråga: B5

Hänger Julias njursten ihop med hennes primära hyperparatyreoidism?

Hur funderar du? (1p)

En hög koncentration av calcium i blodet leder till att calciumkoncentrationen i urinen också höjs. Den höga koncentrationen av calcium i urinen kan leda till bildning av calciumsten. Urinsten kan leda till de besvär Julia haft men även hematuri.

Julia anses vara rätt så ung för att ha fått diagnosen primär hyperparatyreoidism. Man tror därför att hon kan ha någon ärftlig form. Man tar en noggrann familjeanamnes men i hennes mammas familj verkar det inte finnas något anmärkningsvärt. Därför kontaktas Julias far. Julias far har opererats för båda hyperparatyreoidism och insulinom. Med sin nya fru har han fått 3 barn. En dotter har opererats för hyperparatyreoidism och hypofystumör och en son för hyperparatyreoidism. Ytterligare en son är frisk. Släktrödet finns nedan.



Fråga: B6

Vilket nedärvningsmönster är det mest sannolika för familjen. Motivera! (2p)

*Autsomt dominant. Drabbar båda könen. Sjukdom
uppträder i varje generation*

Fråga: B7

Vilket syndrom misstänker du att Julia lider av?
(1p)

Julias familjeanamnes och släktträd talar för att hon har multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1).

MEN1 genen kodar för ett tumörsuppressorerprotein, menin, och sjukdomen diagnostieras med genetisk diagnostik (DNA sekvensering).

Fråga: B8

Vad karakteriserar en tumörsuppressorgen vid ett ärftligt cancersyndrom? (2p)

Vid ärftlighet så ärvs en muterad gen, och den andra allelen måste inaktiveras somatiskt för att genens funktion skall försvinna i den drabbade cellen.

Fråga: B9

Förklara genom vilka mekanismer ett dominant nedärvningsmönster kan uppstå trots att MEN1 fungerar recessivt? (2p)

Hos de som ärver en muterad genkopia, så innehåller alla kroppens celler den muterade genen. Sannolikheten att den kvarvarande omuterade kopian inaktiveras under en livstid, pga av spontanmutationer (oftast deletioner till följd av felaktig kromosomsegregation vid celldelningen) blir då så hög att alla som ärvt den muterade genen också råkar ut för den sekundära mutationen och därmed förlorar båda allelerna i en cell som initierar tumörbildning.

**Julias pappa opererades för några år sedan för ett insulinom i bukspottkörteln. Fråga: B10
I vilka celler i pankreas bildas insulin? (1p)**

Insulin bildas i beta-celler som finns i de Langerhanska öarna i bukspottkörteln.

Hos en patient som har insulinom, vilka oftast (90 %) är godartade, producerar tumören för mycket insulin.

Fråga: B11

Hos en patient som har haft en sådan tumör i några månader utan behandling är det typiskt att vikten förändras. Går en sådan patient upp eller ner i vikt? Förklara olika mekanismer. (3p)

Har man en insulin-producerande tumör i pankreas (insulinom) är man mer benägen att gå upp i vikt. Delvis beror det på det ökade behovet att äta. Delvis beror det på att insulin leder till hämning av lipolysen.

En allvarlig effekt av autonom insulinsekretion är lågt blodsocker (hypoglykemi) som kan leda till medvetslöshet om man inte äter tillräckligt.

Fråga: B12

Vilka är tidiga symtom vid hypoglykemi? (2p)

Tidiga symtom på lågt blodsocker är t.ex. svettningar, skakningar, ökad hjärtrytm och irritation

Fråga: B13

Vilka hormoner motverkar insulin i en sådan situation (dessa hormoner höjer alltså blodsockret och kan delvis även förklara en del av dessa symtom)? (2p)

Till de hormoner som relativt snabbt motverkar insulin hör glukagon, adrenalin och noradrenalin. Den mer långsiktiga effekten står kortisol och GH för.

Fråga: B14

Var produceras glukagon, adrenalin och noradrenalin och hur höjer dessa hormoner framförallt glukoskoncentrationen i blodet? (3p)

Glukagon produceras i bukspottkörtelns alpha-celler, adrenalin och noradrenalin produceras i binjuremärgen. Dessa hormoner ökar glukoskoncentrationen i blodet framförallt genom att stimulera nedbrytning av glykogen till glukos i levern (glykogenolys).

Fall C Olga 4 månader

Kristina, 65 år, har blivit remitterad av vårdcentralen till kvinnokliniken (där du arbetar som vikarierande underläkare) på grund av sparsamma vaginala blödningar av och till sedan drygt en månad tillbaka. Kristina har inga andra besvär. Hon väger 81 kg och är 160 cm lång.

Q26. Hur kompletterar du anamnesen för att utreda hennes blödningar?
(2p)

Svarsförslag: Tid för klimakteriet och menarche. Tidigare graviditeter. P-piller. Cytologprovskontroller. Hormontillägg. Civilstånd, partner.

Kristina berättar att hon sedan tidigare är väsentligen frisk och äter inga läkemedel. Hon kom i klimakteriet vid 56 års ålder. Menarche vid 11 års ålder. Hon har aldrig varit gravid. Under en kort period tidigare i livet använde hon p-piller. När hon kallats till cytologprovskontroller har hon alltid gått och cellproverna har alltid varit normala. Hon har inte använt någon behandling mot klimakteriesymptom men har tagit vaginalt östradiol mot torra slemhinnor. Periodvis i lite högre dos än vad som rekommenderats. Hon röker av och till men försöker att sluta helt. Kristina har inte haft någon partner de senaste 5 åren.

Q27. Vad bör du i första hand misstänka, och utesluta, som förklaring till Kristinas symptom? (1p)

Svarsförslag: Misstanke om malignitet, endometrie- (eller cervix-) cancer behöver utredas.

Du undersöker Kristina och finner atrofiska slemhinnor i vagina. Liten mängd blodtillblandad flytning.

Portio/cervix ua. Du tar ett cytologprov. Helt normala palpationsfynd.

Q28. Hur vill du gå vidare och utreda Kristina? (1p)

Svarsförslag: Ultraljud och endometriebiopsi

**Tjockleken hos endometriet är 22 mm (normalt hos en postmenopausal kvinna <5mm).
Du tar nu också en endometriebiopsi. Det tidigare tagna cytologprovet var normalt.**

Q29. Ge en sannolik förklaring till Kristinas endometrieförtjockning. (1p)

Svarsförslag: Ett klart förtjockat endometrium ger dig misstankar om hyperplasi eller cancer då den postmenopausala kvinnan saknar egen hormonaktivitet för att stimulera endometrietillväxt i denna grad.

Q30. Finns det något i anamnesen som stärker dina misstankar om endometriecancer? (2p)

Svarsförslag: Då Kristina har fetma, sen menopaus och inte varit gravid tillhör hon en riskgrupp. Vidare verkar hon ha överdoserat sin östrogenbehandling.

Q31. Varför innebär fetma en ökad risk för utveckling av endometriecancer? (3p)

Svarsförslag: Flera mekanismer kan förklara den ökade risk för endometriecancer som föreligger hos obesa kvinnor: ombildandet av androgen till östrogen via aromatas; förhöjda nivåer av fritt östrogen, insulin och IGF; ökad sekretion av inflammatoriska adipokiner; och en lägre adiponectinhalt.

Ökad perifer östrogen produktion: adipocyterna uttrycker aromatas som omvandlar androgener till östrogen. Östrogen har en tillväxtstimulerande proliferativ effekt på endometriet. När endometriet exponeras för östrogen, utan gestagen tillägg, ökar risken för hyperplasi och endometriecancer (enkel hyperplasi, komplex hyperplasi, komplex atypisk hyperplasi -låggradig endometrioid cancer).

SHBG (sex-hormone globulin) nivåerna är lägre hos obesa kvinnor: vilket medför högre halt av det obundna biologiskt aktiva östrogenet

Lägre nivåer av insulin-bindande globuliner samt insulinresistens leder till högre halt av fritt insulin och ökad biotillgänglighet av insulin-like growth factor (IGF): insulin och IGF har proliferativ effekt på endometriet (via IGF- 1R).

Fettvävnad utsöndrar inflammatoriska faktorer så kallade adipokiner, vilka delvis ansvarar för insulinresistensen vid obesitas. Adiponectin, produceras också av fettvävnad, och har en hämmande effekt på proliferation. Nivåerna av adiponectin är inverst korrelerade till mängden fett.

Q32. Hur stor är incidensen och hur har incidensutvecklingen sett ut de senaste decennierna i Sverige för endometriecancer i relation till cervix- och ovarialcancer? (3p)

Svarsförslag: Endometrie-cancer är den vanligaste gynekologiska cancerformen i Sverige, följt av ovarialcancer, och incidensen har ökat medan incidensen för cervixcancer och ovarialcancer har minskat.

Q33. Förklara så noga du kan hur och varför den höga dosering som Kristina använt kan ge upphov till ett förtjockat endometrium! (3p)

Svarsförslag: Kristina har överdoserat sin östrogenbehandling (hon "har fått i sig" lika mycket östradiol av sin överdosering som man skulle få vid per oral östrogenmedicinering). Detta har lett till en ensidig stimulering av proliferationen i endometriet eftersom inget gestagen eller naturligt progesteron har tillförts. Östrogen signalerar via nukleära receptorer.

Östrogenet diffunderar in i cellen, binder till receptorn som dimeriserar med annan ER, aktiverar co-aktiverare och binder till specifika sekvenser av DNA, varvid ett stort antal gener transkriberas, däribland flera som stimulerar cellproliferation.

Q34. Förklara på vilka sätt detta tillägg av gestagen motverkar endometrieproliferation. (2p)

Svarsförslag: Hade man tillsatt gestagen hade detta motverkat östrogeneffekten via nedreglering av ER samt induktion av enzymer som metaboliserar östradiol till mindre aktiva östrogenformer (såsom HSD17B2).

Eftersom du hittade ett förtjockat endometrium togs en endometriebiopsi för att undersöka om Kristina har endometriecancer. Du skickar materialet till patologen för histopatologisk undersökning.

Du får svaret "*Adenocarcinom av endometrioid typ, FIGO-grad 2. DNA-aneuploid, S-fasfraktion 6%*".

Q35. Utifrån utlåtandet, förklara med andra ord tumörens ursprung och egenskaper. (3p)

Svarsförslag: Adenocarcinom innebär att canceren har sitt ursprung i körtelcellerna i endometriet. FIGO-grad 2 innebär att tumören är måttligt differentierad, dvs den har måttliga likheter med det normala endometriet. Cellproliferationen i tumören är låg/måttlig (6%), men tumören kan ha större kromosomala förändringar som avspeglas genom avvikande cellulär DNA-mängd (aneuploid).

Kristinas form av endometriecancer (typ 1) är ofta förknippad med god prognos i tidigt stadium, men prognosen kan variera beroende på grad och DNA ploiditet. Dessa egenskaper kan i sin tur vara kopplade till olika genmutationer. Vanliga mutationer vid typ 1 endometriecancer finner man i gener som kodar för proteinerna PTEN, PI3-kinas och β -catenin. En andel av tumörerna uppvisar också mikrosatellitinstabilitet (MSI).

Q36. På vilka sätt kan mutationer i nämnda gener allmänt tänkas bidra till tumörutvecklingen och vad innebär mikrosatellitinstabilitet? (3p).

Svarsförslag: Förlorad funktion hos PTEN och ökad aktivitet hos PI3-K leder båda till ökad aktivering av Akt, som i sin tur kan bidra till undkommande av apoptos, förstärkt cellcykelprogression och ökad proteinsyntes (dvs flera "hallmarks of cancer"). Mutation i β -catenin-genen kan orsaka förhöjda nivåer av proteinet (pga störd nedbrytning) som i sin tur ger upphov till ökad transkription av tillväxtpromoverande proteiner såsom c-myc och cyklin D1. MSI är en indikation på defekter i en del av DNA-reparationssystemet (mismatch repair), ett tillstånd som leder till att mutationer lätt utvecklas.

En datortomografiundersökning av thorax/buk visade inga tecken på tumörspridning utanför uterus och ingen djup invasion av myometriet kunde ses med vaginalt ultraljud. Kristina behöver nu behandlas för sin cancer.

Q37. Hur vill du primärt behandla Kristina? Motivera. (1p)

Svarsförslag: Tumören är lokalt begränsad och kan därför primärt behandlas med kirurgi. Kristina opereras med hysterektomi samt bilateral salpingoophorectomi, dvs borttagande av livmoder, äggstockar och äggledare.

Kristina opereras med hysterektomi samt bilateral salpingoophorectomi, dvs borttagande av livmoder, äggstockar och äggledare. PAD visade endast ytlig cancer i endometriet (Stadium IA) varför ingen efterbehandling behövde ges. Om canceren däremot hade visat djupväxt och låg differentiering (FIGO-grad 3) hade Kristina kunnat få postoperativ strålbehandling. Allmänt används strålbehandling (radioterapi) som tilläggsbehandling (adjuvant) eller som botande (kurativ) behandling vid cancersjukdomar. Till skillnad från exempelvis cellgiftsbehandling (cytostatika) ges ofta strålbehandlingen med korta dagliga behandlingar (fraktioner) med en relativt låg dos fem gånger per vecka under ca fem till sju veckor.

Q38. Vilken är den huvudsakliga mekanismen bakom celldöd vid strålbehandling och vad är syftet med att ge flera korta behandlingar istället för att ge färre behandlingar med en högre dos? (3p)

Svarsförslag: Huvudsakligen genom så kallad indirekt jonisering – fotonstrålningen orsakar radiolys av vattenmolekyler så att fria hydroxylradikaler bildas och som i sin tur orsakar dubbelsträngsbrott på cellkärnans DNA vilket leder till celldöd (apoptos).

Radiobiologins 4R: Fraktionering ges för att minska risken för sena biverkningar hos patienten genom att friska celler hinner Reparera DNA-skador och genom återväxt (Repopulation) mellan fraktionerna (minst 6 timmar mellan varje fraktion). Vidare kommer celler som är vilande vid en fraktion komma in i nästa fas i cellcykeln vid kommande fraktioner och vara mer strålkänsliga (Redistribution) samt att hypoxiska celler kan hinna bli bättre syresatta (Reoxygenering) pga minskad tumörbörda.

Q39. Hur fungerar PD-1 blockad mot cancer?
(2p)

Svarsförslag: T-celler uttrycker PD-1, som då den binds av PD-1/2 ligand (B7- familjen) inhiberar T-cellen, vilket är ett skydd mot autoimmunitet och vävnadsskada, men kan också innebära fri lejd för cancerceller som annars skulle dödas av T-cellen. Cancercellerna kan t.ex. undkomma immunförsvaret genom att just uttrycka ligander som binder till PD-1 och därmed inaktivera T- celler. Genom att blockera PD-1 så att liganden inte tillåts binda, förhindras cancercellen att smita undan T-cellsattacken.

Q40. Varför har PD-1-blockad god förutsättning att ge effekt då tumören kännetecknas av mikrosatellitinstabilitet? (1p)

Svarsförslag: MSI bidrar till hög frekvens mutationer, vilket medför att många "främmande" peptider exponeras för immunförsvaret. Tumören gör sig därmed extra synlig för T-cellerna som i frånvaro av PD-1-medierad inhibering kan döda tumörcellerna. Cancercellerna kan undkomma immunförsvaret genom att inaktivera T-celler och en mekanism för detta är att uttrycka ligander som binder till PD-1. Genom PD-1-blockaden reaktiveras T-cellerna och därmed immunförsvarets antitumorala effekter.

Q41 Om du skulle söka efter liknande information för att svara på frågan hur övervikt påverkar risken för endometriecancer, hur skulle du leta efter denna information och vilka 3 sökord på engelska skulle du använda för att få fram informationen? (1,5p)

Svarsförslag: Endometrial cancer AND obesity/weight
loss AND risk

Du går ett jourpass som AT-läkare på akutmottagningen i Puddingby. Kvällens förste patient är Mikael, som är 21 år gammal och tidigare väsentligen frisk. Han söker på grund av att han sedan tre veckor tillbaka besvärats av ökad törst och ökade urinmängder. Han har ofrivilligt gått ned 3 kilo i vikt. De senaste dagarna har han även upplevt diffus muskelvärk och dimsyn, och idag har han kräkts vid ett tillfälle. Vid kroppsundersökning noterar du en normalviktig ung man som är vaken och orienterad till tid plats och person, men trött. Han har inte feber, pulsen är 92 slag per minut (ref: 50-100 slag per minut) blodtrycket är 114/62 mmHg (diagnosgräns för hypertoni 140/90 mmHg) och syremättnaden uppmätt med pulsoximeter är 100% (ref: > 97%). Andningsfrekvensen är förhöjd och du räknar till 22 andetag per minut (ref: 12-15 andetag/min). Du misstänker i första hand att Mikael insjuknat i diabetes mellitus.

C1. Nämn tre anamnestiska uppgifter som talar för diabetes mellitus. (1.5p)

Ökad törst (0.5p), ökade urinmängder (0,5p),
viktnedgång (0,5p), dimsyn(0,5p)

C2. Vilket prov beställer du för att bekräfta eller utesluta diagnosen diabetes mellitus?
(1p)

P-glukos (1p)

Du beställer ett kapillärt icke-fastande plasma-glukos, som är 19.1 mmol/l (diagnosgräns för kapillärt icke-fastande plasma glukos vid samtidiga klassiska diabetes-symptom är 12.2 mmol/l eller högre). Din misstanke om diabetes mellitus bekräftas således. Du undrar hur länge Mikael har haft hyperglykemi innan han fick symptom och sökte vård.

C3. Vilket prov kan användas för att utvärdera graden av hyperglykemi under de föregående veckorna? (1p)

HbA1c (1p)

C4. Vad är det som mätes med detta blodprov?
(1p)

Andelen erythrocyter som glykerats (1p)

Härnäst funderar du på om Mikael har utvecklat en diabetes-ketoacidosis. Du beställer därför ett kapillärt ketontest, som mäter halten av beta-hydroxismörsyra i blodet, och får muntligt besked av akutsköterskan att värdet är 3.4 mmol/l (normalt <0.6 mmol/l).

C5. Förklara mekanismerna bakom det förhöjda värdet av betahydroxi-smörsyra i blodet, med avseende på insulinets effekter på fettvävnaden och levern. (2p)

Vid insulinbrist uteblir insulinets antilipolytiska effekter på fettvävnaden, varvid stora mängder fria fettsyror frisätts från fettvävnadens depåer. (1p) Vid insulinbrist kan levern inte lagra de frisatta fettsyrorna som triglycerider, utan de oxideras istället till aceto-acetat som vidare metaboliseras till aceton och betahydroxismörsyra. (1p)

Blodketonerna är stegrade till följd av insulinbrist, som medför ökad frisättning av fria fettsyror från fettvävnadens depåer. Den ökade mängden av fria fettsyror kan vid insulinbrist inte lagras i levern utan oxideras istället till bland annat betahydroxismörsyra i levern, vilket ger utslag i det kapillära ketontestet. Du går nu vidare med att kontrollera en artärblodgas, som visar pH 7.33 (referens-intervall 7.36-7.45). Värdet är således endast lätt sänkt.

C6. Vilket fynd i status kan förklara att pH-värdet i blodet endast är lätt sänkt, trots den ökade halten av surgörande beta-hydroxismörsyra? (1p)

Förhöjd andningsfrekvens. (1p)

C7. Förklara mekanismen som gör att hyperventilation håller pH-värdet på en nästan normal nivå i Mikael's situation (1p).

Ökad utandning av koldioxid bidrar till att
alkalisera blodet (1p)

Du beslutar dig för att lägga in Mikael på en medicinavdelning för att initiera behandling. Då han kräcks och haft vätskeförluster ordinerar du rehydrerande behandling med dropp. Du beställer kompletterande blodprover, som omfattar bland annat natrium, kalium och kreatinin för att värdera elektrolytbalans och njurfunktion. I väntan på provsvaren funderar du över vilken typ av glukos-sänkande behandling som är mest lämpligt att insätta.

C8. Vilken glukos-sänkande läkemedels-behandling är det mest lämpligt att initiera i Mikael's fall? (1p)

Insulinbehandling (1p)

Eftersom Mikael gått ned i vikt och har ketonkroppar förefaller hans metabolism katabol, och du initierar därför insulinbehandling. Du funderar härnäst på vilken typ av diabetes Mikael har.

C9. Beskriv två grundläggande skillnader mellan typ 1-diabetes och typ 2-diabetes (2p)

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom där inflammation i β -cellerna gör att dessa förstörs och insulinproduktionen upphör (1p). Vid typ 2-diabetes är höga glukosvärden ett resultat av ökad insulinresistens och typ 2 diabetes är i högre grad än typ 1-diabetes ärftlig, och risken att insjukna ökar om man har en ohälsosam livsstil med övervikt och låg grad av motion (1p)

C10. Vilket blodprov är mest lämpligt att analysera för att skilja mellan typ 1-diabetes och typ 2- diabetes? (1p)

GAD-antikroppar, eller minst 1 annan korrekt
autoantikropp (1p)

C11. Hur leder hyperglykemi till ökad insulinfrisättning från β -cellerna hos en person som inte har diabetes? (5p)

Om glukosnivån ökar i blodet kommer mycket glukos transporteras in i bukspottkörtelns betaceller (diffusion genom GLUT2). Glukosen oxideras i cellens mitokondrier och ATP bildas. ATP har förmåga att stänga kaliumkanaler. Desto högre halt ATP desto fler kanaler stängs. Insidan blir p.g.a. detta mer positiv (depolariserad). Kalciumkanaler, som är spänningsstyrda, öppnas och kalcium strömmar in i cellen.

Kalcium påverkar insulinfyllda vesiklar som genom exocytos frisätter insulin till blodet. (5p)

C12. När 80-90 % av β -cellerna i Langerhans cellöar har förstörts uppkommer symtom på diabetes. Beskriv i detalj de immunologiska steg som leder till att β -cellerna förstörs. (6p)

Typ 1 diabetes karakteriseras framför allt av T-cell medierad autoimmunitet mot insulinproducerande β -celler i Langerhans öar där autoreaktiva T-celler undgått negativ selektion och reagerar mot kroppsegna peptider. T-celler bildas i benmärgen och transporterar sig till thymus där de mognar. De ska generellt (såvida de inte är naturliga Tregs) lämna thymus under förutsättning att de inte kommer att reagera med kroppsegna ämnen. En genetisk känslighet i kombination med faktorer i miljön sätter denna reglering ur funktion och gör att det cellulära immunförsvaret (T-celler) inte bara reagerar på yttre agens utan även på kroppsegna ämnen. Det finns tre typer av T-celler: Autoantigen bildas i betacellerna och tas upp av antigenpresenterande celler och presenteras för T-hjälparceller som då aktiveras. När ett antigen presenterats för Th-celler svarar dessa genom att producera och släppa ut cytokiner vilka i sin tur (tillsammans med annan cell som presenterar Ag för CD8-cellen) aktiverar cytotoxiska

T-celler, som har toxiska och celldödande egenskaper. Cytokiner (ffa interferoner) aktiverar även de dendritiska cellerna och främjar presentation av β -cellantigener till T-celler. Cytotoxiska T-celler attackerar, när de aktiverats, betacellerna i de langerhanska öarna i pankreas. Det är ffa denna cytotoxiska effekt som betacellerna tycks vara extra känsliga för och som leder till β -cellsdestruktion. En tredje viktig typ av T-celler är de regulatoriska T-cellerna, Treg. Dessa ska normalt reglera immunresponsen och fungera som regulatorer för uttrycket av de andra T-cellerna. Om detta inte fungerar ökar risken att T-cellerna börjar känna igen kroppsegna celler som möjliga hot och en autoimmun reaktion startar. Defekter i den regulatoriska funktionen hos

Tregs har kunnat kopplas till diabetes typ 1. T-hjälparcellerna aktiverar makrofager och producerar cytokiner som lockar fler monocyter till platsen. Den autoimmuna processen fortskrider så länge autoantigen presenteras på cellytan och cytokiner fortsätter frisättas eftersom detta aktiverar fler Th-celler som aktiverar cytotoxiska T-celler osv. Dendritiska celler kan aktivera CD4+ T celler, som kan leda till makrofag-medierad död genom produktion av cytokiner. CD4 + T-cellerna kan också aktivera ö-cellsantigen-specifika β -celler så att de differentierar till antikroppsproducerande plasmaceller. Antikropparna kan binda β - celler och mediera komplementdödande bland annat genom att binda sig till receptorer på makrofager. De aktiverade β -cellerna kan fungera som antigen-presenterande celler, vilket ytterligare förstärker immun-responsen mot β -cellerna. Interaktion med β -cellantigen-specifika CD4 + T-celler och närvaron av proinflammatoriska cytokiner kan låta de dendritiska cellerna korsbilda antigenen mot β -cellantigen-specifika CD8 + T- celler så att de uppreglerar sina cytotoxiska egenskaper. Dessa cytolytiska CD8 + T- celler (CTL) kan döda β -celler genom frisättning av cytolytiska granuler innehållande perforin och granzym. Dessa immunmekanismer kan medieras av regulatoriska cellundergrupper såsom de IL-4-producerande naturliga mördar-T (NKT) -cellerna och Fox-p3 + regulatoriska T (Treg) celler. Den andra typen av lymfocyter som aktiveras av makrofager och dendritiska celler är B celler. De bildas också i benmärgen. Får de samtidigt hjälp av T celler mognar B cellen till en plasma cell som tillverkar antikroppar. Antikroppar som försvarar oss utgör ett humoralt immunsvaret. När det humorala och cellulära immunsvaret attackerar oss själva kan en autoimmun sjukdom uppstå. Autoantikroppar reagerar med betacellernas autoantigen, insulin, GAD65, IA-2 eller ZnT8, vilket om reaktionen fortgår, leder till att β -cellerna förstörs.

Vid tvåtiden på natten blir du uppringd av avdelningssköterskan, som berättar att Mikael blivit svårkontaktbar, blek, och darrig under natten.

C13. Vad måste i första hand misstänkas att Mikael drabbats av? (1p)

Hypoglykemi (1p)

Insulindoserna du ordinerat var nog i högsta laget, och Mikael drabbades därför av en nattlig hypoglykemi när flera av hans motreglerande hormonsystem var som minst aktiva. Sköterskan kontrollerade ett kapillärt plasmaglukosvärde som var lågt (2.6 mmol/l). Mikael fick lite söt saft och en smörgås, och inom kort mådde han bättre och glukosvärdet steg till 7.8 mmol/l.

C14. Hur kan man patofysiologiskt förklara att Mikael blev blek och darrig när blodsockret sjönk? (1,5 p)

Ökat adrenalinpåslag som motreglerande
hormonsvar vid lågt blodglukos (1,5p)

C15. På vilket sätt leder ökad sympatikus-aktivitet till stigande plasmaglukos? (1p)

Adrenalin aktiverar glykogenolysen i levern genom aktivering av enzymet fosforylas (1p)

Nästa dag mår Mikael bättre. Han får lära sig injektionsteknik och hur egenkontroll av plasma- glukos går till. Han träffar endokrinolog, diabetes-sjuksköterska och dietist, som alla ger mer information om diabetes-sjukdomen och dess behandling. Vid utskrivningssamtalet undrar Mikael om han löper ökad risk att drabbas av andra autoimmuna hormonbristsjukdomar och i så fall vilka.

C16. Nämn två andra autoimmuna hormonbrist-sjukdomar som patienter med typ 1-diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas av. (2p)

Addisons sjukdom (1p) Hashimotos sjukdom
(1p)

C17. Nämn för varje av dessa två hormonbristsjukdomar två blodprover som bekräftar de hormonella rubbningarna, och nämn för varje av dessa två hormonbristsjukdomar även vilken auto-antikropp som är lämplig att kontrollera för att bekräfta den autoimmuna genesen till hormonrubbningen. (4p)

TSH (0.5p), T4 (0.5p), TPO-antikroppar (1p)

Kortisol (0.5p), ACTH (0.5p), 21-hydroxylas-antikroppar (1p)

Jessika Johansson, 28 år gammal, söker dig på vårdcentral för oro och rastlöshet sedan några månader. Hon besväras sedan dess av ett flertal märkliga symptom som nervositet, svettningar, hjärklappningar och viktnedgång. För övrigt känner sig Jessika både uppvarvad och helt uttröttad på samma gång. Hon är gift och har två barn, en flicka som är 5 år och en pojke på 3 år och som kräver mycket av hennes tid. Jessika 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. Jessikas blodtryck är normalt.

C1. Ange en diagnos som här i första hand måste misstänkas utifrån status och anamnes. (1p)

Du misstänker här helt riktigt tyreotoxikos
(sköldkörtelöverfunktion) (1p)

C2. Vilka blodprover vill du initialt ta för att bekräfta diagnosen? (1p)

Du kontrollerar TSH (0,5p), och T4 (0,5p).

C3. Hur förväntar du dig att dessa båda prover utfaller om din misstanke om tyreotoxikos är riktig? Motivera! (2p)

TSH är lågt (0,5p) och T4 är 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).

Du hittar som förväntat ett lågt TSH och högt T4 värde som bekräftar diagnosen tyreotoxikos.

C4. Vilka är de två vanligaste orsakerna till tyreotoxikos? (2p)

De två vanligaste orsakerna till tyreotoxikos är uni-/multinodös struma (1p) och Graves sjukdom (=Basedows sjukdom eller diffus giftstruma) (1p).

C5. Vilken orsak är mest sannolik i Jessikas fall?
(1p)

I Jessikas fall är Graves sjukdom mest sannolik,
då den förekommer vanligast hos yngre (1p).

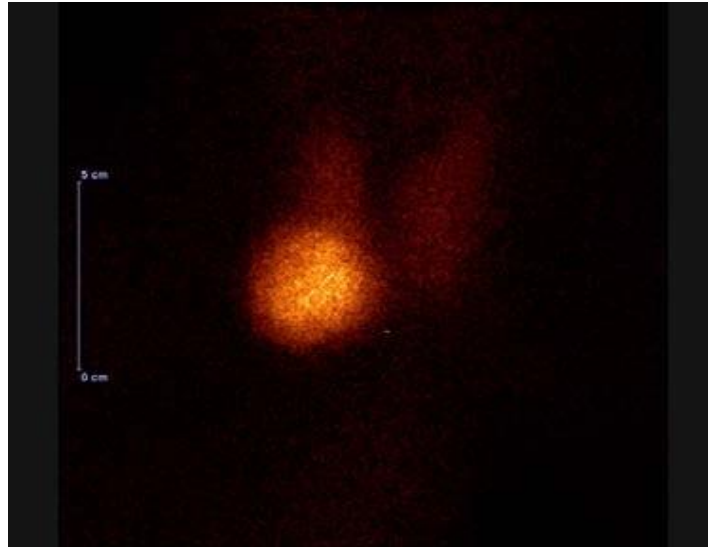
C6. Vilket blodprov skulle du ta för att bekräfta diagnosen Graves sjukdom? (1p)

Du beställer TRAK (TSH-receptorantikroppar)
(1p).

C7. Beskriv mekanismen som leder till hypertyreos vid Graves sjukdom (3p)

TRAK är autoantikroppar som riktar sig mot TSH-receptorn. De stimulerar receptorn agonistiskt, vilket leder till ökad syntes och frisättning av T4 och T3 (2p).

Mot förväntan är TRAK negativt. Eftersom Jessika har en tyreotoxikos som är TRAK-negativ bestämmer du dig göra en sköldkörtelscintigrafi



Undersökningen visar ett varmt adenom på högra sidan.

C8. Vilken bildgivande undersökning skulle du beställa för att kunna undersöka sköldkörtelns morfologi vidare? (1p)

Du beställer en ultraljudsundersökning (1p).

C9. I vilka tre delar kan sköldkörteln delas i makroskopiskt? (2,5p)

Sköldkörteln kan makroskopiskt delas in i höger lob (1p), vänster lob (1p) och isthmus (0,5p).

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

C10. Vilken diagnos misstänker du? Motivera utifrån ultraljudsundersökningens resultat (3p)

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

C11. Vilken åtgärd borde nu göras för att bekräfta diagnosen? (1p)

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

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

C12. Vad förväntar du dig generellt (om du bortser från det här fallet) för preoperativa TSH- och T4- värden hos en patient med tyreoideacancer? (1p)

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

Två veckor senare genomgår Jessika en total tyreoidektomi och lymfkörtelutrymning centralt och lateralt höger på halsen. Jessika får information om att stämbandsnerver 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.



C13. Vilken orsak (diagnos) kan ligga bakom hennes besvär som har att göra med operationen? (1p)

Jessika har drabbats av hypoparatyreoidism (hypoparatyreos) (1p) som beror på att bisköldkörtlarnas blodförsörjning har påverkats under operationen.

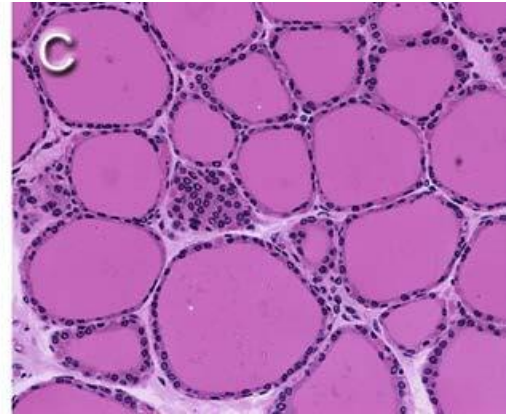
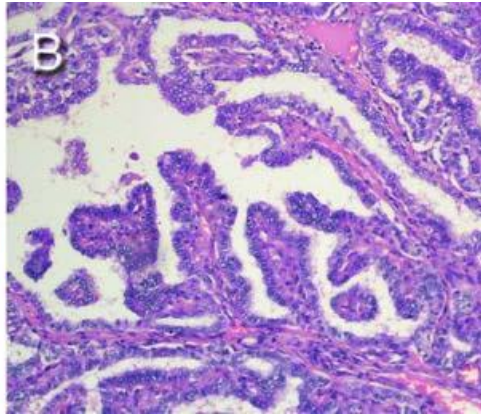
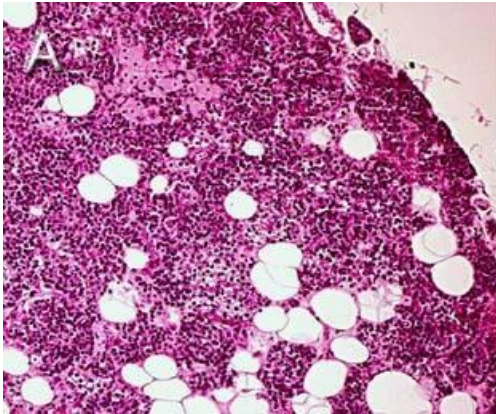
C14 Beskriv mekanismen bakom hennes
symtom. (3,5p)

Hypoparatyreoidism betyder att bisköldkörtlarna producerar för lite parathormon (0,5p). Detta leder i sin tur till nedsatta nivåer av aktivt D-vitamin (kalcitriol) (1p), vilket i sin tur leder till nedsatt kalcium upptag från magtarm kanalen och ökad renal kalcium-utsöndring via njuren (1p). Kalcium-värden i blodet sjunker (totalt och ioniserat) (0,5p) och som följd kan man få onormal nervledning och muskelkontraktioner (kramper) (0,5p).

C15. Hur skulle du behandla Jessikas perorala stickningar och kramper? (1p)

Jessika behöver få Calcium (1p). Det kan i första hand ges oralt men i vissa fall behöver Calcium appliceras intravenöst.

C16. Identifiera normal bisköldkörtelväv, normal sköldkörtelväv och papillär tyreoideacancer i bilden nedan. (3p)



A – normal bisköldkörtelväv, B – papillär tyreoideacancer, C–
normal sköldkörtelväv (3p).

Vid återbesöket kontrollerar du Jessikas ämnesomsättning (tyreoideaprover). TSH ligger nu på 5.2 (norm 0.4-4.0), fT4 på 9 (norm 10-23).

C17. Vad talar dessa prover för och varför är de som de är? Motivera! (3p)

Det talar för underdos av Levaxin (1p). Eftersom Jessica äter för lite Levaxin (lågt fT4) försöker hennes hypofys stimulera tyreoidean (högt TSH) för att producera mer hormoner (2p). Hypofysen "vet" ju inte att det inte finns någon tyreoidea kvar.

C18. Vilka symtom är vanligtvis typiska vid dessa hormonvärden? Nämn minst 4. (2p)

Trötthet, trögtänkhhet, frusenhet, minnesproblem, minskad ämnesomsättning, förstoppning, ökat sömnbehov och viktuppgång är vanliga symptom (2p).

Jessika undrar om det kan finnas risk att hennes två barn också får sköldkörtelcancer. Du förklarar att detta är mycket osannolikt. Dock har man år 2015 upptäckt en gen (*HABP2*) som sannolikt är associerad med ärftlighet för papillär tyreoidcancer. Nedärvningen verkar vara autosomt dominant.

C19. Om vi nu antar att Jessika har en mutation i *HABP2* i en allel, men inte barnens far, hur stor är då risken att båda hennes barn har ärvt den muterade genen? (1p)

Risken att båda 2 barn har ärvt genen är $0,5 * 0,5 = 25\%$ (1).

Evelyn, 52 år, söker på akutmottagningen efter att hon har trillat hemma.

Evelyn har måttlig övervikt och kostbehandlad diabetes mellitus sedan några år. Sista året har hon varit nedstämd. För 6 månader sedan fick hon insatt escitalopram (Cipralext) som är ett SSRI preparat mot depression. Dosen höjdes från 10mg till 20 mg för 2 månader sedan. Hon har dessutom behandlats för astma sedan tonåren och har inhalationsbehandling.

Sedan ett par veckor känner hon sig trött, lite huvudvärk och känner sig yr och ostadig när hon går och har trillat omkull flera gånger.

C1. Ange 4 rimliga differentialdiagnoser som är troliga utifrån Evelyns anamnes? 2p

Svarsförslag: Patientens symptom är ospecifika och kan stämma in på många diagnoser som depression som man ju misstänkt och hon fått behandling för, försämring i diabetessjukdomen, stroke eller annan expansiv process i hjärnan, anemi, infektion, hypotyreos, öronproblem, elektrolytrubbningar mm.

Evelyns symptom är ospecifika och kan stämma in på många diagnoser som depression som man ju misstänkt och hon fått behandling för, försämring i diabetessjukdomen, stroke eller annan expansiv process i hjärnan, anemi, infektion, hypotyreos, öronproblem, elektrolytrubbningar mm.

C2. Föreslå inledande basal blodprovtagning utifrån tänkbara vanliga diagnoser. Motivera! 2p

B-Hb
B-LPK
P-CRP
P-Natrium
P-Kalium
P-Kreatinin
P-Calcium (joniserat)
P-glukos ej fastande

Evelyn har inte gått ner i vikt och har normal hudturgor. Hon har lätt svullnad runt vristerna. Hennes blodtryck i sittande är 136/92 mm Hg. Du får provsvaren: B-Hemoglobin 115 g/L (120-170), B-LPK $3,7 \times 10^9/L$ (3,5-8,8), P-CRP <10 mg/L (<10), P-Natrium 118 mmol/L (136-146), P-Kalium 4,2 mmol/L (3,5-5,0), P-Kreatinin 45 $\mu\text{mol/L}$ (45-100), P-Calcium (joniserat) 1,20 mmol/L (1,18-1,34), P-glukos ej fastande 5,3 mmol/L (<7,8).

C3. Tolka Evelyns provsvar och ange vilken diagnos som är mest sannolik. Motivera! 3p

Svarsförslag: Patienten har en uttalad hyponatremi. Då hon står på escitalopram funderar du på diagnosen SIADH ("Syndrome of inappropriate ADH sekretion").

SIADH:

Inga andra orsaker till hyponatremi.

Kliniskt euvolem patient.

Låg S-Osmolalitet (<270 mosm/kg).

Förhöjd U-Osm (>100 mosm/kg) och/eller

- U-Na (>20-40 mmol/l).

C4

a) Förklara hur SIADH kan leda till hyponatremi? (3p)

b) Föreslå 3 kompletterande prover utöver P-Na och inom vilket område dessa värden kan tänkas ligga för att bättre bekräfta din misstanke avseende SIADH. Motivera ditt svar. (1,5 p)

a) Svartsförslag: "Syndrome of inappropriate ADH secretion" (SIADH) beror på en ökad ADH sekretion vilket leder till en ökad mängd vatten i kroppen vilket späder ut kroppsvätskorna vilket ger en sänkning av P-Na. Den ökade plasmavolymen ger ett ökat tryck i hjärtat och natriuretiska peptider frisätts vilket leder till en natriumutsöndring vilket ytterligare bidrar till hyponatremi. Därav ser man en natriumutsöndring i urinen trots att kroppen annars borde spara allt natrium. Patienten är i regel "normovolem".

b)

	Provsvar	Referensintervall
U-osmol	320 mosmol/kg	U-Osm (>100 mosmol/kg)
P-osmol	258 mosmol/kg	285-300
U-Na stickprov	76 mmol/L	

Du får provsvar U-osmol 320 mosmol/kg, U-Osm (>100 mosmol/kg vid SIADH), P-osmol, 258 mosmol/kg, (referensvärden 285-300), U-Na stickprov, 76 mmol/L (>30 vid SIADH) och omkontroll P-Na var 117 nmol/L (136-146).

Din misstanke på SIADH konfirmeras genom provtagningen. På rondan får du en fråga om man inte skall höja P-Natrium genom att ge 1 liter fysiologisk NaCl (0,9 mg/ml) i.v. snabbt på 4 timmar.

C5. Diskutera vilka risker det kan medföra och mekanismerna bakom dessa. (2p)

Svarsförslag: Risken med för snabb natriumkloridinfusion är att patienten kan få en central pontin myelinolys. Vid långvarig hyponatremi sker en expansion av hjärnceller, vilket kompenseras via aktiv transport av osmotiskt aktiva substanser (Na, K, CL samt organiska osmotiska substanser) från hjärncellen till det extracellulära rummet. Alltför snabb korrigerig av hyponatremi drar ytterligare vatten ur hjärncellerna, den osmotiska kraften i extracellulärrummet blir starkare än den i hjärncellerna, vilket åstadkommer ytterligare hjärncellsskrumpning (se bild sista sidan).

C6. Ange 5 andra orsaker till SIADH utöver behandling med antidepressiva. (2,5p)

CNS: Förhöjt ICP, infektioner, trauma, tumörer Lungor: Tumörer, infektioner, ventilatorbehandling

Ektopisk ADH-produktion: Bronkialcancer. Cancer i duodenum, pankreas, urinvägar, thymus. Lymfom. Leukemier.

Akut intermittent porfyri Svår hypothyreos Alkoholabstinens

Läkemedel: SSRI, SNRI, tricykliska antidepressiva, karbamazepin, fentiazinderivat, klorpropamid, klofibrat, vinkristin, oxytocin, desmopressin, biguanidderivat, NSAID

Droger: Ecstasy, nikotin bl a Övrigt: Stress, smärta, hög ålder

**C7. Redogör för mekanismer bakom de olika
behandlingsprinciper man kan använda för behandling av
SIADH. (3p)**

Svarsförslag: Om möjligt ta bort utlösande orsak. Vätskekarens. Utöver vätskekarens finns en del andra möjligheter som går ut på att blockera ADH effekten: ADH receptor blockad (Tolvaptan) ny behandlingsprincip som används i andra hand när vätskerestriktion inte räcker. Democlocykline (tetracyklin), Urea (smakar illa) och Litium inducerar en renal diabetes insipidus och kan provas i svåra fall.

Du ordinerade vätskerestriktion max 1 liter per dag. Escitalopram sattes ut. ADH receptorblockad behövde inte användas. P-Na normaliserades sakta och efter 3 dagar var P-Na 135 mmol/L och Evelyn kunde skrivas ut med polikliniska kontroller.

C8. Förklara detaljerat hur antidiuretiskt hormon (ADH=vasopressin) verkar på njurarna för att spara vatten och översiktligt vilka andra effekter ADH har i kroppen. (3p)

Svarsförslag: ADH binder till G-proteinkopplade V-2 receptorer på tubulicellernas basolaterala membran (membranet mot [interstitiet](#) samt blodomloppet) och via aktivering av adenylcyklas och cAMP kommer vattenkanaler i form av proteinet Aquaporin-2 att [fusera](#) med det apikala membranet. Eftersom den [primärurin](#) som når distala tubuli är [hypoton](#) samtidigt som [interstitiet](#) i [medulla renalis](#) runt samlingskärnen är [hypertont](#) tack vare natrium reabsorptionen i Henles slynga kommer vatten att reabsorberas från primärurinen när aquaporin-2 porer uppreglas på tubulicellernas apikala membran. Detta innebär att när kroppen utsöndrar ADH som ett svar på en minskad blodvolym fås ett [hypotont](#) blod, något som kroppen föredrar före [hypovolemi](#).

Via V1 –receptorer medieras kontraktion av glatt muskulatur, stimulering av prostaglandinsyntes, ACTH- frisättning, ökning av leverglykogenolys samt hämning av renin via fosfatidylinositolvägen.

Vid kontroll på vårdcentralen efter 4 veckor har Evelyns P-Na normaliserats (140 mmol/L, ref 136- 146). Dessvärre har hennes astma försämrats och hon får insatt en kur med stark glukokortikoid i form av betametason 0,5 mg 5 tabletter dagligen i en vecka.

Efter att ha ätit betametason en vecka mår Evelyn bättre i andningen men känner sig törstig och kissar ofta. Du ordnar med provtagning av icke fastande plasmaglukos vilket mäts kapillärt och var 18,3 mmol/L ($\geq 12,2$ =diabetes mellitus).

Du funderar på varför Evelyn fått så högt blodsocker då det var normalt för någon månad sedan.

C9. Vad tror du är orsaken till att Evelyn fått högt plasmaglukos? 1p

Svarsförslag: Den troligaste orsaken till Evelyns förhöjda plasmaglukos är den nyligen insatta behandlingen med glukokortikoider.

C10. Förklara mekanismer för hur glukokortikoider påverkar kroppens glukosnivåer. (3p)

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 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.

C11. Hur ställs diagnosen diabetes mellitus. Beskriv vilka diagnoskriterier som finns och vilka patofysiologiska mekanismer de grundas på? (4p)

Svarsförslag: Diagnoskriterier för diabetes

fP-glukos $\geq 7,0$ mmol/L (konfirmerande prov vid annat tillfälle fordras)

eller

Vid OGTT (oral glukostoleranstest) tvåtimmars-P-glukos $\geq 12,2$ (kapillärt) alternativt 11,1 (venöst) mmol/L

(konfirmerande prov vid annat tillfälle krävs) eller

Slumpmässigt P-glukos $\geq 12,2$ (kapillärt) eller 11,1 (venöst) mmol/L vid samtidiga hyperglykemiska symtom

eller

HbA1c ≥ 48 mmol/mol vid två tillfällen eller i kombination med förhöjt p-glukos enligt ovan

OBS! HbA1c ska inte användas för diagnostik vid misstanke om diabetes med kort duration, hos personer <20 år, vid graviditet, njursvikt, leversvikt eller vid misstanke om läkemedelsutlöst diabetes.

Evelyn har diagnostiserad kostbehandlad typ 2 diabetes och träffade dietisten på uppföljningsbesök för att diskutera koststrategier som bäst passar henne.

C12. Beskriv översiktligt vilka 4 kosten som rekommenderas till patienter med typ 2 diabetes och motivera för varje kost varför den rekommenderas till patienter med typ2 diabetes. (4p)

Svarsförslag:

Traditionell diabeteskost

Det finns vetenskapligt stöd för att traditionell diabeteskost baserad på svenska näringsrekommendationer (SNR) har en positiv inverkan på långtidsblodsocker (HbA1C), främjar viktning samt förbättrar blodfetter.

Måttlig lågkolhydratkost

Det finns vetenskapligt stöd för att måttlig lågkolhydratkost har en positiv inverkan på långtidsblodsocker (HbA1C), främjar viktning samt förbättrar blodfetter.

Medelhavskost

Det finns vetenskapligt stöd för att Medelhavskost har en positiv inverkan på långtidsblodsocker (HbA1C), främjar viktning samt förbättrar blodfetter.

Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index (GI)

Det finns vetenskapligt stöd för att traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index har en positiv inverkan på långtidsblodsocker (HbA1C) och förbättrar blodfetter.

Evelyn som är 52 år har märkt att hennes menstruation har upphört och du bedömer att hon har kommit i menopaus.

C13. Förklara utifrån den hormonella axeln hypofys och ovarier hur man kan säkerställa att menopaus verkligen inträffat. 2p

Svarsförslag: Menopaus. Låga östradiolnivåer ger ingen neg feedback utan FSH och LH stiger och ligger konstant högt.

Eva 38 år söker dig som vikarierande underläkare på vårdcentralen på grund av att hon inte fått sin mens på ett år. Normal sett motionerar hon och svettas väldigt mycket under tiden men aldrig efteråt, men nu har hon märkt att det fortsätter även efter att hon varit inne en stund efter hennes långa promenader med labradoren Charlie.

Hon är frisk sedan tidigare, och har fött 2 barn. Hennes mamma hade en del hjärtproblem och hade också problem med sköldkörteln, något som hon medicinerade för under många år. Eva har tidigare haft regelbunden mens, men nu har den uteblivit i totalt 6 månader och hon har den senaste tiden även upplevt en del svettningar och värmevallningar, både dag och nattetid, men

tycker det är jobbigt att inte kunna sova på nätterna då hon vaknar upp "sjöblöt" flera gånger varje natt.

Du misstänker någon form av hormonrubbing och går vidare med blodprovstagning.

C1. Vilka hormonprover skulle du föreslå i första hand? Motivera dina val. (2 p)

Svarsförslag: TSH-för att utesluta sköldkörtelrubbning och FSH för att utesluta prematur ovarialsvikt. Prolaktin kan säkert föreslås som led i amenorréutredning, men ger i detta fall 0.5 p (då vi efterfrågar symtom) U-Beta- hCG för att utesluta graviditet.

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Du ordinerar TSH och FSH och tar även Prolaktin och kompletterar med ett graviditetstest i urin. Provsvaren som kommer visar:

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
S- Tyreotropin (TSH)	0,9	mIE/L	0,3-4,2
S-Follitropin (FSH)	48	IE/L	Folikelfas: 3,5-13 IE/L, Midcykelfas: 4,7-22 IE/L, Lutealfas: 1,7-8 IE/L
S-Prolaktin	320	mIE/L	65-465

Graviditetstest i urin (U-hCG) negativt

C2. Hur tolkar du provsvaren? Motivera och ge förslag på diagnos. (3 poäng)

Svarsförslag: TSH är normalt och inger ingen misstanke om sköldkörtelrubbing. Prolaktin normalt. U-hcG är negativt vilket innebär att Eva inte är gravid. FSH är förhöjt och för tankarna till prematur ovarialsvikt (POI), för då folliklarna i ovarierna inte svarar med att producera östradiol kommer stimulansen av gonadotropiner att öka, dvs FSH stiger.

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

TSH och Prolaktin är normalt och graviditetstest i urin är negativt (ej gravid). FSH är däremot förhöjt vilket gör att du misstänker prematur ovarial svikt (POI). Proverna måste dock tas om en månad senare för att bekräfta diagnosen.

Eva har tagit med sig ett papper med provsvar på blodprover som togs på hennes mamma som visar hypothyreos och Eva har själv varit orolig för detta då hon hört att det kan vara ärftligt. Du lugnar henne med att prolaktin och TSH var normalt hos Eva och att du redan tänkt på det då det ingår vid en amenorréutredning.

C3: Prolaktin och TSH tas vid utredning av amenorré. Förklara hur en hypothyreos kan leda till hyperprolaktinemi. Förklara på hypofys och hypotalamusnivå. (2 p)

Svarsförslag: Underfunktion av tyroidea (minskad frisättning av tyroideahomon) leder till ökad stimulans av TRH (thyrotropin releasing hormone) från hypothalamus som i sin tur leder till ökad frisättning av TSH (thyroid stimulating hormone) och prolaktin från hypofysen. Prolaktin stiger då och kan orsaka blödningsrubbing och även galaktorré (mjölksekretion från bröstet).

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjuror, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Diagnosen prematur ovariell svikt fastställs efter nytt blodprov sex veckor senare där FSH återigen var högt. Du föreslår hormonbehandling innehållande östradiol och syntetiskt progesteron (gestagen).

C4a. Varför ger man tillägg med gestagen till östrogenbehandling? Motivera! (1p)

C4b. Vilka effekter har gestagen på endometriet på cell och molekylär nivå? (3p)

C4a. Varför ger man tillägg med gestagen till östrogenbehandling? Motivera! (1p)

Svarsförslag: Man lägger till Gestagen för att minska cancerrisk i endometriet. Enbart östradiolbehandling leder till proliferation av endometriet, med risk för atypi, utveckling av dysplasi och så småningom cancerutveckling. Gestagen ges för att motverka detta. ACSH

C4b. Vilka effekter har gestagen på endometriet på cell och molekylär nivå? (3p)

Svarsförslag: Verkar antimitotiskt. Hämmar östrogena tillväxtfrämjande effekterna och (ökningen av) östrogenreceptorantalet. Omvandlar östrogen till E1SO4 (genom att stimulera produktion av det enzym som krävs för omvandlingen), vilken har mycket lägre potens än E2 (östradiol) och istället utsöndras till cirkulationen. 3p om antimitotiskt, påverkan på östrogenreceptorer och omvandling av östrogen till mindre potent finns med.

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Principer för behandling med könshormoner (infertilitet ingår ej)

Eva har mycket frågor om sin fertilitet och klimakteriet. Du berättar för Eva att äggen snart är slut. Hon känner sig förtvivlad över att komma så tidigt i klimakteriet, och hon frågar sig om hon hade kunnat "spara ägg" på något sätt under sin fertila period utan att frysa ner dem?

C5a. Ägganlagen i äggstocken minskar succesivt med stigande ålder. Diskutera utefter dina kunskaper varför det är så? (1,5p)

C5b. Svara på Evas fråga, vad hade hon kunnat göra för att spara ägg, förutom att frysa ner dem? (1,5p)

C5a. Ägganlagen i äggstocken minskar succesivt med stigande ålder. Diskutera utefter dina kunskaper varför det är så? (1,5p)

Svarsförslag: De flesta ägganlag går i atresi, en form av programmerad apoptos. En andel utvecklas så klart i menscykeln och ovulerar respektive tillbakabildas under inverkan av könshormonerna, men de flesta går i atresi, så även under fosterlivet.

C5b. Svara på Evas fråga, vad hade hon kunnat göra för att spara ägg, förutom att frysa ner dem? (1,5p)

Svarsförslag: Det är inget vi kan göra för att förhindra detta skeende, tidigare trodde man att man kunde "spara ägg" genom att hämma ägglossningar via exempelvis p-piller, men det är visat att processen fortgår ändå.

Rökning kan påverka, ofta inträffar menopaus ett par år tidigare hos rökare. Det finns viss ärftlig benägenhet för tidpunkt av menopaus.

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Vid återbesöket på vårdcentralen är Evas man Anders, 42 år, med och du frågar om han har något han undrar över. Han har just kommit hem från en konferensresa med arbetet och sitter nästan och halvsover i stolen bredvid Eva. Han skruvar lite på sig och berättar att han känt en knöl i skrotum som han är lite orolig för. Han hade pratat lite med arbetskamraterna och kommit fram till att det nog inte var något farligt, men lite orolig är han allt nu.

Du ordnar en tid till honom hos dig på Vårdcentralen nästa dag och får veta att han är tidigare väsentligen frisk, röker, gillar att spela innebandy och dricker kanske en och annan öl för mycket. I ungdomen opererades han för testistorsion (det vill säga pungvred, ett tillstånd när [testikelns sädesledare](#) och [blodkärl](#) snott sig kring sig själva och leder till syrebrist om det inte opereras). Nu har han blivit riktigt orolig för sin knöl sedan han googlat, vilket han så klart vet är dumt så han är tacksam över att du kan ta emot honom så snabbt.

C6. Anders är mycket orolig och ber dig svara på vad det kan vara. Nämn tre möjliga orsaker och beskriv vilken anatomisk struktur som ligger till grund för respektive tillstånd. (3 p)

Svarsförslag: Spermatocele, Hydrocele, Testikelcancer, Varicocele. Spermatocele-bitestikel, Varicocele- Tunica vaginalis testis, Testikelcancer-testikel, Varicocele plexus pampiniformis.

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

Mål: 44. Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

**Du undersöker Anders och noterar en 1.5 cm stor knöl på höger testikel och remitterar honom till en ultraljudsundersökning som visade testikelcancer. Han opereras med högersidig orchidektomi (borttagande av höger testikel).
C7. Hur delar man grundläggande in maligna testistumörer? 2p**

Svar: 1. Germcell tumours/germinalcellstumörer
2. Icke germcell tumours.(Könsträngs- och stromacellstumörer)

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

44. Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

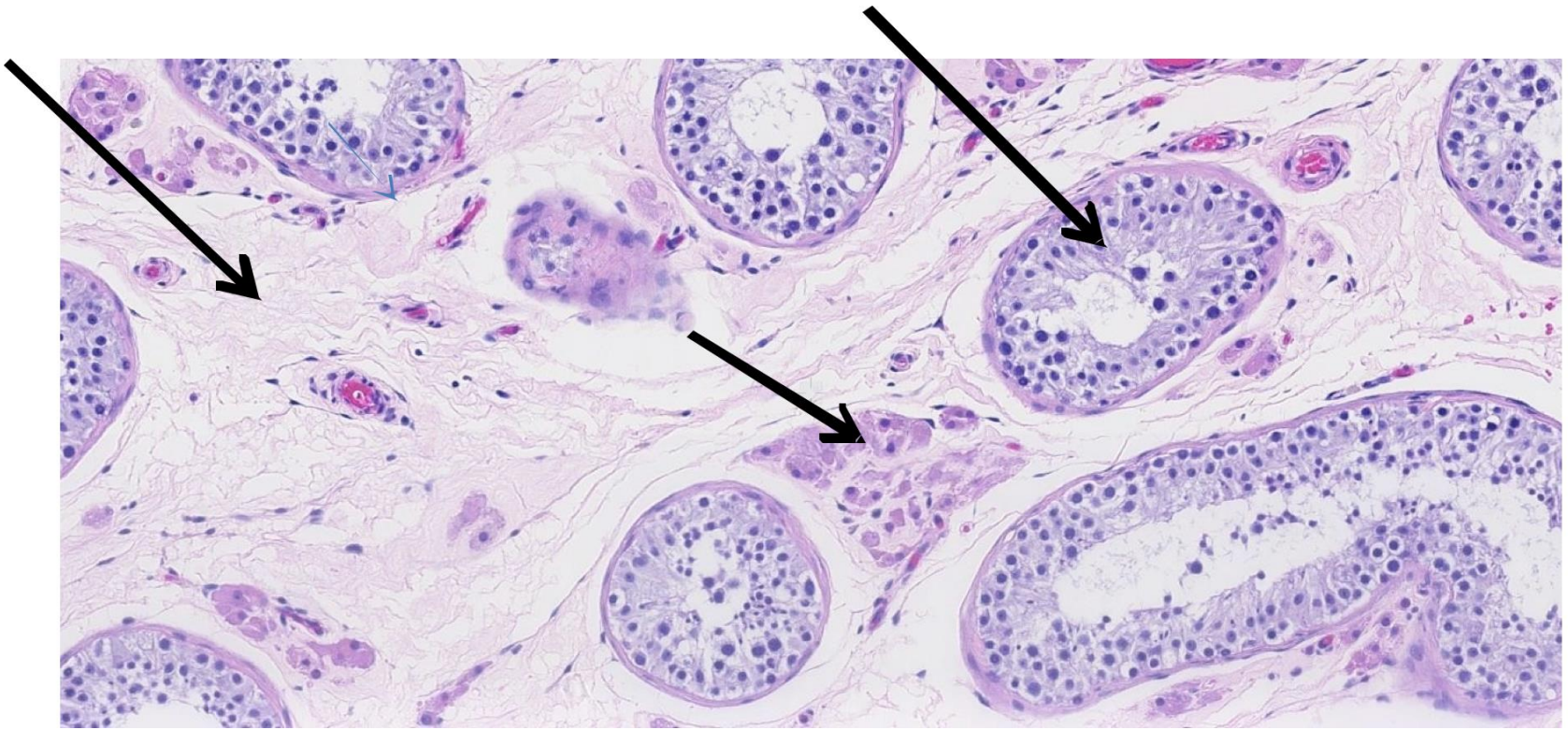
Efter 2 veckor kommer den histopatologiska undersökningen som visade germinalcells-tumör.

C8. Ange den vanligaste typen av Germ cell tumör och ge förslag på ytterligare 3 andra former av Germ cell tumörer? (1p)

Svarsförslag: Vanligaste: Seminom. Övriga, exempel: Embryonal cancer, Teratom, Gulesäckstumörer (Yolk sac), Chorioncarcinom

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

44. Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)



C9. Bilden ovan visar del av normal testikel, namnge de markerade strukturerna i bilden ovan (3p)

Svarsförslag:

Tubuli seminiferi contorti testis (Tubuli) Leydigceller

Interstitium

Målreferens: Nivå A: Beskriva/Identifiera

8. Reproduktionsorganens mikroskopiska och makroskopiska uppbyggnad och funktion

Efter orkiektomin är Anders trött, har jobbiga svettningar, har gått upp i vikt och upplever sänkt libido.

C10. Ange den mest sannolika förklaringen till Anders symtom! (1p)

Svarsförslag: Symtomen instämmer med hypogonadism

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Man misstänker att Anders har låga testosteronvärden efter operationen, vilket bekräftas med ett testosteronvärde på 6 nmol/L (ref 8-32).

C11a. Förklara på cellulär och molekylär nivå hur testosteron utövar sina effekter i kroppen (2p)

C11b: Vilka är androgenernas målorgan? Nämn fyra.(2p)

C11a. Förklara på cellulär och molekylär nivå hur testosteron utövar sina effekter i kroppen (2p)

Svarsförslag: Testosteronet omvandlas via enzymet 5- α -reduktas till dihydrotestosteron. På cellnivån passerar den cellmembranet och binder sig till den intracellulära androgenreceptorn.

C11b: Vilka är androgenernas målorgan? Nämn fyra.(2p)

Svarsförslag: Androgenernas målorgan är prostatan, huden, skelettet, hjärnan, testikeln(2p).

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Anders mår inte bra, önskar snabb utredning och han vill starta med hormonsubstitution så fort som möjligt. Du misstänker testikulärt orsakad hypogonadism med lågt s-testosteron och du beställer nya kompletterande blodprover i form av LH och FSH.

**C12. Hur förväntar du dig att nivåerna på LH och FSH kommer att ligga?
Motivera varför. (2p)**

Svarsförslag: Anders har en postoperativ primär hypogonadism eller så kallad hypergonadotrop hypogonadism. Proverna kommer visar lågt testosteron, men höga LH och FSH. Då det saknas adekvat feedback signalering av testosteronet till GnRH (gonadotropin frisättande hormon) producerade cellerna i hypotalamus och de gonadotropin producerade cellerna i hypofysen, är LH och FSH höga(2p).

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Du träffar Anders på ett återbesök. Du informerar honom om att han har testosteronbrist, att symtomen han upplever beror på det. Det kan också vara så att spermatogenesisen påverkas. Du bedömer att han behöver starta med testosterosubstitution. Men Anders har tänkt om på saken. Han tycker han mår bättre och att han inte svettas lika mycket. Du berättar om riskerna med obehandlad hypogonadism och följsjukdomar som utveckling av osteoporos.

C13a. Beskriv mekanismerna bakom påverkan på spermatogenesisen vid testosteronbrist. (2p)

C13b: Beskriv mekanismerna bakom osteoporos vid manlig hypogonadism. (2p)

C13a. Beskriv mekanismerna bakom påverkan på spermatogenesisen vid testosteronbrist. (2p)

Svarsförslag: Spermatogenesisen stimuleras av både FSH och testosteron/dihydrotestosteron, i Sertoli cellerna, som finns i seminiferous tubuli(2p).

C13b: Beskriv mekanismerna bakom osteoporos vid manlig hypogonadism. (2p)

Svar: Vid testosteronbrist ökar nivåerna av RANKL, vilket i sin tur ökar mängden och effekten av osteoklasterna, med efterföljande ökad benresorption och sänkt bentäthet (2p).

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

39. Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

C14. Det finns skillnader i förutsättningarna för reproduktion mellan män och kvinnor med ökande ålder. Beskriv vad dessa skillnader består i och hur könscellernas bildning skiljer sig åt genom livscykeln hos man respektive kvinna. (3p)

Svarsförslag: Könsceller kvinna anläggs i fosterliv. Mäns bildning av könsceller startar i och med puberten. Äggen går åt och förrådet tar slut och i och med det den reproduktiva perioden hos kvinnor medan män har fortsatt könscellsbildning långt upp i åldrarna och kan behålla sin reproduktiva förmåga även om man märker en försämrad spermiekvalitet med ökande ålder.

Mål: Nivå B: Förklara/Analysera/Relatera

48. Åldersbetingad variation i reproduktionsorganens funktion.

Rachel, 42 år, 120 kg, längd 175 cm, har precis kommit hem till Sverige från en resa till Thailand där maken drabbades av diarré. Hon söker sin vårdcentral p.g.a. en knöl i högra bröstet. Hon upptäckte knölen för drygt en vecka sedan.

C1: Vilka kliniska undersökningsfynd vid fysikalisk undersökning (=status) skulle inge misstanke om att hon har en elakartad knöl i bröstet (cancer)? (2p)

Svarsförslag: En stor, hård, oregelbunden knöl i bröstet eller förstörade regionala lymfkörtlar skulle inge misstanke om att hon har en elakartad knöl i bröstet.

Mål: K4 B44 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

Vid undersökningen identifieras en knapp 2 cm stor, hård knöl som verkar vara oregelbunden. Huden ser normal ut. Inga förstörade regionala lymfkörtlar palperas.

C2: Hur skulle du vilja utreda knölen i bröstet vidare? (2p)

Svarsförslag: Du skriver remiss till mammografi och punktionscytologi.

Mål: K4 B44 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

Rachel opererades sedan med sektorresektion och axillär lymfkörtelutrymning. Patologen hittar en 1,8 cm stor bröstcancer men inga lymfkörtelmetastaser. Immunhistokemiska analyser visar att tumören är HER2-positiv men saknar uttryck för östrogenreceptorer.

C7. Vilka olika behandlingsprinciper, utöver kirurgi, tillämpas vid bröstcancer? Vad kan vara lämpligt i Rachels fall? Motivera svaret! (3p)

Svarsförslag: Utöver kirurgi tillämpas strålbehandling, cytostatikaterapi, endokrinterapi och behandling riktad mot receptorn HER2. I Rachels fall är behandling med antikroppar riktade mot HER2 i kombination med cytostatika men ej endokrin behandling lämplig.

Mål: K4 C64 Behandlingsprinciper vid cancersjukdom i reproduktionsorgan, endokrina organ och bröst

Rachel behandlas med antikroppar riktade mot HER2 i kombination med cytostatika. Endokrin behandling är inte aktuell.

Rachels anamnes kompletteras och då kommer det fram att även Rachels farmor och hennes 48-åriga syster tidigare har behandlats pga. bröstcancer. Man tar en även mer noggrann familjeanamnes och då kommer det fram att en morbror har drabbats av njurcancer. Rachel remitteras till onkogenetisk utredning. Man överväger att Rachel kan ha Cowden syndrom. Enligt en publikation har man då förhöjd ackumulerad livstidsrisk för att utveckla bröstcancer (85 %), njurcancer (34 %), livmodercancer (28 %) men även sköldkörtelcancer (35 %). Av dessa organ är sköldkörteln lättast tillgänglig för en klinisk undersökning.

C8: Vilka kliniska undersökningsfynd vid fysikalisk undersökning (=status) skulle inge misstanke om att hon har sköldkörtelcancer? (2p)

Svarsförslag: En stor, hård, oregelbunden knöl i sköldkörteln eller förstörade regionala lymfkörtlar skulle inge misstanke om att hon har en elakartad knöl i sköldkörteln.

Mål: K4 B44 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

Vid palpation av Rachels sköldkörtel identifieras en uppskattningsvis 3 cm stor knöl i vänstra sköldkörtelloben. Knölen är hård och ej ömmande. Inga förstörade regionala lymfkörtlar kan palperas.

C9: Hur skulle du komplettera utredningen (utöver den kliniska undersökningen) angående knölen i sköldkörteln? (2p)

Svarsförslag: Ultraljud och punktionscytologi.

Mål: K4 B44 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

Hennes sköldkörtelprover är: TSH 0,2 (ref: 0,4-4 mU/L), fT4 26 (12-23 pmol/L).

C10: Vad talar hennes sköldkörtelprover för? Motivera! (1p)

Svarsförslag: Sköldkörtelproverna talar för en överfunktion. fT4 är högt och TSH lågt (negativ feedback).

Mål: K4 B39 Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas
C62 Hormoners biologiska rytmer/feedback system och hur de påverkar principer för hormonsubstitution vid endokrin sjukdom

C11: Vilken sköldkörtelfunktion (hypotyreos, eutyreos, hypertyreos) är det vanligaste fyndet vid sköldkörtelcancer? Motivera! (2p)

Svarsförslag: Vanligtvis är patienten eutyreot. Maligna sköldkörtelceller har sällan förmågan att överproducera sköldkörtelhormoner (dvs överfunktion mycket ovanligt). Eftersom hälften av sköldkörteln brukar räcka att producera tillräckligt med sköldkörtelhormoner finns vanligtvis inte heller någon underfunktion även vid lokal avancerad cancer.

Mål: K4 B39 Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas
B44 Neoplasier med ursprung i hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, reproduktionsorgan inkl. gonader och bröst (samt endokrina pankreas)

C62 Hormoners biologiska rytmer/feedback system och hur de påverkar principer för hormonsubstitution vid endokrin sjukdom

Ultraljudundersökningen visar en max 3,2 cm stor, icke-välavgränsad tumör i vänstra sköldkörtelloben. Förstorade lymfkörtlar ses ej. Punktionssvar talar för en follikulär neoplasi och Rachel opereras med en total tyreoidektomi (hela sköldkörteln tas bort). Patologin visar att Rachel har haft follikulär sköldkörtelcancer. Efter operationen får Rachel recept på Levaxin (sköldkörtelhormon) som är T4.

C12: Hur borde man välja dosen av Levaxin med hänsyn till att hon har haft follikulär sköldkörtelcancer? Motivera! (3p)

Svarsförslag: Hon ska få lite mer T4 än vad hon förväntas behöver. Man vill utnyttja den negativa feedback mekanismen. Genom att hon får mer T4 än vad hon behöver kan man nedreglera TSH. Detta är önskat eftersom TSH anses kunna stimulera växten även av sköldkörtelcancer celler.

Mål: K4 C64 Behandlingsprinciper vid cancersjukdom i reproduktionsorgan, endokrina organ och bröst

Rachel får recept på T4 (Levaxin) 175 µg dagligen. Hon ska få lite mer T4 än vad hon förväntas behöver. Man vill utnyttja den negativa feedback mekanismen. Genom att hon får mer T4 än vad hon behöver kan man nedreglera TSH. Detta är önskat eftersom TSH anses kunna stimulera växten även av sköldkörtelcancer celler. Efter 6 veckor kontrolleras Rachels sköldkörtelprover. Du får följande svar: TSH 6 (ref: 0,4-4 mU/L), fT4 10 (12-23 pmol/L).

C13: Vad talar hennes sköldkörtelprover för? (1p)

Svarsförslag: Hennes prover talar för att Rachel är hypotyreat.

Mål: K4 B39 Över- och/eller underfunktion av hypothalamus, hypofys, tyroidea, paratyroidea, binjurar, gonader samt endokrina pankreas
C62 Hormoners biologiska rytmer/feedback system och hur de påverkar
principer för hormonsubstitution vid endokrin sjukdom

Aktuellt är Rachel hypotyreat.

C14: Nämn minst två olika orsaker som kan förklara dessa värden.

Motivera! (2p)

Svarsförslag: Ett högt TSH-värde talar för att hypofysen anser att mängden T4 (och/eller T3) som finns i Rachels kropp är för lite. Hypofysen försöker att stimulera sköldkörteln att producera mer T4 genom att höja TSH sekretionen (hypofysen vet ju inte att Rachel inte har någon sköldkörtel kvar). Att T4 är så lågt kan ha olika orsaker som t ex a) Rachel slarvar med att ta Levaxin, b) Rachels tarm tar inte upp Levaxin som förväntat, c) Rachel äter Levaxin som hon ska och hennes tarm tar upp Levaxin som den ska men det är ändå för lite för Rachel (t ex vid kraftig övervikt).

Mål: K4 C61Behandlingsprinciper vid endokrina sjukdomar och diabetes mellitus typ 1 och typ 2

C62 Hormoners biologiska rytmer/feedback system och hur de påverkar principer för hormonsubstitution vid endokrin sjukdom

Gunilla är 55 år. Redan som barn betraktades hon som överviktig, men ständiga bantningskurer under tonåren ledde till normalvikt i 20-års åldern. Hon har alltid haft oregelbundna menstruationer och fick sitt första barn när hon var 38 år och sedan raskt 1 barn till. I samband med de två graviditeterna gick hon kraftigt upp i vikt och väger nu 95 kg med en längd på 155 cm. Hon har senaste halvåret haft upprepade problem med genitala candidainfektioner och söker ånyo vårdcentralen för klåda i underlivet. Hon berättar att hon är så trött och fått ökade urinmängder och ökad törst. Vid vaginal undersökning finner du en bild som vid genital candidainfektion.

**C1: Vilken diagnos är troligast utifrån anamnes och status?
(2p)**

Svar: Nydebuterad typ 2 diabetes med tanke på övervikt och ålder samt typiska symptom (genitala svampinfektioner, trötthet stora urinmängder och törst).

C2 Vilka analyser ordinerar du för att säkerställa diagnosen diabetes mellitus. Ange även vilka analyser man använder för att särskilja typ 2 diabetes från typ 1 diabetes (4p).

Svar: Plasma-glukos och HbA1c. Diabetesinsjuknade kan bekräftas vid en klassisk symtombild med venöst blodglukos ≥ 11.1 mmol/liter 2 timmar postprandiellt eller om fasteplasmaglukos $2x \geq 7.0$ mmol/liter eller om HbA1c (IFFC) > 48 mmol/mol (1p). Utifrån fenotyp mest talande för typ 2 diabetes. Om man vill skilja mellan typ 2 diabetes och typ 1 diabetes kan man analysera förekomst av antikroppar mot GAD och IA2. Även C-peptid kan bidra till att skilja typ 2 diabetes mot typ 1 diabetes.

Gunilla diagnostiseras med typ 2 diabetes med fastande plasmaglukos på 18 mmol/L (4,2-6,0) och HbA1c 78 mmol/mol (27-42). Antikroppar mot GAD och IA2 var inte påvisbara. Vid återbesök på vårdcentralen uppmäts sittande blodtryck på 156/100 mm Hg, midjemått på 102 cm. P-LDL-kolesterol på 4,2 mmol/L, P-HDL-kolesterol på 0,9 mmol/L samt P-triglycerider på 3,7 mmol/L . Fastande C-peptid 1,4 nmol/L (0,12-1,2).

C3: Vad kan man kalla Gunillas olika fynd i laboratoriprover och status med ett begrepp? (1p)

Svar: Metabola syndromet

C4: Vilka objektiva fynd hos Gunilla ingår i definitionen "metabolt syndrom"? (2p)

Svar: Kriterier för metabolt syndrom (3 av 5 enligt IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS och IASO). Central obesitas, d v s central fetma, är obligat och därmed viktigast. Det finns en tydlig koppling till insulinresistens - ju mer bukfetma, desto mer insulinresistens. Central obesitas hos kvinnor är midjemått > 80 cm, hos män > 94 cm.

Triglycerider > 1,7 mmol/l

HDL < 1,29 mmol/l för kvinnor, < 1,03 mmol/l för män

Blodtryck \geq 130 mm Hg systolisk eller \geq 85 mm Hg diastolisk eller antihypertensiv behandling

Faste-P-glukos \geq 5,6 mmol/l (\geq 6,1, WHO), eller IGT eller diabetes mellitus typ 2

C5: Förklara bakomliggande mekanismer för den insulinresistens och dyslipidemi som ses hos Gunilla. (3p)

Svar: Vid insulinresistens leder den minskande känsligheten för insulinets metaboliska effekter till att P-glukos stiger via minskad upptag i fettceller och muskler samt genom att glukoneogenesen i levern ökar. Levern kommer att bilda mera fria fettsyror (FFA) pga insulinets minskade antilipolytiska effekt (klinisk betydelse för insulinresistens och utveckling av diabetes mellitus).

Dessa fettsyror särskilt de som kommer via vena porta från intraabdominell fettväven går direkt till levern i hög koncentration och inkorporeras i triglyceridrika lipoproteinpartiklar. I den insulinresistenta levern kan insulin inte hålla tillbaka produktionen av VLDL och samtidigt minskar syntesen av HDL. Konsekvensen blir att triglycerider ökar i plasma samtidigt som nivåerna av det så kallade goda kolesterolet (HDL-kolesterol) sjunker. Ökad produktion av små täta LDL-partiklar är särskilt aterogena genom att de lätt oxideras (härsknar) och har ökad penetrationsförmåga genom kärlendotel.

Insulinresistens leder till ektopisk (utanför adipocyterna) fett ansamling och mest känd är leversteatos och intramyocytär triglyceridansamling. Höga nivåer av fria fettsyror ökar insulinresistensen i skelettmuskulaturen och förhindrar insulinets hämning av leverglukosproduktion, vilket långsiktigt hämmar insulinsekretion (lipotoxicitet) och försämrar endotelfunktion.

Gunillas fetma karakteriseras i första hand av bukfetma och hon har relativt smala höfter och lår.

C6: Vilken patofysiologisk betydelse har det att Gunilla i första hand har bukfetma avseende insulinresistens? (2p)

Svar: Fetmans distribution på kroppen har stor betydelse för fetmans metabola konsekvenser. Medan ökade fettdepåer på höfter och lår inte tycks medföra nämnvärda rubbningar är bukfetma (såväl subkutan och mesenteriell) starkt kopplad till utveckling av hypertoni, intermediärmetabola rubbningar, inflammation och förändringar i koagulation och fibrinolys.

Hyperinsulinemi under längre tid leder till insulinresistens och därmed till ytterligare krav på ökad insulinproduktion. Abdominell fetma leder till ytterligare hyperinsulinemi genom att verka som cirkulatorisk seriekoppling framför levern. Denna stora lipolytiskt aktiva fettvävsdepå tömmer sina fettsyror i portakretsloppet och det starka inflödet av fettsyror till levern leder till minskad extraktion av insulin från cirkulationen och till ökad produktion av VLDL.

Gunilla fick barn först när hon var 38 år och hade då försökt bli gravid under 10 års tid. Gunilla berättar att gynekologen sagt till henne att hon hade polycystiskt ovarie syndrom (PCOS) och det kunde ha bidraget till att hon hade haft svårt att bli gravid.

C7: Förklara vilka kriterier som används för att definiera PCOS (3p).

Svar 7: För att ställa diagnos krävs två av tre följande kriterier:

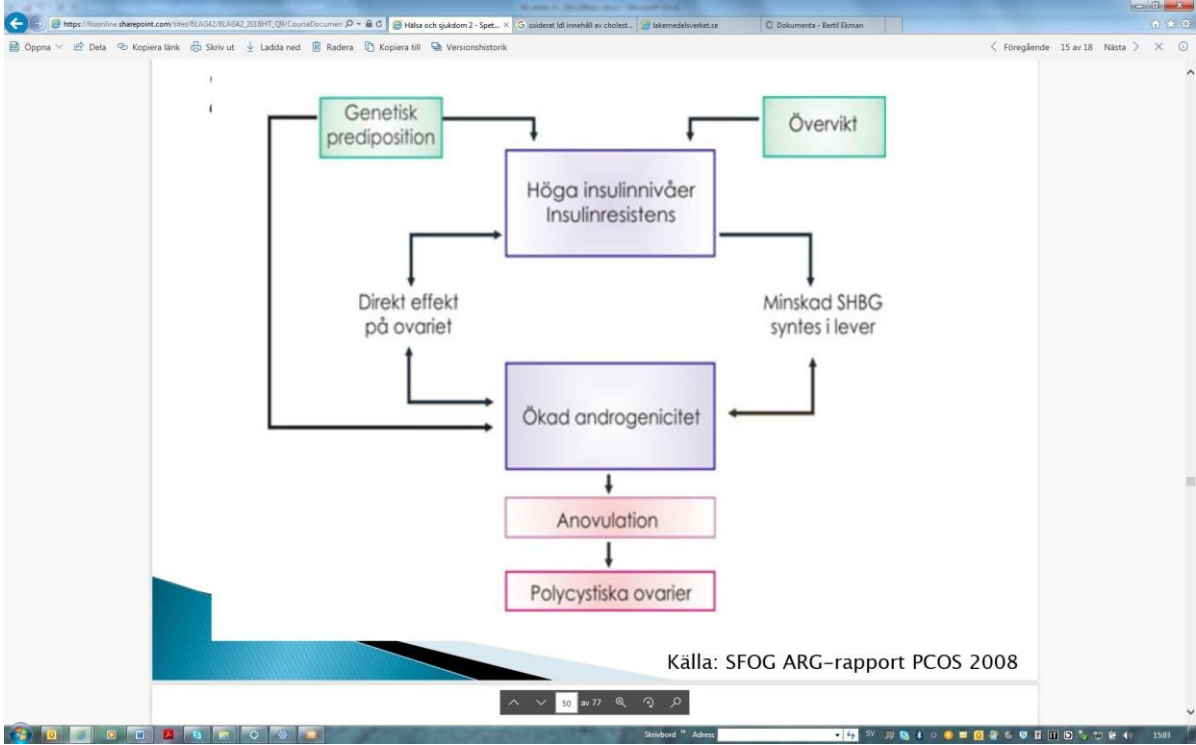
Oligo- och/eller anovulation (brukar jämföras med oligo-/amenorré)

Tecken på hyperandrogenism (kliniska eller biokemiska)

Polycystiska ovarier vid ultraljudsundersökning

C8. Förklara kopplingen mellan insulinresistens och utvecklingen av polycystiskt ovariesyndrom (3p).

Svar: De förhöjda insulinnivåerna i kombination med insulinresistens kan var för sig eller tillsammans leda till hyperandrogenism och de rubbningar som ses i gonadotropiner hos PCOS genom flera olika mekanismer. Höga insulinnivåer minskar bildning av SHBG från levern, vilket leder till en ökad androgenicitet (mer biotillgängligt testosteron i blodet). Insulin fungerar också som en co-factor i stimuleringen av androgensyntes i såväl ovarier (thekaceller) som i binujrebarken. Den androgena miljön i ovariet leder till att aromatiseringen i granulosa celler av androgener till öströgener hämmas, istället omvandlas överskott av androgener via 5-alfareduktas till dihydrotestosteron som hämmar aromatas. Follikeltillväxt avstannar då.



Gunilla provade först behandling med kost och motion men eftersom HbA1c fortsatt var för högt blev farmakologisk behandling aktuell. Du överväger behandling med perorala antidiabetiska läkemedel.

C9: Redovisa vilka möjliga typer av antidiabetika som kan adminsteras som tabletter (per os) i Gunillas fall. Ange översiktligt verkningsmekanismer för varje läkemedelsgrupp. (5p)

Svar: Sulfonylurea - Sulfonylurea sänker blodsockerhalten genom att öka betacellernas känslighet för glukos och därigenom öka insulinfrisättningen.

Biguanider (Metformin). Den plasmaglukossänkande effekten efter peroralt intag består ungefär sex timmar och anses ske genom flera mekanismer, dels genom minskad glukosnybildning i levern via aktivering av AMP-aktiverat proteinkinase och dels till en viss del även genom ett ökat glukosupptag i muskulatur och fettväv. Nyare rön visar att upptaget av metformin huvudsakligen sker via en transportörberoende mekanism och att avgörande effekter sker i tarmslemhinnan.

Tiazolidinoner - Pioglitazon tillhör gruppen tiazolidindioner och utövar sannolikt sin huvudsakliga effekt genom att minska insulinresistensen. Substansen aktiverar nukleärreceptorerna PPAR- γ , vilket ger ökad insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller hos djur. Glukosproduktionen i levern reduceras och det perifera glukosupptaget ökas vid insulinresistens. Akarbos- Akarbos hämmar kompetitivt enzymet alfa-glukosidas som finns i tunntarmsepitelet, ett enzym som katalyserar nedbrytningen av polysackarider till absorberbara monosackarider. DPP4-hämmare - Läkemedlen reducerar DPP-4-aktiviteten med drygt 80 %, vilket höjer GLP-1-koncentrationen upp till tre gånger, det vill säga att den vid behandling är väsentligen inom fysiologiska nivåer

SGLT2-hämmare - I njuren resorberas glukos bland annat med hjälp av enzymet natrium-glukos-kotransportör 2 (*sodium-glucose linked transporter 2*; SGLT-2). SGLT-2-hämmare blockerar reabsorptionen av filtrerat glukos vilket medför glukosuri som leder till en sänkning av blodglukos.

Gunilla fick insatt en kombinationsbehandling med både metformin, DPP4-hämmare samt SGLT-2-hämmare. Vid kontroll efter 6 månader hade HbA1c sjunkit till 48 mmol/mol. Gunilla har även fått insatt en kombination med ACE-hämmare (Enalapril 20 mg) och tiaziddiuretika (hydroklortiazid 25 mg) vilket medfört att hennes blodtryck normaliserats till 124/82 mm Hg.

C10: Beskriv mekanismerna för hur ACE-hämmare och tiaziddiuretika sänker blodtrycket (3p)

Svar: [ACE-hämmare](#) minskar aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet samt ökar halten av kärilvidgande bradykinin.
[Diuretika](#) av tiazidtyp hämmar återabsorptionen av [natrium](#) och klorid i distala tubuli och därmed ökar även utsöndringen av vatten.

Gunilla har köpt nya skor och upptäcker att strumpan under höger stortå var blodig. Gunilla kontaktar fotterapeuten på vårdcentralen som finner att Gunilla fått ett sår under höger stortå vid metatarsale 1.

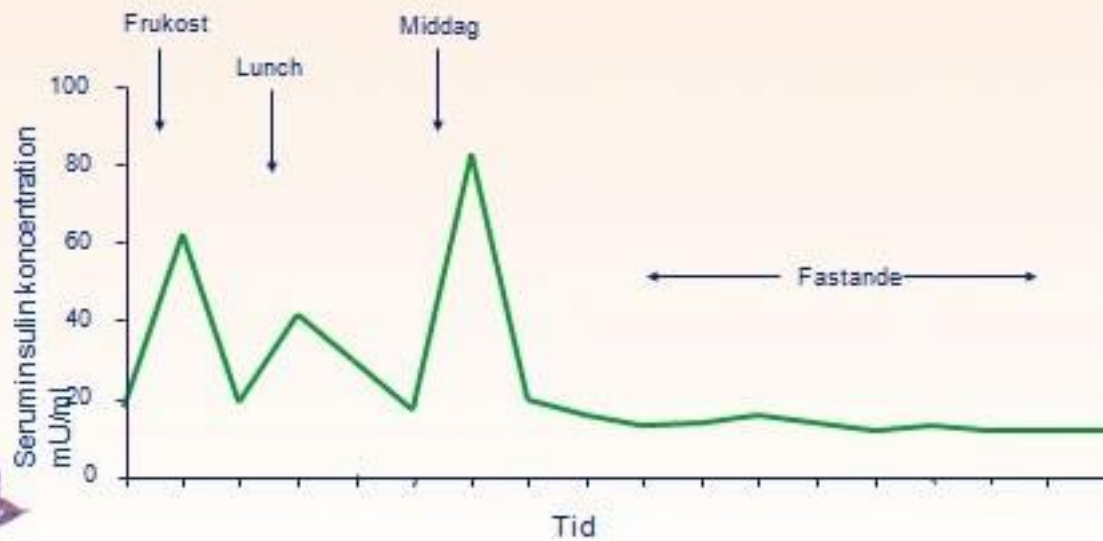
C11: Redovisa de övergripande orsaker/mekanismer bakom diabetes fotsår (3p).

Svar: diabetes neuropati, perifer kärlsjukdom (angiopati), fotdeformitet, yttre våld/trauma. Gunilla hade fått ett trycksår på höger stortå orsakat av att hon gått i sina nya skor och inte känt att de var för små.

Om Gunillas metabola kontroll försämras kan insulinbehandling bli aktuellt. Gunilla är nyfiken på hur insulinsekretionen normalt varierar över dygnet.

C12: Redogör för normal endogen insulininsöndring över dygnet och vid måltider hos en individ som inte har diabetes. Gärna skiss. (3p)

Normal endogen insulininsöndring



Övrigt

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 då många missförstod frågan, se
Lisam /philip

Fråga 33 (2p)

När är det möjligt att använda dessa två?

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.

Mål A4

Fråga 34 (1p)

Går det att använda blindning, och i så fall vilken typ, för nikotinersättning för rökande gravida kvinnor?

Ja, blindning är möjlig, åtminstone enkelblindning, men det kan behöva prövas etiskt om man kan erbjuda placebo till rökande gravida kvinnor.

Mål A4

Fråga 35 (3p)

Vad betyder p-värdet, och vad betyder det 95 % -
konfidensintervallet?

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

Fråga 36 (3p)

Vad finns det för potentiell felkälla i detta resonemang som talar emot argumentationen?

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.

Fråga 37 (2p)

Vilken konsekvens får detta för vad evidensen tenderar att säga i den tillgängliga publicerade litteraturen?

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).

Mål A2

Fråga 38 (1p)

Vilken effekt kan detta (publication bias) få gällande effekten av nikotinersättning för rökande gravida kvinnor, jämfört med icke-gravida?

För att pröva en hypotes i en klinisk studie används olika verktyg för att man ska kunna dra riktiga slutsatser. Du vill pröva en ny behandling för en känd problematik. För denna problematik har du en uppsättning inklusionskriterier. Du kan välja att inkludera samtliga patienter som matchar inklusions-kriterierna, eller göra ett slumpmässigt urval bland dessa.

Fråga 32 (3p)

Varför gör man ett slumpmässigt urval? *(Skriv på baksidan om du behöver mer plats!)*

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?

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?

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?

Studiepopulationens storlek, ju fler desto lättare att skillnaden blir signifikant. Den faktiska skillnaden, ju starkare skillnad desto lättare är det att skillnaden blir signifikant.

Beroende på studiedesign, inklusionskriterier, analysmetod och frågeställning kan resultaten generaliseras i olika utsträckning.

Fråga 36 (3p)

Vilken betydelse har snäva eller vida inklusionskriterierna för generaliserbarheten av resultaten?

Snäva inklusionkriterier leder till att man kan påvisa att förhållandet mellan två faktorer föreligger, emedan vida inklusionkriterier är lättare att generalisera. Om inklusionkriterierna exkludera comorbiditet, endast ett snävt åldersspann, är det svårare att generalisera resultaten. Vida inklusionkriterier fångar istället en mängd confounders som man kan behöva kontrollera för, men är lättare att generalisera.

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?

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

Fråga 10b (1p)

Vilka faktorer avgör hur många individer som uppskattningsvis behövs i studien för att man ska kunna dra några slutsatser?

En s k study size beräkning kan göras för att uppskatta hur många personer som behövs i en studie för att kunna säkerställa ett orsaksamband. 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.

Fråga 10c (1p)

Beskriv eventuell etisk problematik i genomförandet av studien?

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.

Fråga 10d (1p)

Hur bör studiepopulationen se ut för att man ska kunna dra generella slutsatser om levereffekter av alkohol på vuxna?

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 n 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.

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

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.

vid kohortstudier beräknas Incidensrater och deras kvoter eller Kumulativa rater och deras kvoter. Vid fall-kontrollstudier beräknas oddskvoter.

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.

Kön, ålder, BMI, diabetesdiagnos, ärftlighet, droger, läkemedel, d v s faktorer som kan påverka orsakssambandet antingen som effektmodifierare (interaktionsfaktorer) eller störfaktorer (confounders).

Fråga 11d (1p)

Hur använder du den information du fått i enkäten om dessa övriga faktorer när du vill utreda orsakssambandet?

Effektmodifiering 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.

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 %.

Fråga 50 (2p)

Definiera begreppen sensitivitet och specificitet hos en biomarkör.

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.

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

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.

b) Förklara vad som avses med faktorer och variabler. (2p)

c) I studien som sammanfattas i ovanstående abstract, vad är faktorer respektive variabler? Motivera ditt svar. (2p)

a) En epidemiologisk registerstudie

b) 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 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.

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. Begreppen faktorer och variabler (eller oberoende och beroende variabler som de också kallas) och störfaktorer är centrala för att beskriva design av kvantitativa vetenskapliga studier.

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.

I abstract ovan är de olika gastrointestinala infektionerna faktorer, dvs det som i studien antas påverka vilket värde incidensen av aneurysm, ulcerativ kolit och reaktiv artrit antar. Begreppet störfaktorer är också centrala för att beskriva vetenskapliga studier.

Fråga 15

a) Förklara innebörden av begreppet störfaktor (confounder) (1p)

b) Vad skulle kunna utgöra störfaktorer i ovanstående studie (inte nödvändigtvis nämnda i abstract)? (3p)

c) Förklara möjliga sätt för att undvika feldragna slutsatser på grund av de störfaktorer du identifierat i fråga b). (2p)

- a) Störfaktorer (confounders) är de variationsorsaker som forskarna varken kan kontrollera, styra eller reproducerbart mäta effekten av.
- b) Ålder, kön, andra infektioner, andra sjukdomar och det faktum att man oftare letar efter gastrointestinala infektioner hos patienter med diarré. 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) 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.

Mål: A2, A4

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. Begreppen faktorer och variabler (eller oberoende och beroende variabler som de också kallas) och störfaktorer är centrala för att beskriva design av kvantitativa vetenskapliga studier. I abstract ovan är de olika gastrointestinala infektionerna faktorer, dvs det som i studien antas vara orsaken till aneurysm, ulcerativ kolit och reaktiv artrit.

During 1997–2004, microbiologically confirmed gastrointestinal infections were reported for 101,855 patients in Sweden. Among patients who had Salmonella infection (n = 34,664), we found an increased risk for aortic aneurysm (standardized incidence ratio [SIR] 6.4, 95% confidence interval [CI] 3.1–11.8) within 3 months after infection and an elevated risk for ulcerative colitis (SIR 3.2, 95% CI 2.2–4.6) within 1 year after infection. We also found this elevated risk for ulcerative colitis among Campylobacter infections (n = 57,425; SIR 2.8, 95% CI 2.0–3.8). Within 1 year, we found an increased risk for reactive arthritis among patients with Yersinia enterocolitica (n = 5,133; SIR 47.0, 95% CI 21.5– 89.2), Salmonella infection (SIR 18.2, 95% CI 12.0–26.5), and Campylobacter infection (SIR 6.3, 95% CI 3.5–10.4). Acute gastroenteritis is sometimes associated with disease manifestations from several organ systems that may require hospitalization of patients.

Här rapporteras i andra meningen en SIR på 6.4 för risken att drabbas av aortaaneurysm.

Fråga 16

a) Förklara vad en SIR på 6.4 betyder i vardagligt språk för denna kontext (mellan vilka grupper gäller denna relation)? (2p)

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)

- a) Att patienter med Salmonellainfektion hade 6.4 gånger större risk för aortic aneurysm inom 3 månader än patienter med konfirmerad gastrointestinal infektion men utan salmonellainfektion.
- b) Att den faktiska risken i populationen med Salmonellainfektion att utveckla aortaaneurysm med 95 % säkerhet kan fastställas till mellan ca 3 och 11 gånger högre än i populationen utan Salmonellainfektion.

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)

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 statement 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).

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 α -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)

Abstract

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 α -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; $P < 0.001$], the presence of high blood pressure (OR 5.94; 95% CI, 3.11-11.33; $P < 0.001$) and the evidence of metastasis (OR 5.96; 95% CI, 1.93-18.46; $P = 0.002$).

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

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 α -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; $P < 0.001$], the presence of high blood pressure (OR 5.94; 95% CI, 3.11-11.33; $P < 0.001$) and the evidence of metastasis (OR 5.96; 95% CI, 1.93-18.46; $P = 0.002$). 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:11

Redogör för innebörden av OR och CI i abstract ovan. (2 p)

Innebörden av OR är hur den relativa 'riskökning' som finns för korrekt behandling om man exponeras för diagnos hos endokrinolog jämfört 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-.

$$OR = (EB+/EB-)/(IEB+/IEB-) = EB+ \times IEB- / EB- \times IEB+ = 4.14$$

Om det skulle vara 381 patienter skulle de kunna vara 200 patienter som fått diagnos av endokrinolog och därav 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).

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)

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.

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)

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.

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)

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.)

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)

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).

[Clin Exp Allergy](#). 2007, 37:1296-302.

Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'.

[Almqvist C1](#), [Li Q](#), [Britton WJ](#), [Kemp AS](#), [Xuan W](#), [Tovey ER](#), [Marks GB](#); CAPS team.

Abstract

BACKGROUND:

Sensitization and symptoms of allergic disease are strongly correlated, but little is known about the early clinical precursors of the development of allergen sensitization in childhood. The aim of this study was to identify these predictors, and to examine separately the effect of early sensitization on subsequent wheeze, asthma, rhinitis and eczema.

METHODS:

In the Childhood Asthma Prevention Study, children with a family history of asthma were assessed for allergen sensitization, total serum IgE, wheeze, asthma, eczema and rhinitis at ages 18 months and 5 years. To examine predictors, at 18 months, for subsequent sensitization, children who were non-sensitized at 18 months and had data on sensitization at 5 years were investigated, n=375. To examine the predictors, at age 18 months, of subsequent onset of symptoms, children who did not have wheeze, asthma, eczema or rhinitis at 18 months were followed-up at 5 years, n=177.

RESULTS:

Among children who were non-sensitized at age 18 months, the presence of eczema [adjusted relative risk (aRR), 1.67, 95% confidence interval (CI) 1.20-2.33], but not wheeze, asthma or rhinitis, was an independent predictor of the onset of sensitization by age 5 years. Among children who were asymptomatic at age 18 months, sensitization to any allergen at 18 months was an independent predictor for the presence of wheeze (aRR 2.41, 95% CI 1.28-4.55), asthma (aRR 4.66, 95% CI 1.88-11.54) and rhinitis (aRR 1.77, 95% CI 1.08-2.90), but not for the development of eczema (aRR 0.78, 95% CI 0.23-2.64) at 5 years.

CONCLUSION:

In non-sensitized children, eczema, but not wheeze, asthma or rhinitis is a predictor for subsequent development of sensitization. This suggests that early childhood eczema, rather than wheeze and rhinitis, may promote subsequent allergen sensitization and raises the possibility that early management of eczema may reduce the prevalence of sensitization in children.

Abstract 2

[J Allergy Clin Immunol.](#) 2007, 119:1174-80

Probiotics in prevention of IgE-associated eczema

[Abrahamsson TR1](#), [Jakobsson T](#), [Böttcher MF](#), [Fredrikson M](#), [Jenmalm MC](#), [Björkstén B](#), [Oldaeus G](#).

Abstract

BACKGROUND:

An altered microbial exposure may underlie the increase of allergic diseases in affluent societies. Probiotics may alleviate and even prevent eczema in infants.

OBJECTIVE:

To prevent eczema and sensitization in infants with a family history of allergic disease by oral supplementation with the probiotic *Lactobacillus reuteri*.

METHODS:

The study comprised 232 families with allergic disease, of whom 188 completed the study. The mothers were randomized to receive EITHER *L reuteri* ATCC 55730 (1×10^8 colony forming units) daily from gestational week 36 until delivery and their babies then continued with the same product from birth until 12 months of age OR to receive a placebo formulation. The children were followed up for another year. Primary outcome was allergic disease, with or without positive skin prick test or circulating IgE to food allergens.

RESULTS:

The cumulative incidence of eczema was similar, 36% in the treated versus 34% in the placebo group. The *L reuteri* group had less IgE-associated eczema during the second year, 8% versus 20% ($P = .02$), however. Skin prick test reactivity was also less common in the treated than in the placebo group, significantly so for infants with mothers with allergies, 14% versus 31% ($P = .02$). Wheeze and other potentially allergic diseases were not affected.

CONCLUSION:

Although a preventive effect of probiotics on infant eczema was not confirmed, the treated infants had less IgE-associated eczema at 2 years of age and therefore possibly run a reduced risk to develop later respiratory allergic disease.

CLINICAL IMPLICATION:

Probiotics may reduce the incidence of IgE-associated eczema in infancy.

Fråga: D1

Ge förslag till 3 sökord på engelska som med stor sannolikhet ger dig ett sökresultat där ovanstående två abstract finns med (1,5p)

Fråga: D2

Vilken ytterligare sökterm skulle du använda för att få abstract 1 respektive abstract 2 ur din första sökning (du får inte ange författarnamn eller institution)? (2p)

Fråga: D3

Beskriv **a)** vilken typ av studie som beskrivs i Abstract 1 och **b)** ange vilka tillstånd som krävs och från vem för att genomföra studien i Sverige (du förutsätter att Childhood Asthma Prevention Study redan är genomfört och data samlade) (3p)

Fråga: D4

Beskriv vilken typ av studie som beskrivs i Abstract 2 och ange vilka tillstånd som krävs och från vem för att genomföra studien i Sverige (3p)

D1: IgE, Eczema, Children ger 856 abstracts andra varianter som allergy/atopi istället för eczema godkännas

D2: predictors (för abstract 1 – ger 21 artikler) och probiotics (för abstract 2 – ger 29 abstracts) andra varianter till ex risk factors resp. randomized controlled trial accepteras

D3: Epidemiologisk studie där data insamlad i en prospektiv studie (Childhood Asthma Prevention Study) analyseras. Det är inte en tvärsnittsstudie eftersom du följer specifika individer över tid). Någon intervention beskrivs inte i den ursprungliga studien. Studien kräver etiskt tillstånd och med bilaga om en registeransvarig person. Behöver inte informerat samtycke (som dock krävdes för den ursprungliga studien).

D4: Randomiserad kontrollerad placebo-kontrollerad interventionsstudie av den sort som krävs för en fas III studie dvs en studie som syftar till att få ett myndighetsgodkännande (EMA) av ett läkemedel. Är probiotika ett läkemedel? Svar som förutsätter detta eller anser att det inte är det (vilket är korrekt) kan få rätt svar. Tillstånd som krävs: Etik från etikkommitee, informerat samtycke från vårdnadshavare och barn (beroende på ålder), (Tillstånd från läkemedelsverket om läkemedel, registrering på Eudract. – detta är inte något som förväntas)

Fråga: D5

Jämför studierna i abstract 1 och 2 och diskutera vilken evidensgrad som respektive studie har för rekommendationer om klinisk handläggning (2p)

Fråga: D6

Jämför studierna i abstract 1 och 2 och diskutera hur de skiljer sig vad gäller att fastställa kausalitet mellan de variabler som undersöks (2p)

Fråga: D7

I abstract 2 beskrivs att en placebo beredning ges till några barn (beroende på vad de randomiseras till) som kontroll för den aktiva beredningen (med probiotika). På vilket sätt är det mest optimalt att hantera kunskap om vilken beredning som är aktiv och vilken som är placebo? Ange terminologin för detta. (2p)

Fråga: D8

I abstract 1 anges CI. Vad betyder detta och förklara betydelsen (2p).

D5: Evidensgraden för prospektiva studier är högre än för tvärsnitt – och retrospektiva studier. Även om studieresultatet förslår att det är viktigt att behandla eksem tidigt så behövs RTC studier för att visa att detta faktiskt ger effekt på astma utveckling. Evidensgraden för RCT är hög och kan ligga till grund för en klinisk rekommendation och i fall det är läkemedel myndighetstillstånd för läkemedlet med den givna indikationen.

D6: I den epidemiologiska studien kan kausalitet inte etableras medan effekten av probiotika (oberoende variabel) på sensibilisering, eksem, mm etableras av en RCT i abstract 2

D7: Optimalt är att studiepersonalen och patienten inte känner till det. Enkelt blindad är när patienten inte vet och dubbelblindad är när inga av ovanstående vet.

D8: 95 % CI = 95 % confidence interval. I detta intervall ligger i detta fall adjusted relative risk värdet med 95 % sannolikhet.

Abstract 1

J Clin Oncol. 2017 Apr 10;35(11):1189-1193. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5822. Epub 2017 Feb 6.

Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk.

Luo J¹, Chlebowski RT¹, Hendryx M¹, Rohan T¹, Wactawski-Wende J¹, Thomson CA¹, Felix AS¹, Chen C¹, Barrington W¹, Coday M¹, Stefanick M¹, LeBlanc E¹, Margolis KL¹.

Abstract

Purpose Although obesity is an established endometrial cancer risk factor, information about the influence of weight loss on endometrial cancer risk in postmenopausal women is limited. Therefore, we evaluated associations among weight change by intentionality with endometrial cancer in the Women's Health Initiative (WHI) observational study.

Patients and Methods Postmenopausal women (N = 36,794) ages 50 to 79 years at WHI enrollment had their body weights measured and body mass indices calculated at baseline and at year 3. Weight change during that period was categorized as follows: stable (change within $\pm 5\%$), loss (change $\geq 5\%$), and gain (change $\geq 5\%$). Weight loss intentionality was assessed via self-report at year 3; change was characterized as intentional or unintentional. During the subsequent 11.4 years (mean) of follow-up, 566 incident endometrial cancer occurrences were confirmed by medical record review. Multivariable Cox proportional hazards regression models were used to evaluate relationships (hazard ratios [HRs] and 95% CIs) between weight change and endometrial cancer incidence.

Results In multivariable analyses, compared with women who had stable weight ($\pm 5\%$), women with weight loss had a significantly lower endometrial cancer risk (HR, 0.71; 95% CI, 0.54 to 0.95). The association was strongest among obese women with intentional weight loss (HR, 0.44; 95% CI, 0.25 to 0.78). Weight gain (≥ 10 pounds) was associated with a higher endometrial cancer risk than was stable weight, especially among women who had never used hormones.

Conclusion Intentional weight loss in postmenopausal women is associated with a lower endometrial cancer risk, especially among women with obesity. These findings should motivate programs for weight loss in obese postmenopausal women.

Abstract 2

Obesity (Silver Spring). 2017 Nov;25 Suppl 2:S102-S108. doi: 10.1002/oby.22021.

Technology-Based Weight Loss Interventions among Endometrial Cancer Survivors.

Haggerty AF¹, Hagemann A², Barnett M³, Thornquist M³, Neuhaus ML³, Horowitz N⁴, Colditz GA², Sarwer DB⁵, Ko EM¹, Allison KC⁶.

Abstract

OBJECTIVE:

The aim of this study was to test the efficacy of technology-based weight loss interventions for endometrial cancer (EC) survivors with obesity.

METHODS:

EC survivors with obesity (n = 196) from three medical centers completed assessments for knowledge of obesity as a risk for EC and interest in weight management. Forty-one women were randomized to a 6-month intervention: telemedicine with Wi-Fi scales, text messaging (texting), or enhanced usual care (EUC). Changes in anthropometrics and psychosocial measures were analyzed.

RESULTS:

One-third of survey participants lacked awareness that obesity increased the risk of EC, and 40% misclassified their body mass. There were no significant differences in weight loss across interventions (mean = -4.4 kg, SD = 6.5 kg). Telemedicine showed improvements in physical health and cancer-related body image (Ps = 0.04) compared to texting and in sexual functioning compared to EUC (P = 0.03). Total physical activity was increased in EUC compared with telemedicine (P = 0.01), and vigorous physical activity was increased in EUC compared with both interventions (P = 0.01-0.03); walking significantly increased in texting compared with telemedicine (P = 0.02).

CONCLUSIONS:

Technology-based lifestyle interventions in EC survivors with obesity were accessible and resulted in weight loss and improved quality of life. EUC also produced weight loss, demonstrating a potential for beginning weight management with information on specific diet and exercise goals.

Q42 Beskriv a) vilken typ av studie som beskrivs i abstract 1 och b) ange vilka tillstånd som krävs och från vem för att genomföra studien i Sverige (3p)

Q43. Beskriv vilken typ av studie som beskrivs i abstract 2 och ange vilka tillstånd som krävs och från vem för att genomföra studien i Sverige (3p)

Q44. Jämför studierna i abstract 1 och 2 och diskutera hur typen av studie samt andra faktorer i abstract påverkar deras evidensgrad (2p)

42: Svartsförslag: Prospektiv, longitudinell, observations och cohort studie eller Epidemiologisk studie där data insamlas prospektivt över tid och analyseras efter några år. Ingen intervention. Studien kräver etisk tillstånd och med bilaga om en registeransvarig person. Även informerad samtycke från deltagande personer krävs. Målreferens: A4

43: Svartsförslag: Randomiserad kontrollerad interventions studie där 3 olika interventioner jämförs. Studien kan inte vara enkelt eller dubbelt blindad. Tillstånd som krävs: Etik från EPN, informerad samtycke från deltagare, om läkemedel hade undersökts skulle tillstånd från läkemedelsverket ha krävts. Målreferens: A4 A2

44: Svartsförslag: Evidensgraden för prospektiva, longitudinella, observations och cohort studier är generellt lägre än för en RCT. Dock ökar storleken ($n = 37.000$) och att den är longitudinell och välgjord evidensvärdet. RTC studien tar inte reda på sambandet viktminskning – endometrie cancer (för kort observation efter interventionen) dvs. att sambandet i abstract 1 förutsättas gälla, vilket minskar evidensgraden. Studien är relativt liten och studerar flera interventioner och samband

Q45. I abstract 1 anges "hazard ratios [HRs] and 95 % CI" för risken att utveckla endometriecancer, t.ex. i gruppen med viktminskning jmf. med kvinnor med stabil vikt (HR, 0.71; 95% CI, 0.54 to 0.95).

a) Vilket HR värde har de viktstabila kvinnorna som man jämför med? (0,5p)

b) Vad betyder CI (0,5p)

c) vad krävs av CI intervallet för att man normalt skall anse att riskminskningen är statistisk säkerställd? (1p).

Svarsförslag: a) 1 är det värde som man jämför med, b) 95 % CI = 95 % confidence interval. I detta intervall ligger i detta fall justed relative risk värdet med 95 % sannolikhet och c) om CI intervallet inte inkluderar 1 är riskminskningen statistisk säkerställd (med 95% sannolikhet dvs motsvarande $p < 0.05$)