

Sammanställning av tentafrågor inför stadietentan K5

Tentafrågorna är godtyckligt sorterade inom kategorierna:

1. NSPR – s. 3
2. CREN – s. 199
3. ERL – s. 469
4. GNM – s. 633
5. IBI – s. 796
6. Statistik – s. 957

Sammanställning av:

- Ordinarie stadium II HT 2016 – A: APS, B: Herpes, C: FF, endokardit
- Omtentamen stadium II HT 2016 – A: Hyperlipidemi, ATN, B: Polyneuropati, C: IBS
- Ordinarie stadium II VT 2017 – A: IBD, B: RA, C: blodfetter, prostata
- Omtentamen stadium II VT 2017 – A: KOL, B: Sensibilitet, hjärntumör, C: Bröstcancer
- Ordinarie stadium II HT 2017 – A: Pneumothorax, FF, njursvikt, B: Kranialnerver, C: Elektrolytrubbning
- Omtentamen stadium II HT 2017 – A: Ulcus, B: SLE, C: Diabetes typ 2
- Ordinarie stadium II VT 2018 – A: Urinblåsecancer, B: Artrit, C: Mb Cushings
- Omtentamen stadium II VT 2018 – A: KOL, B: kranialnerver, C: IBS/IBD
- Ordinarie stadium II HT 2018 = Ordinarie HT 2018 K5 – A: Vaskulit, B: Testikelcancer + statestik, C: Hjärt- och kärl + neurografi
- Omtentamen stadium II HT 2018 = (feb 2019) Omtentamen Ht 2018 K5 – A: IBD, B: RA + statestik, C: Hjärntumör och njurcancer
- Omtentamen stadium II VT 2019 = Ordinarie VT 2019 K5 – A: Mb Crohns, B: hypertoni + statestik, C: hörsel, balans och metabolt syndrom
- Omtentamen stadium II VT 2019 (sista T5-tillfället) = Omtentamen VT 2019 K5 – A: Mb Alzheimers, B: Kranialnerver + beroende, C: Thyreoidea, IBS/IBD
- Ordinarie HT 2019 K5 – A: GEN, yrsel, B: Hjärt- och kärlsjukdom, C: Binjurar

Inga svarsalternativ är adderade förutom de som finns med i originaldokumenten, tyvärr saknas flera svar till frågor som berör de äldsta tentorna (2016-2017). Ibland kommer det finns frågor som nödvändigtvis ej är av ex. NSPR-relevans men som ändå är sorterade i NSPR för att bibehålla bra MEK-flöde.

Frågor tillhörande nuvarande curriculum (K5) är sorterade först i respektive ämne.

NSPR

“Det kan kännas ganska mörkt bokstavligt talat” – Biträdande professor Annette Theodorsson

Knut Gustafsson, en 56-årig man söker på VC för trötthet och huvudvärk. Han har tidigare varit väsentligen frisk, som styrks av VC journal. Han arbetade tidigare som plåtslagare, men sedan 15 år planerar och inspekterar han firmans projekt. Knut röker inte och använder sparsamt med alkohol.

Han beskriver att han sedan två månaders tid ofta vaknat på morgonen med huvudvärk, som sedan släpper efter uppstigande. För två veckor kände han för första gången lätt intermitterent illamående, men han hade inte kräkts. Han kände sig trött. Inga andra symtom.

Som distriktsläkare genomför Du en fysikalisk undersökning av Knut.

AT: Gott och opåverkat. Cor och pulm är normala. BT är 145/90 mm och pulsen 64/min. PR med prostata: ua. En rutinmässig neurologisk undersökning visade att Kurt hade svårt att uppfatta undersökarens fingrar i vänster halva synfält.

Fråga C1 (2p)

Vilken status undersökning är nu viktigast att utföra?

Som distriktsläkare genomför Du en fysikalisk undersökning av Knut.
AT: Gott och opåverkat. Cor och pulm är normala. BT är 145/90 mm och pulsen 64 /min. PR med prostata: ua. En rutinmässig neurologisk undersökning visade att Kurt hade svårt att uppfatta undersökarens fingrar i vänster halva synfält .

K5 mål: dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning

Stadium II mål: dokumentera sjukhistoria och statusfynd i en patientjournal

Undersökningen av ögonbottenarna visade en oskarpt avgränsad papill bilateralt (papillödem), men inga blödningar.

Från VC remitteras Knut till Universitetssjukhusets akutmottagningen, neurologjouren.

En CT huvud utfördes av Knut (se bild på föregående sida).

Fråga C2 a-e (3,5p)

Identifiera de fem finstreckade strukturerna i bilden på föregående sida (**delfrågorna a-e**). Ange även om de är normala strukturer, eller om de är patologiska (avvikande) strukturer.

Fråga C2f (0,5p)

Titta på den stora gulstreckade ovalen på högra sida. Beskriv hur förändring på högra sidan av storhjärnan (förutom det som berörs i frågorna a-e) skiljer sig från hur det ser ut på vänstra sidan av storhjärnan.

- Tyvärr finns ej CT-bilden med I exempeltentan varför svar följer på nästa sida. Jag har mailat administratörer. Dubbelkontrollera tentaarkivet under stadietentan.

Svarsförslag:

a: ventrikelsystemets höger framhorn (normal struktur)

b: ventrikelsystemets vänster bakhorn (normal struktur)

c: hjärnödem (patologisk struktur)

d: misstänkt metastas med blödning

Svarsförslag: *Sidoskillnad mellan storhjärnans två hemisfärer
(kompression höger sida)*

CT visade en lågattenuerad förändring parietooccipitalt på höger sida med bild som vid vasogent ödem, och däri en 2 cm stor solid struktur med möjligen blödningsinslag - tumör.

Fråga C3 (1p)

Bilden visar att det föreligger ett vasogent ödem i höger storhjärna.

Förklarar vad det är som gör hjärnan speciell när det gäller ödembildning?

Svarsförslag: Ödem förekommer ofta i kroppens olika organ, utan att det leder till akut tillstånd. Skallkaviteten är emellertid ett rum som har begränsad möjlighet för volymexpansion. Enligt Monro–Kellie hypotesen hypotesen är den sammanlagda volymen av CSF och blood och hjärnvävnad konstant. Om ytterligare struktur (tex blödning, intracellulära utrymmet) tillkommer i skallkaviteten, så kommer det intrakraniella trycket att stiga först långsamt, där blodvolymen och särskilt CSF reduceras. Sedan kommer en snabb exponentiell tryckökning i hjärnvävnaden. Kroppen försöker då öka det arteriella trycket, dilaterar hjärnkärlen, men artärtrycket faller sedan och hjärninklämning startar, hjärnperfusionen avstannar. Hjärndöd.

K5 mål: analysera och förklara mekanismer som orsakar störd struktur eller funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystems nivå beträffande nervsystemet och sinnesorganen

Stadium II mål: Degenerativa mekanismer, inlagrings- och inflammationsprocesser i CNS

- Blod-hjärnbarriären

- Störningar och normal funktion i CNS:s blodförsörjning och omsättning av cerebrospinal-vätska

Fråga C4 (3p)

Beskriv tre typerna av hjärnödem avseende: **a**/mekanismer som gör att de utvecklas, och **b**/sjukdomar/skador som orsaker dem.

Svarsförslag: Vasogent hjärnödem: en ökad permeabilitet i blod-hjärnbarriären (BBB), som leder till överföring av proteiner etc intravaskulärt till företrädesvis den vita substansen i hjärnparenkymet (genom osmolys). Det utvecklas lokalt i omgivningen till skador och sjukdomar (trauma, ischemi, blödning, inflammation och tumörer), och kan leda till en kompression av hjärnan, beroende var skadan/sjukdomen är belägen. Om BBB är intakt och osmolariteten hos blodet samtidigt kraftigt sjunker (tex vid behandling av diabetes som ger sänkta blodsockernivåer, eller dialys som ger sänkta ureanivåer) så kan ett ödem uppstå.

Cytotoxiskt hjärnödem: om hjärnan generellt utsatts för cellskada, uppkommer energibrist med hämning av Na/K-pumparna som delvis depolariserar cellmembranerna och det blir en ökande influx av Cl-joner. Neuron, glia-, och endotelceller cellerna svullnar upp. Detta ses i den grå-vit substans, och kan orsakas av hypoxi, anoxi, intoxicationer, stroke och virusinfektioner.

Interstitiellt hjärnödem: Vid stopp i ventriklarna/cerebrospinal kanalen kommer vätska att läcka ut i omgivande vävnad; Hydrocefalus.

K5 mål: analysera och förklara mekanismer som orsakar störd struktur eller funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå beträffande nervsystemet och sinnesorganen

Stadium II mål: Degenerativa mekanismer, inlagrings- och inflammationsprocesser i CNS

- Blod-hjärnbarriären

- Störningar och normal funktion i CNS:s blodförsörjning och omsättning av cerebrospinal-vätska

2x3 cm resecerades från den högra occipitalloben. Den histopatologiska undersökningen av vävnaden visade blödningar och nekroser, samt en lågt differentierad malign tumör där det fanns inslag av flerkärniga tumörjätteceller. Tumören hade rikligt med mitoser och flera av dem var atypiska. Ett bräm av ödematös non-neoplastisk storhjärnvävnad avgränsade tumören.

Diagnos är: "Lågt differentierat pleomorfcellig malign tumör, oklart om primär eller metastas".

Fråga C5 (1p)

OM tumören var en cancermetastas, vilka organ (nämna 4) är den troliga metastas från?

Svarsförslag: lungcancer, bröstcancer, malignt melanom, och njurcancer

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Stadium II mål: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå som orsakar störd struktur och funktion

Du misstänker att Svante har utvecklat diabetes neuropati när Du frågar honom om han upplever smärta eller domningar/stickningar i fötterna.

Svante berättar att det känns som att han går på kuddar. Du bestämmer att göra en enkel test på mottagningen för att mäta känsligheten för beröring, stick, vibration, och temperatur i huden.

Fråga C10 (2p)

Hur testar du olika typer av känsel hos Svante på mottagningen?

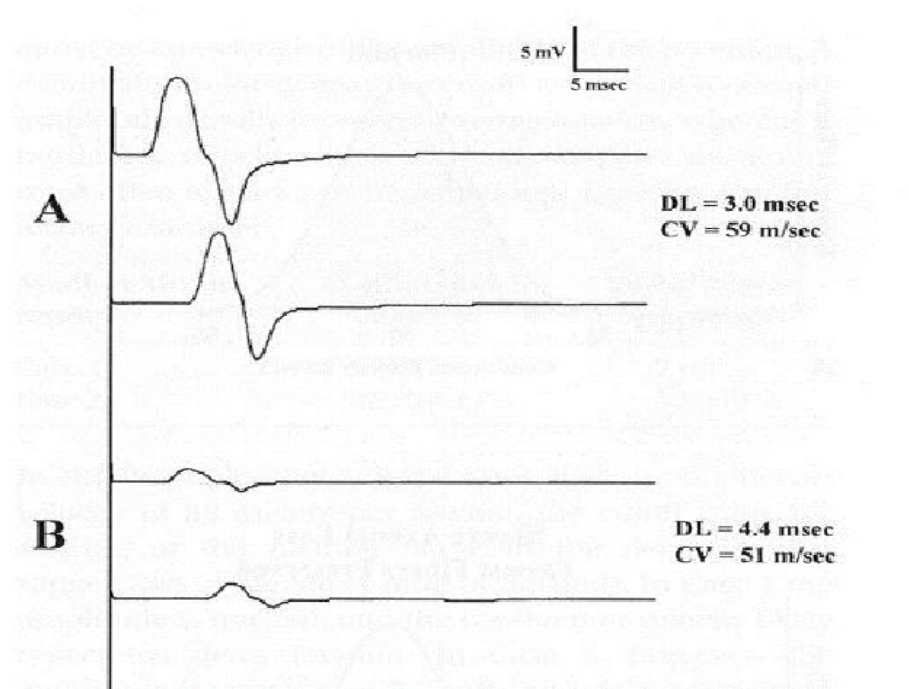
Svarsförslag: Du testar Svantes beröringskänslighet med en monofilament som är en kort och trubbig plaststicka, smärta/stick med något vass tex en tandpetare, vibration med en stämngaffel på anklarna/underbenet, och temperaturkänsligheten med exempelvis kyla med den platta (kalla) delen av en stämngaffel.

K5 mål: Diagnostiska undersökningsmetoder vid sjukdomar och skador i nervsystemet

Svante visar tecken på nedsatt känslighet. Du remitterar honom till klinisk fysiologiavdelningen för att mäta ledningshastigheten i olika nervgrenar. Resultatet av undersökningen ser du nedan.

Fråga C11 (1p)

Hur tolkar du neurografin? A är kontroll och B tillhör Svante.



Svarsförslag: Neurografin tyder på axonal skada

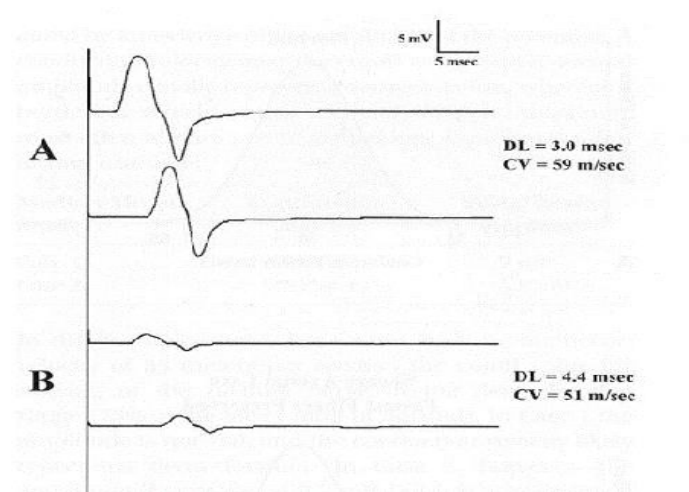
K5 mål:

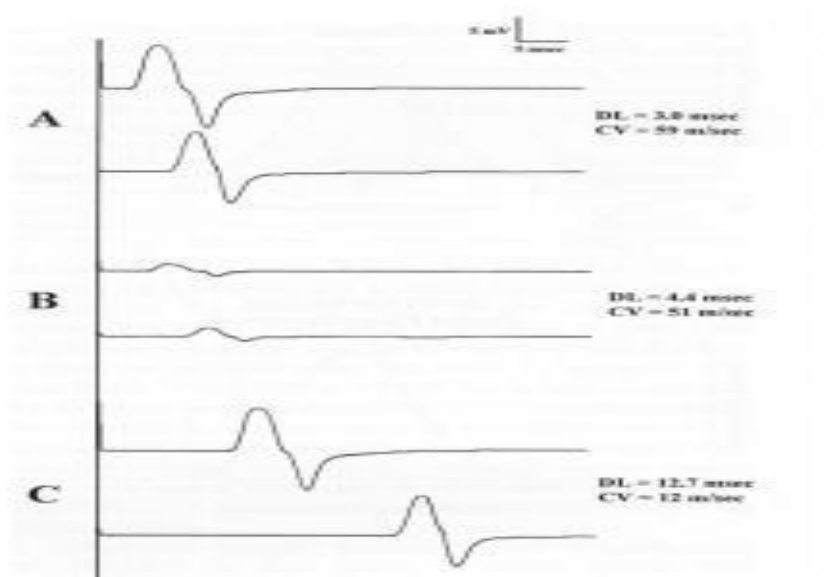
- Diagnostiska undersökningsmetoder vid sjukdomar och skador i nervsystemet***
- Konsekvenser av skador/sjukdomar i olika delar av nervsystem***

Fråga C12 (2p)

Svantes Neurografi visar tecken på axonal skada. Hur skulle neurografi se ut om Svante hade tecken på demyelinisering av nervfibrer?

Rita under Kurva B, och förklara skillnaden jämfört med A. x-axel är msec; y-axel är mV.





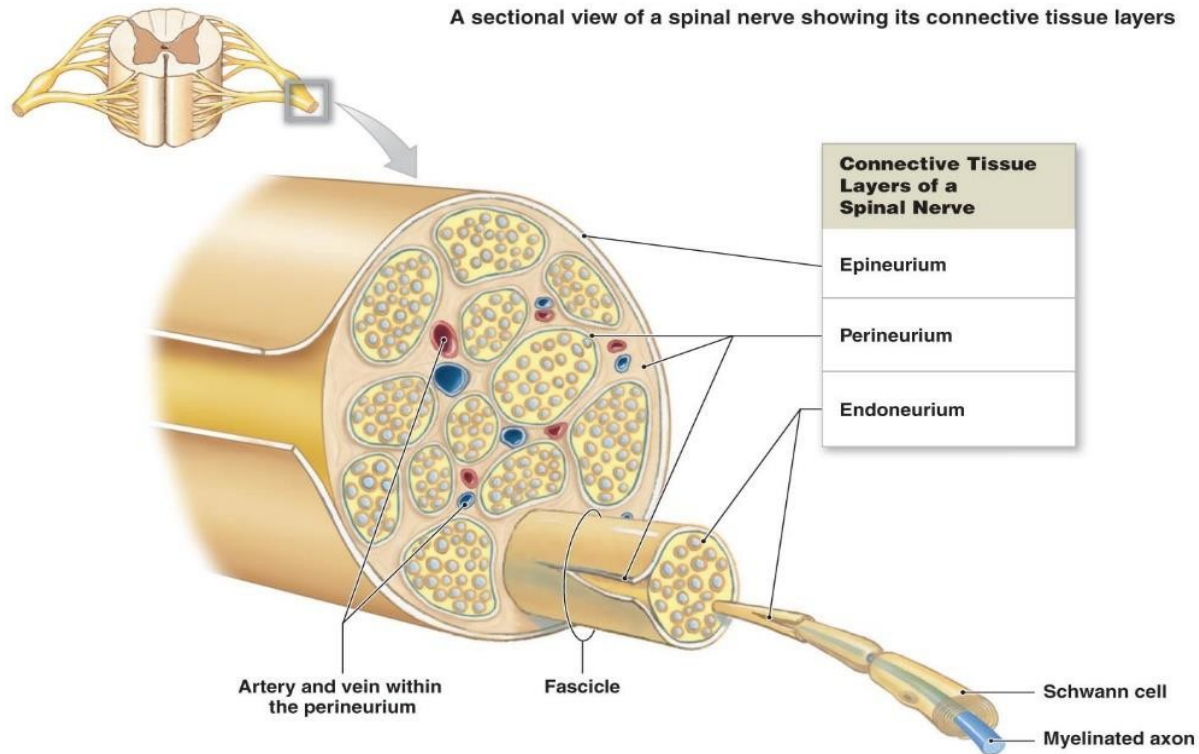
Svarsförslag: förlängd distal latency/ och långsammare CV

Fråga C13 (2p)

Du vill förklara för Svante hur en perifer nerv är uppbyggd för att sedan kunna förklara sjukdomsbilden för honom.

Rita en histologisk (inte anatomisk) bild på hur en perifer nerv är uppbyggd, och markera minst 4 viktiga komponenter i nerven.

Svarsförslag: Du förklarar för Svante hur en perifer nerv är uppbyggd genom att ritar en bild där tex myeliniserade axoner med Schwann celler (nervfiber), omyeliniserade axoner och blodkärl är markerade.



Vid uppföljningen informerar du Svante om att han har en skada på de längsta perifera nervbanorna, en sk polyneropati. Svante undrar varför han har utvecklat polyneuropati?

Fråga C14 (3p)

Du vet redan att Svante har diabetes, och innan du svarar honom vill du ta ett blodprov för att kontrollera andra komponenter förutom glukos och HbA1C värden.

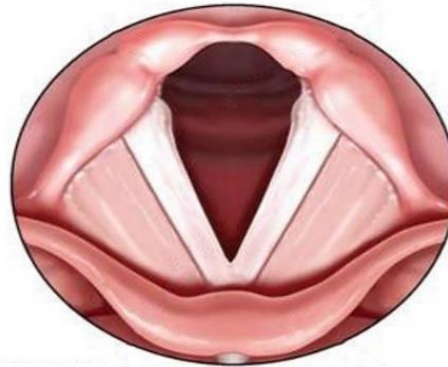
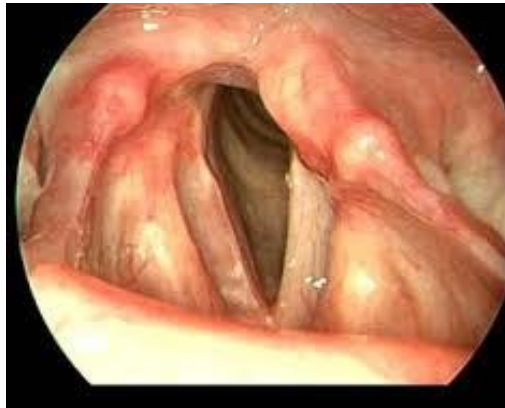
Nämn tre faktorer som du vill mäta i Svantes blod som kan ha betydelse i utveckling av neuropatin.

Svarsförslag: Ta blodprovspaket för att utesluta bl a B12 brist, folsyrabrist (B9), ev M-komponent, och TSH.

K5 mål: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar i nervsystemet och sinnesorganen

Svante låter hes och på direkt fråga så anger han att han inte orkar att ropa högt på barnbarnets fotbollsträningar längre. Det går lite bättre på morgonen men sedan blir han mer hes under dagen. Du minns nu att han tidigare nämnt heshet som verkar blivit värre.

Svante är numera icke rökare. Du remitterar honom till stämbansinspektion på öronkliniken. Den VÄNSTRA bilden du ser är Svantes utseende när han inte försöker prata. HÖGRA bilden är det normala utseendet



Fråga C15a (1p)

Vilket av Svantes stämband har dålig eller ingen rörlighet?

Svarsförslag: : *Svantes vänster stämband*

Fråga C15b (2p)
Vad heter detta tillstånd?

Svarsförslag: *Recurrenspares dvs pares av n laryngeus
recurrens.*

Fråga C15c (2p)

Tycker du att sidan som blir svaret i första frågan har ingen, liten eller stor betydelse för att utreda orsaken till tillståndet? Motivera svaret med kunskaper i framförallt anatomi.

Svarsförslag: Stor betydelse: På vänster sida går nerven från skallbasen ända ned till lunghilus innan den vänder upp mot larynx och en stor mängd orsaker kan skada den. På höger sida går den bara en kort sväng under a subclavia.

Prosper Meniere (1799-1862) har gett sitt namn till en sjukdom med återkommande episoder av hörselnedsättning och rotatorisk yrsel som genom historien aldrig har låtit sig behandlas på ett enhetligt och effektivt sätt. 55 åriga kvinnan Paris från den franska huvudstadens vackraste kvarter har länge lidit av återkommande besvär med hörseln och balansen som hennes läkare säger beror på Meniere's sjukdom men i övrigt känner hon sig frisk och pigg.

Fråga C1 (6p)

Beskriv steg för steg hur ett ljud ändrar styrka och/eller signalform från "fria luften" till den plats där det neuralt "slut" registreras hos lyssnaren (men däremot gäller frågan ej hur det förstås eller tolkas). Dela upp svaret i två delar: De förändringar som ligger före Cortiska organet och de som ligger efter. Du kan nog få ihop åtminstone 10 steg i detta men det ges högst 3 poäng för respektive halva av svaret.

Svarförslag: Ytteröra - hörselgång – trumhinna – hörselben – ovala fönstret. Mekanisk svängning med frekvensberoende förstärkning. Övergång till vätskesvängningar vid ovala fönstret, förbi basilarmembranet, förbi tectorialmembranet. Här i Cortiska organet omvandlas mekanisk energi till nervpotentialer via hårcellerna. Neurala stationerna är sedan cochleariskärnorna – (delvis sidokorsande banor) – oliva superior – colliculus (fyrhögsplattan) – mediala knäkroppen - hörselcortex.

C2a) Beskriv 3 olika tänkbara mekaniska fel på ovanstående transmissionskedja. Vilken sort av hörselnedsättning ger denna typ av hörsselfel?

Svar:

C2b) Skulle du själv efter K5/T5 kunna undersöka en patient och avslöja dessa skador?

Svar:

Svarsförslag: Hinder i hörselgången kan tex vara en vaxpropp, skada på trumhinnan kan vara en trumhinneperforation, i mellanörat kan skador på eller sammanväxningar av hörselbenen ge minskad ljudöverföring, liksom sammanväxning mot ovala fönstret. Detta ger överledningshinder för ljudet. Hörselgång och trumhinna kan man se med ljuskälla och örontratt, eller med otoskop. Skador inne i mellanörat har vi ännu inte lärt oss att diagnosticera på K5/T5.

Det som ger Paris och andra patienter med Meniere's sjukdom störst livsproblem är inte hörselnedsättningen utan yrselanfallen som ger kraftig rotatorisk yrsel.

Fråga C3 (5p)

Beskriv struktur och funktion hos alla delarna av balanssystemet som sitter i innerörat.

Svar:

Svarsförslag: De tre båggångsparens 3D struktur och orientering beskrivs. Vinkelacceleration detekteras av respektive båggång med endolympförändringar och tryck på cupulan. Hårcellerna signalerar ökad aktivitet (depolarisation) eller minskad aktivitet (hyperpolarisation). I otolitorganen finns kalciumkarbonatkristaller som ligger på ett gelatinöst membran och påverkar via krafter hårceller. Utriculus känner av laterala/anteroposteriora rörelser i horisontalplanet, sacculus känner av vertikala rörelser (acceleration). Att vestibularisnerverna leder till hjärnstammens vestibulariskärnor och omkopplas där ingår inte i frågans fordringar.

För att bågångarna ska kunna fungera som mätsystem som hjälper till att orientera oss i rummet, finns ett system som reflexmässigt styr ögonrörelser som kallas VOR.

Fråga C4 (3p)

Hur går de tre neuron som utgör VOR och vad betyder VOR? Svar:

Svarförslag: VOR (vestibulookulär reflex), första neuronet från innerörat till vestibulariskärnorna i hjärnstammen, andra neuronet till ögonmuskelkärnorna, tredje neuronet till effektororganen = ögonmusklerna.

Fråga C5 (5p)

Beskriv hur ögats yttre rörelseapparat är uppbyggd och beskriv ögonmusklernas innervation. Svar:

Svarsförslag: Ögat har 6 yttre ögonmuskler. Fyra raka och två sneda.

- *M. Rectus medialis* fäster mediant på bulben. Drar ögat inåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

- *M. Rectus lateralis* fäster lateralt på bulben. Drar ögat utåt. Innerveras av N. Abducens.

- *M. Rectus superior* fäster upptill på bulben. Drar ögat uppåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

- *M. Rectus inferior* fäster nedtill på bulben. Drar ögat nedåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

- *M. obliquus superior* fäster upptill på bulben under *rectus superior*. Går via trochlean mediant och sedan bak i orbitan. Sänker ögat i adduktion och roterar ögat inåt.

Innerveras av
N. Trochlearis.

- *M. obliquus inferior* fäster lateralt på bulben under *rectus lateralis*. Går mediant och fäster i orbitabotten. Höjer ögat i adduktion och roterar ögat utåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

Fråga C6a (1p)

Vilken nerv innerverar pupillen? Svar:

Fråga C6b (2p)

Beskriv nervens bana från CNS till pupillen. Svar:

Svarsförslag: N Oculomotorius. Parasympatiska trådar utgår från Edinger-Westphals del av oculomotoriuskärnan och löper tillsammans med n. oculomotorius till ganglion ciliare och vidare till m. sphincter pupillae

Charlotte Presell, 55 år, har jobbat de senaste 10 åren som kommunikationschef på landstinget i Stockholm. Hon har haft hög arbetsbelastning och många stressiga dagar i samband med alla skrivelser om Nya Karolinska. Senaste året har hon märkt hur hon haft allt svårare att koncentrera sig, glömmet lätt och tappar tråden då hon ska skriva nåt. Hon har sovit ytligt bara 3-5 timmar per natt. Hon känner att det inte håller längre varför hon söker vård.

Fråga A1 (5p)

Charlotte har svårt att "hålla tråden". Problemet kan kopplas till hjärnans arbetsminne. Vad menas med arbetsminne och vad skiljer det från långtidsminne?

Svarsförslag: Arbetsminnet är en temporär aktivering av associationscortex i hjärnans bakre och främre lober, med begränsad kapacitet, som är mycket lättstressat och som inte leder till omedelbara strukturella förändringar. Arbetsminnet varar bara en kort stund efter stimulus. Långtidsminne innebär en strukturell förstärkning av synapsdelar som tar timmar till dagar att manifestera.

Charlotte fick en "lugnande" tablett av en väninna att ta för att kunna varva ner på kvällen. Väninnan kallade tabletten för "benzo". Detta är slang för ett läkemedel som verkar på ett visst sätt i hjärnan. Men hur verkar egentligen läkemedel?

Fråga A2 (5p)

Beskriv översiktligt vilka de vanligaste målstrukturerna är för läkemedel och hur läkemedelsmolekylen kan interagera med dessa. Använd 5-6 meningar.

Svarsförslag: Målstrukturer kan vara tex g-kopplade receptorer, jonkanaler, transportproteiner eller enzymer. Ett läkemedel som verkar via en receptor kan ha en agonistisk (stimulerande) eller antagonistisk (blockerande) effekt på receptorn. Receptorn kan vara en del av ett protein-komplex som utgör en jonkanal eller ett receptor-protein kopplad till en s.k. second-messenger, som kan leda effekten vidare in i nästa cell.

Charlotte blev inte bättre utan försämrades i sina kognitiva funktioner. Efter olika undersökningar får Charlotte diagnosen Alzheimers sjukdom i tidigt stadium.

Fråga A3 (1p)

I hjärnvävnad hos patienter med Alzheimers sjukdom detekterar man senila plack och tangels. I huvudsak utgörs dessa strukturer av två olika proteiner. Vilka?

Svarsförslag: *Senila plack består främst av beta-amyloid och tangels av proteinet tau.*

Det är väl känt att vi behöver balans på olika sätt för att bibehålla normala mentala och kroppsliga funktioner. Särskilt viktigt är sömnen, bl a för att hjärnan under sömnen genomgår plastiska förändringar utifrån vad vi varit med om under dagen. Dessa förändringar kräver i sin tur produktion av cellens byggelement, t ex proteiner. För att producera ett protein behöver cellen först transkribera DNA till mRNA.

Fråga A4 (2p)

Proteinsyntesen delas ofta in i tre faser; initiering, elongering och terminering. Beskriv kortfattat var i cellen proteinsyntesen sker och hur syntesen går till utifrån de tre faserna.

Svarsförslag: mRNA transporteras från cellkärnan till ribosomen, som i huvudsak är lokaliserad till endoplasmatiska retikulum. Initieringsfasen innebär att ett startkodon (Metionin) identifieras i mRNA sekvensen. Därefter sker elongering (addering av ytterligare aminosyror) genom att aminosyran som motsvaras av nästa kodon transporteras fram till ribosomen bundet till ett specifikt tRNA. tRNA har en komplementär bassekvens (antikodon) som motsvara kodonets bassekvens. När polypeptidkedjan har nått sin fulla längd finns ett stoppkodon som avslutar syntesen – terminering.

mRNA translateras genom avläsning av kodoner bestående av tre baspar. Utredning av Charlottes familjehistoria visar att både hennes far och en morbror har drabbats av Alzheimers sjukdom i 50-års ålder. Det visar sig att Charlotte bär på en mutation i APP (amyloid precursor protein) – den sk arktiska mutationen. Nedan finns en kort sekvens av APP hos Charlotte samt den korrekta sekvensen.

Fråga A5 (1p)

Beskriv mutationen som Charlotte har.

Wildtyp: 5' – UUC UUC GCA GAA GAU GUC GGG UCA – 3'

Charlotte: 5' – UUC UUC GCA GGA GAU GUC GGG UCA – 3'

		Second letter					
		U	C	A	G		
First letter	U	UUU Phe UUC UUA Leu UUG	UCU Ser UCC UCA UCG	UAU Tyr UAC UAA STOP UAG STOP	UGU Cys UGC UGA STOP UGG Trp	U C A G	
	C	CUU Leu CUC CUA CUG	CCU Pro CCC CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU Arg CGC CGA CGG	U C A G	
	A	AUU Ile AUC AUA AUG Met	ACU Thr ACC ACA ACG	AAU Asn AAC AAA Lys AAG	AGU Ser AGC AGA Arg AGG	U C A G	
	G	GUU Val GUC GUA GUG	GCU Ala GCC GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU Gly GGC GGA GGG	U C A G	
						Third letter	

Det visar sig att Charlotte har en punktmutation där glutaminsyra har förändrats till glycin.

APP klyvs av sekretaser. Punktmutationen i Charlottes fall ligger nära positionen där α - sekretas klyver APP vilket (efter ytterligare klyvningar) gynnar uppkomsten av den sk $A\beta_{42}$ formen som lätt bildar amyloid.

Fråga A6 (2p)

Beskriv den huvudsakliga strukturförändringen som sker när ett protein övergår från en nativ form till amyloid.

Genom kemiska interaktioner mellan aminosyrornas sidokedjor veckas en polypeptidkedja först till en sekundärstruktur där de vanligaste strukturelementen är α -helix och β -sheet (betaflak på svenska). Därefter sker veckningen till proteinets tertiärstruktur. Vid bildning av en amyloid förändras proteinets sekundärstruktur, och β -sheet kommer att dominera. Identiska peptidkedjor med β -sheet struktur lagras på varandra och bildar oligomera aggregat där ytterligare peptider kan binda in i samma mönster. Till sist bildas fibrillära aggregat som är olösliga.

I normala fall har cellen flera möjligheter att hantera proteiner som förlorat sin nativa form ("blivit felveckade").

Fråga A7 (2p)

Ge två exempel på hur cellen normalt hanterar felveckade proteiner och förklara hur störningar i de två exempel du valt bidrar till Alzheimers sjukdom

Chaperonproteiner kan hjälpa felveckade proteiner att återfå sin nativa form medan ett annat alternativ för cellen är att degradera proteinet antingen via proteasomen eller lysosomen. När cellen inte lyckas degradera felveckad proteinaggregat blir dessa toxiska och orsakar till sist celldöd.

Det finns idag många olika former av celldöd definierade. Dock kan man se nekros och apoptos som två diametralt motsatta former av celldöd.

Fråga A8 (2p)

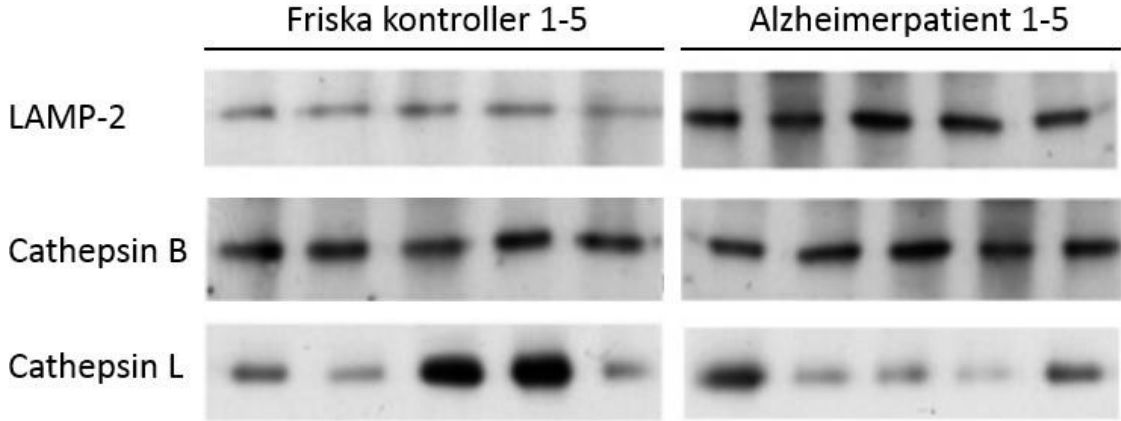
Beskriv översiktligt de principiella skillnaderna (både morfologiskt och biokemiskt) mellan apoptos och nekros.

Apoptos (programmerad celldöd) kontrolleras via ett genetiskt program där proteaser (caspaser) aktiveras och styr degraderingen av cellen. Morfologiskt karakteriseras apoptos av att cellen krymper, kromatinet kondenseras, pyknotisk kärna samt bildning av apoptotiska kroppar. Nekros betecknar akut celldöd när inte cellen kan kontrollera processerna. Vid nekros sväller cellen och lyserar, varpå cellinnehållet läcker ut utanför cellen och startar en inflammation.

Flera forskningsprojekt är inriktade på att identifiera biomarkörer vid Alzheimers sjukdom för att tidigt kunna ställa en säker diagnos. En forskargrupp under ledning av Katarina Kågedal vid Linköpings universitet analyserade förekomst av lysosomala proteiner i cerebrospinalvätska från Alzheimer-patienter och friska försökspersoner med hjälp av Western blot. I bilden nedan ses ett urval av resultat.

Fråga A9 (2p)

Studera resultaten från tre proteiner nedan. Vilket protein vill du föreslå som en möjlig biomarkör för Alzheimers sjukdom? Motivera ditt svar.



Armstrong *et al.*, NeuroMol Med 2014

LAMP-2 är en möjlig biomarkör då den visar uniform ökning mellan de sjuka och friska grupperna. Cathepsin B visar ingen skillnad medan cathepsin L visar individuella variationer inom båda grupperna och dessa är därför inte lämpliga markörer.

Lillan Andersson, 37 år, cyklar för full fart en kall vinterdag in till staden - UTAN HJÄLM! Hon råkar sladda emot trottoarkanten, vilket gör att hon faller av cykeln och landar med ansiktet före i asfalten. Hon ligger kvar med näsan i marken tills ambulansen kommer och man har satt på henne en halskrage.

När Lillan kommer in på akutmottagningen är hon vaken men minns inte hela händelseförloppet. Hon är inte orienterad i tid men till plats och person. Hon klagar över huvudvärk och stelhet i nacken men är inte illamående.

Näsan är svullen och blodig. Hon har skrubbsår i ansiktet och köttår på läpparna.

Innan du går in i undersökningsrummet uppmanar en erfaren sjuksköterska dig att ta på handskar eftersom det finns en hepatit C-varning i patientjournalen. Patienten verkar ha dålig hygien och luktar rök. Hon luktar även etyl (alkohol).

Fråga B1 (3p)

Vilka orsaker/tillstånd kan ligga bakom patientens lätta förvirring? Motivera!

Svarsförslag: Commotio (hjärnskakning), intracerebralt hematoma, påverkan av droger, hon kan vara i chock, stress, abstinens.

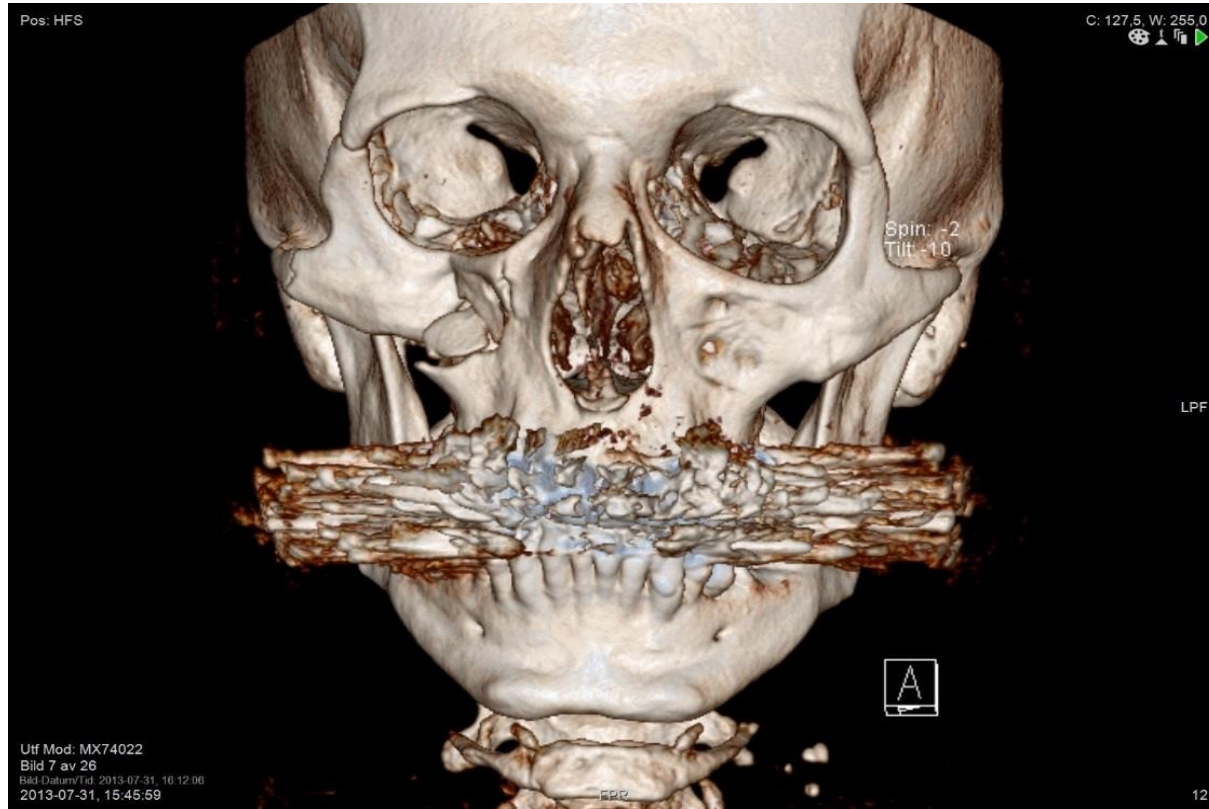
En första undersökning visar normalt blodtryck och syremättnad samt något hög pulsfrekvens. Normala andningsljud. Ett område med nedsatt känsel finns på höger kind nedanför ögat. Förutom generellt dålig tandstatus ser du att ett par tänder i överkäkens front sitter påtagligt snett och det blöder från tandköttet. Hon kan gapa och bita ihop, fast det gör ont. Hon förefaller att ha normal känsel i munnen. När du ber henne följa ditt finger med blicken uppger hon dubbelseende när hon försöker titta uppåt. Övriga delar av neurologstatus är normalt, liksom led- och bukstatus. Hennes ansiktsmimik är relativt livlig när hon talar.

Fråga B2 (3p)

Du beställer nu några röntgenundersökningar. Vilka delar av kroppen vill du ha undersökta? Motivera varför!

Svarsförslag: Ansiktsskelett, halsrygg, hjärna. Utesluter skelettskador, halsryggsfrakturer och cerebrovaskulär skada.

CT av hjärna o halsrygg visar inga patologiska förändringar. Däremot finner man en stor förändring i ansiktsskelettet. (Obs! Bortse från artefakterna pga tandlagningar i munregionen)



Fråga B3 (2p)

Vilken del av ansiktsskelettet är skadat? Kan detta ha något med hennes dubbelseende att göra?

Svarsförslag: Orbitan (höger). Vid orbitafrakturer med benfragment i orbitans främre nederkant och i orbitabotten kan dubbelseende uppstå då försök till ögonrörelser görs; den ena bulben kan röra sig men inte den andra pga trängsel eller fasthakning av rectus inferior muskeln (exakta orsaken till rörelsehindret behövs ej för full poäng).

CT av ansiktsskelettet visar att orbitan är skadad.

Lillan klagar också över dålig känsel i ansiktet, och du ber henne göra en teckning av den exakta utbredningen av denna känselnedsättning (se bild).



Fråga B4 (1p)

Utifrån dessa bilder, vilken nerv (ange namn) bedömer du vara skadad?

Fråga B5 (1p)

På vilken nivå är nerven skadad? Relatera till anatomisk struktur!



Svarsförslag: n infraorbitalis (från n maxillaris) är skadad vid utträdet vid foramen infraorbitale (eller i sin kanal i orbitabotten).

Fråga B6 (1p)

Från vilken "huvud" kranialnerv (namn) utgår n. infraorbitalis (dvs n maxillaris är ej korrekt svar)?

Svarsförslag: Infraorbitalis utgår från n. trigeminus.

Lillan har nedsatt känsel på höger kind nedanför ögat. Lillan kan röra käkarna även om hon har lite svårt att gapa. Trots att hon har ont från skadan är hennes ansiktsmimik relativt livlig när hon talar. Hon talar tydligt och kan svälja.

Fråga B7 (2p)

Trigeminusnerven är huvudsakligen sensorisk men har även motoriska funktioner. Ange fyra muskelnamn som styrs av den?

Svarsförslag: Välj bland masseter, temporalis, pterygoideus medialis och lateralis, digastricus, tensor veli palatini, mylohyoideus, tensor tympani.
(formuleringen gör att "tuggmusklerna" inte räcker som svar)

Fråga B8 (5p)

Utifrån patientens symtom, hur skulle du kunna resonera dig fram till att just infraorbitalisgrenen från n trigeminus är skadad? Skador på vilka nerver kan du utesluta när du läser beskrivningen av Lillan närmast ovan? Motivera ditt resonemang för alla nerver du tar upp.

Svarsförslag: N trigeminus är en blandad men övervägande sensorisk nerv. Det finns inga tecken till skada på n. ophtalmicus (NV:1); känseln på övre ögonlocket, näsryggen och i pannan är intakt. N. infraorbitalis (NV:2) är rent sensorisk och innerverar huden från undre ögonlocket och ned mot kindens främre- övre delar samt överläppen förutom delar av överkäkens slemhinnor. N mandibularis (NV:3) är den största grenen och är en blandad nerv. Den försörjer alla tuggmusklerna, bl.a. m masseter (notera att patienten kan röra käkarna) och står för känseln på tinningen, hakan, främre delen av tungan och tandköttet på insidan av underkäkens främre delar. Patientens mimik är intakt alltså finns det ingen skada på kranialnerv VII-facialis. Tungmotoriken är intakt alltså ingen skada på n hypoglossus. Sväljningen är intakt vilket troliggör at glossofaryngeus (känselfdel) och vagus (motorikdelen) är intakta. Stämbanderna bör också fungera väl om talet är normalt (NX).

Fråga B9 (2p)

Perifer nervskada kan kategoriseras utifrån vilken cellulär komponent som skadats. Namnge dessa kategorier och redogör för vilken av dem du tror Lillans skada tillhör.

Svarsförslag: Perifer nervskada kan bero på demyelinisering och/eller axonal skada. För Lillan bör det röra sig om en axonal skada, eftersom nerven troligen har slitits av/krossats i samband med skelettskadan.

Blodprover tas för bedömning av möjlig intoxikation, etylnivå, leverstatus och sedvanliga blodstatusparametrar. Patienten bör sövas och opereras, MEN det visar sig att hon inte kan sövas pga. höga nivåer i blodet av alkohol och bensodiazepiner. Hon läggs därför in för commotio-observation under natten. Hon opereras nästa dag. Öppen reposition med plattosteosyntes görs under narkos. Pga. att proverna visar sannolikt missbruk, ber man vårdcentralen om uppföljning betr. alkoholvanor och leverstatus.

På vårdcentralen (där du nu är placerad) träffar du återigen Lillan. Hon berättar att hon sedan tonåren druckit ganska mycket alkohol, i början mest på helgerna men sedan alltmer på vardagar med kompisarna. Lillan tålde tidigt mycket sprit eftersom hon, trots sitt namn, var ganska stor och en mycket duktig diskuskasterska. Idrotten slutade hon dock med efter några år. Som 25-åring började hon jobba på bibliotek. Lillans alkoholkonsumtion ökade med tiden. Hon blev omplacerad till enklare arbetsuppgifter då hon hade svårt att koncentrera sig på arbetet. Hon fick i samband med omplaceringen lugnande medel (bensodiazepiner). Hon fortsatte sedan att äta sådana medel i ökande doser "för att orka med livet". Två gånger har hon tvärt slutat med sprit och tabletter, men hon lyckades inte vara utan mer än några månader.

För två år sedan flyttade hon till Linköping. I samband med detta slutade Lillan igen med sprit och tabletter och lyckades denna gång hålla sig sprit- och tablett-fri en längre tid, närmare bestämt fram tills för två veckor sedan. Hennes mor, som hon hade väldigt god kontakt med, dog nyligen och hon har haft en hel del jobb med detta. I samband med dödsfallet flyttade hennes syster in hos henne, vilket har varit till hjälp men också givit vissa problem eftersom även systemen är ledsen och dessutom beroende av tyngre droger.

Fråga B10 (4p)

Vilka generella tecken på beroende kan du se hos Lillan innan flytten och vilka delar av hjärnan tror du är inblandade i respektive tecken?

Svarsförslag: Förlorad kontroll över drogintag (t.ex. återfall och oförmåga att sluta) – prefrontalkortex. Stor del av energi/tid går åt till att få tag i, tänka på eller inta droger, samt minskat intresse för annat i livet – mesolimbiska dopaminerga systemet

Negativa känslor som bromsas med drogintag – amygdala. Drogintag som går ut över den beroendes övriga liv – kombination av strukturerna ovan

Fråga B11 (2p)

Vid återfall i beroende kan man ibland identifiera en utlösande orsak. Vilka är de vanligaste typerna av orsaker på en mer generell nivå? Vad tror du ligger bakom i Lillans fall?

Svarsförslag: (B11) Vid återfall i beroende kan man ibland identifiera en utlösande orsak. Stress; kontakt med något den beroende associerar till drogintag (miljöer, saker, personer); intag av en mindre mängd drog. I Lillans fall finns anledning att misstänka att alla kan spela in (mammans död, systemens uppdykande och drogintag)

Fråga B12 (2p)

Vilka är de primära "målmolekylerna" i hjärnan till de substanser Lillan missbrukar och hur påverkar substanserna dessa molekyler?

(B12) De primära "målmolekylerna" i hjärnan till de substanser Lillan missbrukar och hur

substanserna påverkar dessa molekyler är:

Alkohol: Framförallt GABA-A receptorer (potentierar) och NMDA-receptorer (minskar känsligheten) Bensodiazepiner: Potentiering av GABA-A receptorer

Asta Josefsson är en tidigare väsentligen frisk kvinna. För ca en vecka sedan upplevde hon begynnande smärta som lokaliserats till höger öra. Sedan 3-4 dagar har hon också haft tilltagande svårigheter att röra höger ansiktshalva. Idag har hon fått tilltagande yrsel och kommer därför i ambulans till dig som är distriktsläkare.

På bilden nedan försöker patienten blunda med bägge ögonen, le maximalt och röra pannan.



Fråga A1 (2p)

**Vilken typ av ansiktsförlamning (central eller perifer) har Asta drabbats av?
Förklara och motivera ditt svar!**

Svarsförslag: Asta kan inte rynka pannan, blunda eller le med mungipan på höger sida, så hon har drabbats av en perifer facialispares. Vid central pares finns fungerande överenskorsande banor som gör att pannan kan röra sig, och ofta fungerar även blundning.

Kursmål: K5B19

Fråga A2 (3p)

Förutom snedheten i ansiktet, vilka andra symtom kan Asta få, om hennes facialisnerv är påverkad?

Svarsförslag: Asta kan även få nedsatt tårsekretion, avsaknad av stapediusreflex och även ensidig smaknedsättning.

Kursmål: K5B19

Fråga A3 (2p)

Hur fungerar stapediusreflexen?

Svarsförslag: Stapediusreflexen kontraherar m stapedius bilateralt vid ensidig (eller dubbelsidig) ljudstimulering av tillräckligt hög styrka. Reflexen löser vanligtvis ut vid ca 70 dB eller högre.

Hörselbenskedjans rörlighet minskas genom att muskelsenan drar i stapes. En gren av NVII medierar reflexen motoriskt.

Kursmål: utifrån mekanismer förklara symtom, undersökningsfynd och förlopp vid vanligt förekommande eller principiellt viktiga sjukdomstillstånd i nervsystemet och balanssystemet

-K5B19

Vid inspektion av höger öra finner du vesikler (blåsor) på ytterörat och i hörselgången.



Fråga A4 (3p)

Vilka differentialdiagnostiska överväganden gör du avseende Aastas symtombild och fynd? Vilken är den troligaste orsaken i Aastas fall?

Svarsförslag: Asta har påverkan perifert på NVII, och yrsel som bedöms komma från inneröra eller NVIII. En nervinfektion av både NVII och NVIII samtidigt är det troligaste i Aastas fall. Blåsorna och smärtan tyder på Herpes zoster.

Kursmål: utifrån mekanismer förklara symtom, undersökningsfynd och förlopp vid vanligt förekommande eller principiellt viktiga sjukdomstillstånd i nervsystemet och balanssystemet

Fråga A5 (5p)

Beskriv, utifrån vad du fått lära dig om evidensbaserad diagnostik, hur du resonerar kring sannolikheten för olika differentialdiagnostiska överväganden i Astas fall, utifrån epidemiologi, anamnes och eventuella undersökningsfynd. Använd begrepp som riskstratifiering och "likelihood ratios". Ange även vilket epidemiologiskt mått som bäst korrelerar till "post-test probability".

Svarsförslag: *Epidemiologin är avgörande för vilka sjukdomar som kommer övervägas. Prevalensen har en hög korrelation till post-test probability (sannolikheten för en viss sjukdom). Anamnestisk och statusmässig information, liksom andra diagnostiska tester, kommer att öka och minska sannolikheten för en given sjukdom. Ett tests förmåga att öka eller minska denna sannolikhet kallas likelihood ratio. Om ett test har låg specificitet men hög sensitivitet kommer sannolikheten att en patient får positivt test utan att ha sjukdomen vara hög, varför riskstratifiering kan vara ett sätt att sälla ut en mer relevant patientkategori till testning.*

Kursmål: K5B40, K5C46

**När en cell angrips av ett virus bör cellen elimineras av immunförsvaret genom att s
k dödsreceptorer på cellens yta aktiveras och startar cellens självmordsprogram,
apoptos.**

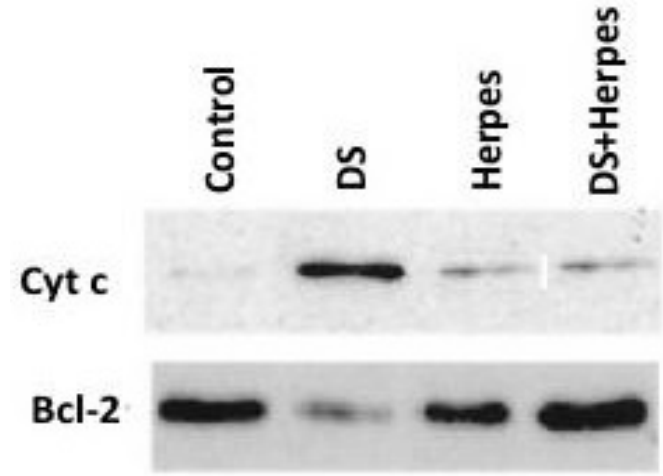
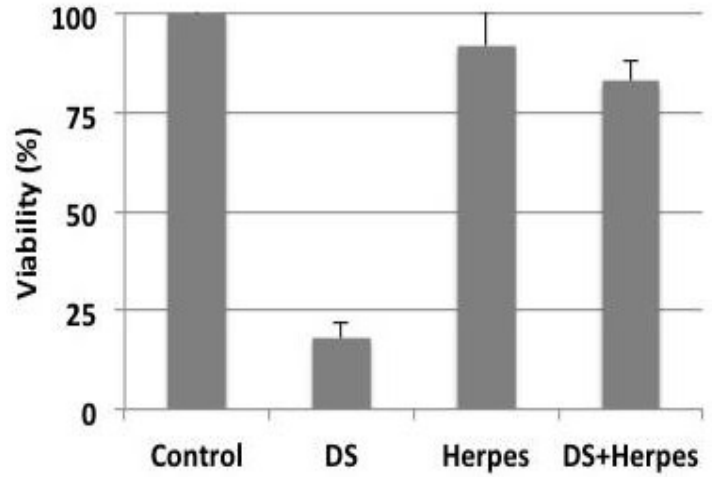
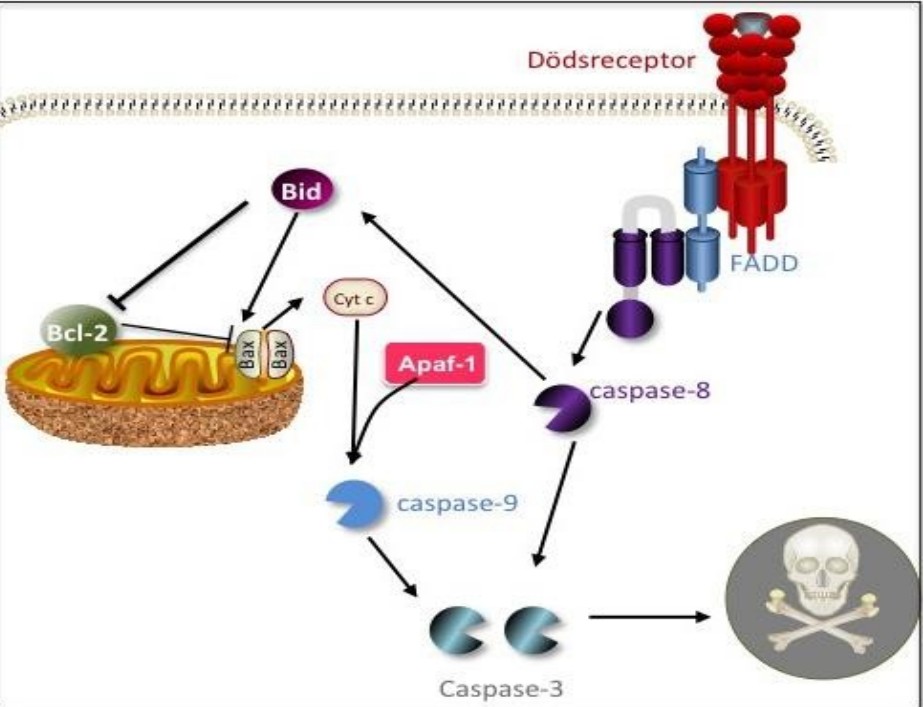
Fråga A6 (2p)

**Beskriv översiktligt de viktigaste morfologiska kännetecknen som skiljer en
apoptotisk cell från en nekrotisk cell.**

Svarsförslag: Vid apoptos krymper cellen och kärnan kondenserar. Därefter fragmenteras cellen till apoptotiska kroppar. En nekrotisk cell sväller och lyserar, cellkärnan storlek är oförändrad.

Kursmål: Analysera och förklara mekanismer som orsakar stör struktur eller funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemnivå beträffande nervsystemet och balanssystemet

Efter den första infektionen med Herpes zoster kommer dock viruset att ligga latent i dorsala rotganglier i både neuroner och glia celler. Ett forskarlag i Storbritannien har studerat celldöd i Herpesinfekterade celler. Nedan finns en översiktlig bild av apoptosmekanismen samt några av forskargruppens resultat. (DS=death stimuli) (Referens: Zachos et al, 2001 J. Virol)



Fråga A7 (3p)

Hur påverkas celldöden av Herpesinfektion?
Tolka resultaten och föreslå en mekanism

Svarsförslag: Herpesinfektion förhindrar celldöd. Det anti-apoptotiska proteinet Bcl-2 förhindrar frisättning av cytokrom c från mitokondrien. Vid apoptos bryts Bcl-2 ner men herpesinfektionen förhindrar nedbrytningen och därmed kommer inte cytokrom c att frisättas och celler blir mer resistenta mot celldöd. **Kursmål:** Analysera och förklara mekanismer som orsakar störd struktur eller funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemnivå beträffande nervsystemet och balanssystemet.

- K5B41

Slutligen konstaterar de brittiska forskarna att viruset replikeras långsammare i celler där p38MAPK (mitogen-aktiverat proteinkinas) inhiberas. Från detta resultat drar man slutsatsen att viruset utnyttjar p38MAPK stimulering för att öka transkriptionen av virala genpromotorer.

Fråga A8 (2p)

Beskriv den huvudsakliga funktionen hos MAPK-kaskaden.

Svarsförslag: Studentens svar ska innehålla beskrivning som visar förståelse av att MAPK medierad signalering i cellen av många olika stimuli via fosforyleringskaskader, vilket i sin tur leder till aktivering av transkriptionsfaktorer. MAPK reglerar främst proliferation, genexpression, differentiering och cell överlevnad. (p38 tillhör de stressinducerade MAPK).

Kursmål: utifrån mekanismer förklara symtom, undersökningsfynd och förlopp vid vanligt förekommande eller principiellt viktiga sjukdomstillstånd i nervsystemet och balanssystemet

- förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

MAPK aktiveras via fosforyleringskaskader som slutligen aktiverar transkriptionsfaktorer som i sin tur reglerar t ex proliferation, genexpression och cell överlevnad.

Fråga A9 (2p)

Diskutera varför virusinfektionen kan dra nytta av att aktivera MAPK beroende signalering

Svarsförslag: Studentens svar ska visa på förståelse av att virus måste använda värdcellens proteinsyntsmaskineri för att replikeras. MAPK kaskaden aktiverar många olika transkriptionsfaktorer vilket kan utnyttjas för transreglering av virus-kodande gener.

Kursmål: Analysera och förklara mekanismer som orsakar stör struktur eller funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemnivå beträffande nervsystemet och balanssystemet.

- förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Fråga A10 (3p)

Hur undersöker du som distriktsläkare Asta med avseende på engagemang av NVIII?

Du finner med hjälp av Frenzels glasögon att Asta har nystagmus, men du kan inte riktigt bedöma om hon hör sämre med informella (manuella) hörseltest (hon har faktiskt redan hörapparater).

Asta är mycket yr och vill inte sitta upp.

Fråga A11 (3p)

Förklara Aastas yrsel patofysiologiskt. Beskriv mekanismen för nystagmus i hennes fall? Kommer hon att bli bättre i sin yrsel?

Svarsförslag: Asta har bortfallsnystagmus på grund av utslagen båggångsfunktion vilket leder till nystagmus med den snabba fasen bort från det sjuka örat eftersom signaleringen från hennes friska öra kvarstår och vestibulariskärnorna får asymmetrisk input från de två inneröronen. Asta kommer sannolikt att tillfriskna från yrseln genom central kompensation.

Kursmål: K5B19

Asta blir liggande till sängs i flera dagar på grund av yrseln och värken. När hon till slut mår lite bättre och vill gå upp får hon plötsligt, då hon satt sig upp på sängkanten, en kraftig rotatorisk yrsel som varar någon halvminut. Hon blir väldigt rädd och tror att hon nu blivit försämrad i sin sjukdom.

Fråga A12 (3p)

Vad kan ha hänt? Patofysiologiska mekanismer?

Svarsförslag: Asta har fått kristallsjukan / benign paroxysmal positionell yrsel (BPPV) pga sängläget.

Otolitkristaller kan ha lossnat och givit sig iväg in i båggångssystemet. När Asta sätter sig upp och lägger sig påverkar dessa kristaller cupulan i bakre båggången.

Kursmål: K5B17, K5B18

När Asta kommit på benen hittar hon sin hörapparat som hon inte kunnat använda på grund av blåsorna i hörselgången. När hon nu sätter den i örat tycker hon sig inte höra ett dugg bättre med den.

Fråga A13 (3p)

Vilka principiellt olika orsaker kan det finnas till att Asta inte märker någon effekt av hörapparaten?

Svarsförslag: Hon kan ha så mycket vax eller intorkat sekret i hörselgången att det täpper för och ger ett ledningshinder, eller så kan hon ha en sensorineural hörselnedsättning. Hörapparaten kan vara ur funktion efter lång tid.

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem
- utifrån mekanismer förklara symtom, undersökningsfynd och förlopp vid vanligt förekommande eller principiellt viktiga sjukdomstillstånd i nervsystemet och balanssystemet

Wolfram Tungsten är en frisk 27 årig medicinstudent från Copenbruggen i Tyskland som är på besök hos sina studentkollegor på T5 i Linköping och avser idag delta i firandet av Stadiet 2012 tentan. När en ordentlig bit knödel ("pasta") som bäst håller på att ätas så får han en kraftig smärta i munbotten under några minuter men plötsligt släpper det onda och han kan återfå festhumöret.

Wolfram känner plötsligt ett litet vitt stenliknande lite ojämnt föremål under tungan ca 2 mm stort, innanför underkäkens framtänder. Det måste ha hamnat där alldeles nyss eftersom han inte såg det i spegeln när det gjorde som ondast. Det måste komma ut ur något hål i området, fastän Wolfram inte kan se detta hål. Föremålet har inte kommit utifrån och hamnat i munnen, det vet han absolut.

Fråga B:1 (2p)

Varifrån har det här stenföremålet kommit? Var exakt kom det ut i munhålan?

Svarsförslag: Det måste vara ett stenliknande föremål som kommit ut genom submandibularis- spottkörtelns utförsgång som mynnar alldeles bredvid tungbandet på tungans undersida.

Stenföremålet är en spottsten och måste ha varit i kontakt med något som smakar illa (tex pus från spottkörteln). Det hamnar på Wolframs tunga och rullar ned mot svalget och tungbasen medan han äcklas av smaken och känslan av det rullande föremålet.

Fråga B:2 (4p)

Vilka kranialnerver (namn och om du vill nummer) som har relation till tungan har nu levererat sensorisk information till Wolframs hjärna för analys? Vilka delar av munhålan där stenen rullat fram har respektive nerv förmedlat?

Svarsförslag: På tungans främre 2/3 delar har facialis NVII förmedlat smakinformation och trigeminus NV levererat känselinformation. På tungans bakersta 1/3 del har glossofaryngeus NIX levererat både smak och känselinformation.

Wolfram mår inte bra sedan denna spottsten nu för första gången i hans liv gett honom en diagnos inom spottkörtelområdet. Han hade tänkt bli öronläkare men tyckte balanssystemet var för svårt att förstå. Faktiskt mår han jättedåligt och vill kräkas. Han blundar och känner hur rummet (eller kanske hans egen kropp??) börjar rotera i en karusellrörelse. Det känns precis som när han satt med rak rygg på stolen i lab. salen och fick kallvatten i höger öra. Han kräker efter ett par minuter av denna yrselkänsla (ingen alkohol hade ännu serverats på festen).

Fråga B:3 (6p)

Du som T5 student kan sannolikt förklara för Wolfram exakt vad som hände den gången då han blev kallvattenspolad i högra örat och det började snurra runt (han blev aldrig illamående den gången).

Exakt vad gjorde man? Din beskrivning ska kunna användas som en instruktion.

Varför blev det de fysiologiska reaktioner som det blev?

Vilka reaktioner kunde man observera?

Svarsförslag: Man böjde hans huvud 60 grader bakåt så hans laterala båggång i innerörat stod i en vertikal position, med sin cupula i främre delen positionerad längst "uppåt". Man spolade sedan riktigt kallt vatten i hörselgången på höger öra med en 50-100 ml stor spruta efter att man kollat att hans trumhinna var hel. När endolymfan av nedkylningen från benet runt mellanörat börjar försöka röra sig nedåt så drar den in cupulan nedåt i båggången som då signalerar minskad aktivitet till vestibulariskärnorna i hjärnstammen. Eftersom hans vänstra inneröras laterala båggång har sin normala viloaktivitet så får vestibulariskärnorna olika signaler. Detta tolkas som en rörelse mot den sida som är mest signalerande d.v.s. den som inte spolats med kallvattnet (vänster). Vestibulookulära reflexen (VOR) gör då motrörelser till den upplevda rörelsen och rör ögonen mot höger i en långsam VOR rörelse som sedan följs av en snabb rörelse mot andra sidan d.v.s. vänster. Det är den snabba rörelsen vi kan se på ögonen när vi tittar på "nystagmus". Den slår alltså bort från det öra som spolats med kallt vatten.

När Wolfram blev kallvattenspolad i högra örat började det snurra runt p.g.a. vestibulariskärnorna fick olika signaler från båggången på höger respektive vänster sidan. Vestibulookulära reflexen (VOR) gör då motrörelser till den upplevda rörelsen.

Fråga B:4 (5p)

VOR behöver röra ögat i 3D genom att aktivera bulbens yttre muskulära rörelseapparat. Beskriv denna med infästningspunkter på bulben, rörelseriktningar och innervation.

Svarsförslag: Ögat har 6 yttre ögonmuskler. Fyra raka och två sneda.

M. Rectus medialis fäster medialt på bulben. Drar ögat inåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

M. Rectus lateralis fäster lateralt på bulben. Drar ögat utåt. Innerveras av N. Abducens.

M. Rectus superior fäster upptill på bulben. Drar ögat uppåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

M. Rectus inferior fäster nedtill på bulben. Drar ögat nedåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

M. obliquus superior fäster upptill på bulben under rectus superior. Går via trochlean medialt och sedan bak i orbitan. Sänker ögat i adduktion och roterar ögat inåt. Innerveras av N. Trochlearis.

M. obliquus inferior fäster lateralt på bulben under rectus lateralis. Går medialt och fäster i orbitabotten. Höjer ögat i adduktion och roterar ögat utåt. Innerveras av N. Oculomotorius.

Wolfram Tungstens insjuknande i rotatorisk yrsel och kräkningar hade sannolikt ingenting med nedsväljningen av spottstenen att göra utan hans balanssystem har påverkats av någon process som samtidigt råkade inträffa, sannolikt akut "vestibularisneurit". Nu har vi dock talat nog om Wolfram Tungstens episod med spottstenen.

En annan festdeltagare på T5 hade det lite besvärligt på tentan under dagen med stelhet i kinden och tårflöde på kinden utan någon klar anledning. Nu i kväll ser dock alla att nåt inte är som vanligt, se bilden nedan.



Fråga B:5 (4p)

- a) Vilken är diagnosen från vad du ser på bilden?
- b) Vilka ytterligare symptom skulle denna patient kunna ha av neuroanatomiska skäl och varför?

Svarsförslag: Patienten har en vänstersidig facialis pares. Från facialisnerven avgår även chorda tympani vilket ger smakbortfall på tungans vänstra främre 2/3. Stapediusreflexen innerveras via en gren och patienten får därför upplevelse av skrälligt ljud i vänster öra. Vidare påverkas tårproduktionen på vänster öga av en nervgren från facialisnerven.

Fråga B:6 (3p)

Hur hade dessa ovan beskrivna bortfallna nervfunktioner påverkats om facialisparensen i föregående bild istället hade orsakats av ett djupt skärsår som går 3 cm framför örat, är 4 cm långt och går i vertikal riktning?

Varför blir effekterna sådana för den aktuella sårskadan?

Vilket annat organ hade då även skadats?

Svarsförslag: Skadan måste i detta fall ha uppkommit genom en skärskada djupt i parotiskörteln genom vilken facialisnervens extrakraniella förlopp går. Den nämnda innervationen till tungans smak, stapediusmuskeln och tårkörteln har avgått redan innan parotiskörteln och är därmed samtliga opåverkade. (Ansiktsmotoriken blir säkerligen upphävd då nervgrenarna skurits av (vilket dock även framgår av frågans formulering)).

Facialisnerven försörjer ansiktsmuskulatur motoriskt och har som framgått även en del sensoriska funktioner. Ansiktshuden är huvudsakligen sensoriskt försörjd via trigeminusnerven. Denna nerv har dock även motoriska funktioner.

Fråga B:7 (3p)

Vilka motoriska funktioner har trigeminusnerven?

Svarsförslag: Temporalis, masseter, och pterygoideusmusklerna i tuggapparaten. Tensor veli palatini muskeln till mjuka gommen.

Gilbert, 47 år, har haft problem med en visdomstand i underkäken på vänster sida. Tandläkaren har tidigare föreslagit att tanden bör avlägsnas men Gilbert har oroat sig för eventuella besvär med smärta som kan uppstå efter ingreppet. Gilbert bokar slutligen tid hos tandläkaren och visdomstanden avlägsnas framgångsrikt. Efter att ha försäkrat sig om att Gilbert inte har några sjukdomar, tar mediciner eller har en känd överkänslighet mot något läkemedel rekommenderar tandläkaren honom att köpa smärtstillande tabletter att använda ifall han får värk. Gilbert känner ingen smärta alls efter ingreppet men köper ändå tabletter i förebyggande syfte.

Fråga B:1 (2 p)

Vilken typ av smärta kan man förvänta sig att Gilbert kan känna efter ingreppet? Motivera ditt svar!

Gilbert kommer sannolikt att drabbas av nociceptiv smärta efter ingreppet och går till apoteket för att införskaffa receptfria smärtstillande läkemedel.

Fråga B:2 (2,5 p)

Vilka två smärtstillande läkemedel/substanser skulle du rekommendera Gilbert att köpa för att dämpa eventuell uppkommen smärta? Motivera ditt svar genom att ange med vilka mekanismer medicinerna utövar sina effekter.

Gilbert kommer sannolikt att drabbas av nociceptiv smärta efter ingreppet och går till apoteket för att införskaffa receptfria smärtstillande läkemedel. Ingreppet har påverkat de fria nervändar-nociceptorer- som innerverar tandköttet och den borttagna tanden. Inflammatoriska mediatorer kommer att påverka nervändarna som signalerar om vävnadsskada.

Eventuell smärta till följd av detta ska lindras i förste hand med Paracetamol eller NSAID.

Gilbert känner ingen smärta efter ingreppet och han tar därför ingen smärtmedicin. Efter några dagar känns det som om bedövningen fortfarande sitter i. Han känner sig avdomnad i området runt den avlägsnade tanden och kontaktar tandläkaren för ett återbesök. Man finner ingen direkt orsak till besvären och beslutar att avvakta eftersom känseln säkerligen kommer tillbaka.

Fråga B:3 (2 p)

Ange en rimlig förklaring till det uppkomna känselbortfallet och förklara de bakomliggande neurofysiologiska mekanismerna?

Man finner ingen direkt orsak till besvären men mekanisk skada, t.ex. tryck på nerven-orsakad av hematom- kan orsaka störningar i nervcellernas fortledningsförmåga vilket hindrar aktionspotentialen att förflytta sig längs axonerna. Man beslutar att avvakta eftersom känseln säkerligen kommer tillbaka.

Gilberts sensoriska bortfallssymtom i underkäken på vänster sida har inte förbättrats efter snart ett halvår efter ingreppet hos tandläkaren. Hans tillstånd har istället blivit sämre och området för det sensoriska bortfallet har blivit större. Han uppger att han inte har någon känsel i nedre vänstra ansiktshalvan. Dessutom har han den sista månaden fått mer eller mindre ihållande huvudvärk förlagd över vänster tinning och ned mot nacken. Gilbert besöker därför vårdcentralen där han träffar sin läkare.

Resultat av en första statusundersökning visar:

AT: Opåverkad

Cor: Regelbunden rytm, 68/min. Inga biljud. Pulm: Normala andningsljud, ingen dämpning. BT: 140/70

Buk: Mjuk, oöm, inga resistenser.

Gilbert berättar utan synbara svårigheter om sina problem och under samtalet kan man se att de högre cerebrala funktionerna verkar vara utan anmärkning.

Fråga B:4 (2 p)

Näm n två högre cerebrala funktioner som kan observeras under samtalet och vad du studerar när du gör observationerna.

- Svar saknas

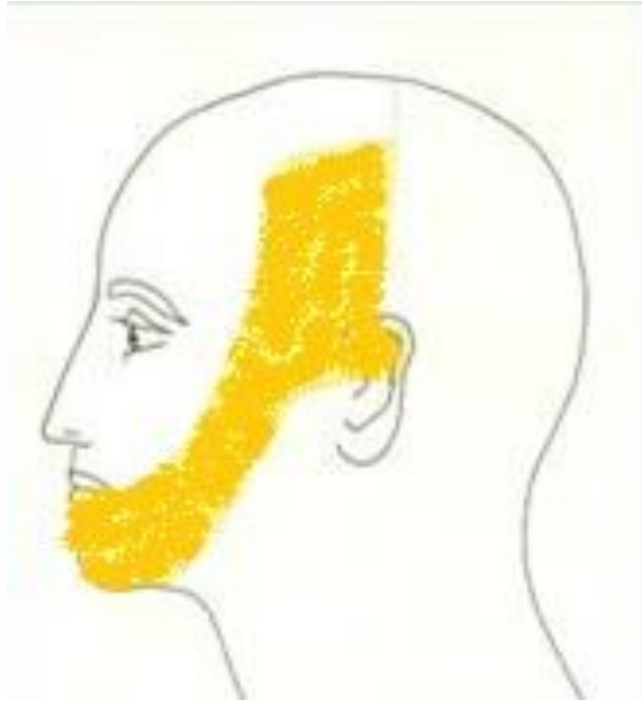
Gilberts allmäntillstånd verkar inte vara påverkat men de sensoriska bortfallssymtom i underkäken på vänster sida bör undersökas vidare för att ta reda på vilka neurogena orsaker som ligger bakom hans besvär. En sådan undersökning kan bidra till att identifiering av eventuellt skadade strukturer kan ske.

Fråga B:5 (2,5 p)

Var undersöks Gilbert för att i detalj lokalisera den ovan beskrivna nedsatta sensibiliteten?

Resultatet av undersökningen visar att Gilbert har nedsatt känsel i ansiktet på vänster sida i enlighet med den gula markeringen på bilden. Dessutom har han nedsatt känsel på vänstra sidan av tungan-i alla fall på den främre delen där det går att undersöka. Även tandköttet i vänstra sidans underkäke har nedsatt känsel.

Gilbert upplyser dessutom om att han inte bränner sig i munnen vid intag av heta drycker om han håller drycken på vänster sida i munhålan.



Fråga B:6 (2 p)

Vilken/a nervgrenar tillhörande vilken/a kranialnerv/er verkar vara drabbad/e?

Gilbert har således nedsatt sensibilitet kopplat till N. mandibularis försörjningsområde. Det kan vara av intresse att se vilken typ av sensibilitetsnedsättning det rör sig om.

Fråga B:7 (2 p)

Hur kan man utföra undersökningen och vilka "redskap" kan man använda sig av för att undersöka vilken typ av sensibilitet (sensorisk modalitet) som är påverkad?

Olika utformade föremål kan användas för att ta reda på om sensibilitetsnedsättningen endast gäller för en specifik typ av sensibilitet vilket kan ge information om ifall en viss typ av perifer nerv (nervcell) kan vara drabbad.

Fråga B:8 (2 p)

Vad skulle resultatet från en sådan undersökning som beskrivits ovan ge svar på, d.v.s. kan man dra slutsatser om ifall en viss typ av funktionell nerv (nervcell) är påverkad?

Gilbert har således nedsatt sensibilitet kopplat till N. mandibularis (som är den tredje grenen tillhörande N. trigeminus – CN V-)försörjningsområde. Det kan vara av intresse att se vilken typ av sensibilitetsnedsättning det rör sig om.

Genom att använda olika föremål för att göra undersökningen (beröring=>bomullstopps; smärta=> ett vassare föremål; temperatur=> ett litet trubbigt metallföremål som i vanliga fall skulle kännas kallt) kan man ta reda på om sensibilitetsnedsättningen endast gäller för en specifik typ av sensibilitet vilket kan ge information om ifall en viss typ av nervcell/neuronal struktur kan vara drabbad.

Gilbert har således en sensitivnedsättning kopplad till N. mandibularis innervationsområde. Detta i kombination med hans huvudvärk gör att Gilbert omgående remitteras till en neurolog för vidare utredning. En MR-undersökning av hjärnan utförs och då upptäcks en tumör.

Resultatet av MR-undersökningen visas på separat blad. Tumören är inritad med gul linje.

För att kunna orientera sig topografiskt i bilden är det bra att börja med att identifiera några tydliga anatomiska strukturer. Den röda pilen pekar på främre delen av 3:e ventrikeln.

Observera att strukturerna som ska identifieras endast är markerade i de två bilder där tumören är inritad med gul linje.

Fråga B:9 (3 p)

På bilderna finns det symboler utsatta (både i coronar- och axialplanen) som du ska identifiera. Identifiera och namnge strukturerna i A-F.

A: Vit stjärna (finns både i coronar- och axialplanen) B: Röd stjärna (finns i coronarplanet)

C: Grön pil (finns i coronarplanet) D: Gul pil (finns i axialplanet)

E: Grön stjärna (finns i axialplanet) F: Gula stjärnor (finns i axialplanet)

- MR-bild saknas. Frågan är från omtentamen stadium II VT17

Gilbert har således nedsatt sensibilitet kopplat till N. mandibularis. MR-undersökning visar att Gilbert har en tumör enligt bifogade bilder. Tumören är inritad med gul linje. I bilderna är A/Vit stjärna=sinus sphenoidalis; B/röd stjärna=sidoventriklarna; C/grön pil= chiasma opticus; D/gul pil= a. carotis interna; E/grön stjärna=pons; F/gula stjärnor=lillhjärns hemisfärerna.

Gilbert remitteras nu till neurokirurgiska kliniken då man har konstaterat att det rör sig om intrakranial tumör.

Fråga B:10 (1 p)

Vad är det viktigaste upplysningen som man behöver när det gäller tumören (förutom att Gilberts tillstånd är stabilt)?

Vid en intrakraniell tumör är det viktigt att veta om det är frågan om en primär hjärntumör eller om det är en metastas från annat organ/vävnad än hjärnan.

MR undersökningen stödde starkt diagnosen meningeom.

Fråga B:11 (2 p)

Vilket cellulärt ursprung har ett meningeom, och hur är det vanligen beläget i förhållande till hjärnhinnorna?

Denna typ av tumör uppstår från meningoteliäl (arachnoidala) celler, vilka är lokaliserade till durans insida.

När Gilbert delges beskedet om att han har ett meningeom undrar han självklart över vad prognosen är för att han ska bli frisk igen. Vad det beträffar prognosen kan man utgå från WHO's klassificering av tumörer.

Fråga B:12 (1 p)

Hur ser prognosen ut för Gilbert enligt WHO's klassificering?

*Beträffande prognosen kan man utgå från
WHO's klassificering av tumörer.*

Röntgenutlåtandet beskriver att tumören är lokaliserad medialt i mellersta skallgropen på vänster sida och omfattar även den basala/caudala delen av vänster ponsvinkel (pedunculus cerebellaris medius). Tumören växer delvis fram runt vänster carotis interna och engagerar basala delen av vänster cavum Meckeli (invaginationen för trigeminusgangliet).

Gilberts tidigare beskrivna sensibilitetsbortfall baseras på en neurologstatusundersökning som gjordes då han sökte hjälp på vårdcentralen för ca en månad sedan. Undersökningen visade då inte på några andra symtom än de som redan beskrivits, t.ex. fanns inga defekter i mimiken.

Tumörens anatomiska lokalisering verkar ha påverkat den sensoriska innervationen för N. mandibularis specifikt vilket kan tyckas lite besynnerligt.

Fråga B:13 (2 p)

Med tanke på tumörens läge, som har påverkat sensibiliteten för innervationsområdet av N. mandibularis, borde Gilbert ha någon form av motoriskt funktionsbortfall? Motivera ditt svar!

N. trigeminus motoriska gren går i nära anslutning till den sensoriska grenen av N. mandibularis på sin väg mot foramen ovale. Denna nerv borde kunna påverkas vilket skulle kunna orsaka problem med att tugga-ex M. masseter, påverkan på mjuka gommen- M. tensor veli palatini och trumhinnan-M. tensor tympani.

Fråga B:14 (2 p)

Med tanke på det anatomiska läget av tumören, skulle ögonmotoriken kunna påverkas och på vilket sätt? Motivera ditt svar!

- Svar saknas

Ibland uppvisar meningeom peritumoral ödem vilket kan förvärra symtomen och behandlingen.

Fråga B:15 (1 p)

Vilken typ av ödem kan det då röra sig om?

- Svar saknas

Fråga B:16 (2 p)

Redogör för de generella mekanismerna bakom bildandet av interstitiellt/
vasogent ödem vid förekomsten av intracerebrala tumörer.

- Svar saknas

Kim är en 26-årig kvinna som på grund av övervikt opereras med gastric bypass (*en så kallad Roux-en-Y gastric bypass operation för viktnedgång där det i övre delen av magsäcken konstrueras en liten ficka som kopplas till distala delen av jejunum som innebär att födan inte kommer passera genom större delen av ventrikeln och duodenum utan kommer att tömma sig i jejunum*). Innan operationen väger Kim 102 kg (BMI 41) och är för övrigt fullt frisk.

Hon skrivs ut med ordinationer på bland annat Beviplex forte (tiamin 15 mg, riboflavin 15 mg, pyridoxin och nikotinamid 125mg), Behepan (cyanokobalamin 1 mg) och Folacin (folsyra 5 mg), en tablett vardera dagligen.

Efter operationen besväras Kim av illamående och kräkningar och hon genomgår därför en gastroskopi i ett försök till dilatation av trång övre anastomos som skulle kunna underlätta hennes besvär. De senaste tre veckorna har det bara varit möjligt för henne att dricka vatten. Hon har gått ned mycket i vikt och väger nu 82 kg

Kims tillstånd kan bli mycket allvarligt om hon inte kan behålla varken mat eller kosttillskott och hon läggs in för akut omhändertagande

Glukosdropp sätts in och detta utlöser genast förvirring och ostadighet. Neurologkonsult kallas in och man gör en undersökning av ögonrörelserna.

När Kim ombeds att titta rakt åt vänster så mycket det går kan man se reaktionen enligt bilden nedan. Samma ögonrörelse fast åt motsatta hållet (åt höger) ger samma reaktion men åt motsatta hållet mot bilden.

Fråga B1 (1,5 p)

Vilken syndefekt kan man förvänta sig hos Kim? Motivera kort!



Kim har inte korresponderande ögonrörelser, vilket orsakar dubbelseende (diplopi).

Resultatet av undersökningen av ögonrörelserna kan ha myogena eller neurogena orsaker.

Fråga B2 (2,5 p)

Beskriv de myogena orsakerna som kan ligga bakom Kim's oförmåga till korresponderande ögonrörelser. Motivera ditt svar!

Påverkan på m. rectus lateralis på båda sidorna (höger respektive vänster) skulle kunna orsaka Kim's symtom. Då Kim tittar åt vänster, respektive höger, kommer endast m. rectus medialis att kontrahera. Detta resulterar i att endast ögat som ska adducera kommer att vrida sig mot medellinjen. Det abducerande ögat kommer att "stå stilla" i rörelsen såsom hos Kim.

Funktionsnedsättning i m. rectus lateralis kan ha neurogen orsak.

Fråga B3 (1 p)

Vilken kranialnerv skulle kunna vara påverkad? Motivera ditt svar!

CN VI (n. abducens) kan vara påverkad. Nerven
innerverar m. rectus lateralis.

Symtomen utlöses i samband med att glukosdropp ges. Man misstänker därför att Kim har tiaminbrist (vitamin B1). B-vitaminbrist efter fetmakirurgi kan utlösa ett syndrom som kallas Wernickes encefalopati med symtom som de som Kim har drabbats av.

Fråga B4 (4 p)

Hur kan den ökade mängden av glukos ge de plötsliga symtomen? Motivera genom att beskriva mekanismerna på cellulär nivå?

Vid glukostillförsel utan adekvata tiaminnivåer accelererar kolhydratmetabolismen, med ackumulering av stora mängder laktat på grund av anaerob kolhydratomsättning, vilket snabbt orsakar vävnadsskada.

Utan dröjsmål ordineras tiamin 100 mg intramuskulärt två gånger om dagen under vårdtiden. Dilatation av den övre anastomosen görs igen och med framgång varefter Kim kan inta föda och dryck utan några större besvär. När Kim skrivs ut efter ett par veckor har hon fortfarande lite besvär med ostadighet vid gång och en tendens till diplopi. Hon ordinerats fortsatt substitution med Behepan och Folacin samt Beviplex forte 2 × 3 tabletter dagligen, en dos som successivt minskas till urspungsordinationen. Vid återbesök väger hon 69 kg och mår under omständigheterna bra. De neurologiska symtomen har klingat av men hon har fortfarande aningen svårt vid läsning.

Nio månader efter operationen söker Kim hjälp på vårdcentralen på grund av domningar och en slags "sockerdricks känsla" i underbenen. Hon känner inte av några av de symtom som hon drabbades av efter operationen som orsakade illamående och kräkningar. Däremot så tycker hon det är svårt att hålla sig till de kostråd som hon måste följa. Hon tycker också att det är svårt att komma ihåg att ta de näringstillskott i tablettform som hon har ordinerats.

En första undersökning ger följande status:

AT: Något blek, kraftig viktnedgång sen sist. I övrigt opåverkad. Cor: Regelbunden rytm, 78/min. Inga biljud.

Pulm: Normala andningsljud, ingen dämpning. BT: 120/75

Buk: Mjuk, oöm, inga resistenser.

Fråga B5 (3 p)

Föreslå ytterligare 3 relevanta neurologstatusundersökningar med tanke på Kim's besvär med domningar i benen? Motivera dina val genom att redogöra för vilka strukturer/system du undersöker funktionen av.

Relevanta undersökningar som testar sensibilitet (beröring, nålstick, vibrationssinne), reflexer (achilles, plantar), och motorik bör göras.

Undersökningen visar att Kim har nedsatt vibrationssinne över malleolus lateralis och undersökningsfyndet är något mer uttalat när stämngaffeln läggs mot vänstra benets malleolus lateralis. En aning osäkerhet i gångmönstret kan ses då Kim ombeds att gå några steg med stängda ögon. I övrigt är neurologiskt status normalt.

Fråga B6 (2 p)

Utifrån dina kunskaper i anatomi, vad kan du dra för slutsatser utifrån lokaliseringen av det nedsatta vibrationssinnet?

Nedsatt vibrationssinne över malleolus lateralis innebär att funktionen av den nerv som innerverar dermatom S1, nervus suralis verkar vara påverkad på båda sidor. Dock något större påverkan på vänster sida.

Vibrationssinnet verkar således vara påverkat. Det finns även tendens till en så kallad sensorisk ataxi, eftersom Kim har aningen svårt att gå stadigt när hon blundar.

Fråga B7 (2 p)

Hur förklarar du mekanismerna bakom det senare undersökningsfyndet (dvs sensorisk ataxi)?

Den proprioceptiva förmågan verkar vara påverkad vilket innebär att signaler från muskelspolarna och Golgi senorgan inte verkar nå sina mål i bl a medulla oblongata och cerebellum. Kim har då svårare att hålla balansen när hon inte kan kompensera med synen.

Kim visar inga tecken på skador varken på övre- eller nedre motorneuron vid undersökningen. Detta skulle kunna ha påvisats genom att bl a undersöka muskeltonus, senreflexer, Babinskis tecken samt förekomsten av muskelatrofi.

Fråga B8 (4 p)

Hur skulle undersökningsresultaten kunna påvisa skador på motorneuron? I tabellen nedan skriv in det ord som passar för varje undersökningsparameter (kolumn) om Kim hade haft påverkan på övre- eller nedre motorneuron. Välj ett av de föreslagna orden för varje kolumn.

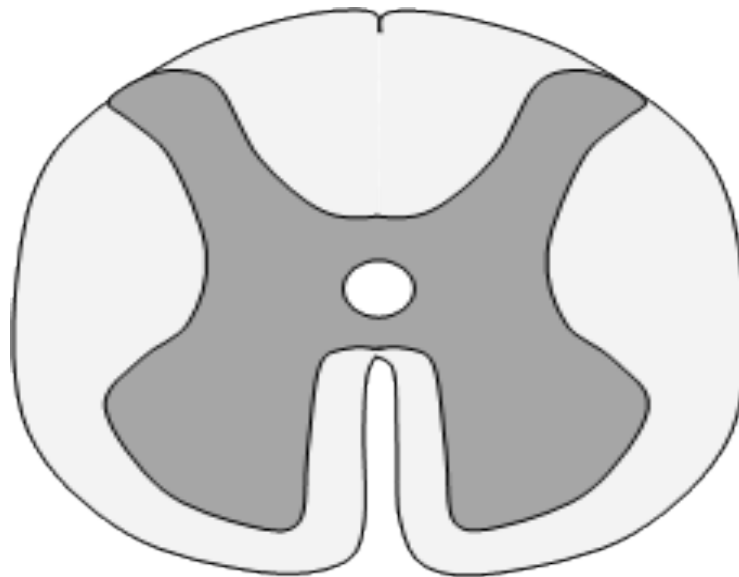
	Muskeltonus	Senreflexer	Babinskis tecken	Muskelatrofi
	Stegrad eller nedsatt	Stegrade eller minskade	Positivt eller saknas	Ja eller Nej
Övre motorneuronskada				
Nedre motorneuronskada				

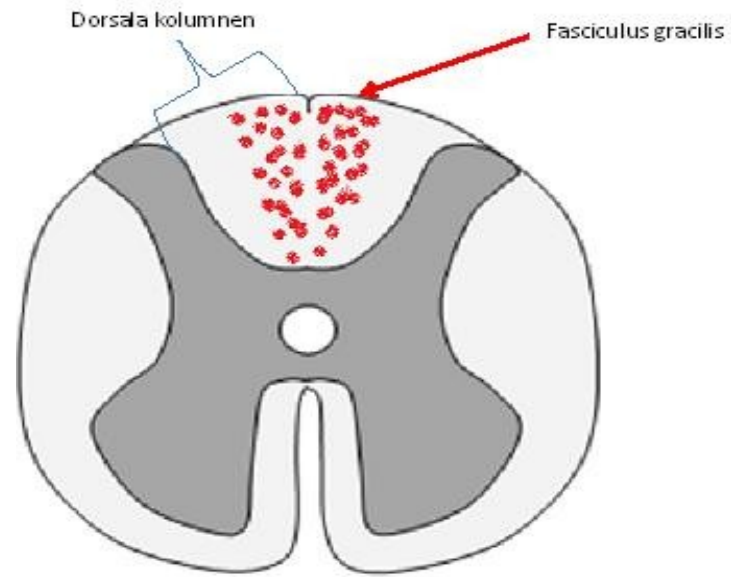
	Muskeltonus	Senreflexer	Babinskis tecken	Muskelatrofi
	Stegrad eller nedsatt	Stegrade eller minskade	Positivt eller saknas	Ja eller Nej
Övre motorneuronskada	Stegrad spastisk pares	Stegrade	Positivt	Nej
Nedre motorneuronskada	Nedsatt slapp pares	Minskade/bortfallna	Saknas	Ja

Du börjar nu misstänka att Kim kan ha drabbats av polyneuropati eller rentav myelopati. Myelopati karakteriseras av påverkan på de långa bansystemen i ryggmärgen.

Fråga B9 (2 p)

I nedanstående cervikala tvärsnitt av ryggmärgen, rita in och namnge de områden som kan vara påverkade hos Kim. Motivera ditt val av läge för dina markeringar i bilden.





Mest medialt i dorsala kolumnen (fasciculus gracilis) går de sensoriska fibrer som förmedlar sensorisk information från benen. Allra mest medialt går sacrala fibrer och lateralt om dessa de lumbala.

Fråga 10 (2 p)

Hur är de strukturer som finns/löper i dorsala kolumnen involverade i proprioception och vibrationssinnet? Beskriv dessa strukturer och dess funktion.

Dorsala kolumnen består av axoner tillhörande de primärafferenter som förmedlar sensoriska låg-tröskelstimuli till bl a sensoriska cortex via medulla oblongata resp cerebellum i CNS. De är sk beta-fibrer och är myeliniserade och dess cellkroppar är belägna i dorsala ganglierna. I den perifera av änden av axonet finns receptorstrukturer: vater pacini i huden registrerar vibration och Golgi senorgan och muskelspolar registrerar sträckning och kraft av muskeln.

En demyelinisering av axonerna i dorsala kolumnen kan vara orsaken till Kim's neurologiska besvär.

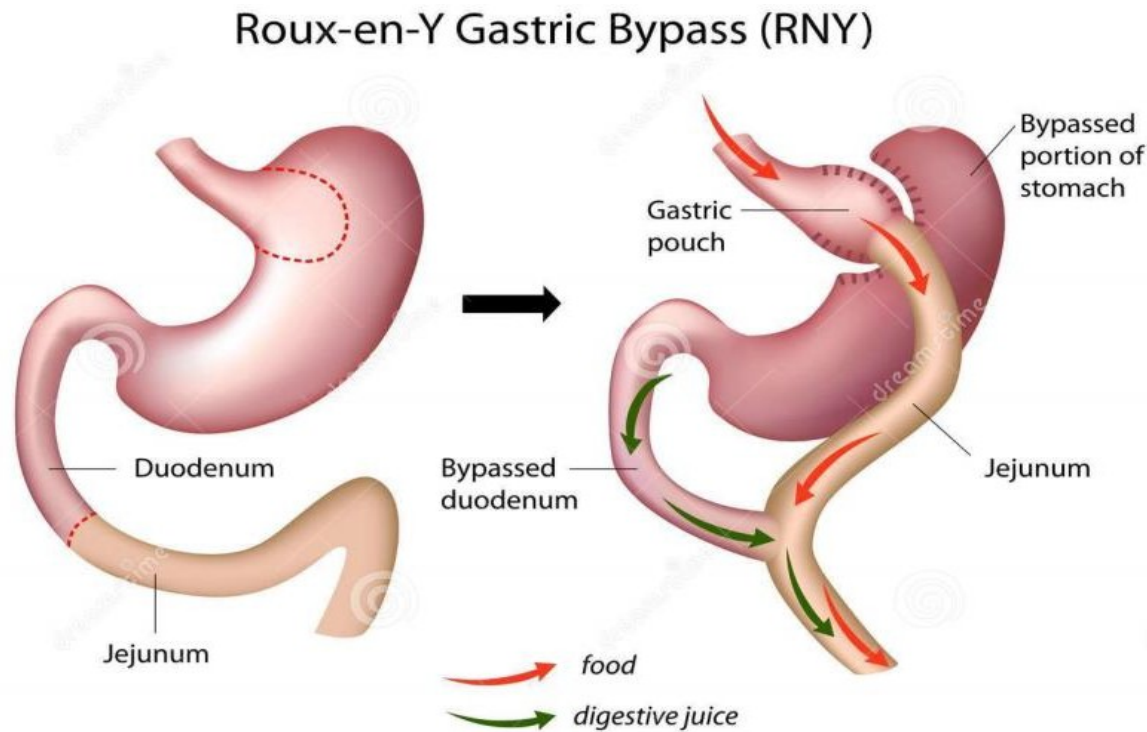
Kim har haft svårt att komma ihåg att ta de dagliga näringstillskott i tablettform som hon ordinerades efter gastric bypass-operationen: bland annat Beviplex forte (tiamin 15 mg, riboflavin 15 mg, pyridoxin och nikotinamid 125mg), Behepan (cyanokobalamin 1 mg) och Folacin (folsyra 5 mg).

Fråga 11 (1 p)

Vad misstänker du kan vara orsaken till Kim's neurologiska besvär? Motivera ditt svar!

Kim kan ha drabbats av vitamin B12-brist vilket kan orsaka demyelinisering av axon.

Kims fetmakirurgi utfördes enligt metoden nedan:



Fråga 12 (4 p)

Med tanke på hur operationen görs och med tanke på magsäckens betydelse för näringsupptag, varför är det så viktigt att tillföra höga doser av vitamin B12 (kobalamin)? Motivera ditt svar utifrån de normala funktioner som bidrar till digestion och upptag av näringsämnen.

Det sura pH't samt digestionen av proteiner med hjälp av pepsin bidrar till att frisätta vitamin B12 som i den gastriska fasen binder till vitamin B12-bindande glycoproteiner. I tunntarmen kommer dessa komplex att degraderas av proteaser och därmed underlätta för bildandet av vit B12-intrinsic factor komplex som sedan tas upp i ileum via receptorer. Intrinsic factor utsöndras parallellt med HCl i den oxyntiska mukosan och underlättar avsevärt upptaget av vitamin B12. Såväl saltsyrasekretion liksom sekretion av intrinsic factor stimuleras av den fysiska passagen av föda i magsäcken och det är därför mycket viktigt att man äter kosttillskott för att kompensera för dessa till viss del uteblivna funktionerna.

Du gör nu en blodanalys för att bekräfta din teori om vitamin B12-brist. Förutom att undersöka koncentrationen av kobalamin önskar du bland annat undersöka halten av homocystein (Hcy) och metylmalonsyra (MMA).

.

Fråga 13 (3 p)

Förklara mekanismerna bakom hur en låg halt kobalamin kan visas med hjälp av analys av koncentrationerna av homocystein och metylmalonsyra?

Kobalamin är en väsentlig kofaktor för två enzymer: metioninsyntetas, som katalyserar omvandlingen av homocystein till metionin, och methylmalonyl-CoA-syntas, som katalyserar omvandlingen av metylmalonyl CoA till succinyl CoA. Förhöjda nivåer av substraten homocystein och metylmalonsyra kan användas för att detektera låg halt av kobalamin och därmed "funktionell" B12-brist, trots tämligen normala serum B12 koncentrationer

Kims neurologiska symtom har orsakats av vitamin B12 brist (kobalaminbrist).

Fråga 14 (2 p)

Förklara vilka mekanismer som ligger bakom att vitamin B12 brist kan orsaka demyelinisering av axon!

Vitamin B-12 spelar en viktig roll när det gäller att tillhandahålla kofaktorer som krävs för att bilda myelin. Vitamin B-12 krävs t ex för framställning av metionin som är prekursor för S- adenosylmetionin, vilket krävs för metyleringsreaktioner. Dessa reaktioner är viktiga för myelins underhåll och nervfunktion. Skador i myelinskidan orsakar således störningar i nervimpulsöverföringen.

Initialt ordinerar nu kobalamin intramuskulärt och vidare justeras dosen av de dagliga näringstillskotten i tablettform som hon måste ta. Kim förstår allvaret med hur viktigt det är att följa medicineringen och så småningom känner hon en regression av symtomen. Framtiden får utvisa om besvären är reversibla.

Dennis S Mash 42 år känner sig helt frisk och tar inga mediciner. Vid racketspel med mindre boll får han ett hårt skott rakt mot vänster öga. Ögonlocket vänster svullnar men ögat är helt och Dennis kan se som vanligt med båda ögonen (när man håller isär ögonlocken vänster).

Han känner sig helt ok förutom ögat. Du tänker emellertid lite längre än så och ber Dennis titta i alla riktningar på kommando. Det blir konstigt när han ska titta uppåt (ögonlocket skymmer inte något), annars allt ok.

Fråga B:1 (4p)

Vad ser du på honom då och vad är det han upplever för fenomen? Två möjliga orsaker varför blir det så (komplett genes i båda fallen)?

Återkoppling:

Vänster öga hänger troligen inte med i höjdlid och då blir det olika bilder från vänster och höger öga som ska samordnas i hjärnan – dubbelseende. Orsaken bör vara att rectus inferior muskeln vänster sida har fastnat pga att orbitans golv har frakturerat och hindrar rörelsen.

Alternativt kan rectus superior vara ur funktion (osannolikt). Orsaken kan då vara mekanisk eller neurogen (oculomotorius pares).

Fortsättning:

Du undersöker nu Dennis lite mer och försöker känna längs orbitans benväggar. Det är svullet och svårt att palpera. Datortomografisvaret lyder senare: "Vänster maxillarsinus visar vätska – bild som vid bihåleinflammation. Fraktur med liten förskjutning av fragmenten i vänstra orbitans nedre främre kantlinje." Du minns dock från T5 att man ska ifrågasätta röntgensvar som inte stämmer så bra med sjukhistorien och fattar att det är blod från frakturen som syns i bihålan. Dennis har följdriktigt även en pågående liten näsblödning sedan bollen träffade ögat.

Fråga B:2 (5p)

Varför användes ordet "följdriktigt" ovan? Rita en skiss som förklarar sambandet mellan näsblödning och orbitabottenfraktur. Ange där fem viktiga saker som är inblandade.

Återkoppling:

Rita en skiss över bihålan och dess förbindelse med näshålan. Du bör få med orbitan, maxillarsinus, concha inferior och media, och ostiet/frakturlinjen/foramen infraorbitale. Olika alternativ finns!

Fortsättning:

När du ska stoppa näsblödningen så går det inte så bra. Du petar sönder slemhinnan och blodet forsar nu ut ur vänster näsborre. Det slutar faktiskt inte rinna ur näsan förrän dr B Akjour hjälper dig sätta in en stor kompressrulle i nedre delen av epifarynx (som blir helt tilltäppt mot munhålan) och packat in massor av tygtamponadremsa i näsans främre 3-4 cm på båda sidorna. Dennis måste bli inlagd på vårdavdelningen.

När Dennis nu har näsan full med packmaterial och säkert även en del blod så är luktsinnet förstört ur funktion.

Fråga B:3 (3p)

Beskriv luktsinnets anatomiska delar.

Återkoppling:

Längst upp i näshålan finns luktreceptorer på cilier från luktnervecellerna i bulbus olfactorius som finns ovan lamina cribrosa. Tractus olfactorius går bakåt på frontallobens undersida och delar sig i en medial och en lateral bana som leder till flera ställen tex luktuberkeln, amygdala och entorhinalcortex.

Fortsättning:

Det standardiserade lukttestet Scandinavian Odor Identification Test (SOIT) låter patienten lukta på 16 burkar med olika ämnen, och för varje burk måste man välja ett bland 4 olika svarsalternativ även om man inte känner någon luktstimulus alls (exakt ett av alternativen är alltid rätt). De för denna fråga mest intressanta ämnena bland de 16 är anis, citron, tallbarr, tjära, ammoniak, kaffe och vanilj.

Fråga B:4 (4p). Hur tolkar du utfallet om patienten svarar fel på samtliga 16 ämnen och får noll poäng av de max 16?

Återkoppling:

Resultatet tyder på att patienten alltid väljer fel svarsalternativ vilket sannolikhetsmässigt kräver viss luktförmåga. Slumpen borde annars ha gett ca 25% korrekta svar. Dessutom känner en sådan patient inte igen ammoniak vilket medieras genom smärtreceptorer i näsan och sedan via N trigeminus.

Fortsättning:

Åter till Dennis med den tamponerade kraftiga näsblödningen. Dennis har alltså stora kompresser och annat tamponeringsmaterial både framåt och bakåt så att näsgångarna inte släpper igenom varken luft eller vätska. Du hinner knappt rapportera över patienten förrän avdelningen ringer på dig igen. Dennis hör plötsligt sämre på vänster öra, men mår i övrigt som förut (han har förstås en hel del saker instoppade i näsan som påverkar hans välbefinnande).

Fråga B:5 (3p)

Vilken riktad undersökning gör du först för att förstå vad som hänt? Varför har det hänt?

Återkoppling:

Tittar i vänster öra och ser troligen blod bakom trumhinnan som kommit från epifarynx genom örontrumpeten.

Fortsättning:

Dennis har alltså blod bakom trumhinnan vänster sida som är synligt och mår i övrigt ganska bra. Han har inte upplevt några hörselproblem innan detta inträffade.

Fråga B:6 (4p)

Rita upp hur hans fullständiga audiogram ungefär borde se ut.

Återkoppling:

Höger öra: Ben och luftledningskurvan på samma nivå på ungefär 0-20dB. Vänster öra: Benledning ungefär som höger, luftledning ca 30dB lägre.

Fortsättning:

Du gör nu ditt andra misstag denna dag och sticker hål på trumhinnan för att suga ut blodet (vilket man lika gärna kan låta bli att göra). Därefter hör Dennis bra igen. Han blir opererad för frakturen under orbitan och dubbelseendet försvinner. Allt blir ungefär som vanligt igen och det är dags att åka hem.

Vid återbesöket 2v senare funkar det bra med ansiktsskelettet och synen. Dennis har dock ett kvarstående några millimeter stort hål på trumhinnan (perforation) som inte läkt ännu. Dennis hör rätt bra ändå och ni låter hålet vara kvar. Dennis är upprymd – han har slutat med tennisen, den var ju orsaken till att han hamnade på sjukhuset den där gången. Han tänker börja sportdyka och tänker tävla mot sin polare Dave Deep. Träningsläger i Norge nästa vecka. Han undrar när det är lämpligt med återbesök igen efter lägret.

Fråga B:7 (3p)

Vad beslutar ni innan ni skiljs åt? Behövs nytt audiogram vid återbesöket?

Återkoppling:

Dennis måste avbeställa sportdykningen tills trumhinnehålet läkt. Han har dykförbud. Audiogram kan tas vid återbesöket men är inte nödvändigt, hörseln blir knappt påverkad av ett mycket litet hål.

Fråga B:8 (6p)

Vilka är de mekanismer (du behöver inte gå ner på signalsubstansnivå) som skulle kunna vara livsfarliga för Dennis i det kalla fjordvattnet i Norge?

Kalorisk reaktion när vattnet når vänstra mellanörat och laterala båggången nära dess bakvägg. Beskriv här båggångarnas anatomi, VOR, signalmekanismen, central omkoppling, ögonmuskler + innervation.

CREN

“Hematologi enkel, 3 saker att ha koll på” – Kourosh Lofti

Knut Gustafsson, en 60-årig man söker på VC. Anledningen är att han sedan ett par månader vid flera tillfällen noterat svagt mörkfärgad urin. Han medger att han måste urinera oftare och ibland känner trängningar. Han tycker att han haft sådana symtom sedan något år.

I journalen framgår att Knut för fyra år sedan sökte VC för huvudvärk, och detta visade sig vara en occipital hjärntumör som resecerades dvs togs bort kirurgiskt. Diagnosen av hjärntumören blev nekrotisk lågt differentierat pleomorfcellig malignt tumör, oklar om primär i hjärnan eller en metastas.

Knut remitterades sedan till länssjukhuset för rehabilitering efter sitt hjärningrepp. Efter 8 månader kände han sig pigg. Han började arbeta på deltid. En mindre syndefekt på vänstra sidan kvarstod. Knut gick under de två följande åren på kontroll på länssjukhusets medicinklinik, och sedan remitterades han till sin ordinarie VC. Status, blod- och urinprover var för två år sedan utan anmärkning.

Undersökning av Knut idag visade:

AT: Opåverkad, något blek man. Rund om magen. Cor: regelbunden rytm. Frekvens 88/minut. Rena toner inga biljud. Blodtryck: 176/98. Pulm: Ingen dämpning. Normala andningsljud inga biljud. På vä sida i buken kan du möjligen ana en fast resistans som också känns i flanken. PR: Prostata förstorad men inga hårda partier. Neurologiskt: synfältsdefekt vänster sida som tidigare.

Fråga C6 (2p)

Du överväger nu hur du ska gå vidare. Vilka patientnära blod och urinanalyser vill du göra och med vilka frågeställningar? "Patientnära" betyder att analysen utförs på vårdcentralen och att du har svar inom en timma.

Svarsförslag: *Patienten har urinträngningar och haft svagt mörkfärgad urin och har kanske en urinvägsinfektion. Du beställer en urinsticka för att utreda den saken. Med den tidigare sjukhistorien i minne, där man konstaterat en tumör i hjärnan med oklart ursprung funderar du på om det kan röra sig om en malign tumör i buken. Eftersom patienten är blek ordinerar du ett hemoglobinvärde (Hb) eller, om möjligt på din vårdcentral, blodstatus med frågeställning anemi. Du drar dig till minnes att vissa cancerformer kan ge förhöjd sänkereaktion (SR) och ordinerar även detta prov samt CRP.*

K5 mål: *utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem*

Stadium II mål: *utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd*

Du får följande svar då patienten fortfarande är kvar på vårdcentralen.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	120	134-170	g/L
B-SR	88	<20	mm
B-CRP	16	<10	mg/L
U-albumin	2	0-1	arb enh
U-Glukos	0	0	arb enh
U-Leukocyter	3	0	arb enh
U-Hb/Erytrocyter	4	0	arb enh
U-Nitrit	pos	neg	

Fråga C7 (3 p)

Hur tolkar du dessa laboratoriesvar i ljuset av patientens sjukhistoria och dina fynd vid kroppsundersökningen?

Eftersom tidigare analyser av blod och urinprover varit väsentligen normala drar du slutsatsen att patienten utvecklat en anemi vilken kan vara orsakad av blödning och/eller sekundär till en malign tumör. Mikroskopisk hematuri kan styrka misstanken om att patienten hade makroskopisk hematuri då han noterade mörkfärgad urin. Positiv U-Nitrit test kan stämma med en urinvägsinfektion vilket inte förklarar patientens övriga symptombild.

Fråga C8 (1 p)

Vilken undersökning skulle Du nu vilja skicka Knut på så att Du snabbt och effektivt kommer fram till diagnos? Ge ett enstaka förslag och motivera!

Du skickar Knut på en datortomografi av buken då du misstänker malignitet i njuren eller i magtarmkanalen. I första hand tycker du hans symtom, särskilt den höga sänkan, passar med njurcancer. Datortomografin bekräftar att Knut mycket riktigt har en njurcancer som slagit ut en stor del av vänsternjuren. Knut remitteras till kirurg för operation och man kommer kalla honom för detta inom några veckor.

Men Knut uppvisade vid status undersökningen på VC ett förhöjt blodtryck (176/98 mm Hg). Detta måste utredas innan Knut skall opereras.

Han remitterades till sjukhusets blodtrycksmottagning, och han fick tid en vecka senare.

Blodtrycket var då 180/98 mm Hg. Urinsticka visar albuminuri ++ samt förekomst av röda blodkroppar. Rutinprover inför besöket visar normalt natrium och kalium men kreatinin på 133 mikromol/L (referens 60-115 mikromol/L). Hb är 118 g/L (referens 135-158 g/L). Sänkan är 104 mm/timme (referens < 15 mm/timme).

Fråga C9 (2 p)

Anta att Knuts njurcancer påverkat njurfunktionen i den vänstra njuren. Diskutera kort vilka förändringar detta borde medföra i proverna i föregående stycke.

Knut berättar vid besöket där att han haft kontroll på sitt blodtryck hemma under en längre period, och han har sett att det ökat till att i snitt ligga på 146 mm Hg systoliskt under de senaste veckorna. Du inser att den sänkta njurfunktionen, av kreatininstegringen att döma, är ett sannolikt resultat av hypertoni samt också av tumöröverväxt. Hans albuminuri kan också bero på båda dessa orsaker medan den uttalade SR stegringen är ett klassiskt fynd vid njurcancer. Anemin kan förstås också ha en koppling till allmänsjukdom vid cancer även om man ibland kan se precis motsatsen, polycytemi, vid njurcancer, om den producerar ett visst hormon.

Fråga C10 (1 p)

Vilket hormon i njuren kan enligt beskrivningen ovan ibland ge upphov till höga hemoglobinhalter vid njurcancer?

Fråga C11 (4 p)

Hur hanterar du Knuts blodtryck och eventuell behandling av detta inför hans planerade operation?

Du ser ingen anledning att mäta halterna av erytropoetin, som styr hemoglobinsyntesen, då Knut har lågt Hb. Men du inser att det finns många olika sätt att hantera blodtrycket men väljer att komplettera med att bekräfta det lätt förhöjda kreatininet samt med att mäta renin och aldosteron i plasma. Renin är 34 ng/L (referens 3-30 ng/L) och aldosteron 540 pmol/L (referens 350-800 pmol/L). Med ledning av detta sätter du in Losartan comp (losartan 100 mg + hydroklortiazid 25 mg) 1x1. Således en angiotensin II receptorb blockerare (ARB) och tiaziddiuretika i full dos. Knuts blodtryck sjunker till 128/86 mmHg enligt hembloodtrycksmätningar. Hans kreatinin, efter 3 veckors behandling, stiger till 146 mikromol/L men natrium och kalium håller sig inom referensgränserna.

Fråga C12 (4 p)

Vad händer med reninhalten i plasma, på knut, efter den kombinationsmedicineringen för blodtrycket? Motivera med mekanismer!

Renin stiger eftersom man hindrar negativ feedback av angiotensin II med ARB (angiotensin II receptorblockerare) samt då man ökar natriumutsöndring med diuretika (båda mekanismerna höjer renin). Aldosteronfrisättningen förväntas sjunka eftersom den också styrs av angiotensin II receptor typ I som blockeras av ARB i njuren.

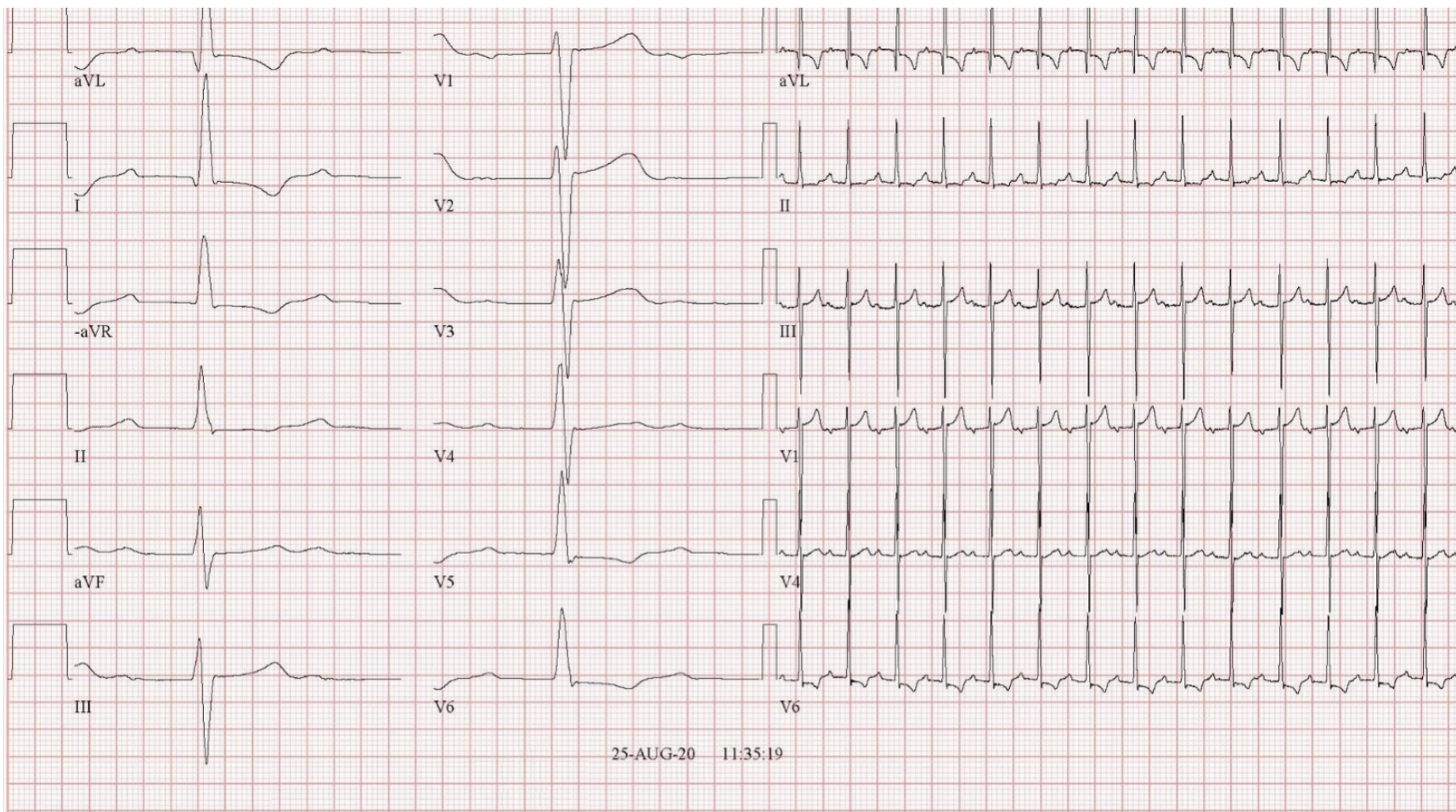
Knut Gustavsson nefrektomerades tre veckor senare. Njuren med tillhörande perirenalt fett vägde 1,8 kg. Han tillfrisknade efter operationen men hade metastaser och avled efter fem månader.

Svante som är 58 år gammal är egenföretagare i byggbranschen. Han har aldrig sökt sjukvård, vad han kan minnas. Han är numera icke-rökare, vilket ju är bra, men han väger 98 kg och är 182 cm lång. Nyligen har han känt att det gjort ont i bröstet, en stramande känsla som är ny för honom, när det är uppförsbacke, särskilt om det också är kallt ute. Ibland måste han stanna på grund av dessa smärtor. Senaste veckan har han också börjat känna sig alltmer andfådd. Han tycker också att han har stora urinmängder, men han har å andra sidan varit törstig och druckit mycket på sistone. När han nu också sett att underbenen börjat svullna på kvällarna i ett par dagar söker han på vårdcentralen där du arbetar.

Svante berättar att han rökte ett paket cigaretter/dag i 35 år, men att han nu alltså slutat. Blodtrycket var 178/62 mmHg när man tog ett EKG precis innan du ser honom på mottagningen. **På nästa sida finns Svantes EKG. Sidan får ligga framme under Fall C.**

Fråga C1 (2p)

Beskriv EKG:t och gör en sammanfattande bedömning!



Svarsförslag: Svantes EKG visar alltså vänsterkammerhypertrofi med belastningstecken.

Fråga C2 (2p)

**Hur tolkar du dessa fynd ihop med anamnesen och de data du har hittills?
Motivera!**

Svarsförslag: Du tänker att fynden talar för att han har haft obehandlad hypertoni en längre tid som orsakat hypertrofin.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Du har Svante på en akuttid och nästa patient är inte inbokad förrän om 45 minuter. Du har gott om tid att undersöka honom.

Fråga C3 (2p)

**Vad gör du nu själv, när du har gott om tid, för riktade statusundersökningar på Svante för att komma vidare i sjukdomsanalysen utifrån vad du vet hittills?
Motivera kort!**

Svarsförslag: Du finner att Svante har svaga hjärtoner men du hör ett systoliskt blåsljud med p.m. över basen som fortleds över carotiderna. Han har lätta perifera ödem med svårpalpabla pulsar i fötterna, men inga tydliga ischemitecken för övrigt. Huden ser välgenomblödd ut och det finns inga sår på fötterna eller underbenen. På lungorna hör du ospecifika krepitationer, men inga rhonci. Du känner ingen leverförstoring. Du kontrollerar blodtrycket i båda armarna och finner att blodtrycket i vänsterarmen är ca 15 mmHg lägre systoliskt än det i högerarmen, som sjuksköterskan uppmätte trycket i innan.

K5 mål: *på ett respektfullt sätt och med hänsyn till den personliga integriteten utföra en grundläggande konsultation och kroppsundersökning på vuxna och barn*

Fråga C4 (2p)

Varför har Svante lägre blodtryck i vänsterarmen? Vad är den sannolikaste förklaringen till detta enligt vad du vet hittills?

Svarsförslag: Du ser det som rimligt att Svantes tryckskillnad i armarna beror på arterioskleros som uppkommit av 35 års rökande.

Fråga C5 (2p)

Varifrån härrör Svantes blåsljud på hjärtat? Ge två alternativa förklaringar till varför det uppkommit!

Svarsförslag: Hans kardiella blåsljud beror sannolikt på turbulens över aortaklaffen. Det kan bero på medfött klaffel (bikuspid aortaklaff) och/eller klaffskleros/arterioskleros

Fråga C6 (3p)

Hur tänker du nu, med den nya informationen om att det finns ett blåsljud, när du ånyo funderar över EKG och blodtrycksfynden?

Svarsförslag: En aortastenosis kan vara en förklaring till vänsterkammarmhypertrofin och en aortainsufficiens kan förklara det låga diastoliska blodtrycket.

Du arbetar här på en vårdcentral som har en policy att ta just de blodprover som behövs, varken mer eller mindre. Du behöver nu skapa dig en god uppfattning om hur du skall utreda och behandla Svantes andnöd, ödem och andra symtom. Du planerar provtagning och säger till Svante att du ringer honom dagen efter för att berätta hur du kommer handlägga hans utredning vidare. En enkel kontroll av saturationen på mottagningen visade bra värden (98%).

Du får dagen efter svar på Na (135 mmol/l) K (4,4 mmol/L) och kreatinin (128 mikromol/L). Hb är 132 g/l och HbA1c 49 mmol/mol. Fasteglukos är 6,9 mmol/L. CRP är < 10 mg/L. Bland övriga riskfaktorer finner du totalkolesterol på 7,8 mmol/l med HDL på 0,8 mmol/l och triglycerider på 3,2 mmol/l.

Fråga C7 (1p)

Vad är Svantes LDL kolesterol?

Svarsförslag: beräknat med Friedewalds formel: 4,8 mmol/l

Fråga C8 (3p)

Hur bedömer du sammanfattningsvis de blodprover du tagit, vilka blir de 3 huvuddiagnoserna?

Svarsförslag: Du ser att Svante har såväl nedsatt njurfunktion som diabetes. Han har också vissa tecken på hjärtsvikt, vilket stämmer med statusfynden. Hans höga LDL kolesterol stämmer med arterioskleros i armen och triglyceriderna med insulinresistens.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Du ringer upp honom och meddelar att du kommer be honom ta mediciner mot misstänkt hjärtsvikt som också kommer att vara behandling för hypertoni. Du skickar också en remiss till klinifys för ekokardiografi. Han skickas också på ett arbetsprov.

Svantes arbetsprov visar sänkt arbetsförmåga (85%) men endast lätta och lite ospecifika S-T sänkningar som tecken på kranskärlssjukdom. Han får inte ont i bröstet vid undersökningen. Ekokardiografen visar en ejektionsfraktion på 38%, diastolisk dysfunktion samt vänsterkammarrhypertrofi. Han har en stel aortaklaff med väsentligen normalt systoliskt flöde och en aortainsufficiens. Svante sätts in på enalapril i långsamt upptrappande dos, han får tillägg också av bisoprolol samt trombyl (acetylsalisylsyra).

Vid uppföljningsmötet några månader senare berättar Svante att han blivit hes och går ibland lite ostadigt. Du frågar honom om han upplever smärta eller domningar/stickningar i fötterna.

Fråga C9 (1p)

Vad misstänker Du att Svante har drabbats av när Du ställer frågan?

Svarsförslag: Du undrar om han har utvecklat diabetes neuropati

K5 mål Konsekvenser av skador/sjukdomar i olika delar av nervsystemet

Zlatko Novic, 36 år gammal, kommer till dig på vårdcentralen där du arbetar som läkare för bedömning av blodtrycket. Av en granne har han fått låna en digital blodtrycksmätare och med hjälp av den mätte han upp ett något förhöjt blodtryck (BT,160/95) hemma.

Anledningen till att han lånade den var inte någon speciell, utan mest för att han var nyfiken. När du förhör dig om hans mående framkommer inga särskilda besvär av något slag.

Fråga B1 (2p)

Förutom att fråga om hur han mår, vilka andra viktiga anamnestiska aspekter vill du utforska med anledning av det förhöjda blodtrycket? Nämn fyra och motivera för var och en varför den är viktig att fråga om.

Du förhör dig om eventuell hereditet, om Zlatkos levnadsvanor och om han upplever stress, men också hur han har gått tillväga när han mätte blodtrycket. Han berättar att han inte använder tobak, att han konsumerar mycket sparsamt med alkohol, att han har ett rörligt arbete som vaktmästare, och att han cyklar en halvmil tur och retur till jobbet varje vardag. Han upplever inte att arbetet är särskilt stressigt. Han är 180 cm lång och väger ca 78 kg.

Kursmål K5: dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning

När du är klar med din anamnes bestämmer du dig för att undersöka honom.

Fråga B2 (2p)

Beskriv hur du går tillväga för att genomföra en blodtrycksmätning (armblodtryck) på ett standardiserat sätt.

Svar:

Svarsförslag: *BT tas sittande i vilsam position med ryggen mot ryggstöd och båda fötterna på golvet, efter 5 min vila, med armen som mätningen görs på vilande med volarsidan av hand och underarm vänd uppåt, på armstöd eller annat underlag, så att överarmen/manschetten hamnar i hjärthöjd (mitten av sternum). Palpera a radialis, pumpa upp till 30 mmHg högre än där pulsen slutar kännas, släpp sedan långsamt ut luften, notera när pulsen återkommer (=systol BT) och lyssna med stetoskop i armvecket när det upphör (= diastol BT).*

Kursmål K5: Identifiering av avvikande fynd vid en grundläggande kroppsundersökning.
-Föreslå fortsatt handläggning och utredning utifrån basal värdering av anamnes och statusfynd.

Vid din statusundersökning av Zlatko konstaterar du att hans blodtryck ligger på ungefär samma nivå som den han själv mätte upp (163/98 mm Hg). För övrigt hittar du inget avvikande i status. För säkerhets skull bokar du in tider hos sjuksköterska på vårdcentralen för omkontroll av blodtrycket vid ytterligare två tillfällen, och du genomför också en kontroll av basala blodprover i form av glukos, kreatinin, natrium och kalium i plasma, som samtliga är normala. Urinsticka visade normala värden. Du väljer att initiera blodtryckssänkande behandling i form av tablett Amlodipin® (en kalciumjonhämmare).

Fråga B3 (1p)

Beskriv kortfattat på vilket sätt kalciumjonhämmare kan leda till sänkning av Zlatkos blodtryck.

Svarsförslag: *kalciumpjonnämmer sänker BT genom en direkt relaxerande effekt på blodkärlens glatta muskulatur, vilket leder till kärldilatation och minskat perifert motstånd.*

Efter 1,5 års kontroller på VC noterade Du att trots Amlodipin® behandling tenderade BT att vara förhöjd till genomsnitt 150/95 mm, som också överensstämde med de mätningar som Zlatko gjort hemma. Bland andra provtagningar märktes:

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	146 g/L	134 - 170
B-SR	10 mm/h	<20
P-ALAT	1.1 µkat/L	<1.2
P-Kreatinin	90 µmol/L	60 - 105
P- Natrium	138 mm/L	135 - 145
P-Kalium	3,5 mm/l	3,5 - 5,5
U-Glukos	Negativ	Negativ
U-Albumin	1	Negativ

Fråga B4 (2p)

Vilka slutsatser drar Du från dessa värden! Svar:

Du noterar att BT behandlingen är otillräckligt med tanke på Zlatkos ålder och BT. Du noterar +1 för U-Albumin (som inte var för handen för 1,5 år sedan) vilket kan tolkas som ett läckage i den glomerulära filtrationsbarriären. Du ser att B-Kalium ligger nära nedre referens nivån.

Din kontakt med närmaste endokrinolog utmynnar att Du gör venöst perifert provtagning för att se om det kan röra sig om en hormonell rubbning som Zlatko har drabbats av. Resultatet visar förhöjd aldosteronnivå.

Fråga B5 (2p)

Hur regleras aldosteronnivåerna i blodet fysiologiskt? Svar:

Svarförslag: Låg blodvolym, återresorption av Na + H₂O för att öka blodvolym och blodtryck. Renin (proteolytiskt enzym) frisätts från juxtaglomerulära apparaten i njuren och konverterar, klyver angiotensinogen (syntetiseras i lever) till angiotensin I (10 aminosyror).

ACE (angiotensinkonverterande enzym) som finns i cirkulation, lungkretsloppet och hjärnans kretslopp omvandlar angiotensin I till angiotensin II (8 aminosyror) som är ett mer potent hormon och som binder till angiotensin II receptorer i binjuren och stimulerar aldosteronproduktion

Fråga B6 (3p)

Vad finns det för orsak till patologiskt förhöjda aldosteron nivåer hos en vuxen individ? Svar

Svarsförslag: (1) Primär aldosteronism: som orsakas av en autonom sekretion av binjurebaken. (Hyperplasi, adenom, carcinom), (2) Sekundär aldosteronism: ökad aldosteron har sin patogenesen utanför binjurarna. Ett reducerat renalt blodflöde triggar aktivering av renin-aldosteron systemet. Orsaken kan vara stenosis i njurartärerna, ödematösa tillstånd (lever cirros med ascites, nefrotiskt syndrom, och hjärtsvikt).

Angiotensin II fungerar som ett hormon som binder till sin cellmembranbundna receptor.

Fråga B7 (1,5p)

Generellt, vilka huvudklasser av membranbundna receptorer finns? Svar:

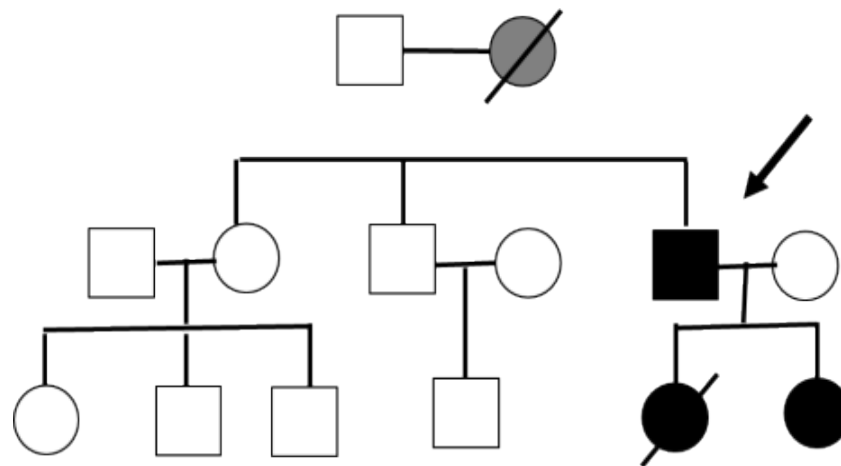
Jonkanalreceptorer
G-proteinkopplade receptorer
Enzymkopplade receptorer

Fråga B8 (1,5p)

Beskriv hur signalen förmedlas intracellulärt för de tre olika receptortyper. Svar:

- 1. Jonkanalreceptorer; kanalproteinet är stängt för jonflöde in i cellen. När ligand (neurotransmittor) binder till receptorn så öppnas kanalen och joner (Na, K, Ca) kan strömma in*
- 2. G-proteinkopplade receptorer; ligand binder, resulterar i konformationsförändring i det cytosolära G-proteinet (består av 3 subenheter där alfa håller en GDP i inaktivt tillstånd). Vid aktivering byts GDP ut mot GTP*
- 3. Enzymkopplade receptorer; en ligand bindning aktiverar receptorns intracellulära del (enzym) så att en enzymatisk reaktion sker, ofta en fosforylering, eller att ligand receptorkomplexet aktiverar ett enzym som är associerat till receptorn.*

Du läser en översiktsartikel (review) i senaste numret av Läkartidningen där man sammanfattat studier som studerade patienter med en ärftlig genetisk orsak, mutation i KCNJ5, till familjär hyperaldosteronism (FH). Du ser att släkträdet för en familj ser ut som nedan. Fylld symbol = högt blodtryck (grå kvinna som är död finns det ingen BT mätning på).



Fråga B9 (2p)

Vilken typ av ärftlighetsmönster föreligger för FH i denna familj? Motivera ditt svar! Svar:

Svarsförslag: Autosomt dominant!

Autosomt: fenotypen förekommer hos båda könen

Dominant: fenotypen uppträder i varje generation, barnen till en drabbad förälder har 50% risk att ärva sjukdomsgenen

För att utesluta att det föreligger FH (familjär hyperaldosteronism), så tar du ett blodprov på Zlatko och låter det genetiska laboratoriet sekvensera hela KCNJ5 genen. Lite senare får du svaret att det finns en genetisk polymorfism, c.171 T>C, som inte förändrar den genetiska koden för translation till protein (p.Ser57Ser).

Fråga B10 (2p)

Namnge genetiska variationer och förklara vilka konsekvenser de genetiska variationerna skulle kunna få på proteinet!

Svarsförslag: Missense mutation, ett nukleotidutbyte som förändrar den genetiska koden (tripletten) så att den kodar för en annan aminosyra. Nonsense mutation, ett nukleotidutbyte som förändrar den genetiska koden så att tripletten kodar för ett sk stoppkodon och som resulterar i att proteintranslationen avslutas prematurt med ett sk trunkerat (förkortat) protein. Tyst (silent) mutation, ett nukleotidutbyte, där förändringen av den genetiska koden inte påverkar översättningen till aminosyra, som är fallet ovan.

I svaret från det genetiska laboratoriet står det också att MAF (minor allele frequency) för C-allelen = 0.15. Du funderar då på hur vanlig den här variationen är i befolkningen.

Fråga B11 (2p)

Räkna ut vilken är sannolikheten för att en person är homozygot bärare av C-allelen? Svar:

Svarsförslag: Om allelfrekvensen är 0.15, så kommer sannolikheten att vara homozygot bärare av C, enligt Hardy-Weinbergs ekvation ($p^2 + 2 p q + q^2 = 1$) där $p = T$ -allelen och $q = C$ -allelen, att vara $0.15 \times 0.15 = 0.0225$, dvs lite drygt 2% av befolkningen.

Du konstaterar att någon FH (familjär hyperaldosteronism) inte föreligger hos Zlatko, men misstanken om en eventuell tumör i binjuren kvarstår.

Fråga B12 (3p)

När det gäller förändringar i binjurbarken, så finns det ett antal begrepp från radiologi och patologin som man måste känna till.

Definiera, förklara, och exemplifiera följande begrepp när det gäller binjurebarksförändringar!

a) Binjurebarks adenom

b) Funktionen vid binjurebarks förändringar

c) Incidentalom

Maligna tumörer i binjurar hos vuxna.

Binjurbarkscancer: ovanlig (årlig incidens 10 fall/år sv.), oftast högmalign tumör, ofta över 10 cm, polymorf histologisk bild. Sporadiska eller genetiska syndrom. 50 % utsöndrar steroidhormoner (även prekursorer). Symtom: ofta Cushing och/eller virilisering. Generella maligna symtom. Lokalt invasiva, och metastaser. Generellt dålig prognos.

Feokromocytom: 10 % är maligna, då en årlig incidens 10 fall/år sv. Överväxt mot andra organ samt slutligen metastaser till andra organ; det är det slutliga kriteriet för dess malignitet.

Metastaser från andra organ: Carcinom: lunga, bröst, colon, njure; malignt melanom; lymfom. Förhöjda hormoner nivåer.

Förutom adenom (se ovan) så antas knappt 1 % av befolkningen ha kortikal hyperplasi i binjurarna. Binjurarna är då förstörade som helhet eller nodulärt. Nodulär hyperplasi är oftast multifokal och kan vara bilateral, ibland används begreppet makro- och mikronodulärt, dvs förändringen ses blotta ögat eller bara mikroskopiskt. Klinisk och biokemisk överproduktion av hormoner bestämmer ev behandling, ofta behövs venös binjurer katerisering för att fastställa korrekt behandling. Viktigt är att inse att de flesta binjurbarksförändringar inte producerar hormoner och ännu färre är maligna. Exemplifiering av syndrom: Cushing syndrom, primär hyperaldosteronism (Conn's syndrom), och androgenitala syndrom.

Med adrenalt incidentalom avses en förstoring av, eller expansiv process i, en eller båda binjurarna med en största diameter ≤ 1 cm som upptäckts med CT, MRT eller ultraljud på annan indikation än misstanke om binjuresjukdom. Av incidentalom är 80 % är binjurerbarkadenom (10 % kortisol producerande, sällan aldosteronproducerande). Övrigt orsaker: feokromocytom 7 %, myelolipom 3 %, cystor 2 %, metastaser 2 %, tuberkulos 1 % mm.

Eftersom kortikala binjureadenom och -hyperplasi finns antingen i en av binjurarna eller båda, så behöver man ta reda på om den förhöjda hormonutsöndringen kommer från ena eller från båda binjurarna. Detta görs genom att föra in katetrar i de högra respektive vänstra binjure venerna, så att venöst blodprov tas där venerna har sitt ursprung i binjurarna. Det venösa blodet samlas separat från de två binjurarna och analyseras.

Fråga B13 (3p)

Ange alla vener som blodet passar på sin väg från de bägge binjurarna och fram till hjärtats högra förmak. Du skall ange de anatomiska namnen, svenska och latin.

Högra binjures vener till höger förmak

vena suprarenalis dextra - vena cava inferior – atrium dextrum högra binjurevenen – under hålvenen - höger hjärtförmaket

Vänstra binjures vener till höger förmak

Vena suprarenalis sinistra - vena renalis sinistra - vena cava inferior - atrium dextrum vänstra binjurevenen – västra njurvenen - under hålvenen - höger hjärtförmak

Ven kateteriseringen från högra och den vänstra binjuren visade ett aldosteron- producerande adenom i den högra binjuren. Den högra binjuren opererades bort utan komplikationer.

Du såg från översiktsartikeln att man även funnit somatiska mutationer i binjurebarkstumörer. Du låter då det genetiska laboratoriet göra en genetisk analys på adenomet, för att få en förklaring till uppkomsten av adenomet. Ett par veckor senare kommer svaret att tumörprovet innehåller en heterozygot mutation i KCNJ5 p.Leu 168 Arg.

Fråga B14 (2p)

Med kunskapen om att ärftligheten vid familjär aldosteronism är autosomal dominant, och att analysresultatet visar på en heterozygot mutation i KCNJ5 p.Leu 168 Arg, vilken typ av cancerogen är KCNJ5 genen och vilken funktion kan den ha vid uppkomst av aldosteron- producerande adenom? Förklara!

Svarsförslag: *Onkogen, mutation i en allel (heterozygot) och den genetiska förändringen stimulerar cellproliferation. (Tumörsuppressor, en nedärvd muterad allel som vid "loss of heterozygosity" förlorar den normala allelen och har endast den muterade allelen kvar som ej längre kan begränsa celltillväxt).*

Några månader efter operation var Zlatkos kalium nivåerna normala.

Du har tagit ett vikariat som läkare på Jokkmokks hälsocentral över sommaren och en av dina första patienter är Aila, en samisk kvinna i 50-årsåldern, som söker för orkeslöshet och på senare tid återkommande episoder av upplevd obehagskänsla i bröstet och andningssvårigheter. Då du inte är så bekant med samernas hälsosituation bestämmer du dig för att läsa på lite innan du träffar Aila. Du finner att samers hälsa har varit uppmärksammat senare år, vilket bland annat verkar bero på en FN-rapport som kritiserade Sverige för att inte ta tillräcklig hänsyn till sina nationella minoritetsgruppers livssituation. Studier har visat att samer har ungefär samma förväntade medellivslängd från födseln som övriga svenskar, vilket är högt jämfört med urfolk i andra länder. Samer har något lägre risk för cancer än resten av befolkningen (utom avseende magsäckscancer), men samiska kvinnor har en överrisk för hjärtkärlsjukdom och samiska män har högre nivåer av våld och yrkesskador (bland renskötare). Jämfört med norrländska män i allmänhet finns både fler samiska män som dricker alkohol på skadlig nivå och fler som inte dricker alkohol alls. Studier indikerar också att samer upplever en hel del psykosociala svårigheter, inklusive etnisk diskriminering och självmordstankar. Samer anger också lägre förtroende för hälso- och sjukvården än svenskar i allmänhet.

Fråga B1 (4p)

Vad vill du ta reda på i ditt första möte med Aila (tänk i ett helhetsperspektiv)?

Svarsförslag: Du vill fråga Aila mer om symptomen (orkeslösheten, obehagskänslan i bröstet och andningssvårigheterna) när uppkom de, hur ofta och i vilka situationer uppkommer de etc, varför söker hon just nu, hur tänker hon själv runt sina besvär, vad oroar hon sig för? Du vill veta om Aila har några sjukdomar och du frågar om hereditet särskilt för hjärtkärlsjukdom (baserat på symptomen och din nya kännedom om samiska kvinnors överrisk). Du behöver också efterfråga hennes levnadsförhållanden, livsstil/levnadsvanor och psykosocialt mående. Arbetar hon (och isf med vad och när/var), hur ser familjesituationen ut, matvanor, fysisk aktivitet, tobaksbruk, alkoholvanor, sömn. Du vill också undersöka om Aila verkar ha problem med stress/utmattning, nedstämdhet/ hopplöshet och/eller ångest. Du tittar också på hennes yttre, är tex hennes utseende åldersadekvat.

Kursmål: -dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning

reflektera över vad helhetssyn på människan som en biologisk, psykologisk och social varelse innebär och värdera betydelsen av detta i klinisk verksamhet
relatera sjukdomsbegreppet till livs- och arbetsvillkor

Aila visar sig vara en kvinna något kortare än medellängd och smal, nästan mager. Hon ser trött ut, hennes kläder är slitna och möjligen lite för stora, och hon doftar lätt av tobaksrök.

Hennes man är renskötare med eget renskötarföretag, men för att få ekonomin att gå ihop så måste Aila, utöver att arbeta i företaget, också arbeta inne i Jokkmokk, vilket innebär långa resor varje dag. Till skillnad mot många samiska kvinnor i samma situation är Aila inte särskilt välutbildad och har ett relativt lågbetalt arbete. Hon är trött när hon kommer hem på vardagarna och sköter då mest hushålls- och företagssysslor, men på helgerna vill hon gärna vara ute på fjället och rör då mycket på sig. Hon började röka cigaretter när hon började jobba inne i Jokkmokk, för att få lite paus och social samvaro med de rökande arbetskamraterna.

Mathållningen beskriver hon som traditionell renskötarkost, med mycket kött och fisk (färskt, torkat, saltat, rökt), och bär och örter från fjället när det finns. Till det mejerivaror, potatis och bröd, som de köper i affären. Hennes aptit har dock inte varit på topp senaste tiden. Hon ser lite irriterad ut när hon säger att hon inte dricker mer alkohol än nån annan, och mest till helgen.

Psykosocialt framkommer att Aila känner sig pressad av sina dubbla arbeten och den ekonomiska situationen, och att det påverkar hennes sömn. Dessutom oroar hon sig över sitt äldsta barn, som flyttat till en större stad och nu upplevt situationer av diskriminering på grund av sitt samiska ursprung. Hon ger dock inte intryck av att ha nedstämdhets- eller ångestproblematik.

Cigarettrökning och psykosocial situation framstår som viktiga riskfaktorer för (hjärtkärlsjukdom) sjukdom i Ailas fall.

Fråga B2 (3p)

Hur orsakar tobaksrök hjärt-kärlsjukdom? Ange tre huvudsakliga mekanismer och beskriv dem översiktligt.

Svarsförslag: Nikotin ger katekolaminfrisättning, vilket leder till vasokonstriktion, ökad hjärtfrekvens, ökat blodtryck etc. CO binder till Hb och blockerar syretillförseln, vilket leder till hypoxemi. Oxiderande ämnen (inkl fria radikaler) medför oxidativ stress vilket kan leda till ett proinflammatoriskt, protrombotiskt tillstånd i endotelet som kan bidra till ateroskleros. Ett sådant dysfunktionellt endotel kan heller ej åstadkomma nödvändig normal vasodilatation.

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Tobaksrökning är en levnadsvana som bidrar starkt till sjukdomsördan i många samhällen globalt. Sjukdomsörda mäts internationellt med hjälp av måttet DALY, som består av två olika komponenter.

Fråga B3 (2p)

Vilka är de två komponenterna i DALY (exakt namnåtergivning ej nödvändig) och varför behövs båda, hur kompletterar de varandra?

Svarsförslag: förtida död och nedsatt funktionsförmåga, båda behövs då många sjukdomar inte leder till död (direkt) utan (först) till funktionsnedsättning

Kursmål: Reflektera över vad helhetsyn på människan som en biologisk, psykologisk och social varelse innebär och värdera betydelsen av detta i klinisk verksamhet

relatera sjukdomsbegreppet till livs- och arbetsvillkor

Både cigarettrökning och psykosocial situation är faktorer där sjukdomspreventiva åtgärder kan vara lämpliga, både på individnivå för Aila direkt, och på samhällsnivå. Inom sjukdomspreventivt arbete talar vi ofta om att vi kan välja en högriskstrategi eller en befolkningsstrategi för samhällets preventiva insatser.

Fråga B4 (3p)

Förklara vad som menas med högrisk- respektive befolkningsstrategi, och ge för båda strategierna förslag på sjukdomspreventiva och/eller hälsofrämjande åtgärder som kan vara relevanta för kvinnor som Aila. Motivera dina förslag (både varför de tillhör den ena eller den andra strategin och varför de är relevanta).

Svarsförslag: En högriskstrategi innebär att vi riktar insatserna mot den grupp som har störst risk att drabbas av sjukdomen, t ex att erbjuda rökavvänjning till alla rökare som har högt blodtryck för att förebygga hjärt- kärlsjukdom. En befolkningsstrategi innebär att alla nås av interventionen, oavsett risk. T ex åtgärder för att förbjuda rökning på restauranger, offentliga platser etc.

Kursmål: förklara betydelsen av att utifrån riskfaktorer, anamnes och undersökningsfynd hos den enskilde patienten värdera sannolikheter för sjukdom analysera hälsofrämjande och sjukdomsförebyggande arbete ur ett helhetsperspektiv

Hälso- och sjukvården har begränsade resurser och diskuteras idag ofta ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv; detta gäller inte enbart medicinska behandlingar och interventioner utan även i högsta grad preventiva och promotiva åtgärder.

Fråga B5 (1p)

Vad innebär begreppet kostnadseffektivitet inom hälso- och sjukvården?

Svarsförslag: Med kostnadseffektivitet avses en rimlig relation mellan kostnader och hälsovinster. Det innebär att man vid olika val av insatser ska välja det alternativ som kräver minst resursåtgång i förhållande till uppställda mål, eller välja ett dyrare alternativ som ger bättre effekt när kostnaden för den extra effekten framstår som rimlig.

Kursmål:- Styrning och uppföljning av hälso- och sjukvård, inklusive riktlinjer och policybeslut

Nationell modell och nationella principer för styrning av och prioriteringar inom svensk hälso- och sjukvård

Utvärdering av hälso- och sjukvård med hälsoekonomiska metoder

Kostnadseffektivitet ingår även i den etiska plattform som ska användas vid prioriteringar på alla nivåer inom hälso- och sjukvården.

Fråga B6 (1p)

Hur förhåller sig kostnadseffektivitetsprincipen i förhållande till övriga principer i den etiska plattformen?

Svarsförslag: Vid prioriteringsbeslut ska principen om kostnadseffektivitet balanseras mot människovärdesprincipen och behovs-solidaritetsprincipen, som kan ses som överordnade

Kursmål: -reflektera över etiska principer för autonomi och ansvarsfrågor inom såväl hälso- och sjukvård som forskning
-reflektera över etiska problem i medicinsk verksamhet

I ditt samtal med Aila kommer också frågan om sjukskrivning upp.

Fråga B7a (1p)

Vilka lagar beskriver arbetsgivares ansvar i sjukskrivnings- och rehabiliteringsprocesser?

Fråga B7b (1,5p)

Redogör för tidpunkterna i rehabiliteringskedjan.

Fråga B7c (1,5p)

Ge tre exempel på icke-medicinska och ej arbetsrelaterade faktorer som kan påverka en persons arbetsförmåga.

Svarsförslag: (a) Socialförsäkringsbalken och arbetsmiljölagen, (b) enligt rehabiliteringskedjan, som regleras via Socialförsäkringsbalken, bedöms arbetsförmåga de första 90 dagarna i relation till de uppgifter som ingår i det ordinarie arbetet, efter 90 dagar mot alla uppgifter arbetsgivaren kan erbjuda, och efter 180 dagar mot normalt förekommande arbete på arbetsmarknaden (c) arbetsförmåga påverkas förutom av kraven i arbetet och medicinsk status även av sociala faktorer som stöd från familj och vänner, av ålder, situationen på arbetsmarknaden, samt av kompetens, motivation och attityder)

Kursmål: -Begrepp inom sjukförsäkringen och principerna för Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd.

Relatera arbetsförmågebegreppet till sjukdom, försäkringsmedicin och till arbetslivsinriktad rehabilitering

-relatera sjukdomsbegreppet till livs- och arbetsvillkor

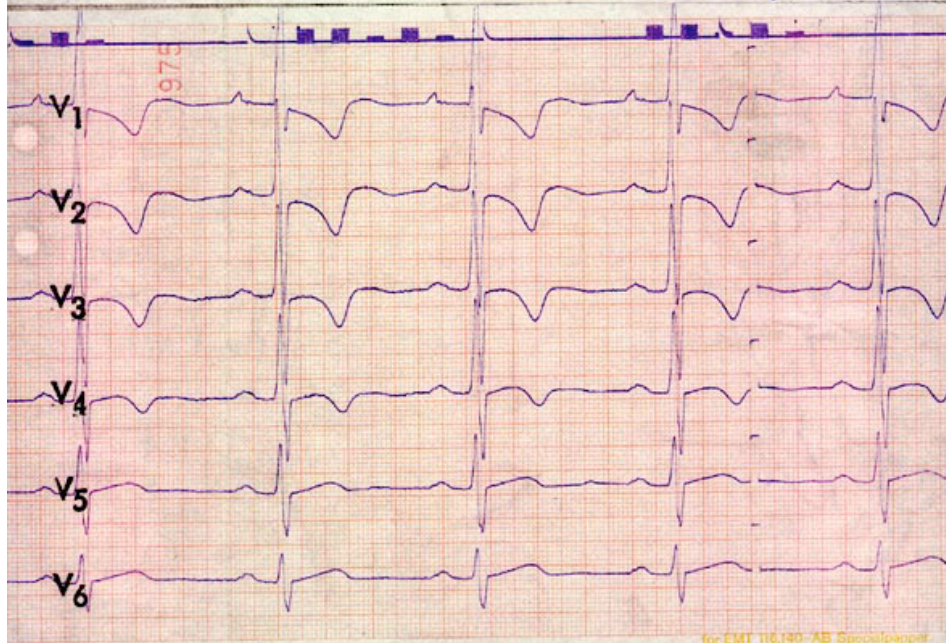
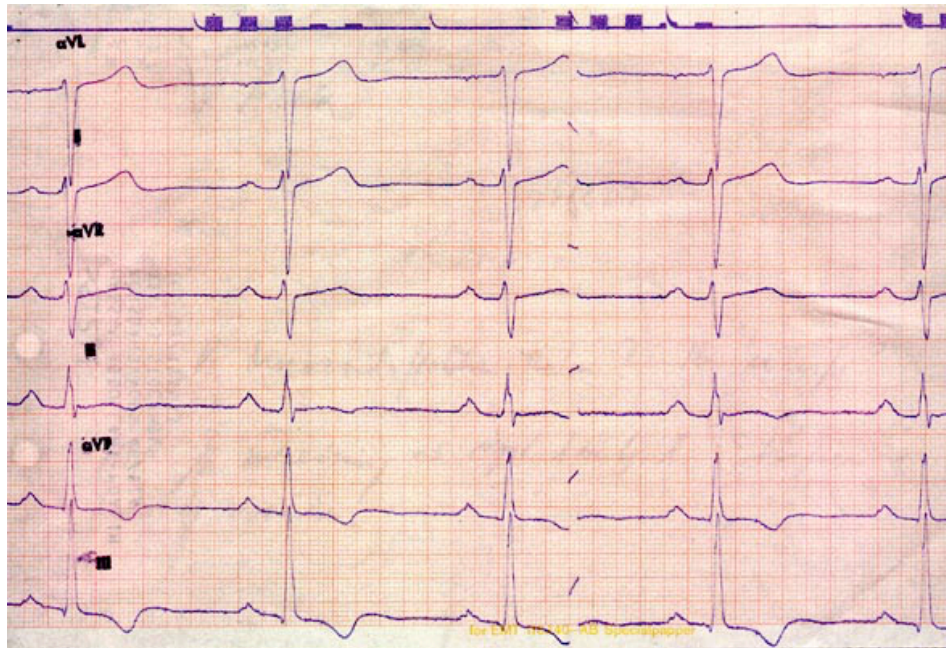
Aila, nu 58 år, röker alltså 30 cigaretter/dag sedan hon var 12 år gammal. Hon väger 51 kg och är 158 cm lång. På sistone har hon börjat känna sig trött och orkeslös. När hon också märkt att det tar emot lite i bröstet när hon går i trappor och att underbenen börjat svullna lite söker hon på vårdcentralen där du arbetar som läkare. Hon tycker att det är andningen som fungerar lite dåligt säger hon. Blodtrycket var 204/88 mmHg när man tog ett EKG precis innan du ser henne på mottagningen.

Vänd på det gula papper som du har framför dig på bordet för att se Ailas EKG

Fråga B8 (3p)

Beskriv EKG:t och gör en sammanfattande bedömning!

(OBS – ej originalbild som var med i ordinarie tentamen HT19 Fall B)



Ailas EKG visar alltså lätta ST sänkningar med låga utslag. Fynden talar för att hon har KOL med emfysem som hindrar de svaga elektriska strömmarna att ta sig över bröstkorgen. ST sänkningarna är diskreta men kan passa med angina pectoris.

Fråga B9 (3p)

Vad gör du för riktade statusundersökningar nu, själv vid besöket, på Aila för att komma vidare i bedömningen av hennes höga blodtryck och andningsbesvär? Motivera kort!

Du finner att Aila har svaga hjärtoner och du hör inga blåsljud. Hon har lätta perifer ödem med lätt palpabla pulsar i fötterna, och inga tydliga ischemitecken för övrigt. På lungorna hör du ospecifika krepitationer, men inga rhonci. Hennes lunggränser är en aning sänkta, och du noterar en hypersonor perkussionston. Du hör inga blåsljud över njurartärerna. Hon har bra pulsar i fötterna. Du kontrollerar blodtrycket i båda armarna och finner att vänsterarmen har ca 12 mmHg lägre systoliskt tryck än höger, 190/80 mmHg jämfört med 202/86 mmHg.

Fråga B10 (2p)

Varför har Aila lägre tryck i vänsterarmen? Vad är den sannolikaste förklaringen till detta enligt vad du vet hittills?

Du ser det som rimligt att Ailas tryckskillnad mellan armarna beror på arterioskleros som uppkommit av 46 års rökande, men det kan också ha påverkats av andra långvariga riskfaktorer för åderförkalkning.

Fråga B11 (4p)

Vilka blodprover vill du nu ta för att värdera Ailas kardiovaskulära risk och för att kunna ge rätt behandling? Motivera!

Ett elstatus visar s-Na 138 mmol/l (ref. 135-144 mmol/L), s-Kalium 3,9 mmol/L (ref. 3,5-4,5 mmol/L) och kreatinin 108 mikromol/L (ref 60-105 mikromol/L). Hb är 132 g/l (ref. 117-153 g/L) och CRP är < 10 mg/L. Troponin t är 9 ng/l (ref. <5ng/L). Hon har ett fasteglukos på 4,8 mmol/l och HbA1c är 40 mmol/mol. Total kolesterol är 8,2 mmol/l (ref. 3,9-7,8 mmol/L) med HDL på 1,4, (ref.1,0-2,7 mmol/L), triglycerider på 0,6 mmol/l (ref. 0,45-2,6 mmol/L) samt beräknat LDL kolesterol på 6,5 mmol/l (ref. 2,0-5,3 mmol/L) .

Fråga B12 (1p)

Vilken preliminär diagnos skulle du ställa utifrån hennes lipidstatus?

Fråga B14 (1p)

Vilka ytterligare frågor behöver du ställa till Aila för att få en säkrare diagnos bakom orsaken till lipidrubbingen?

Fråga B15 (2p)

Hur behandlas i första hand hennes lipidrubbing? Nämn ett alternativ och motivera!

Aila visar sig ha en pappa som fick hjärtinfarkt redan som 40 åring. Han hade högt kolesterol som behandlades med rosuvastatin. Din diagnos på Aila blir familjär hyperkolesterolemi som oftast orsakas av defekta LDL receptorer och detta ärvs autosomalt dominant.

Eftersom Ailas EKG inger misstanke om ischemi och då hon har så starka riskfaktorer för kranskärslsjukdom så beslutar du dig om att ge behandling för både hennes blodtryck, hjärta och lipider på en gång samt att låta utreda detta fort. När lipiderna mättes dagen efter besöket på morgonen hade hon fortsatt ett blodtryck på 188/88 i högerarmen.

Fråga B16 (4p)

Välj fyra läkemedel som skriver ut till henne nu på en gång, för att medicinera med dagligen? Motivera!

Du sätter in bisoprolol 10 mg x 1, trombyl 75 mg x1 samt rosuvastatin 40 mg x 1. Detta ger skydd mot angina och hjärtinfarkt, det sänker blodtrycket och kolesterol på ett sätt som har mycket god dokumentation att det minskar sjukligheten också. Hon får också amlodipin 10 mg x1 för ytterligare trycksänkning. Du utrustar henne med nitroglycerinspray dessutom.

Fråga B17 (1p)

Hur mycket sänker rosuvastatinet hennes LDL kolesterol? Ange en procentsiffra, utan motivering! (använd %-tecken utan mellanslag).

Svarsförslag: Rosuvastatinet i denna dos brukar sänka LDL kolesterol 35-80%

Jimmy Mjälteryd, 55 år, har känt sig lite trött och sliten ett tag. Han är frisk sedan tidigare och tar inga receptbelagda mediciner. Han är normalviktig med BMI 24.

Han har läst i Allt om Hälsa, som han råkade hitta hos frisören, en annons för ett laborieföretag, Conlabs AB. Conlabs erbjuder en stor hälsokontroll för endast 1395 kronor. Där ingår 32 blodprov som uppges visa om något är fel, eller är på väg att bli fel i kroppen. Det utlovas svar på proverna inom någon timme. Om något är avvikande kommer det att granskas av läkare och kanske föranleda en remiss till sjukvården. Conlabs tar inget ansvar för vidare utredning eller eventuell behandling. Det här ingår i labpaket XL för män:

TSH, T4

Totalkolesterol, HDL, LDL, Triglycerider,
APO A, APO B, Apo kvot Glukos, HbA1c
Hb, LPK, TPK, MCH, EPK, EVF

PSA, testosteron

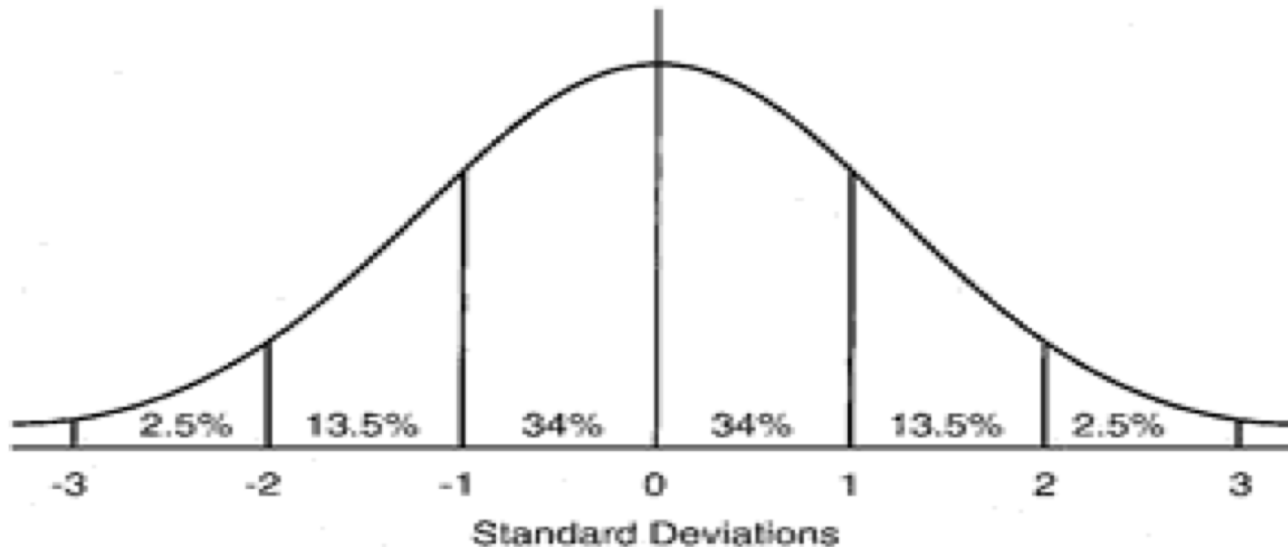
Kobalamin, D-vitamin, Homocystein Järn, Magnesium, Ferritin

ASAT, ALAT

Kreatinin, natrium, kalium, calcium CRP

Jimmy jobbar som bilmek, och tänker att bilen ju besiktas en gång per år, så varför ska inte jag? Lite dyrare än Bilprovningen, visserligen. Men det kan ju vara något okänt fel på kamremmen eller förgasarventilen. Sagt och gjort. Jimmy langar upp 1395 kronor och blir av med en hel del blod ur sin vena brachialis.

För varje provsvar finns ett referensintervall som man räknat ut genom att ta provet på en stor mängd förmodat friska. Svaren fördelar sig som en Gausskurva. Man kapar bort 2,5% av resultaten längst upp och längst ned på X-axeln. Man får då ett 95% intervall, som man anser utgöra referensintervallet.



Fråga C1a (1p)

Om man tar 32 blodprover på en frisk Jimmy, hur många av provsvaren kan man av normalfördelningsskäl förvänta sig faller utanför referensintervallet?

Fråga C1b (2p)

Hur räknar man ut sannolikheten för att en frisk Jimmy får svar enbart inom referensintervallen? Och hur stor är den sannolikheten ungefär?

Svarsförslag: 1-2

Svarsförslag: $0,95^{32} = 0,1937 \approx 20\%$

Fråga C2 (3p)

Ju mera sällsynt ett tillstånd är, desto lägre prediktivt värde kan det vara för ett prov som ska påvisa detta tillstånd. Ett exempel kan vara magnesium. Det är ovanligt med rubbningar i magnesiumbalansen hos en patient som inte tar några mediciner. Vi säger att prevalensen av magnesiumrubbningar i den gruppen är 0,5%. Om analysen av magnesium har 95% specificitet och sensitivitet, vilket är då det positiva prediktiva värdet av ett analyssvar utanför referensintervallet? Hur räknar du ut det?

Svarsförslag: om vi betraktar 1000 individer kommer det i den gruppen att finnas 5 personer som är sant "sjuka", och 995 personer som är sant "friska". Om provet har 95 % sensitivitet kommer det att hitta alla 5 som är "sjuka", eller egentligen 4,75. I och med att specificiteten är 95% kommer 945 att få ett provsvar inom referensvärde, men 50 får ett svar utanför referensvärdet. Vi har då 55 avvikande provsvar, varav endast 5 är sant "sjuka". Det positiva prediktiva värdet är då 5 delat med 55 vilket är cirka 0,09 eller 9%

Förutom det faktum att en helt frisk person som man tar många prov på oftast får något från referensvärdet avvikande provsvar, finns andra problem med bedömning av laboratorievärden. Det stod på Conlabs hemsida att man helst skulle ta proverna på morgonen, fastande, men så dags på dagen kommer ju kunderna med sina trasiga bilar, så Jimmy gick till provtagningen på eftermiddagen, klockan 16 istället. Han hade ätit en bastant lunch vid 12- tiden och fika med mazarin kl 15.

TSH, T4

Totalkolesterol, HDL, LDL, Triglycerider,
APO A, APO B, Apo kvot Glukos, HbA1c
Hb, LPK, TPK, MCH, EPK, EVF

PSA, testosteron

Kobalamin, D-vitamin, Homocystein Järn, Magnesium, Ferritin

ASAT, ALAT

Kreatinin, natrium, kalium, calcium CRP

Fråga C3 (2p)

Nämn 3 analyser i listan ovan som påverkas av dagens Mazarinintag, och en som påverkas av tidpunkten för provtagningen.

Svarsförslag Mazarin: Glukos, LDL,
Triglycerider
Svarsförslag tidpunkt: Testosteron

Conlabs skriver på sin hemsida, att när man går till sjukvården får man minsann inte många prover tagna, då läkaren har en strikt budget att rätta sig efter. Annat är det på Conlabs...

Fråga C4 (1,5p)

Om du hade varit AT-läkare på vårdcentralen i Sjöbo, där Jimmy bor, och han kommit till dig och varit lite trött, vilka blodprover hade du då ansett motiverade i första hand? Somatiskt status u.a. Chefen talar ständigt om kostnaderna för medicinsk service. Nämn högst 3. Fler har du inte råd med.

Svarsförslag: Hb, glukos, TSH

Nu har det gått några timmar, och det har plingat till i Jimmys mobil både nu och då. Nya labresultat har landat. Jimmy hade väntat sig ett lugnande besked, men så blev det verkligen inte!

	2017-04-02		
Klinisk kemi	16:20	Referensvärden	
B-Hb	144	134-170	g/l
B-EVF	0,45	0,40-0,50	
B-EPK	5,5	4,3-5,7	$\times 10^*12/L$
Erc(B)--MCH	26*	27-33	pg
B-LPK	6,3	3,5-8,8	$\times 10^*9/L$
B-TPK	250	140-350	$\times 10^*9/L$
P-Kreatinin	134*	60-105	$\mu\text{mol/L}$
P-Kolesterol	6,2	3,9-7,8	mmol/L
S-Triglycerider	4,4*	0,45-2,6	mmol/L
P-HDL-kolesterol	1,0	0,8-2,1	mmol/L
S-LDL-kolesterol	3,22	2,0-5,3	mmol/L
P-Glukos	7,8	4,2-10,9	mmol/L
B-HbA1c (IFCC)	40	31-46	mmol/mol
P-ASAT	0,62	< 0,76	$\mu\text{kat/L}$
P-ALAT	0,84	< 1,2	$\mu\text{kat/L}$
P-Natrium	143	137-145	mmol/L
P-Kalium	4,7*	3,5-4,4	mmol/L
P-Calcium	2,22	2,15-2,50	mmol/L
P-Järn	16	9-34	$\mu\text{mol/L}$
S-Tyrotropin (TSH)	2,7	0,3-4,2	mIE/L
S-T4, fritt	16	12-22	pmol/L
S-Kobalamin	465	180-700	pmol/L
S-Testosteron	4,3*	4,6-31	nmol/L
S-25-OH Vitamin D	67	>50	nmol/L
P-Homocystein	21,3*	< 15	$\mu\text{mol/L}$
P-Magnesium	0,97*	0,7-0,95	nmol/L
P-Ferritin	120	34-275	$\mu\text{g/L}$
P-CRP	14*	< 10	mg/L
P-PSA	4,3*	< 3	$\mu\text{g/l}$
P-Apolipoprotein A1	1,4	1-1,8	g/L
P-Apolipoprotein B	1,2	0,6-2	g/L
ApoB/ApoA1-kvot	0,86	< 0,90	

Jag är döende tänker Jimmy, stänger bilverkstan och går hem för att deppa och att googla. Han ringer och beställer tid på vårdcentralen, och har turen att få tid till just DIG!

Fråga C5 (2p)

Vilka av dessa avvikande provsvar skulle du som läkare i första hand bry dig om? Nämn de 2 viktigaste. Motivera.

Svarsförslag: PSA och kreatinin. PSA över normalvärde kan vara betingat av malignitet. Kreatinin är påtagligt förhöjt, och indikerar någon sorts njurpåverkan.

Fråga C6 (2p)

Vad är troligen orsaken till de avvikande svaren när det gäller kalium, MCH, homocystein och testosteron?

Svarsförslag: Kalium, möjligen stasvärde. Testosteron, provet taget sent på dagen. Homocystein förhöjt pga kreatininstegringen. MCH slumpmässigt fel.

Nu kommer Jimmy till dig på vårdcentralen. Du har aldrig träffat honom tidigare. Han har ingen journal, eftersom han inte sökt läkare förut. Du vill gå vidare med de förhöjda värdena på kreatinin och PSA, men övriga avvikelser av labsvar bedömer du inte kräver någon åtgärd.

Fråga C7 (3p)

Vad vill du ta reda på under ditt samtal med Jimmy?

Svarsförslag: Patientens föreställningar, farhågor och förväntningar.
Ev. tidigare sjukdomar. Hereditet. Hur miktionen fungerar. Lite om
hur han har det socialt. Eventuell medicinering

I samtalet framkommer det att Jimmy inte har några kända ärftliga sjukdomar, ingen känd prostatacancer hos närmaste manliga anhöriga. Men han har faktiskt fått svårare att kissa sista året. Han måste kissa oftare och det kommer inte så mycket varje gång. Men besvären har inte varit så stora, så han har inte tänkt så mycket på det. På verkstan är det lätt att ta en liten paus och gå på toa. På fritiden är han mycket ute i skogen, och där kan man kissa varsomhelst. Men strålen är inte som förr, så man får passa sig att man inte kissar på skorna. Han har inte tidigare haft några föreställningar eller farhågor, men nu, efter labsvaren, tror han sig vara sjuk på alla möjliga sätt.

När du samtalar med Jimmy bildar du hypoteser om vad som kan vara orsaken till hans tilltagande kisseribekymmer och hans förhöjda lab-värden.

Fråga C8a (1,5p)

Vilka hypoteser bildar du när det gäller en patient (inte specifikt Jimmy) med denna nivå av PSA-stegring? Redovisa 3 rimliga orsaker till PSA 4,3.

Fråga C8b (1,5p)

Och 3 principiellt olika möjliga orsaker till att en patient (inte specifikt Jimmy) har förhöjt kreatinin på 134.

Svarsförslag: Benign prostathyperplasi, Cancer prostatae, inflammation (UVI, prostatit)

Svarsförslag: Prerenal orsak typ njurartärstenos, renal orsak som nefrit eller glomeruluspåverkan av hypertoni etc, postrenal orsak som avflödeshinder.

Du gör en kroppsundersökning på Jimmy. Han har en förstorad prostata, men med benign konsistens, inga knölar, ingen ömhet. Somatiskt rutinstatus i övrigt u.a.

Fråga C9 (1p)

Det finns ännu en undersökning du kan göra på vårdcentralen för att kartlägga Jimmys kisseribekymmer? Har du något bra förslag? (ej labprov)

Svarsförslag: Kolla residualurin med
bladderscan

Du gör bladderscan som visar 160 ml residualurin. Du tar lite ytterligare prover: PSA-kvot är 0,27 (benigt värde) Urinprov är u.a. Du och Jimmy kommer överens om att det nog ändå är benign prostatahyperplasi som givit upphov till både PSA-stegring och postrenal kreatininstegring. Du föreslår medicinering med Finasterid som är en 5-alfa-reduktashämmare och Alfuzosin som är en alfareceptorblockerare, vilket Jimmy tacksamt accepterar.

Fråga C10 (2p)

Vilka verkningsmekanismer har dessa 2 mediciner?

Svarsförslag: Finasterid är en specifik kompetitiv hämmare av det intracellulära enzymet typ-II-5- α - reductas. Enzymet omvandlar testosteron till det mer potenta androgenet dihydrotestosteron (DHT). Prostatakörteln och följaktligen även hyperplastisk prostatavävnad är beroende av omvandlingen av testosteron till DHT för normal funktion och tillväxt. Finasterid har ingen affinitet till androgenreceptorn

Alfuzosin blockerar postsynaptiska alfa-1-receptorer. Vid behandling med alfuzosin relaxeras den glatta muskulaturen i urinvägarna så att urinflödet förbättras.

Jimmy kommer på återbesök efter 2 månader. Han kissar nu mycket bättre. Det är inte längre någon risk att skorna blir våta. Du tar en del nya prover på Jimmy, denna gång fastande.

	2017-06-02		
Klinisk kemi	08:12	Referensvärden	
P-Kreatinin	98	60-105	µmol/L
P-Kolesterol	6,2	3,9-7,8	mmol/L
S-Triglycerider	2,2	0,45-2,6	mmol/L
P-HDL-kolesterol	1,0	0,8-2,1	mmol/L
S-LDL-kolesterol	4,2	2,0-5,3	mmol/L
fP-Glukos	5,5	4,2-6,0	mmol/L
B-HbA1c (IFCC)	40	31-46	mmol/mol
P-Homocystein	13,2	< 15	µmol/L
P-PSA	2,1	< 3	µg/l
P-Apolipoprotein A1	1,4	1-1,8	g/L
P-Apolipoprotein B	1,2	0,6-2	g/L
ApoB/ApoA1-kvot	0,86	< 0.90	

Nu har Jimmy inte ätit Mazarin före provtagningen, och triglyceriderna är lägre. Men Jimmy undrar ändå hur det är med hans blodfetter. P-Kolesterol är visserligen inom referensintervallet, men i Allt om Hälsa har det stått att man helst ska ha värden under 5. Och LDL-värdet, hur är det med det egentligen?

Conlabs låter av någon anledning (förmodligen profitmotiverad) analysera både kolesterol, HDL, LDL, triglycerider samt Apo A1 och Apo B.

Fråga C11 (4p)

Vad är ApoA1 och ApoB? Bildning, funktion, relation till HDL och LDL?

Svarsförslag: Lipoproteiners funktion är att transportera fett. För att göra detta bildas i levern eller i tarmen lipidpartiklar, vars metabolism styrs av proteiner på partiklarnas yta, apolipoproteiner. Apolipoproteiner bildas också i levern och i tarmen. VLDL och LDL har molekyler av apolipoprotein B (apo B) på partiklarnas yta. Apo B styr partikeln till receptorer i levern för upptag och utsöndring av kolesterol. apo B-värdet i plasma avspeglar halten av LDL och VLDL. Eftersom varje partikel innehåller en apo B-molekyl, avspeglar halten apo B också antalet partiklar i blodet. Apo A1 uttrycks på HDL-kolesterol, ”det goda kolesterolet”. HDL-kolesterolet transporterar överflödigt kolesterol från cellerna till levern för förbränning. Halten av apolipoprotein A1 brukar samvariera med halten av HDL-kolesterol. Brist på apolipoprotein A1 kan leda till ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar.

Fråga C12 (3p)

Jimmy undrar nu om han ska medicinera för sitt kolesterolvärde. Han har en faster som tar Simvastatin. Jimmy undrar genom vilken mekanism den medicinen utövar sin effekt på blodfetterna.

Vad säger du?

Svarsförslag: Simvastatin har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3 hydroxy-3 metylglutaryl CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett hastighetsbestämmande steg tidigt i kolesterolsyntesen. Simvastatin har visats minska både normala och förhöjda LDL-C koncentrationer. LDL bildas från very-low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasma TG. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- till HDL-C samt LDL till HDL-C.

Fråga C13 (3p)

Vilka riskfaktorer förutom kolesterol bör man värdera när det gäller att besluta om förslag på primärpreventiv behandling med statiner?

Svarsförslag: Kön, Ålder, Hereditet för tidig hjärt-kärlsjukdom, rökning, blodtryck, diabetes.

För personer utan känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes kan skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken göras med hjälp av SCORE-algoritmen. Algoritmen skattar 10-årsrisken för kardiovaskulär död på basis av ålder (40–65 år), kön, systoliskt blodtryck, totalkolesterol och rökning. Jimmy har blodtryck 140/70 och röker inte. Han är 55 år. Enligt SCORE-algoritmen är risken att Jimmy ska dö i kardiovaskulär händelse inom en 10-årsperiod 2%. Om hans totalkolesterol vore 4 istället för 6 skulle risken vara 1%.

Fråga C14a (2p)

Vilken skulle den relativa riskreduktionen bli om man valde att behandla Jimmy med en statin i 10 år och därmed uppnådde ett totalkolesterol på 4 mmol/L? Och hur skulle den absoluta chansen att inte dö i en kardiovaskulär händelse påverkas?

Svarsförslag: 50%. Låter imponerande när en läkemedelsrepresentant presenterar fakta, eller hur? Men den absoluta chansen att inte dö i en kardiovaskulär händelse under 10 år har bara ändrats från 98 till 99%. Absolut riskreduktion är 1%

Fråga C14b (2p)

Hur många personer med Jimmys förutsättningar skulle man behöva behandla med statin i 10 år för att rädda 1 person från död i kardiovaskulär händelse? Hur räknar man ut det? 2p

Svarsförslag: 'Number needed to treat' är det inverterade värdet av absolut riskreduktion, d.v.s. $1/0,01=100$ personer

Du arbetar som medicinjour på sjukhusets akutmottagning där Mustafa, 20 år, söker akut pga. upplevd andfåddhet sedan ett par dagar.

Fråga A:1 (3 p)

Nämn 6 diagnoser som generellt behöver övervägas som orsak till akut andfåddhet.

Diagnos 1

Diagnos 2

Diagnos 3

Diagnos 4

Diagnos 5

Diagnos 6

Svarsförslag: Pneumothorax, främmande kropp, lungemboli, pneumoni, akut astma, lungödem.

Mustafa är tidigare frisk och använder inga mediciner. Han förnekar obstruktiva besvär, hosta, feber, bröstsmärta, svimningskänsla, felsväljning och allergier. Kroppstemperaturen är 36.5 °C. Blodtrycket är 120/65 mm Hg. Peak Expiratory Flow (PEF) är 400 L/min. Blodets syresättning (SAT) mätt med pulsoximeter är 98 %. Du noterar inga tecken på hjärtsvikt och du hör inga blåsljud på hjärtat.

Andningsljuden från höger lunga hörs dock sämre och mer avlägset.

Fråga A:2a (1 p)

Hur kan du utan hjälpmedel få en bättre uppfattning om orsaken till auskultationsfyndet?

Svarsförslag: Genom perkussion av lungfälten.

Fråga A:2b (2 p)

Vilka 2 mekanismer, inom lungsäcken, bakom ensidigt nedsatt andningsljud utan biljud kan övervägas?

Svarsförslag: Vätska eller luft

Eftersom perkussionstonen är hypersonor över höger lungfält misstänker du att Mustafa kan ha en pneumothorax på höger sida. Eftersom han är så opåverkad tänker du att denna förmodligen inte är så stor. Du skickar Mustafa till röntgenenheten för att göra en lungröntgen. Med tanke på att ett thoraxdrän kanske kan bli aktuellt beställer du ett blodstatus med trombocyter, PK-INR och APTT medan Mustafa väntar på att bli röntgad.

Några timmar senare får du larm från röntgenenheten. När du nu ser Mustafa är han svårt andningspåverkad. Mustafas vener på halsen är kraftigt blodfyllda. Du kan se dem på bägge sidor om halsen upp till käkvinklarna.

Fråga A:3 (3 p)

Akut påverkan på 3 anatomiska strukturer kan ge en mekanistisk förklaring till den akut påkomna halsvensstasen? För varje anatomisk struktur ange en diagnos.

Svarsförslag: S1: vena cava superior, D1: ventilpneumothorax; S2: truncus pulmonalis, D2: sadelembolus; S3: höger kammare, D3: hjärttamponad.

Lungröntgen visar en högersidig övertryckspneumothorax med överskjutning av mediastinum mot vänster och en helt ihopfallen höger lunga. Narkosläkaren lägger ett thoraxdrän på höger sida. Dropp ordineras eftersom Mustafas blodtryck är mycket lågt och hans puls är väldigt snabb. Mustafa transporteras till avdelningen för intensivvård (IVA). Med ett lämpligt sugundertryck blir luftbubblorna i dränet allt färre och en ny lungröntgen utförd på IVA visar att lungan nu enligt utlåtandet ”till stora delar är expanderad”. Eftersom Mustafa klagar över svår smärta ber man dig att igen bedöma honom.

Mustafas smärta är lokaliserad över höger thoraxhalva och verkar inte vara dränrelaterat. Smärtan förvärras vid djupa andetag. Med stetoskopet hör du gnidningsljud över de områden som smärftar.

Fråga A:4a (1 p)

Vilken anatomisk struktur i detta område har smärtreceptorer och förorsakar smärtan?

Svarsförslag: Pleura parietale.

Fråga A:4b (1 p)

På vilket sätt skiljer sig situationen från normaltillståndet, dvs. vad är förklaringen till varför Mustafa har dessa gnidningsljud och upplever denna smärta vid varje djupt andetag?

Svarsförslag: Den vätskefilm som normalt förhindrar friktion mellan pleurabladen har ersatts med en luftspalt som ger upphov till friktion, gnidningsljud och smärta vid varje andetag.

Mustafa får upprepade injektioner med morfin och blir snart smärtfri. Ett par timmar senare blir du igen kontaktad från IVA. Man har upplevt Mustafa som dåsig och trött. Därför har en artärblodgas utförts. Mustafa andas luft (dvs. ingen extra syrgastillförsel).

VARIABEL	UPPMÄTT VÄRDE	REFERENSVÄRDE
pH	7.35	7.36-7.45
paO ₂ (kPa)	9.0	10.0-13.5 kPa
paCO ₂ (kPa)	8.8	4.7-6.0 kPa
BE	+5	-3 – +3 mmol/l

Fråga A:5a (2 p)

Artärblodgasen visar att Mustafas arteriella blod är dåligt syresatt. Vilka 4 mekanismer skulle kunna förklara Mustafas hypoxemi?

Fråga A:5b (2 p)

Vilken av dessa mekanismer är mest sannolik orsak till Mustafas hypoxemi? För poäng krävs en korrekt motivering.

*Svarsförslag: Hypoventilation, shunt, perfusion-ventilation mis-match, diffusionshinder Mål:
T2, C1, C13; T3, C13*

Mest sannolik mekanism:

Därför att:

*Svarsförslag: Med den förenklade alveolära gasekvationen ($1.25 \times paCO_2 + paO_2 = 20$)
bekräftas att sänkningen av paO_2 motsvaras av höjningen av $paCO_2$, dvs. att
hypoventilation är orsaken till Mustafas hypoxemi i vila.*

Flera dropp har gått in och först efter flera timmar har blodtrycket så småningom normaliserats. Mustafas kreatinin värde är nu högre än normalt. Du diskuterar akut datortomografi (DT) av thorax för att utesluta lungemboli med jourhavande röntgenläkare. Med tanke på risken att försämra Mustafas njurfunktion ytterligare med kontrast beslutas att avvakta med DT. Lyckligtvis normaliseras syresättningen av Mustafas blod i takt med att morfineffekten släpper. Mustafa har dock fortfarande en hög hjärtfrekvens. Ett EKG visar att Mustafa har ett förmaksflimmer med kammarfrekvens 140 per minut.

Fråga A:6a (1.5 p)

Ange 3 möjliga utlösande mekanismer bakom förmaksflimret i Mustafas fall!

Svarsförslag: (från Anneli) tryckbelastning, volymsbelastning och sympaticuspåslag. Mål: T2, C9; T3, C4

Fråga A:6b (1 p)

Ange 2 behandlingar för att komma tillrätta med Mustafas höga hjärtfrekvens.

Svarsförslag: (från Anneli) frekvensreglering med läkemedel och elkonvertering. Mål: T3, C3, C4

Fråga A:6c (0.5 p)

Ange 1 behandling som ska övervägas hos alla patienter med förmaksflimmer.

*Svarsförslag: (från Anneli) antikoagulantia.
Mål: T3, C3, C4*

Det ordineras 5 mg Metoprolol (Seloken) intravenöst, vilket är tillräckligt för att förmaksflimret ska övergå i sinusrytm. Behandling med antikoagulantia blir därför inte aktuell.

Nästa gång du träffar Mustafa, ett par dagar senare, har han kommit till vårdavdelningen. Thoraxdränet har dragits innan överflyttning och lungröntgen har visat att lungan är expanderad. Mustafa är fortfarande väldigt trött och sängliggande. Man undrar om Mustafas hjärtrytm har gått tillbaka till sinusrytm och därför har man tagit ett EKG på vårdavdelningen, som nu lämnas till dig för bedömning.

Se bilaga EKG - Du behöver ingen EKG linjal för att kunna svara på denna fråga.

Fråga A:7 (3 p)

Mustafas EKG har tre avvikelser från det normala. Vilka?

- EKG saknas tyvärr. Uppgiften är från ordinarie stadium II HT17 fall A.

Svarsförslag: (från Ebo) sinusbradykardi, komplett högergrenblock och en vänsterställd eI- axel.

Du noterar att förbandet runt thoraxdränet har fått bytas flera gånger under vårdtiden på IVA pga. blödning. Eftersom Mustafa inte har någon blodförtunnande behandling har man från IVA sagt att en koagulationsutredning bör utföras under Mustafas tid på vårdavdelningen.

Tidigare i livet har Mustafa en gång haft en blödning i knäleden efter ett mindre trauma och han har också blött länge efter extraktion av en visdomstand. Mustafa är inte tidigare opererad.

Du granskar svaren på trombocyter (TPK), PK-INR och APTT. TPK var normalt. PK-INR var 1.0 (referens intervall 0.8-1.2) och APTT var 34 sekunder (referens intervall 24-32 sek).

Fråga A:8 (3 p)

Vad tror du, med ledning av resultaten för PK-INR och APTT, kan vara orsaken till Mustafas blödningsbekymmer? Vilka ytterligare koagulationsanalyser vill du prioritera att utföra, föreslå två analyser.

Svarsförslag: (från Tomas) blödarsjuka i mild form, hemofili A eller B. Analys av faktor VIII, faktor IX, von Willebrandfaktor

I ett nytaget blodstatus noterar du att Mustafas hemoglobinvärde har sjunkit med 10 enheter jämfört med hemoglobinvärdet taget på akutmottagningen. Du förväntar dig en normocytär anemi med tanke på den blödning som skett under vårdtiden på IVA. Du blir därför mycket förvånad när du noterar att bägge analyser, på akutmottagningen och på vårdavdelningen, visar att Mustafa har en mikrocytär hypokrom anemi, dvs. MCV och MCH är båda låga.

MCV är till och med mycket lågt, 60 fL, (referens intervall 82-98 fL) och MCH är 20 pg (referensintervall 27-33 pg). Antalet retikulocyter är också ökade.

Fråga A:9 (3 p).

Ange 2 mekanismer till mikrocytär hypokrom anemi. Vilken mekanism bedömer du troligast i Mustafas fall och varför?

Svarsförslag: mekanismer bakom kan vara järnbrist och hemoglobinopathi. Ett mycket lågt MCV och ett ökat antal retikulocyter talar starkt för en hemoglobinopathi/thalassemia minor. En heterozygot beta-thalassemi blev senare bekräftad hos Mustafa med en Hb-elfores.

Återkoppling: Mekanismer bakom kan vara järnbrist och hemoglobinopathi. Ett mycket lågt MCV och ett ökat antal retikulocyter talar starkt för en hemoglobinopathi/thalassemia minor. En heterozygot beta-thalassemi blev senare bekräftad hos Mustafa med en Hb-elfores.

Mustafa har den mycket ovanliga kombinationen beta-thalassemia minor och hemofili A.

Sedan tiden på IVA har Mustafa en urinkateter och man mäter dygnurinen. Du noterar att urinmängden fortfarande är liten och att Mustafas kreatininvärde är högt.

Fråga A:10 (3 p)

Ge en detaljerad beskrivning av de mekanismer i njuren som leder till Mustafas njursvikt?

Svarsförslag: (från Mårten) Mustafa har troligen drabbats av en akut tubulär nekros orsakat av en längre period med lågt blodtryck och hypoperfusion i njurarna. Det leder till ischemi vilket i sin tur leder till uppreglering av adhesionsmolekyler i tubuliskapillärer som ytterligare komprometterar cirkulation och syrgastillförsel. Tubulär celldöd (apoptos och till viss del nekros) leder till diskontinuitet i tubulusväggen med läckage av primär urin tillbaka till blodbanan och till proppar av avstötta celler som blockerar urinflödet. Detta gör att GFR fortsätter att vara lågt fast även fast cirkulationen genom njurarna återkommit. När tubuli regenererat kommer under en tid koncentrationsförmågan att vara nedsatt vilket leder till polyuri.

Birgitta, 68 år, söker dig på vårdcentralen pga. långvarig pipande andning och andfåddhet. Hennes dotter medföljer vid besöket.

Fråga A:1a (1 p)

Vilka muskler är ansvariga för inandning?

Fråga A:1b (1 p)

Vilka muskler är ansvariga för utandning?

Fråga A:1c (1 p)

Vilka muskler räknas som accessorisk andningsmuskulatur?

Återkoppling: Diafragma, extern interkostalmuskulatur och accessorisk muskulatur är inandningsmuskler. Intern interkostalmuskulatur och bukmuskulatur är utandningsmuskler. Accessoriska andningsmuskler är scalenus, sternocleidomastoideus, trapezius musklerna.

Du noterar i journalen att Birgitta sökt på akutmottagningen för två veckor sedan för liknande besvär. Vid det besöket utfördes en datortomografi thorax på frågeställning lungembolier.

Lungembolier kunde uteslutas, men i stället noterades ett mycket avancerat emfysem. Birgitta har aldrig rökt och hon har inte exponerats för tobaksrök eller andra gaser regelbundet.

Fråga A:2 (1 p)

Om det inte är omgivningsfaktorer (inhalation av skadliga ämnen) som orsakat Birgittas emfysem, vilken orsak till Birgittas emfysem – oaktat hennes ålder (för en diagnos kan ju förbli odiagnostiserad under många år) – kan i så fall misstänkas i första hand?

Återkoppling: Vid ett avancerat emfysem hos en aldrig-rökare ska i första hand alfa-1 antitrypsinbrist misstänkas och utredas för.

Du ser i journalen att nivån av alfa-1 antritrypsin i blodet kontrollerades på akutmottagningen och Birgitta visade sig ha en mycket svår brist.

Fråga A:3 (3 p)

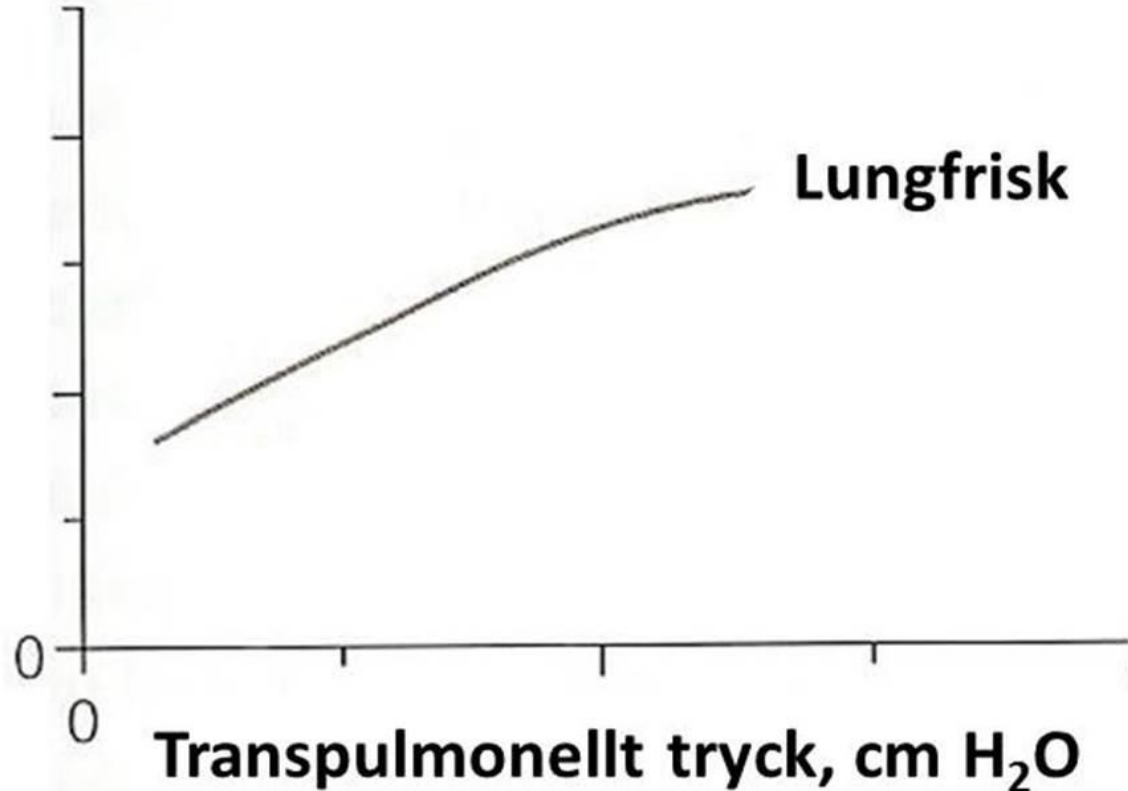
Beskriv emfysemet vid alfa-1 antitrypsinbrist. Hur skiljer sig detta emfysem från det emfysem som ses vid mångårig rökning?

Återkoppling: Emfysem vid alfa-1-antitrypsinbrist är panlobulärt, dvs. den emfysematösa omvandlingen av sekundära lunglobuli är tämligen homogen. Emfysemet engagerar främst lungornas underlober. Emfysem förorsakad av tobaksrökning är i stället centrilobulärt, dvs. den emfysematösa processen dominerar runt bronkioli i den sekundära lunglobulin. Detta emfysem dominerar i lungornas ovanlober.

Fråga A:4 (3 p)

I bilden nedan är compliace för den friska lungan utritad. Rita in hur kurvan ser ut vid emfysem och förklara varför kurvan ser ut som den gör.

Volym, liter

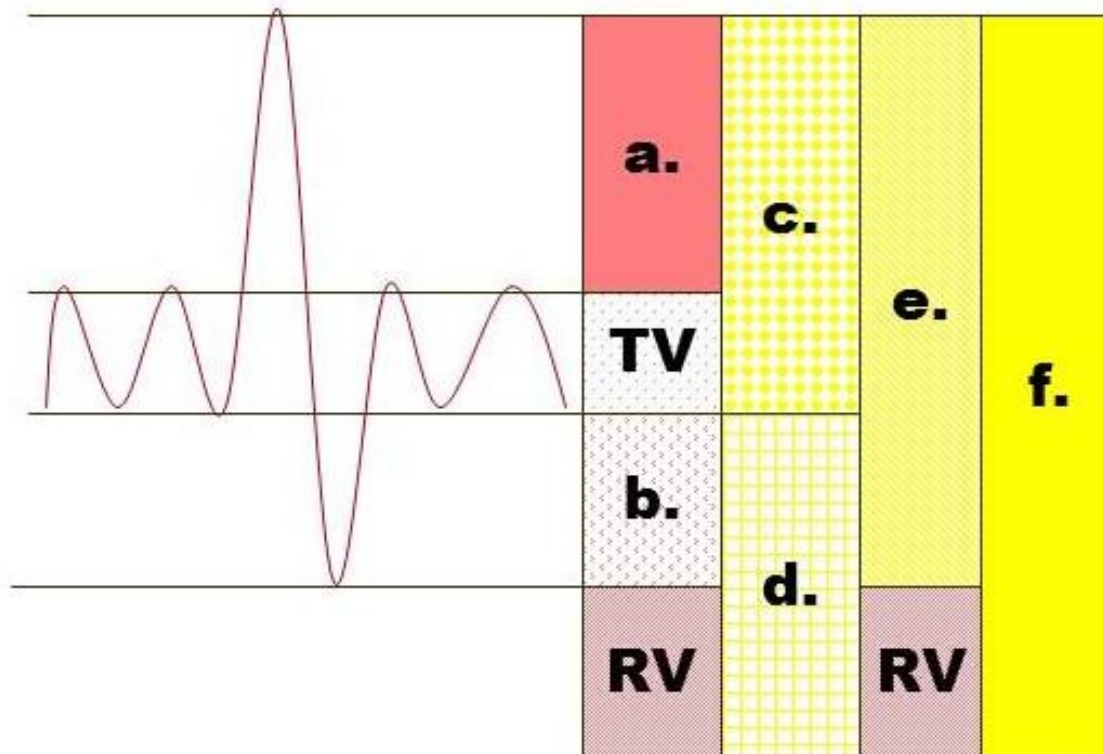


Återkoppling: Med compliance menas i detta sammanhang lungvolymförändring per tryckförändring (alveol-pleura, dvs. det transpulmonella trycket). Emfysem är en sjukdomsprocess som kommer att öka lungans eftergivlighet, dvs. samma ökning av det transpulmonella trycket kommer att leda till en större lungvolymförändring vid emfysem jämfört normalt.

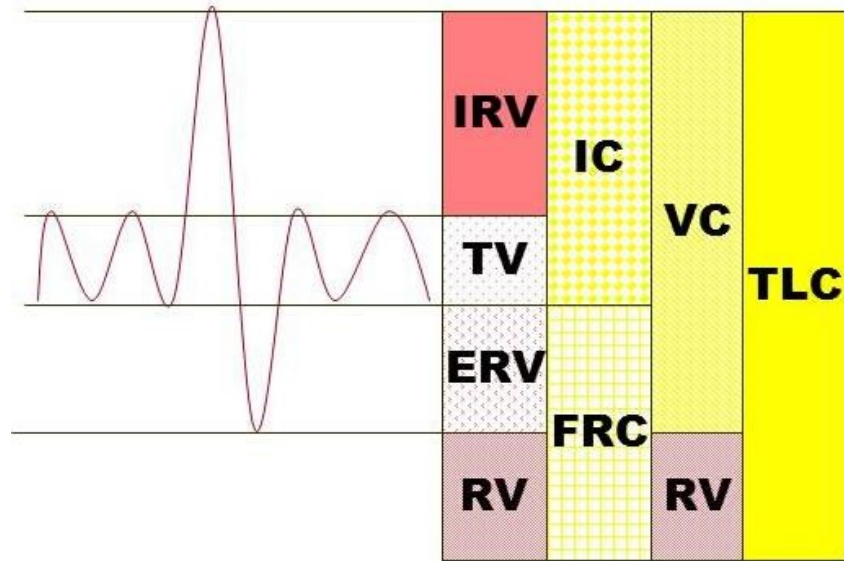
Vårdcentralens astma/KOL sköterska har strax innan besöket hos dig utfört en dynamisk spirometri med reversibilitetstest. Du funderar över vilka lungvolymmer som kan mätas med en fullständig spirometri utförd på klinisk fysiologisk avdelning, dvs. en statisk och dynamisk spirometri.

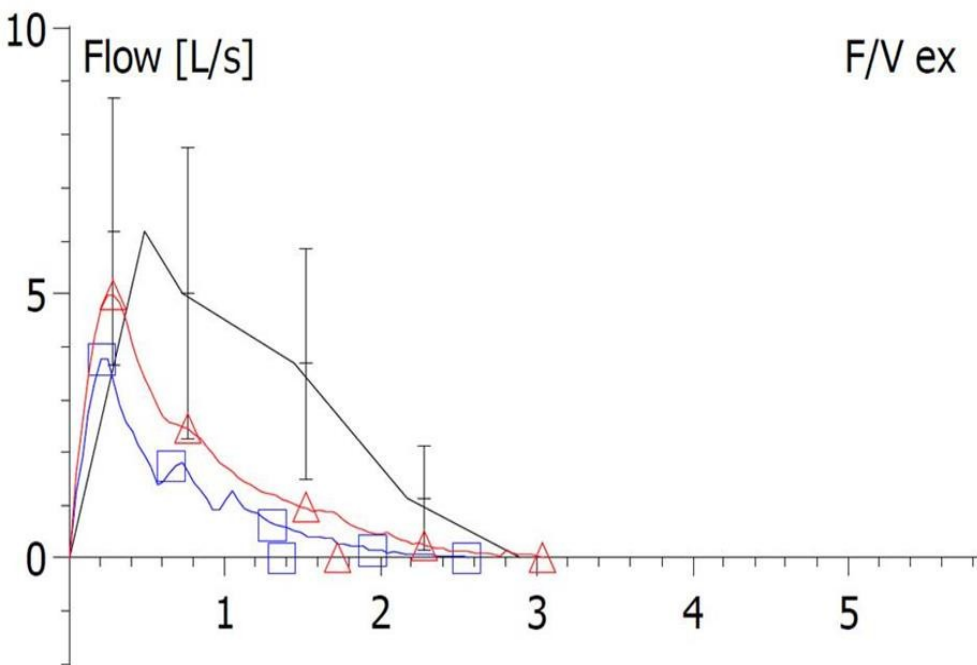
Fråga A:5 (3 p)

I figuren nedan finns två lungvariabler angivna, tidalvolym (TV) och residualvolym (RV). Skriv in förkortningarna på de sex lungvariabler, a-f, som saknas. För full poäng krävs att varje förkortning förklaras/skrivs ut.



Återkoppling: *IRV*, inspiratorisk reservvolym; *ERV*, expiratorisk reservvolym; *IC*, inspiratorisk kapacitet; *FRC*, funktionell residualkapacitet; *VC*, vitalkapacitet; *TLC*, total lungkapacitet.





Du granskar nu de dynamiska spirometrierna utförda före och efter inhalation av 0.4 mg salbutamol (Ventoline®). Resultatet av testet ser du i tabellen nedan och flödevolymkurvorna före och efter Ventolineinhalation ser du på **bifogat separat blad.**(till vänster)

VARIABEL	Före beta-2-stimulerare (kurva 1, nedre kurva med fyrkanter)		Efter beta-2-stimulerare (kurva 2, röd kurva med trianglar)		Förändring	
	Värde	% av normal	Värde	% av normal	Värde	% av normal
FEV ₁	1.4 liter	62	1.7 liter	78	0.3 liter	16
FVC	2.6 liter	89	3.0 liter	104	0.4 liter	15
FEV ₁ /FVC	54 %	72	57 %	78		

Fråga A:6a (1 p)

Ringa in det värde (bara ett värde) ovan som visar om Birgitta har KOL eller inte?

Fråga A:6b (1 p)

Ange den spirometriska definitionen av KOL?

Fråga A:6c (1 p)

Har Birgitta KOL? Motivera ditt svar!

Återkoppling: FEV1/FVC kvoten efter bronkdilatation är 57 %, dvs. mindre än 70 % som är den spirometriska gränsen för KOL, varför Birgitta har KOL. En kliniskt relevant förbättring av både FEV1 och FVC, både som liter (> 0,2 liter) och som % av normalvärde (≥ 12 %), talar inte emot diagnosen KOL.

Fråga A:7 (3 p)

När du undersöker Birgitta vill du i status särskilt titta efter om Birgitta har några tecken på hjärtsvikt. Vilka fyra statustecken för hjärtsvikt kan du iaktta hos Birgitta utan att ha hjälpmedel (stetoskop, etc.) till hands?

Återkoppling: Perifera inkompensationstecken är dyspné (vilo-, samtal-, av/påklädning- och rörelse-), cyanos (läppar, fingrar, tår), ödem (underben, dekliva), halsvenstas (mäts med patienten i 45 grader lutning från sternums övre kant; om halsvenerna är stasade 4 cm över kanten).

Status: AT: Magerlagd. Samtalsdyspné. Läppcyanos. Halsvenstas i sittande ställning. Måttliga underbensödem bilat.

Du lyssnar på Birgittas lungor och hör mycket svaga andningsljud på bägge sidor. Expiration är något längre än normalt och enstaka rhonci hörs. Fynden stämmer med KOL och emfysem. Därefter perkuterar du lungfälten. En tydlig dämpning basalt på höger sida noteras. Du misstänker att fyndet beror på en-sidig höger-sidig pleuravätska. Sådan vätska – om blod och chylus har uteslutits – utgörs antingen av transudat eller exudat.

Fråga A:8

Generellt (inte nödvändigtvis i Birgittas fall), ange orsaker till

Transudat (minst tre orsaker krävs för full poäng) **(1.5 p)**

Exudat (minst tre orsaker krävs för full poäng) **(1.5 p)**

Återkoppling: Transudat förorsakas av hjärtsvikt, övervätskning, hypoalbuminemi, lungatelektas. Exudat förorsakas av infektion, inflammation eller malignitet.

Birgitta uppvisar tecken i status förenligt med hjärtsvikt.

Fråga A:9a (2 p)

Beskriv principiellt (inte nödvändigtvis i Birgittas fall), ett symptom på vänsterkammarsvikt och ge den hemodynamiska förklaringen (dvs utifrån tryck och flöden) till symptomet

Fråga A:9b (2 p)

Beskriv principiellt (inte nödvändigtvis i Birgittas fall), ett symptom på högerkammarsvikt och ge den hemodynamiska förklaringen (dvs utifrån tryck och flöden) till symptomet

Återkoppling: Halsvenstas, pleuravätskan och underbensödem tyder på högersidig hjärtsvikt med ökat fyllnadstryck till höger kammare som fortplantas bakåt till systemcirkulationen och därmed systemvenerna i kroppen. Eftersom pleuravenerna är kopplade till systemvenerna kan högersidigt svikt leda till (en-sidig, högersidig) pleuravätske.

Du lyssnar på Birgittas hjärta. Hjärtat slår regelbundet, ca 70 slag per minut. Hjärttonerna hörs avlägsna, men du hör inga säkra biljud.

På akutmottagningen kontrollerades också PK-INR, antagligen då man ville ha svaret klart inför en eventuell blodförtunnande behandling (som dock inte behövde ges eftersom embolier saknades).

Du upptäcker att Birgittas PK-INR är kraftigt förhöjt trots att Birgitta inte har någon pågående behandling med läkemedel.

Fråga A:10a (3 p)

Generellt (inte nödvändigtvis i Birgittas fall), beskriv orsaker till ett spontant förhöjt PK-INR värde.

Fråga A:10b (1 p)

Vilken orsak misstänker du i första hand till Birgittas förhöjda PK-INR. Motivera ditt svar.

Återkoppling: Dålig leverfunktion och därmed nedsatt syntes av de K-vitaminberoende faktorerna som påverkar PK-INR (protrombin, faktor VII och faktor X), vitamin K-rist eller en ärftlig rist på någon av de K-vitaminberoende faktorerna. Pga. känd alfa-1 antitrypsinrist misstänks i första hand leversvikt till följd av levercirros eventuellt i kombination med levercancer.

Du avslutar med att palpera Birgittas buk. Vid djup inandning känner du levern passera förbi dina fingertoppar. Leverkanten känns hård och knölig.

Besökstiden är nu slut och du behöver informera Birgitta om vilka utredningar och behandlingar som du överväger för hennes del.

Fråga A:11 (4 p)

Ge förslag på relevanta åtgärder – utredningar och behandlingar – som kan vara motiverade att utföra utifrån vad som är känt om Birgitta.

Återkoppling:

Bedömning av emfysem och KOL – på mottagning innan hemgång SAT med pulsoximeter i vila och gärna också under promenad (behov av syrgasbehandling i hemmet?), remiss för lungfunktionsutredning/remiss till lungmedicin, bronkdilaterande inhalationer.

Bedömning av pleuravätska/hjärtsvikt – på mottagningen innan hemgång Ekg, serum-kreatinin och serum-pro- BNP, remiss för lungröntgen (stas/pleuravätska?), remiss för ekokardiografi/ remiss till kardiologen, ev. diuretika, ev. tappning och analyser på vätskan om den inte försvinner på behandling.

Bedömning av levern – på mottagningen innan hemgång serum-albumin, leveranalyser, remiss för ultraljud lever (cirros, cancer?).

Bedömning av familjen – kontroll av alfa-1-antitrypsin hos dottern (och eventuella syskon).

Ingrid går för att slänga de gamla nötterna och går förbi en vacker blåaktig vit blomma som växer bakom växthuset, Lakritsrot (*Glycyrrhiza glabra*). Minnet går till början av karriären då Ingrid tänkte bosätta sig i Amerika och provade att arbeta där på en stor akutmottagning. Hon minns fortfarande den kraftigt överviktiga kvinna vid namn Mary som med buller och bång anlände till akuten, högröd i ansiktet och med ett blodtryck på 240/130 mm Hg. Det visade sig att hon tuggade oavbrutet på just lakritspinnar från ovan nämnda planta.

Fråga C:11 (2p)

Hur kan lakrits påverka blodtrycket?

- Svar saknas

Fråga C:12 (4p)

Vilka andra hormoner bildas i binjurarna. Beskriv översiktligt anatomin och binjurarnas läge i kroppen samt hormonbildning. Använd exempelvis en skiss.

- Svar saknas

Många år senare går Tage ut i trädgården och letar efter Ingrid som snart skall fylla 100 år. Han vill kura skymning tillsammans med henne och han har precis kommit hem från en svampexkursion. Han finner henne på en bänk, hon ser ut som om hon sover och hon ser så rofylld ut. Han sätter sig med hennes huvud vilande i hans knä. "Nu är du hos alla dina blommor, Ingrid" tänker han.

Sedan bär han sakta in henne och lägger henne på sängen och ringer distriktsläkaren, som känner dem väl.

Fråga C:13 (3p)

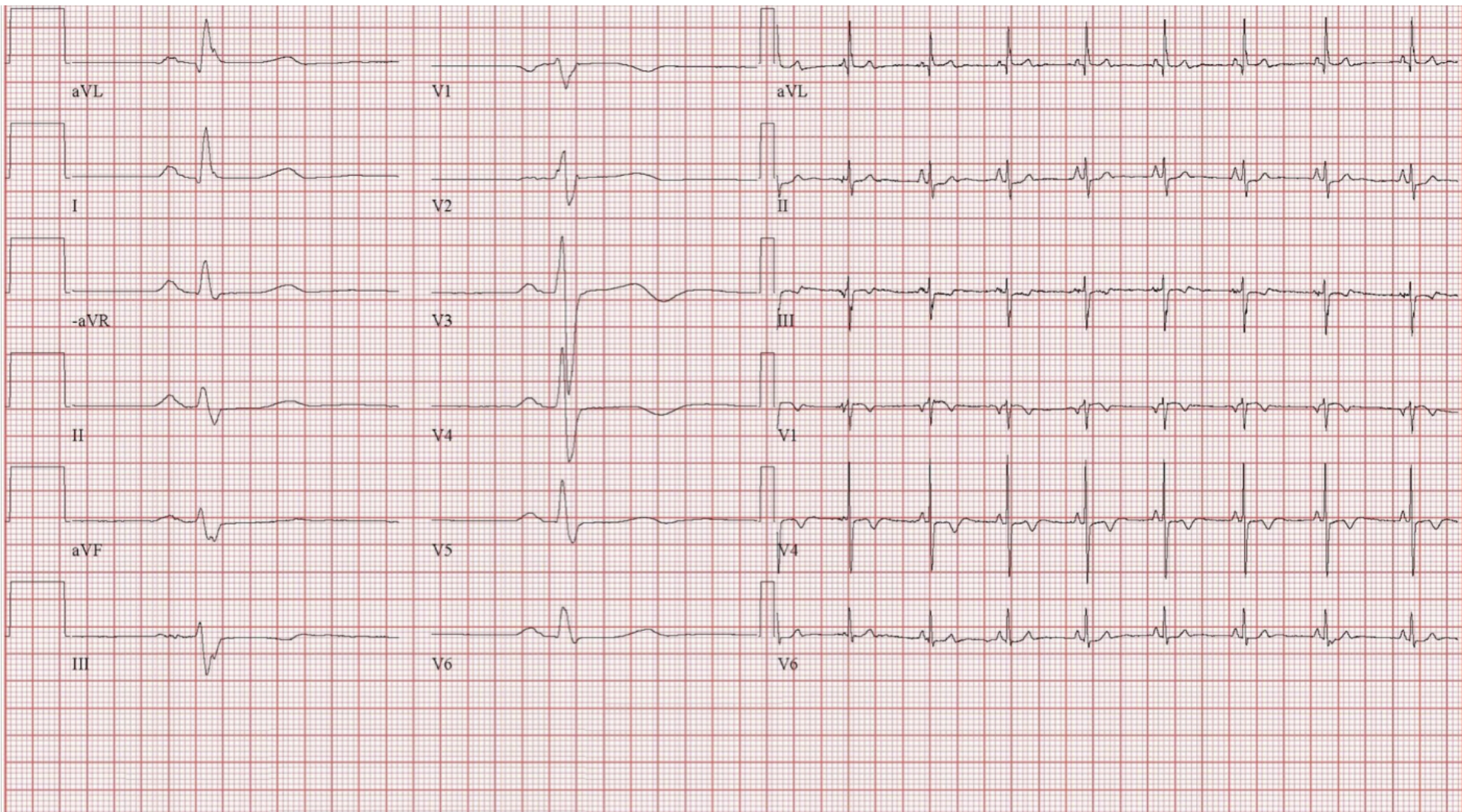
Vilka principer gäller för att konstatera dödsfall?

- Svar saknas

Inger Turgor 63 år har känt sig tröttare än vanligt de senaste veckorna. Hon tycker det tar emot när hon är ute och går, speciellt i trappor och backar. I morse vaknade hon med ett obehagligt tryck över bröstet. Hon bestämde sig för att söka akut, och kommer till den akutmottagning där du tjänstgör som AT-läkare. Innan du träffar patienten har en undersköterska tagit ett EKG.

Fråga A1 (2p)

Beskriv Ingers EKG, och gör en sammanfattande bedömning av det viktigaste fyndet! (se nästa sida, som du får ha framme tillsammans med denna sida).
Obs! EKG är inte helt skalenligt och Du behöver inte använda EKG-linjal.



EKG visar T-negativitet framförallt i V3-V4 vilket i Ingers fall i första hand inger misstanke om instabil kranskärlssjukdom.

När du berättar om detta för den ansvarige akutmästaren undrar hon vilken del av hjärtat som drabbats.

Fråga A2 (2p)

Vilket kranskärl misstänker du i första hand är förträngt och vilken del av vänsterkammarmuskeln brukar vanligtvis detta kranskärl försörja med blod?

I första hand misstänker du att det vänstra främre nedåttigande kranskärlet (LAD) är förträngt vilket vanligtvis brukar försörja den anteriora delen av vänsterkammarmuskeln med blod.

Som stöd för vidare diagnostik bestämmer du dig för ett troponin-T prov.

Fråga A3 (2p)

Vad är Troponin-T och varför används upprepade provtagningar vid diagnostik?

Troponin är ett muskelspecifikt protein och TnT är dessutom specifikt för hjärtmuskel. Vid hjärtmyocytnekros i samband med hjärtinfarkt sker alltid en förhöjning av troponin T- nivåerna i blodet. Troponin T kan även vara förhöjt i samband med t ex myokardit, hjärtsvikt eller sepsis. Troponin T stiger några timmar efter hjärtinfarkt med toppnivå efter 12-16 timmar. Genom att följa prover med några timmars intervall kan man få en indikation på tidsförloppet, stigande värden talar för en akut hjärtmuskelskada.

När du frågar Ester om hereditet för hjärtkärlsjukdomar så berättar hon att hennes mamma dog i hjärtinfarkt när hon var 45 år, hennes moster dog av samma orsak i 55-års-åldern.

Hennes några år yngre bror har blivit kranskärlsopererad för fem år sedan. Ingen av hennes mor eller farföräldrar nådde 70-års ålder, men hon vet inte vad de dog av.

När du undersöker Ester noterar du att hon har oregelbundet formade lätt upphöjda gula fläckar på ögonlocken bilateralt.

Fråga A4 (2p)

Vad kan dessa fläckar ha för klinisk relevans i Ingers fall. Förklara bakgrunden.

Man kan misstänka xantelasma, orsakade av höga nivåer av kolesterol i plasma. Utifrån Ingers anmärkningsvärda ärftlighet för hjärtsjukdom kan hereditär orsak misstänkas, inte sällan rör det sig då om familjär hyperkolesterolemi.

Även om man inte har ärftlig hyperkolesterolemi kan man för att minska risken för hjärtinfarkt ge olika läkemedel.

Fråga A5 (3p)

Ange tre olika typer av läkemedel som används idag mot hyperlipidemi och förklara deras verkningsmekanism

Statiner hämmar leverns syntes av kolesterol genom att inhibera HMG-CoA-reduktas i levern, kolesterolabsorptionshämmare hindrar upptag av kolesterol från födan, gallsyrebindare hindrar återupptag av gallsyror och ökar därigenom kolesterolförlusterna från kroppen, fibrater sänker framförallt triglycerid nivåer, PCSK-9-hämmare är en antikropp som binder till PCSK9 som reglerar cellens kolesterolmetabolism.

Nästa vecka tjänstgör du på kardiologisk vårdavdelning. Där träffar du Inger igen. Hon drabbades av en hjärtinfarkt pga en plackruptur i vänster främre nedåttigande kranskärl (LAD) men trots snabb revaskularisering med PCI (ballongvidning och inläggning av metallstent) drabbades hjärtmuskeln av ischemi och irreversibel skada. Inger riskerar nu att drabbas av hjärtsvikt. Akut utredning efter genomförd PCI visade att vänster kammars ejektionsfraktion var ca 35% vilket motsvarar en måttligt nedsatt systolisk funktion.

Fråga A7a (2p)

Vad menas med vänster kammars ejektionsfraktion? Nämn två undersökningsmetoder som vanligen används för att mäta ejektionsfraktion.

Fråga A7b (1p)

Förklara begreppet myokardiell ”stunning”!

a) Vänster kammarens ektionsfraktion är ett mått hur stor andel av den slutdiastoliska blodvolymen som vänster kammare pumpar ut vid en kontraktion. och vanliga metoder som används är bl a undersökning med hjärtultraljud (ekokardiografi) och magnetkameraundersökning.

b) en hjärtinfarkt med efterföljande systolisk funktionsnedsättning av vänster kammare

I symtomlindrande syfte och för att förbättra prognosen insätts Inger på hjärtsviktsbehandling med bland annat ACE-hämmaren Enalapril. Inför insättning undrar hon om Enalapril har några biverkningar.

Fråga A8 (3p)

Ange 3 vanliga biverkningar vid ACE-hämmarbehandling om förklara hur de uppkommer!

ACE-hämmare hindrar omvandling av angiotensin I till angiotensin II, därigenom undviks en rad effekter av renin-angiotensin systemet såsom perifer vasokonstriktion, natrium-retention och kardiell remodelering som alla har negativa effekter vid hjärtsvikt. Detta kan dock även få negativa konsekvenser som allt för lågt blodtryck och ansamling av kalium. Tyvärr påverkas även nedbrytningen av vasoaktiva peptider inom bradykininsystemet vilket hos 10- 15 % av patienterna leder till en besvärande rethosta. Det sistnämnda slipper man om man istället blockerar systemet ett steg senare vid angiotensin II receptorn med tex losartan.

Inger återhämtade sig efter hjärtinfarkten och vid uppföljande mottagningsbesök 1 år senare mådde hon bra och upplevde inga besvärande biverkningar av de nya medicinerna. Bara några veckor senare smittades hon dessvärre av barnbarnens vinterkräksjuka med tillhörande intensiva kräkningar och diarréer. Barnbarnen blev snabb återställda, men Inger återhämtade sig dåligt och sökte därför efter en 4-5 dagar på sin vårdcentral där du nu fått ett vikariat efter AT.

När du undersöker henne finner du att hon har kraftigt nedsatt hudturgor och uttalad ortostatisk hypotoni. Akuta prover på vårdcentralens egen apparatur visar bland annat att Hb gått upp från 136 till 152 g/L (ref 120-155) och plasma-kreatinin från 89 till 425 $\mu\text{mol/L}$ (ref 45-90)

Fråga A9 (3p)

Förklara mekanismer för hur intorkning ger högt plasma kreatinin? På vilket sätt kan ACE-hämmaren bidragit till att förvärra situationen?

Intorkning tenderar till att sänka blodvolym och därmed blodtryck. Svaret på detta är katekolaminfrisättning och vasokonstriktion. Konstriktionen drabbar även njurarna leder detta till sänkt blodflöde och sänkt GFR. Att den volym det kreatinin som bildas ska fördela sig på har minskat har en mycket marginell påverkan på plasma kreatinin koncentrationen.

Fråga A10 (2p)

Har kan man avgöra om hennes intorkning gett en prerenal eller renal njursvikt?

Vid prerenal njursvikt försöker "friska njurtubuli" att spara på salt och vatten så mycket det går vilket ger lågt urin-natrium och hög urin-osmolalitet, Vid en renal njursvikt blir urinen istället isoton och det finns korniga cylindrar i att se i urinen vid mikroskopering.

Inger läggs in på sjukhus och får intravenös vätska. Två dagar senare är alla kliniska symtom på intorkning borta. Blodtrycket är normalt och hon har tom utvecklat lite svullnad i fötterna. Kreatinin fortsätter dock att stiga och urinproduktionen är minimal. Du misstänker starkt att hon fått en akut tubulär nekros av sin tidigare intorkning i kombination med ACE-hämmare.

Fråga A11 (3p)

Varför kommer det ingen urin vid akut tubulär nekros fast blodtryck och njurblodflöde återetablerats? Förklara mekanismerna!

- Svar saknas

Kalle, 75 år, är multisjuk. Han besöker dig idag för kontroll av sina sjukdomar och för en genomgång av pågående behandling. Innan besöket har han utfört en dynamisk spirometri på mottagningen.

Du noterar att Kalles FEV1/FVC kvot är 0.66.

Fråga A:1 (1 p)

Uppfyller Kalles spirometri kriteriet för kroniskt obstruktiv lungsjukdom, så kallad KOL? För poäng krävs motivering.

Återkoppling: Kalles dynamiska spirometri talar för KOL förutsatt att kvoten som omnämns är efter bronkdilaterande inhalation. Kvoten ska vara < 0.70. Viktigt att notera att "65/65" regeln inte längre tillämpas.

Fråga A:2 (2 p)

Kalles symptom från luftvägarna är en pipig andning och en lättutlöst andfåddhet, t.ex. när han går inomhus. Han har ingen slemhosta och han har klarat sig från akuta försämringar av luftvägsbesvären under flera år. Andelen eosinofiler i blodet är normalt och han har ingen astma. Vilken typ av läkemedel är motiverad att ge för hans besvär? Motivera ditt läkemedelsval.

Återkoppling: Kalle saknar klinik som talar för behov av inflammationsdämpande läkemedel. Bronkdilaterande inhalationer med långverkande antikolinergika (LAMA) ± långverkande beta-2-agonister (LABA) och kortverkande beta-2-agonister (SABA) vid behov borde räcka.

Spirometrin är utförd efter bronkdilaterande inhalation och tillsammans med Kalles besvär från luftvägarna har diagnosen kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) blivit ställd i ett tidigare skede. Kalle är redan under behandling med LAMA och LABA i fast kombination via samma inhalator, och SABA vid behov. Kalle är nöjd med den behandlingen och hans lungfunktion är inte försämrad.

Du noterar att Kalles FEV1 bara är 45 % av förväntat efter bronkdilatation.

Fråga A:3 (3 p)

Kalle har en avancerad KOL. Vilka fynd i status brukar kunna observeras vid denna diagnos? Dela in fynden som gjorda vid inspektion, perkussion och auskultation?

Återkoppling: Vid inspektion t.ex. lättutlöst dyspné, perifer cyanos, tunnformad bröstkorg, trumpinnefingerar, urglasnaglar; vid perkussion t.ex. tympanistisk perkussionston och sänkta lunggränser; vid auskultation t.ex. förlängt expirium och sonora ronki.

Kalles bröstkorg är tunnformad, perkussionstonen är tympanistisk och lunggränserna är sänkta. Fynden inger misstanke om emfysem. För en bättre bedömning av hans lungfunktion behöver Kalle bli undersökt med statisk spirometri och mätning av lungornas gasutbytesförmåga, dvs. bestämning av diffusionskapaciteten.

Fråga A:4 (3 p)

Beskriv de parametrar som återspeglar Kalles emfysem i dessa undersökningar och vilket utfall du kan förvänta dig om din misstanke om emfysem är korrekt.

Återkoppling: Residualvolym (RV) och total lungkapacitet (TLC) kommer att vara supernormala som tecken på stora lungor; kvoten RV/TLC kommer att vara förhöjd som tecken på hyperinflation/air-trapping; diffusionskapaciteten (DLCO) kommer att vara sänkt

Kalle har också ett högt blodtryck som behandlas.

Fråga A:5 (4 p)

Hypertoniläkemedel delas in i olika klasser. Nämn fyra sådana klasser och för varje klass ge ett exempel på läkemedel (generiskt namn).

Återkoppling: Exempel på läkemedelsklasser är beta-1-antagonister (metoprolol), diuretika (hydroklortiazid), kalciumantagonister (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), angiotensin II receptorblockerare (losartan), alfablockerare (doxazosin), aldosteronantagonister (spironolakton).

Det uppmätta blodtrycket är 165 mm Hg systoliskt och 80 mm Hg diastoliskt (höger arm, vila, sittande).

Fråga A:6 (2 p)

Vilket blodtryck definieras som normalt?

Varför är det viktigt att uppnå detta mål, dvs. vad är syftet med behandlingen?

Återkoppling: Systoliskt mindre än 140 mm Hg och diastoliskt mindre än 90 mm Hg. Adekvat kontroll av blodtrycket reducerar risken för kardiovaskulära komplikationer

Kalle behandlas också med blodförtunnande läkemedel. Kalles hjärtrytm är hela tiden oregelbunden, ca 80-100 slag per minut. Du hör också ett systoliskt blåsljud med punctum maximum (PM) förlagt till hjärtspetsen (apex) och med utstrålning till vänster axill.

Fråga A:7 (2 p)

Vilken rytmrubbning är den troligaste orsaken till den oregelbundna hjärtrytmen? Vilket hjärtvitium är den troligaste orsaken till blåsljudet du hör?

Återkoppling: Kroniskt förmaksflimmer.
Mitralisinsufficiens.

Kalle har tidigare haft warfarin som blodförtunnande behandling. Sedan ett år har denna behandling skiftats till apixaban (Eliquis), som tillhör gruppen Nya Orala Antikoagulantia (NOAK).

Fråga A:8a (2 p)

För Kalle har skiftet av läkemedel gjort det lättare för honom att sköta sin medicinering. Varför tycker Kalle detta?

Fråga A:8b (2 p)

Beskriv verkningsmekanismen för warfarin och för apixaban.

Återkoppling: Dosen warfarin styrs av blodanalysen PK-INR, som mäter grad av blodförtunning, varför dosen warfarin är individuell och varierar över tid. Warfarin interagerar med föda (vitamin K). Apixaban behöver inte någon sådan monitorering och dosen är fast. Warfarin blockerar vitamin K-cykeln och därmed syntesen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X i levern. Apixaban verkar anti-trombotiskt genom att direkt hämma faktor Xa.

Fråga A:9 (4 p)

Kalle har också en känd hjärtsvikt. Läs igenom texten ovan som sammanfattar vad som nu är känt om Kalles sjukdomar. Du hittar fyra orsaker i Kalles sjukhistoria, som alla kan belasta kamrarnas funktion. För varje orsak, beskriv mekanismen bakom en belastad kammarfunktion och vilken/vilka kamrar som i första hand belastas.

Återkoppling: Avancerad KOL ger högerkammerbelastning genom pulmonell hypertension (vänsterkammerpåverkan kan komma till i ett senare skede); hypertoni ger vänsterkammerbelastning genom ökat after-load; förmaksflimmer ger bi-ventrikulär belastning genom asynkron förmaksaktivitet; mitralisinsufficiens ger vänsterkammerbelastning genom ökad volym förorsakad av läckaget till förmaket.

Kalles njurfunktion, det glomerulära filtrationsratiet (GFR), kalkylerat med hjälp av kreatinivärdet, är något sänkt som vid en lindrig njursvikt. Med tanke på pågående medicinering, som kan påverka Kalles njurfunktion, vill du skatta GFR med någon annan och säkrare metod.

Fråga A:10 (2 p)

Ange två alternativa metoder för bedömning av GFR. För full poäng behövs en kort beskrivning av bägge metoder.

Återkoppling: Bestämning av GFR med 1.) cystatin C, som är kroppseget lågmolekylärt protein som filtrerar fritt genom glomeruli eller med 2.) iohexol, ett röntgenkontrastmedel, som nästan uteslutande utsöndras via glomerulär filtration (en bolusdos injiceras intravenöst och koncentrationen mäts sedan i blodet ett antal timmar efter).

Du frågar Kalle efter aktuella besvär som skulle kunna tala för angina pectoris, så kallad "kärlkramp". Kalle förnekar sådana besvär. I stället framkommer besvär som väcker din misstanke att Kalle kan ha claudicatio intermittens, så kallad "fönstertittarsjuka".

Fråga 11 (3 p)

På vilka sätt kan du själv under besöket på mottagningen undersöka Kalle på denna frågeställning (fönstertittarsjuka)?

Återkoppling: Pulsarna i benen/fötterna palperas och jämförs mellan ben utan och med besvär. Femoralis och iliaca kärl auskulteras efter blåsljud. Ankeltrycksmätning för bestämning av ankel-brachialindex (ABI) utförs.

Du arbetar som AT-läkare på vårdcentralen i Österbymo. Idag ska du träffa PerOlov som är 68 år. Han är nyinflyttad från Nöbbelöv och har inte varit på vårdcentralen tidigare. Det finns ingen tidigare journal. På bokningsunderlaget i datajournalen står det "Andfådd".

Fråga C1 (3p)

Hur lägger du upp ditt första samtal med PerOlov?

PerOlov berättar att han varit andfådd sedan 3 månader. Han upplever att det började i samband med en förkylning. I samband med förkylningen hade han hosta och kände sig tungandad. Själva förkylningen med feber och snuva gick över, men hostan och andningsproblemen har fortsatt, och senaste tiden blivit sämre. Han blir andfådd vid gång uppför backar. Dessutom har han svårt att ligga ned nattetid, måste sätta sig upp och sova sittande andra halvan av natten. Han har rökt under c:a 10 års tid, men slutade för 20 år sedan. Hans föreställning är att det är något fel på lungorna efter förkylningen. En farhåga är att det kanske är hans tidigare rökning som orsakat besvären. Kan det vara lungcancer? Hans förväntan är att få en bra undersökning, helst en diagnos som inte är farlig och en bra behandling. Han är tidigare frisk förutom knäartros som han ibland tar Naproxen för.

Fråga C2 (2p)

När man som läkare hör en sjukhistoria bildar man automatiskt hypoteser kring orsaken till symptomen. Vilka två förhållanden bör man ha i åtanke när det gäller vilka hypoteser man ska börja utreda?

- Svar saknas

Fråga C3 (3p)

När det gäller PerOlovs symptom, vad skulle de kunna bero på? Vilka är dina viktigaste differentialdiagnoser?

Du funderar på bl a hjärtsjukdom, lungsjukdom
och anemi.

I status noterar du att allmäntillståndet är väsentligen opåverkat, men din patient blir lite flåsig bara av att gå från väntrummet till ditt kontor. Han är inte blek. Han har ingen bensvullnad.

Blodtrycket är 170/95. Lungor auskulteras med vesikulärt andningsljud och utan biljud. Normal perkussion med liksidiga lunggränser. Hjärtat auskulteras utan biljud. Pulsen är något oregelbunden. Buken palperas mjuk och oöm. Det finns inga palpabla resistenser och ingen palpabel förstoring av lever eller mjälte.

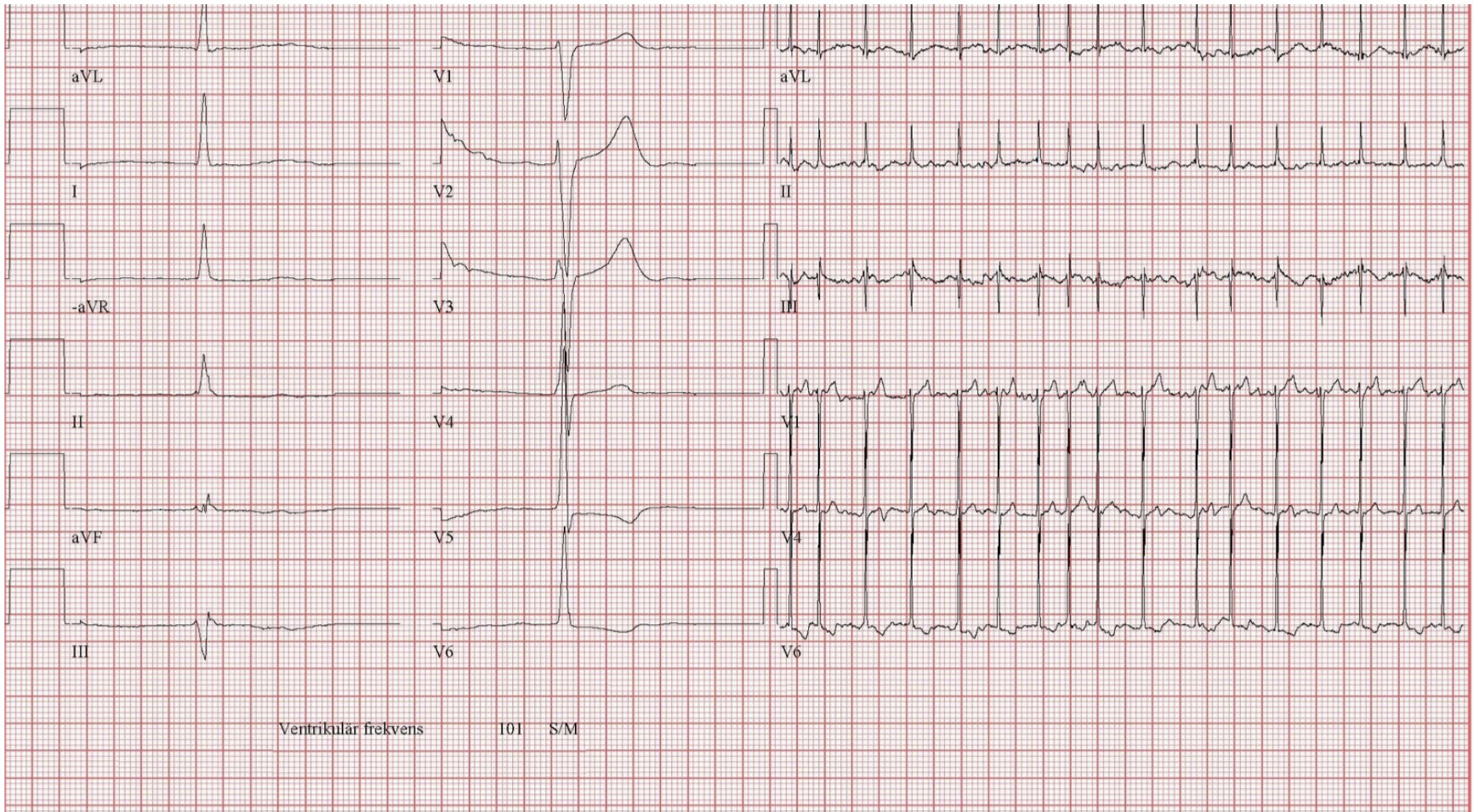
Fråga C4 (2p)

Vilka ytterligare relevanta undersökningar som du kan få svar på direkt här på vårdcentralen i Österbymo vill du utföra? Nämn fyra relevanta undersökningar.

PEF är 550 L/min, Syresaturation 97%, Hb 153 g/L.

Fråga C5 (2p)

Tolka PerOlovs EKG (se nästa sida, som du får ha framme tillsammans med denna sida). Obs! EKG är inte skalenligt och Du behöver inte använda EKG-linjal.



EKG visar förmaksflimmer med snabb kammarfrekvens och tecken på vänsterkammarhypertrofi.

Fråga C6 (3p)

Vad händer i hjärtat elektriskt och mekaniskt när man får förmaksflimmer?

- Svar saknas

Fråga C7 (3p)

Vad kan bli följderna av hans förmaksflimmer? Förklara mekanismerna!

- Svar saknas

Du tar en del ytterligare blodprover på PerOlov, och sätter sedan in Metoprolol 50 mg x 1, Enalapril 5 mg x 1 och Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg x 1.

Fråga C8 (3p)

Varför sätter du in dessa läkemedel, och vilka mekanismer ligger bakom dessa läkemedels funktion?

- Svar saknas

Fråga C9 (2p)

Sedan tidigare tar PerOlov Naproxen 500 mg x 2 i perioder pga ledbesvär. Vad ska man säga om den medicineringen i kombination med de nyinsatta medlen? Finns det interaktioner, och vilka mekanismer ligger i så fall bakom dessa?

- Svar saknas.

Fem månader senare är du på slutet av din AT-placering i Österbymo. Då kommer PerOlov Svensson på nytt till vårdcentralen. Han har mått ganska bra under tiden sedan du träffade honom sist, och skött sin medicinering. Men sista 3 veckorna är han sämre igen. Han känner sig hängig och trött, har åter fått svårt att orka med fysisk ansträngning. Han har lite feber, och har vid ett par tillfällen senaste dygnet haft frossa. Han har diffust ont i kroppen.

Patientens föreställning är att han har någon sorts långdragen influensa. Han har en farhåga att det blivit något nytt problem med hans förmaksflimmer. Du tar en del labprover med anledning av infektionssymptomen. Prover visar:

	Värde	Referensvärde
Hb	115	134-170
Leukocyter	15,4	3,5-8,8
CRP	76	<10
SR	88	1-12

Fråga C10 (2p)

Vilken är den patofysiologiska mekanismen bakom förhöjt CRP respektive förhöjd SR?

- Svar saknas

Vid kroppsundersökningen noteras normalt fynd vid lungauskultation. Hjärtat går oregelbundet som tidigare, och du hör också ett nyttillkommet systoliskt blåsljud med PM över apex. Blodtrycket är 120/80. Inga svullna lymfkörtlar. Inga tecken till halsinfektion. Ingen hudinfektion. Buken palperas u.a. Urinsticka normal. Eftersom du läst på LiU och övat dig på många EDIT-fall är du redan en duktig diagnostiker, och misstänker att PerOlov drabbats av endokardit. Endokardit är en infektion i hjärtats endokardium, ofta på någon av hjärtklaffarna.

Fråga C11 (1p)

Det systoliska blåsljudet beror på att mitralisklaffen börjat läcka. Hur kan detta ge upphov till ett blåsljud?

- Svar saknas

Du tar kontakt med infektionskliniken på US, och patienten kommer dit redan nästa dag. Där gör man blododlingar. I både aeroba och anaeroba odlingar växer *Streptokockus Mitis*.

Fråga C12 (2p)

Beskriv *Streptokockus Mitis* utifrån vad det är för sorts bakterie och var man normalt hittar den i kroppen.

Streptokockus mitis är en alfastreptokock som tillhör munhålan normalflora. De är grampositiva bakterier som normalt inte är patogena, men om de kommer in i blodbanan t.ex. pga dåligt tandstatus och munhygien kan de orsaka endokardit. De är fakultativt anaeroba, kan leva både under aeroba och anaeroba förhållanden.

Så här ser ett av svaren på blododlingarna ut:

1. Alfastreptokocker tillhörande S. mitis-gruppen				
Antibiotika	SIR	MIC värde	Enhet	Artrelaterat gränsvärde
Penicillin G	S	0.064	mg/L	$S \leq 0.25, R > 2$
Imipenem	S	0.064	mg/L	$S \leq 2, R > 2$
Cefotaxim	S	0.032	mg/L	$S \leq 0.5, R > 0.5$

Fråga C13 (2p)

Vad betyder resistensbestämningssvaret? Vad står SIR och MIC för?

- Svar saknas

Patienten behandlades till en början med bencylpenicillin 2 g x 3. Man satte också in Tobramycin, som är en aminoglykocid.

Fråga C14 (2p)

Genom vilka mekanismer har dessa läkemedel baktericid effekt?

- Svar saknas

PerOlov blev mycket långvarigt sjukhusvårdad pga div komplikationer som tillstötte. När han till slut blev utskriven från sjukhuset var han koloniserad med både MRSA och bakterier med ESBL.

Fråga C15 (2p)

Vad betyder MRSA respektive ESBL? Vad är mekanismen bakom respektive antibiotikaresistens?

- Svar saknas

Du arbetar som AT-läkare på vårdcentralen Rosenkullen. Idag får du en patient som heter Lisa Nilsson. Hon är 66 år gammal. Lisa söker vårdcentralen för urinvägsproblem. Det verkar vara blod i urinen. Det har varit rött i toaletten senaste 3 dagarna.

Fråga A1 (3p)

Nämn 6 sannolika hypoteser när det gäller orsaken till Lisas rödfärgade urin

Fråga A2 (3p)

Vad vill du kartlägga i ditt samtal med Lisa?

Lisa tänker att hon kanske har urinvägsinfektion. Men hon är orolig pga att det är så mycket blod i urinen. Lisa har haft UVI vid något tillfälle tidigare, men aldrig med hematuri. Kan det vara något farligt? Lisa önskar provtagning och besked om huruvida det behövs någon större utredning. Om det är en infektion vill hon ha antibiotika. Lisa är väsentligen frisk sedan tidigare, men för en månad sedan hade hon en djup ventrombos i höger underben. Hon fick den i samband med en lång flygresor. Pga denna trombos står Lisa för närvarande på behandling med Rivaroxaban (Xarelto). Hon tar inga andra mediciner. Lisa lever ensam, och har inte haft någon sexualpartner på länge. Hon är pensionär, men har tidigare jobbat som kemist. Lisa röker 10 cigaretter per dag sedan många år tillbaka. Hon motionerar lagom och dricker lagom mycket alkohol. Hon har inte ätit rödbetor, och inte råkat ut för trauma. Hon har inte haft några smärtor i samband med den rödfärgade urinen, och inga andra symptom heller.

Fråga A3a (2p)

Vilken är verkningsmekanismen för Rivaroxaban?

Fråga A3b (3p)

Man har tidigare använt Warfarin som standardbehandling för DVT. Vilken är dess verkningsmekanism? Vad är skillnaden mot behandling med Rivaroxaban?

- Svar saknas

Du gör en somatisk undersökning av Lisa. Allmäntillståndet är gott. Hjärta och lungor auskulteras u.a. Blodtrycket är 130/80. Buken palperas u.a.

Fråga A4 (3p)

Vilka labprover bör man primärt kolla på Lisa? Nämn högst 6 prover eller provpaket

Hb 143 (117-153)
Leukocyter **9,9*** (3,5-8,8)
Trombocyter 237 (140-350)
CRP <5. (<5)
SR 12.(<30)
Kreatinin 63 (45-90 μ mol/l)
e-GFR,MDRD 81 (>45ml/min)

Urinsticka:
U-pH 5 (5-7)
U-Leukocyter **ca 25*** (Negativ)
U-Bakt neg (Negativ)
U-glukos norm (Normal)
U-albumin **ca 0,5***(Negativ)
U-Acetoacetat Neg (Negativ)
U-erythrocyter **ca 500*** (Negativ)
Urinodling negativ.

Fråga A5a (2p)

Vilken är nu din hypotes när det gäller orsaken till Lisas hematuri?
Motivera

Fråga A5b (2p)

Vilka undersökningar bör man göra som nästa steg i utredningen?

Lisa genomgår datortomografi urinvägar som inte visar någon blödningskälla. Cystoskopi: "Går in i blåsan under ögats kontroll. Inne i blåsan identifieras ostier bilateralt utan anmärkning. Strax lateralt om höger ostie finns en liten papillomatöst stjätkad tumör om cirka 7-8 mm i diameter. Resecerar tumören i ett tag, diatermi över tagstället och resektionskant.

Höger ostie inspekteras fortsatt fritt."

Fråga A6 (1p)

Vad betyder det att förändringen är "papillomatös tumör"?

- Svar saknas

Fråga A7 (3p)

Vilken information kan man få angående Lisas blåsförändring när den undersökts makro- och mikroskopiskt vid klinisk patologiavdelning?

PAD: Histologiskt ses urinblåsevägg där detrusormuskulaturen representeras. Man ser växt av en papillär urotelial tumör med lätta till måttliga cellulära atypier, lätt storleksvarierande cellkärnor och synliga nukleoler. Sällsynta mitoser. Ingen infiltration i lamina propria kan påvisas. Detrusormuskulatur utan anmärkning. Lissas förändring beskrivs som: pTa.

Fråga A8 (1p)

Vad är det för parameter som man rapporterar med svaret:
"pTa"?

- Svar saknas

När man får ett PAD-svar med en cancerdiagnos måste man skriva en canceranmälan till Regionalt Onkologiskt Centrum.

Fråga A9a (1p)

Vilket system använder du för att klassificera tumören?

Fråga A9b (1p)

Vad betyder de olika förkortningar i systemets namn

Fråga A9c (1p)

Hur ska Lisas malignitet då klassificeras?

- Svar saknas

Urinblåsecancer är en cancerform som ökar kraftigt i Sverige. Incidensökningen har angetts till 0,6% per år för män och 0,8% per år för kvinnor.

Fråga A10 (2p)

Ange sannolik orsak till ökningen av incidensen, och orsak till könsskillnaden.

- Svar saknas

Fråga A11 (3p)

Det finns 2 typer av mekanismer för karcinogenes orsakad av toxiska substanser. Beskriv vilka.

Fråga A12 (2p)

Lisa genomgår transuretral resektion av tumören i blåsan. För att minska risken för återfall ger man sedan instillation i blåsan. Man kan ge Mitomycin som är ett alkylerande cytostatikum. Vilken är dess verkningsmekanism?

- Svar saknas

Fråga A13 (2p)

Man kan även ge instillationer av Bacillus Calmette-Guérin.
Vad är det, och hur fungerar det i detta fall?

- Svar saknas

ERL

“Förstår man menscykeln förstår man allt” – Anna-Clara Spetz

Du arbetar som ST läkare på en vårdcentral och träffar Lars 29 år. Han har noterat en knöl i vänstra testikeln. Lars är tidigare frisk och sambo med Lena 29 år som medföljer vid besöket. Du undersöker Lars testiklar och identifierar en cirka 2,5 cm stor knöl i vänster testikel.

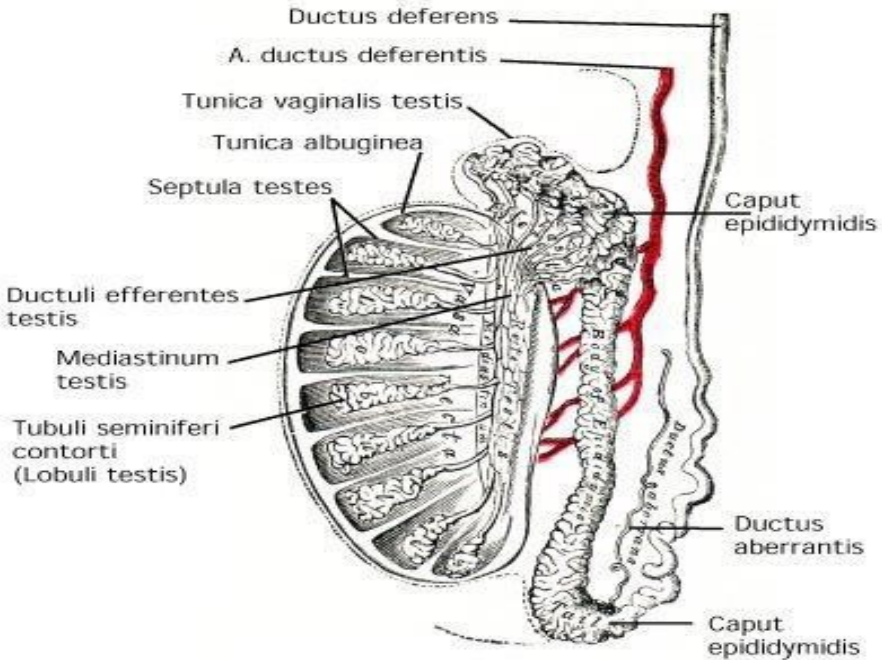
Fråga B1 (4p)

Resonera kring tänkbara orsaker till knölen beroende på palpationsfyndet. Utgå från dina kunskaper i testikelns anatomi.

I första hand inriktas undersökningen på att avgöra om en intra- eller extratestikulär förändring föreligger eller inte. Hydrocele är en vätskeansamling inom processus vaginalis och känns som en jämn, eftergivlig och fjädrande, ööm förstoring av ena punghalvan.

Spermatocele bildas sekundärt till en försvagning i gångarna i bitestikeln där storleken varierar, ibland palperas en mycket begränsad, rundad förändring, ibland större en cystiskt fjädrande pjäs. Varicocele är en vidgning av vener i pungen och kan palperas som en mjuk resistens bakom/ovan testikeln. Testikeltumör är ofta hård i konsistensen, ömmar inte, är oregelbunden och sitter fast i testikeln.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem



Förändringen du palperat fram i vänster testikel är hård i konsistensen, ömmar inte, är oregelbunden och sitter fast mot höger testikel, sammantaget talande för testikeltumör. Du ber din handledare på vårdcentralen att konfirmera palpationsfyndet och ni är överens i bedömningen. Du informerar Lars om vad som kommer att hända.

Fråga B2a (2p)

Föreslå nästa steg i utredningen.

Fråga B2b (3p)

Beskriv översiktligt de två huvudtyperna av cellerna i testiklarna och vad de gör, och hur de hormonellt regleras.

Svarsförslag: Akut ultraljud och snar kontakt med urolog (telefonkontakt)

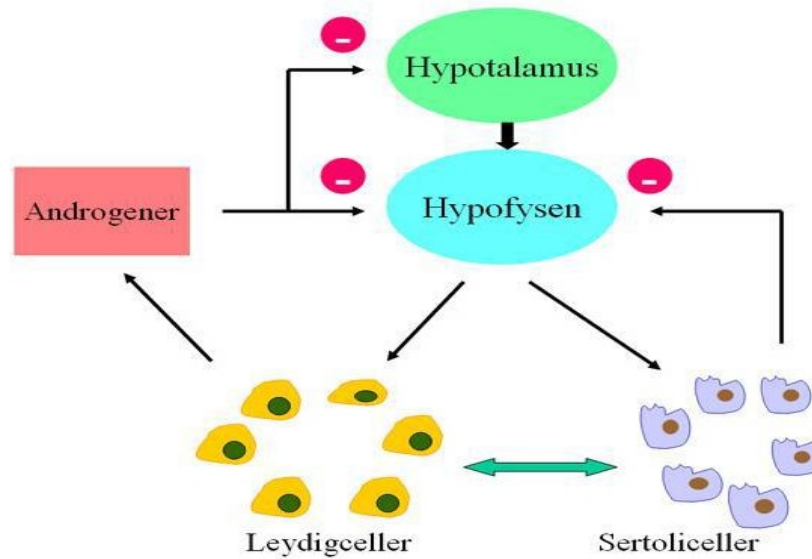


Bild: Olle Ståhl, IKE/onkologi

Svarsförslag: Pulsatilt GnRH från hypothalamus stimulerar LH och FSH sekretionen som verkar på testiklarna för bildning av testosteron och spermier

Palpationsfyndet gör att en testikeltumör inte kan uteslutas. Skyndsamt remiss skrevs till urolog på sjukhuset. För att utesluta att det inte är en blödning, och för att vinna tid i utredningen beställde du ett ultraljud av scrotum som konfirmerade att det fanns en sannolik tumör i testikeln samt påvisande av förstörade lymfkörtlar regionalt.

Nästa vecka har du bytt ST placering och träffar Lars igen tillsammans med ansvarig urolog, som planerar för ytterligare utredning. Du funderar på vilka tumörmarkörer som kan användas i utredningen av misstänkt testikeltumör.

Fråga B3 (3p)

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

Svarsförslag: Man tog tumörmarkörerna hCG, alfafetoprotein och om möjligt S-PIAP (placentärt alkaliskt fosfatas) tas före och efter operationen. Tumörer delas upp efter histologiska subtyper relaterat till ursprungscell. Dels kan de utgå från stödjeceller så som leydigceller och sertoliceller men de vanligaste förekommande utgår från germinalcell-linjer. De utgör >90 % av alla fall av testikeltumörer. Dessa indelas sedan i två huvudtyper, seminom och icke-seminom. 60-80% av patienter med icke seminom har förhöjda tumörmarkörer vid diagnos men även vid fynd av ett seminom histopatologiskt kan markörerna vara förhöjda i upp till 15% av fallen. Det är också tillrådligt att ta s-testosteron, LH, FSH samt s-HBG.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

S-testosteron uppmättes till 11 nmol/l (referens 7,6-31). Lars hade förhöjt hCG i blodet och rekommenderades operation där tumör och vänster testikel tas bort.

Ansvarig urolog informerar även om att kompletterande cytostatikabehandling kan bli aktuellt efter operationen om hCG inte normaliseras. Lars vill gärna kunna bli biologisk far i framtiden.

Fråga B4 (2p)

Informera om en åtgärd som skall erbjudas Lars avseende framtida fertilitet innan operation och cytostatikabehandling genomförs. Motivera varför!

Svarsförslag: *Spermiefrysning bör diskuteras med patienten då behandlingen kan medföra framtida infertilitet och spermier kan behövas om önskemål om assisterad befruktning uppkommer. En kirurgisk orkidektomi genomförs alltid vid testikelcancer och det är inte säkert kvarvarande testikel är fullt funktionsduglig.*

K5 mål utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Lars har fortsatt förhöjt hCG postoperativt varför förstörade lymfkörtlar tolkas som metastasering. Du och ansvarig urolog berättar vid återbesök att han kommer att remitteras vidare till en onkologisk enhet för att få cytostatika. Lars blir mycket orolig och undrar om cytostatika behandlingen kan hjälpa honom eller om det är "kört" nu.

Fråga B5 (2p)

Vad kan du berätta för Lars om prognosen vid testikelcancer. Motivera!

Svarsförslag: God prognos med 5 års överlevnad >97 %

K5 mål: förklara betydelsen av att utifrån riskfaktorer, anamnes och undersökningsfynd hos den enskilde patienten värdera sannolikheter för sjukdom

Tumören bedömdes som ett icke-seminom. Cytostatika behandlingen gav bra effekt och efterföljande kontroller visade tumörfrihet. Lars berättar vid återbesök att erektionsförmågan men även lusten till samliv påtagligt försämrats. Förlusten av en testikel och testikelskadan sekundärt till cytostatikabehandlingen har lett till att hans testosteronnivå nu sjunkit från 11 till 5 nmol/L (referens 7,6-31 nmol/L).

Fråga B6 (2p)

Lars testosteronnivå är efter behandlingen på en nivå som normalt syns hos betydlig äldre män.

Beskriv de hormonella förändringar i könshormoner som ofta ses hos den åldrande mannen.

Svarsförslag: Det finns stor variabilitet mellan olika äldre män när det gäller förändringar i könshormoner men i genomsnitt så ser man att totalt testosteron minskar med ca 1% per år from 30 år.

SHBG ökar, LH ökar ngt, FSH ökar (fra > 70 år)

*Aktivt testosteron **minskar** (40% jämfört med ung man).*

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

När Paris fyllt 60 år så går hon på en allmän hälsokontroll hos sjuksköterskan på företagshälsovården. Man konstaterar att Paris inte äter några mediciner och att hennes viloblodtryck är 144/98 mmHg. Hon har ett totalkolesterol på 7 mmol/L, HDL är 1,0 mmol/L och triglyceriderna 2,7 mmol/L (ref. <5,0 mmol/L, >1,2 mmol/L och < 2,0 mmol/L, respektive). Hon har fasteglukos på 6,5 mmol/L. Hon är 168 cm lång och väger 77 kg. En urinsticka visar avsaknad av såväl albumin som erythrocyter.

Fråga C7 (2p)

Har Paris hypertoni? Motivera! Svar:

Svarsförslag: Eftersom detta bara är ett enstaka blodtryck, över referens, kan man knappast ställa en hypertonidiagnos på Paris. Särskilt eftersom vi inte hittills har tecken på organpåverkan kopplad till hypertoni.

Fråga C8 (3p)

Vad gör du lämpligen för att bedöma om Paris verkligen har hypertoni eller ej?
Ge tre olika alternativ och motivera.

Du överväger hemblodtryck under en vecka, 24 timmarsblodtryck eller att bara låta henne komma tillbaka flera gånger till företagshälsovården. Du beslutar att utföra 24 timmarsblodtryck eftersom nattliga blodtrycksnivåer är särskilt prognostiskt värdefulla.

Nattligt blodtrycksgenomsnitt visar sig vara precis på gränsen: 119/68 mmHg.

När Paris fyllt 60 år så går hon på en allmän hälsokontroll hos sjuksköterskan på företagshälsovården. Man konstaterar att Paris inte äter några mediciner och att hennes viloblodtryck är 144/98 mmHg. Hon har ett totalkolesterol på 7 mmol/L, HDL är 1,0 mmol/L och triglyceriderna 2,7 mmol/L (ref. <5,0 mmol/L, >1,2 mmol/L och < 2,0 mmol/L, respektive). Hon har fasteglukos på 6,5 mmol/L och hon är 168 cm lång och väger 77 kg. En urinsticka visar avsaknad av såväl albumin som erythrocyter.

Paris undrar om hon har stor risk att få typ 2 diabetes såsom hennes mamma och farmor hade.

Fråga C9 (2p)

Hur tolkar du Paris prover och andra data, enligt ovan, avseende frågan Paris ställde? Motivera!

Paris lätt förhöjda blodtryck såhär långt, hennes höga triglycerider samt låga HDL kolesterol, ihop med högt BMI, talar alla för att hon har ett metabolt syndrom med insulinresistens.
Hon har stor risk att utveckla diabetes.

Fråga C10 (3p)

Vilka tre alternativa undersökningar eller prover skulle du vilja komplettera med för att fastställa insulinresistens om du inte behöver tänka på kostnaderna för dessa? Motivera var och en!

Du skulle du vilja mäta fasteinsulin, mäta sagittalt bukmått, göra CT av buken eller ultraljud av levern för att se visceral fetma/leversteatos samt insulinresistens

Britta, 33 år söker dig för oro och rastlöshet sedan några månader. Hon är gift och har två barn, en pojke på 3 år och en flicka som är 8 månader. Hon har tidigare varit frisk men besväras sedan några månader av ett flertal märkliga symptom som svettningar, nervositet, viktnedgång och kort stubin. Hon behöver tömma tarmen både två och tre gånger dagligen. Hon känner sig både uppvarvad och helt uttröttad på samma gång. Vid din undersökning av patienten kan du notera en darrighet i händernas fingrar. Puls 112 slag/min med isättande hjärtoner. Blodtryck 110/78 mm Hg.

Fråga C1 (2p)

Ange en diagnos som här i första hand måste misstänkas och vilka blodprover vill du initialt ta för att bekräfta eller förkasta den diagnosen?

Du misstänker att Britta har primär tyreotoxikos och börjar med att kontrollera TSH och T4.

Fråga C2 (2p)

Hur förväntar du dig att dessa bägge prover utfaller om din misstanke är riktig och varför det är så?

Svarsförslag: TSH – lågt, T4 – högt. TRH (thyrotropin-releasing hormone) 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 hypertyreos hämmas nivåerna av TSH.

Laboratorieanalyser på Brittias prover visade följande: Fritt T4 var 76 pmol/L (referens 11-23) och S-TSH var 0.01 mU/L (referens 0,4-4,0) talande för tyreotoxikos. Du funderar på vilka olika orsaker det finns till tyreotoxikos.

Fråga C3 (4p)

Redogör detaljerat för olika orsaker (patogenes) till primär tyreotoxikos.

Svarsförslag: Tyreotoxikos av Graves typ (toxisk diffus struma, Basedows sjukdom) är den vanligaste formen och utgör 60-70 % av fallen. Graves sjukdom har autoimmun etiologi med förekomst av stimulerande antikroppar (TRAk) mot TSH-receptorn.
Knölstruma och mutation i TSH receptor, Tyreoidit med utsvämning.

Komplettande utredning visade förhöjda nivåer av tyreoidareceptor antikroppar (TRAK) hos Britta vilket gör att diagnosen Graves sjukdom är mest trolig. Du planerar nu för behandling.

Fråga C4 (2p)

Redogör för principerna för olika behandlingsstrategier (mekanismer) vid primär tyreotoxikos?

Svarsförslag:

- Betablockad (gärna oselektiv som både blockerar beta 1 (höga pulsen) och beta 2 (darrighet))
- Tyreostatika. Fungerar troligen genom blockering av TPO (tyreoideaperoxidas) och därav hämmas joderingen av tyrosinrester i tyreoglobulinmolekylen.
- Radiojodbehandling (radioaktivt jod ansamlas i sköldkörteln och inducerar en tyreoidit som destruerar sköldkörteln).
- Kirurgisk behandling (man gör ett kragssnitt på halsen och i regel opereras hela sköldkörteln för att minska risken för recidiv).

Britta behandlas under 18 månader med blockerande dos tyreostatika och ersättning med tyroxin. När man försöker sätta ut tyreostatika får hon återfall efter 1 månad och hon önskar snabbt få definitiv behandling. Hon bestämmer sig för att bli opererad och genomgår total tyreoidektomi.

Fråga C5 (2p)

Beskriva vilka 2 viktiga närliggande strukturer man inte får skada under operationen och vilka konsekvenser eventuella skador på de strukturerna kan ha?

Svarsförslag: Paratyreoida med hypocalcemi risk. N recurrens med stämbandspares.

Vid återbesöket är Britta orolig för att få problem med ögonen eftersom hon har läst på "Wikipedia" att man kan få det vid Graves sjukdom.

Fråga C6 (2p)

Britta vill veta hur dessa ögonproblem yttrar sig och vad är orsaken till problemen. Vad kan du berätta för henne?

Svarsförslag: Endokrin oftalmopati ses nästan uteslutande vid Graves' sjukdom hos ca 1/10 patienter. Orsaken till endokrin oftalmopati är okänd, men det är allmänt accepterat att det är en autoimmun sjukdom. Histologiska undersökningar av ögonmuskler har visat att det uppkommer en inflammatorisk reaktion i den interstitiella bindväven i musklerna, sannolikt även i det orbitala fettet. En del undersökningar talar för att TSH receptorn kan uppregleras i orbital vävnad och höga koncentrationer av tyreoidareceptoantikroppar (TRAK) kan försämra endokrin oftalmopati, liksom höga TSH koncentrationer om hypothyreos inducera. Symptomen är uttalad svullnad av ögonlocken, tilltagande exoftalmus, dubbelseende och synnedbrettning.

Efter operation behöver Britta ersätta den endogena hormonproduktionen och får recept på Tyroxin (Levaxin[®]) 100 µg x1. Efter 6 veckor kontrolleras hennes tyreoideprover. TSH ligger nu på 6,5 mU/L (referens 0,4-4,0), fT4 på 9 pmol/L (referens 11-23).

Fråga C7 (2p)

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

Svarsförslag: Proverna talar för en för låg tyroxindos eftersom Brittans hypofys försöker stimulera tyreoidea för att producera mer hormoner. Hypofysen "vet" ju inte att det inte finns någon tyreoidea kvar. Tyroxin dosen ökas nu till 125 µg dagligen.

Britta undrar hur viktiga hennes tyroxintabletter är.

Fråga C8 (3p)

Vilka symtom kan förekomma vid lätt hypothyreos som i Brittias fall? Diskutera även vad som skulle hända om Britta inte skulle få tyroxintabletter alls.

Svarsförslag: Försämring av endokrin ophtalmopti. Trötthet, trögtänkthet, frusenhet, minnesproblem, minskad ämnesomsättning, förstoppning, ökat sömnbehov är vanliga symptom även vid lätt hypotyreos. Om sköldkörteln saknas helt kommer patienten efter någon månads tid utveckla en grav hypotyreos med myxödem, sjunkande kroppstemperatur, desorientering, konfusion, låg puls och risk för koma och död.

Livslång och rätt doserad tyroxinersättning är livsviktig för Britta. Vid kontroll efter ytterligare ett år ligger Brittans TSH värde på 1,0 mU/L (referens 0,4-4,0) och fritt T4 på 14,6 pmol/L (referens 11-23), dvs bra värden. Britta är glad och meddelar att hon är tidigt gravid i v 8.

Britta har läst att man måste öka tyroxindosen under graviditet då andelen bindningsprotein ökar.

Fråga C9 (2p)

Beskriv till vilka huvudsakliga plasmaproteiner tyroxin binder till och ungefär hur stor andel som föreligger obundet (fritt tyroxin).

Svarsförslag: Större delen av kroppens T4 och T3 är bundna till transportproteinerna tyroxinbindande globulin (TBG), transtyretin (prealbumin, TBPA) och albumin. En liten andel är obundet i blodet, så kallat fritt T4 och fritt T3. Via blodomloppet når tyreoideahormonerna kroppens celler där de utövar sin funktion.

Tyreoideahormon-bindande globulinet (TBG) ökar under graviditeten och dosen kan behöva justeras uppåt 25-50 µg för att fria nivån skall vara tillräcklig och inte TSH skall stiga som tecken på hypotyreos.

Britta hade en okomplicerad graviditet och tyroxindosen ökades stegvis till 175 µg under graviditeten. Britta föder komplikationsfritt en dotter på 3,2 kg och 49 cm lång. Efter partus sänktes tyroxindosen tillbaka till 125 mikrogram dagligen. Alla nyfödda barn i Sverige screenas bl.a. för hypotyreos.

Fråga C10 (2p)

Vad kallas medfödd hypotyreos med ett annat namn och varför är det viktigt att upptäcka detta så tidigt som möjligt?

Svarsförslag: Kongenital hypotyreos som vid utebliven behandling leder till mental retardation (Kretinism).

Johan, 39 år söker akuten pga kraftiga buksmärtor som han haft i ett dygn. Datortomografi över buken visar inget allvarligt. Johans buksmärtor klingade snabbt av och buksmärtorna bedömdes som matförgiftning då han igår varit på fest och ätit av en riklig buffé. Som bifynd på röntgenundersökningen hittades en välavgränsad 2,5 cm i diameter, binjuretumör med benigt utseende.

Fråga C1 (1p)

Vad brukar man kalla en binjuretumör som hittas som bifynd?

Svarsförslag: I samband med en annan sjukdom hittades en binjuretumör utan att man egentligen misstänkt binjuresjukdom. Detta brukar benämnas binjureincidentalom.

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem.

-K5A50

Binjureincidentalom är ett vanligt fynd och har rapporterats upp till 5 % av alla undersökningar med datortomografi över buken. Tumörförändringar i binjuren ställer till diagnostiska problem då binjurarna har en komplex uppbyggnad och bildar flera hormoner vilket man måste känna till vid medicinsk utredning.

Fråga C2 (4p)

Beskriv binjurens uppbyggnad och vilka hormoner som bildas i olika delar av binjuren.

Svarsförslag: I binjuremärgen bildas katekolaminer (adrenalin, noradrenalin) och i binjurebarken aldosteron, kortisol och androgener.

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Blodtrycket vid inkomsten på sjukhuset var högt på 200/120 mm Hg och du funderar på om det enbart var buksmärtorna som orsakade det eller om Johans binjuretumör kan ha betydelse. Du ordinerar prover enligt nationella riktlinjer för incidentalomutredning.

S-Natrium 147 mmol/L (ref 137-145), S-Kalium 2,8 mmol/L (ref 3,5-4,8), P-kreatinin 90 μ mol/L (ref 60-105), P-renin 1 ng/L (ref 3-30), S-Aldosteron 600 ng/L (ref liggande kl 08.00 < 440 pmol/L), Aldosteron/renin kvot 600 (referens <70). Metoxyadrenalin och metoxynoradrenalin visar normalvärden i plasma och urin.

Vid mottagningsbesöket hos dig 3 dagar senare är det fortfarande högt blodtryck på 180/110 mm Hg i sittande.

Fråga C3 (2p)

Vilken diagnos misstänker Du som orsak till Johans hypertoni? Motiverar ditt svar.

Du misstänker primär aldosteronism med en ökad utsöndring av aldosteron från ett binjureadenom (Conns sjukdom). Som följd av den ökade aldosteronsekretionen är renin supprimerat och aldosteron/renin kvot förhöjt.

Fråga C4 (3p)

Diskutera utförligt fysiologiska effekter av aldosteron.

Aldosteron verkar genom uppreglering och aktivering av den basolaterala Na⁺/K⁺ pumpen. Detta leder till ökat återupptag av [natriumjoner](#) och vatten från [urinen](#) i [njurarna](#) genom vilket i sin tur ökar blodvolymen och det totala blodtrycket. Dessutom ökas utsöndringen av kalium (K⁺) joner i urinen.

Fråga C5 (2p)

Det finns en godsak som kan orsaka hypertoni via delvis samma mekanismer. Berätta vad godsaken heter och förklara de bakomliggande mekanismerna till att den förorsakar hypertoni.

Svarsförslag: Lakrits kan via hämning av 11 β -HSD-2 ge en ökad konvertering av inaktivt kortison till aktivt kortisol som kan verka på mineralokortikoidreceptorn (ger omvänt lågt aldosteron).

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Ett test som används för att undersöka om aldosteronsekretionen är autonom utförs genom att man ger en intravenös infusion på 2 liter natriumklorid under 4 timmar.

Fråga C6 (2p)

Utifrån dina fysiologiska kunskaper - diskutera vad som händer i kroppen om man ger ett överskott av natriumkloridlösning intravenöst både till en frisk person kontra en person som har primär aldosteronism?

Svarsförslag: En frisk person som är normalt hydrerad reagerar med att minska aldosteronsekretionen påtagligt till minst hälften av utgångsvärdet och ofta mycket lägre. En person som har primär aldosteronism reagerar med att minska aldosteronsekretionen bara minimalt.

Kursmål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Natriumkloridbelastningen hos Johan visade ett värde på 600 ng/L för aldosteron före infusion och 500 ng/L efter infusion. Detta tolkades som onormal hämning.

Du diskuterar att operera bort Johans högra binjure vilket kan bota honom. Johan undrar om det finns medicinskt alternativ.

Fråga C7 (2p)

Diskutera specifik farmakologisk behandling som kan vara ett alternativ till kirurgi för att behandla Johans hypertoni.

Svarsförslag: Alternativ behandling är aldosteronreceptorblockad, t.ex. med Spironolakton eller Eplerenon. Johan insattes på Eplerenon 50 mg x2 preoperativt för att normalisera blodtryck och kaliumnivåer.

Kursmål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Johan undrar över andra hormoner som bildas i binjuren och har hört att överproduktion av adrenalin och noradrenalin också kan ge hypertoni.

Fråga C8 (2p)

Beskriv hur adrenalin och noradrenalin verkar i kroppen och med vilka mekanismer som dessa hormoner kan ge hypertoni.

Svarsförslag: Adrenalin och noradrenalin bildas från aminosyran tyrosin och bildas huvudsakligen i binjurebarken och i perifera nervändar. De verkar via specifika alfa och beta adrenerga receptorer. Blodtryckstegring medieras framför allt via alfa1 receptorer medan hjärtfrekvensökning går via beta2 receptorer. Adrenalin har högst affinitet till alfa2 och beta2 receptorer medan noradrenalin binder med högst affinitet till alfa1 och beta1 receptorer.

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Johans binjuretumör opereras bort med laparoskopisk teknik och blodtrycket normaliseras. Förutom aldosteron och katekolaminer kan ökad produktion av kortisol vara orsakad av en binjuretumör.

Fråga C9 (2p)

Ponera att binjuretumören även var kortisolbildande! Vad behöver du i så fall betänka direkt postoperativt avseende hormonfunktionen. Motivera.

Svarsförslag: *Risken att den kvarvarande binjuren har hämmad kortisolbildning är stor då överproduktionen av kortisol från sjuka binjuren skulle hämma ner ACTH produktionen. Detta kan då leda till funktionell binjurebarksvikt och kortisol ersättning kan behöva ges postoperativt.*

Kursmål: *förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem*

För att kunna syntetisera kortisol behöver binjurarna hormonet 21-hydroxylas. Brist på 21- hydroxylas är den vanligaste orsaken till klassisk binjurehyperplasi (CAH).

Fråga C10 (2p)

Vilka hormonrubbningar leder brist på 21-hydroxylas till utöver kortisolbrist?

Svarsförslag: Ökning av androgener före enzymblocket och nedströms enzymblocket leder till brist på aldosteron utöver kortisol. Detta tillstånd kallas kongenital binjurebarkshyperplasi syndrom (även benämnt CAH eller adrenogenitalt syndrom).

Kursmål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Du blir kallad som endokrinologisk konsultläkare till neurokirurgiska avdelningen för att bedöma blodprover på en patient (Gunnar 61 år) som är opererad för en mycket stor hypofystumör. Operationen gick bra men patienten klagar över stora urinmängder och är törstig. Personalen har sagt till honom att inte dricka för mycket.

Akuta prover visar P-Natrium 150 mmol/L (ref 137-145 mmol/L), P-Kreatinin 130 mikromol/L (ref 45-90 mikromol/L), P-Kalium 4,2 mmol/L (ref 3,5-4,4 mmol/L) P-glukos 5,8 mmol/L (ref fastande 4,2-6,0 mmol/L). Timdiures är cirka 300 ml per timme.

Fråga C:1 (2p)

Vad är den troligaste orsaken till patientens stora urinmängder? Förklara mekanismen bakom varför P-Natrium och P-Kreatinin avviker från referensvärdena.

Q1. Diabetes insipidus orsakat av minskad ADH insöndring. Högt P-Na och P-Kreatinin talar för relativ vattenbrist, dvs Gunnar behöver få fri tillgång till vätska.

Mål: LERN-pyramid T4, T4C14.

Fråga C:2 (3p)

Ange 3 andra tänkbara orsaker till stora urinmängder och beskriv vilka mekanismer som ligger bakom.

Q2. Du överväger diabetes mellitus (osmotisk diures), diabetes insipidus pga renal tubulär skada), ökat vätskeintag (hämning av ADH), hypercalcemi (osmotisk diures, hämning av ADH), njursjukdom (polyurisk fas). Ökade antal vattenkastningar vid urinvägsinfektion kan medföra att han måste gå upp och kissa på natten men ger ingen ökad urinvoly.

Mål: T5 C17, T4 C14, T2 C11

Du misstänker central diabetes insipidus. Andra orsaker till stora urinmängder är diabetes mellitus (osmotisk diures), diabetes insipidus pga renal tubulär skada, ökat vätskeintag (hämning av antidiuretiskt hormon = ADH), hypercalcemi (osmotisk diures, hämning av ADH), njursjukdom (polyurisk fas). Ökade antal vattenkastningar vid urinvägsinfektion kan medföra att man måste gå upp och kissa på natten men ger ingen ökad urinvolymer.

Du kompletterar provtagningen kl. 0800 med U-osmolalitet 240 mosmol/L (ref >800 fastande), P-osmolalitet 310 mosmol/L (ref 285-300) och dygnsvolym urin som var 7 liter vilket styrker diagnosen central diabetes. S-kortisol analyserades också och var 50 nmol/L (S-kortisol kl. 0800 ligger i regel över 350 nmol/L).

Fråga C:3 (2p)

Diskutera begreppet osmolalitet och beskriv skillnaden med begreppet osmolaritet.

Q3. Med osmolalitet avses koncentrationen av lösta partiklar som bidrar till lösningens osmotiska tryck, fryspunktsnedsättning, kokpunktsförhöjning mm. Partiklarnas art, vikt eller laddning saknar betydelse i detta sammanhang. Osmolaliteten mäts i mosm/kg vatten. I utspädda lösningar som t.ex kroppsvätskor är skillnaden mellan osmolalitet (antal partiklar per kg lösningsmedel) och osmolaritet (antal partiklar per liter lösningsmedel) obetydlig. Det kolloidosmotiska trycket i plasma som beror på förekomst av proteiner som inte kan passera kapillärmembranet och uppgår endast till ca 1.3 mosm/kg medan den totala osmolaliteten i plasma normalt uppgår till ca 280 mosm/kg. Plasmaosmolaliteten regleras normalt genom osmoreceptorer i hypotalamus som styr vattenintaget via törsten och reglerar insöndring av antidiuretiskt hormon som stimulerar njurarna att retinera vatten och utsöndra hypertont urin. Osmolaliteten i urin (U-Osmolalitet) görs för bedömning av kroppens koncentrationsförmåga av urin.

Mål: LERN-pyramid T4, Målpyramid T2

Du kompletterar provtagningen kl. 0800 med U-osmolalitet 240 mosmol/L (ref >800 fastande), P-osmolalitet 310 mosmol/L (ref 285-300) och dygnsvolym urin som var 7 liter vilket styrker diagnosen central diabetes. S-kortisol analyserades också och var 50 nmol/L (S- kortisol kl. 0800 ligger i regel över 350 nmol/L).

Fråga C:4 (2p)

Vilken principiell behandling vill du sätta in omgående baserat på ovanstående provtagningar.

Q4. ADH (desmopressin) och hydrokortison.

Mål: T4C4, C18

Fråga C:5 (2p)

Förklara detaljerat hur antidiuretiskt hormon (ADH=vassopressin) verkar på njurarna för att spara vatten.

Q5: ADH binder till G-proteinkopplade V-2 receptorer på tubulicellernas basolaterala membran (membranet mot [interstitiet](#) samt blodomloppet). 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](#).

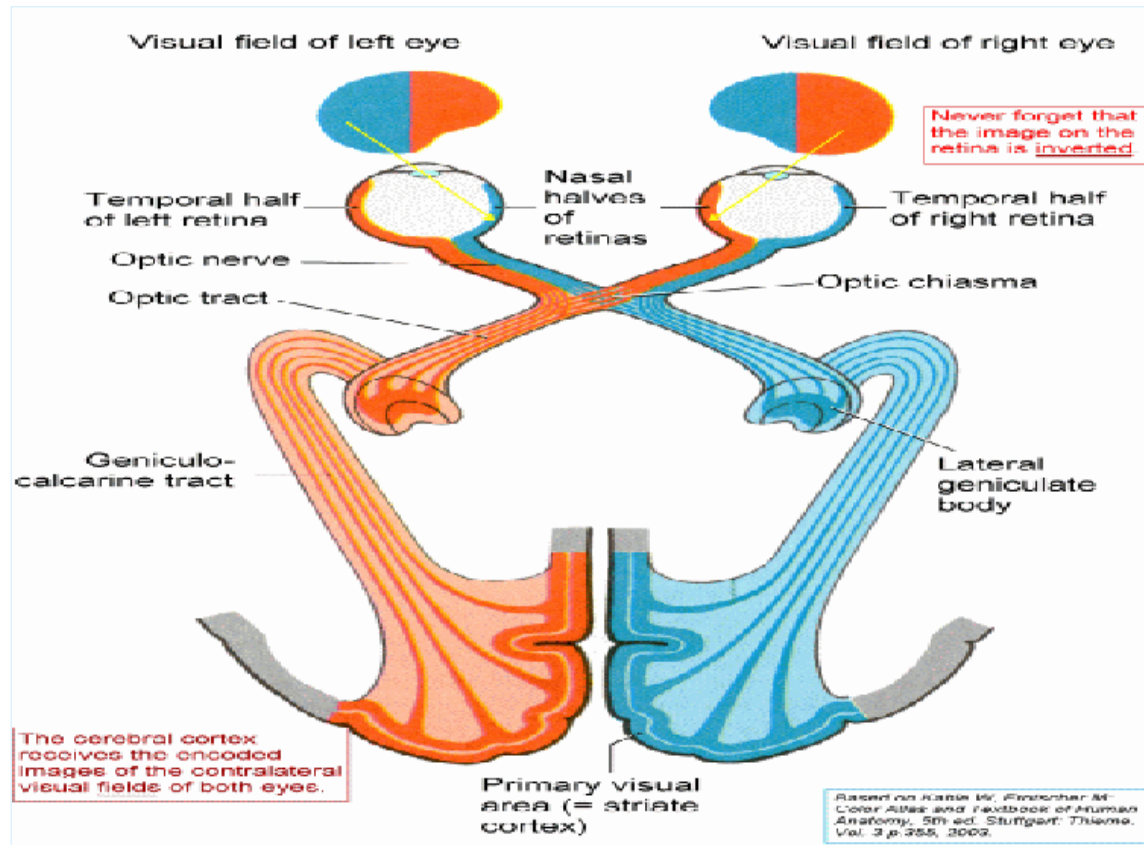
Mål: LERN-pyramid T4, T4C39, Målpyramid T2

ADH verkar på njurarna och binder till G-proteinkopplade V-2 receptorer på tubulicellernas basolaterala membran och uppregerar aquaporin-2 på tubulicellernas apikala membran. Du pratar med Gunnar som är busschaufför och han berättar att han innan han blev opererad för sin hypofystumör, i samband med en körning inte hunnit ser åt sidan till en annans lastbils backspegel så dessa slog ihop. Han har kört buss i 30 år utan några olyckor. Han undrar också hur det kommer sig att han blev opererad via näsan (höger näsborre) och inte via hjärnan.

Fråga C:6 (3p)

Hur kunde Gunnars stora hypofystumör störa hans förmåga att se föremål åt sidorna. Beskriv med en skiss.

Q6: Bitemporal hemianopsi pga chiasmavärkan av tumören.



Fråga C:7 (2p)

Förklara utifrån en anatomisk beskrivning varför man oftast väljer att operera bort en hypofystumör via näsan.

Q7: Hypofysen är belägen i sella turcica som sitter under hjärnan, Sella turcica gränsar via en tunn benvägg mot os sphenoidale. Det gör att man kan ta sig via näsans kaviteter och via en liten öppning kommer vidare till os sphenoidale och därifrån kan öppna sella turcica.

Man kan sedan med långa tänger ta bort hypofystumören under visualisering via mikroskop eller endoskop.

Mål T5 C1, C3



När vi nu har hamnat i hypofysområdet så finns det anledning att fundera lite på bihålornas funktion. Visserligen är inte sfenoidalsinus så stor orsak till sjukdomslidande i samhället men det finns desto fler purulenta infektioner i maxillarsinus. Två år innan Gunnar blev opererad för sin hypofystumör, genomgick han en bihålespolning och så kom det av misstag upp spolvätska i orbitan vilket initialt orsakade lite kalabalik på mottagningen (det löser sig oftast snabbt och besvärsfritt). Uppenbarligen orsakade vätsketrycket i bihålan en fraktur av orbitagolvet där vätskan kunde tränga upp.

Fråga C:8 (3p)

Vilket nervfunktionsbortfall (som patienten märker) kan tänkas uppkomma vid en sådan fraktur? Beskriv så exakt som möjligt vad som händer och vad som patienten då får för nervbetingat bortfall eller hyperfunktion.

I orbitagolvet löper n infraorbitalis (gren 2 av CN V). Skadas nerven får man känselbortfall på samma sidas kind, halva näsan och i slemhinneområdet för halva överkäken och tänderna.

Mål T5C3

Din sökare piper igen och du avslutar samtalet med Gunnar efter ha diskuterat hur hypofystumören tryckt på chiasma opticum och lett till bitemporala synfältsdefekter och hur man via näsan kommer in till os sphenoidale och därifrån kan öppna sella turcica och ta bort hypofystumören.

Man vill ha din hjälp på onkologiska avdelningen och du går dit. Där träffar du Svea 69 år som behandlas för lungcancer med metastaser. Man har fått ett larmvärde på joniserat P- Calcium på 2,2 mmol/L (ref 1,15-1,32) mmol/L). P-Na 145 mmol/L (ref 137-145 mmol/L), S-kreatinin 138 mikromol/L (ref 45-90 mikromol/L).

Du frågar Svea hur hon mår och ställer en del riktade frågor avseende det höga calciumvärdet.

Fråga C:9 (3p)

Ange minst 4 symptom på hypercalcemi och föreslå ett ytterligare prov för att komma vidare i diagnostiken avseende genesen till hennes hypercalcemi.

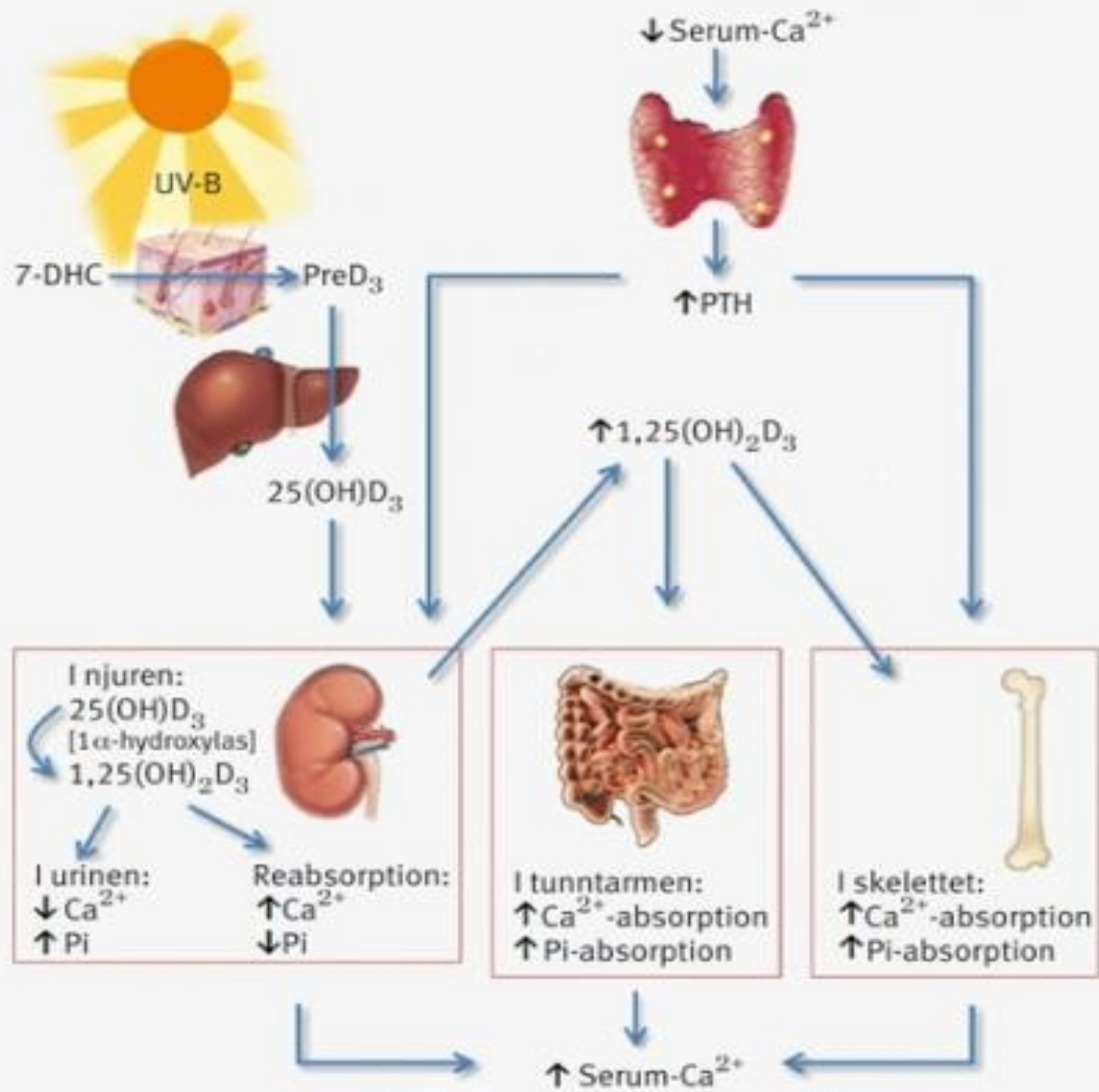
*Q9: Centralnervösa; trötthet, förvirring, koma, psykos Dehydrering
Neuromuskulära; muskelsvaghet, EKG-förändringar Gastrointestinala;
obstipation, dyspepsi
Kroniska; njursten, osteoporos vid primär hyperparatyreoidism, nefrokalcinos
Laboratorieprov; S-PTH
Mål: LERN-pyramid T4, T4 C14, T3C33*

Du frågar Svea efter psykiska, gastrointestinala och neuromuskulära symptom. Har hon haft njursten, känd osteoporos? Du bedömer hennes EKG och hydreringsgrad (hudturgor).

Du får svar på S-PTH som var omätbart vilket talar för att hennes hypercalcemi är relaterad till maligniteten och skelettmetastaser.

Fråga C:10 (4p)

Diskutera hur parathormon normalt regleras och fungerar i kroppen. Relatera till vitamin D och kalcium- omsättningen.



Svea är trött och svag. Du bedömer att hon har nedsatt hudturgor och hennes provsvar med högt P-Na och P-Kreatinin talar för att hon är intorkad.

Du inleder behandlingen med att ge vätska i form av isoton NaCl lösning. Svea mobiliseras om möjligt till att sitta på sängkanten.

Fråga C:11 (3p)

Vilka övriga olika behandlingsprinciper utöver vätskebehandling för att behandla hypercalcemi (både PTH oberoende och PTH beroende) kan du beskriva och med vilka mekanismer verkar de?

Q11:

Calcitonin iv: (Miacalcic) snabb, men övergående effekt (ett kalciotropiskt hormon, hämmar bennedbrytningen genom direktverkan på osteoklasterna. Den kalciumsänkande effekten hos calcitonin beror både på en minskning av utflödet av kalcium från benmassan till ECF och på en hämning av den njurtubulära reabsorptionen av kalcium.)

Bisfosfonater iv: (exempelvis pamidronsyra, zoledronsyra) effekt inom ngr dgr (hämmar den osteoklastiska benresorptionen, selektiv effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism som leder till hämningen av osteoklastaktiviteten är fortfarande inte klarlagd)."

Rank ligand hämmare (denosumab) hämmar den osteoklastiska benresorptionen och kan även användas vid nedsatt njurfunktion,

Cinacalcet (Mimpara) ett calcimimetiskt peroralt preparat används vid primär hyperparatyreoidism. Sekretionen av PTH regleras främst av kalciumavkännande receptorer på ytan av paratyreoideas huvudceller, ett calcimimetikum som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Mål: LERN-pyramid T4, T4 C14

Efter bara ett par dagar hör man av sig igen från onkologiska avdelningen. Svea fick även bisfosfonater intravenöst vilket hämmar osteoklasterna. Andra tänkbara behandlingar kan vara Calcitonin infusion eller infusion av Rank ligand hämmare (denosumab). Vid primär hyperparatyreoidism finns även calcimimetika att tillgå.

Sveas joniserade P-calcium har nu sjunkit till 1.5 mmol/L (ref 1,18-1,32 mmol/L). Däremot har hon fått ett P-Na på 125 mmol/L (ref 137-145 mmol/L) och plasma-glukos på 42 mmol/L (ref fastande 4,2-6,0 mmol/L) . Du ordinerar isoton NaCl med snabb infusion och startar insulinbehandling. I Sveas fall vet vi att det var en snabbt påkommen hyponatremi och man ger flera liter vätska första dygnet.

Fråga C:12 (2p)

Förklara mekanismen bakom Sveas hyponatremi.

Högt glukos och calcium ökar plasmaosmolaliteten och P-Na sjunker kompensatoriskt. Risken att patienten får central pontin myelinolys är mindre då det var en relativt snabbt påkommen hyponatremi.

Mål: Målpyramid T4, T4C14

Fråga C:13 (2p)

Varför är det farligt att snabbt korrigerar en hyponatremi som funnits under längre tid (kronisk hyponatremi)?

Q13: Risken är att patienten får 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 vid drar ytterligare vatten ur hjärncellerna, den osmotiska kraften i extracellulärrummet blir starkare än den i hjärncellerna, vilket åstadkommer ytterligare hjärncellsskrumpning.

Högt glukos och Calcium ökar plasmaosmolaliteten och P-Na sjunker kompensatoriskt. Du funderar på varför Svea fått så högt blodsocker på bara ett par dagar
Du kontrollerar medicinlistan och finner att Svea fått insatt en stark glukokortikoid i hög dos (Betametason 8 mg x2).

Fråga C:14 (2p)

Förklara tre mekanismer för hur glukokortikoider påverkar blodsockerbalansen.

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.

Återkoppling: Det visar sig att Svea har små cellig lungcancer. De flesta patienter med små cellig lungcancer går i remission, d.v.s. svarar på behandling, men långtidsprognosen är dålig. Svea svarar på den initiala tumörbehandlingen men får återfall i sin sjukdom efter 1 år. Man bedömer att ytterligare antitumörbehandling inte kan hjälpa Svea utan man får inrikta sig på palliativ behandling. Svea som bodde med maken i eget hus ute på landet fick hjälp av ett hemsjukvårdsteam. Svea försämrades och efter 3 veckor hade man ett brytpunktsamtal med Svea och anhöriga. Efter ytterligare några dagar avled hon stilla i närvaro av sina anhöriga.

Ingrid som arbetat som läkare i många år men som nyligen pensionerat sig går sin vanliga morgonrunda i trädgården. Sin underbara, älskade trädgård som var en av de viktigaste anledningarna till att hon och hennes man Tage flyttade till Österlen i Skåne med växt zon 1 där vindarna och havet smeker växterna till en färgstämd harmoni. Samtidigt som hon binder upp sina rosa rosor tänker hon på Maori kvinnan Meiri som hon lärde känna då hon arbetade på Nya Zeeland för några år sedan. Kvinnan var rädd att söka sjukvård och då hon äntligen kom till Ingrids mottagning berättade hon att hon har en knöl i höger bröst som blivit allt större under sista året.

Fråga C:1 (2p)

Du gör en kroppsundersökning. Ange minst 4 fynd i den kliniska undersökningen som kan tala för att en misstänkt brösttumör är malign.

Fråga C:2 (2p)

Utredningen av en brösttumör genomförs i tre steg, s.k. trippeldiagnostik. Vad menas med detta.

Ingrid går vidare till sina vallmoblommor som slagits ner av en regnskur och minns hur hon palperade en tre cm stora knöl i bröstet som var hård, dikt fast mot huden med en sårbildning hos Meiri. I höger axill fanns dessutom en 2 cm hård struktur som troligen var en förstorad lymfkörtel. Förutom palpationen ordnades med mammografi och finnålspunktion med cytologi. Meiri hade mycket ont och behövde smärtstillande varför Ingrid ordinerade morfin.

Fråga C:3 (3p)

Beskriv morfinets viktigaste verkningsmekanismer och biverkningar.

Fråga C:4 (1p)

Vad föreslår du att Ingrid skulle ordinerat i första hand som smärtstillande läkemedel innan morfin. Motivera.

- Svar saknas

Fråga C:5 (2p)

Förklara med vilka mekanismer taxaner och antracykliner verkar mot bröstcancer celler.

- Svar saknas

Meiri drabbades av svårbehandlade streptokockinfektioner i bröstet och Ingrid tänker, liksom många gånger tidigare i livet med vördnad på Fleming som upptäckte [penicillinet 1928](#). Den första behandlingen med penicillin i Sverige ägde rum på [Sabbatsbergs sjukhus](#) 1944. Ingrid påminner sig att många bakterier efter hand blivit resistenta mot penicillin.

Fråga C:6 (3p)

Diskutera vanliga mekanismer bakom penicillinresistens inklusive isoxapenicilliner och hos vilka bakterier dessa mekanismer förekommer mest.

- Svar saknas

Under en av granarna ser hon en vacker och inbjudande svamp, men Ingrid vet att det är vit flugsvamp (den så kallade "mordängeln"). Fortfarande minns hon med en rysning den septemberdag i nordliga Norge då en man kom in en tidig morgon till läkarstugan där hon jobbade för tillfället. Han hade blivit serverad en underbar, välsmakande svampstuvning dagen innan av sin hustru. Nu hade han magsmärtor. Ingrid trodde först att det rörde sig om en vanlig gastroenterit, men då proverna kom visade det kraftigt derangerade leverprover. Vit flugsvamp innehåller [amatoxiner](#) som orsakar cellskada och celldöd bl.a. genom att vit flugsvamp binder till DNA och hämmar transkription. Förtäring har ofta katastrofala följder på [lever](#), [njuror](#) och [matsmältningssystemet](#), och kräver akut medicinsk behandling. De första symptomen inträder vanligen efter 8–24 timmar, men det kan då redan vara för sent. Ingrids tankar går långt tillbaka och hon tänker på hur DNA en gång upptäcktes vilket ledde till nobelpris 1962 till Crick och Watson.

Fråga C:7 (4p)

Beskriv generella steg i DNA transkription till ett fullt funktionellt färdigt protein.

- Svar saknas

Tyvänn avled mannen några dygn senare. Ingrid har alltid funderat på änkans inblandning. Hon konstaterade lugnt för sig själv att redan någon månad senare hade en ny man flyttat in hos änkan och speciellt sörjande tycktes änkan inte framstå som. Uppfylld av minnen fortsätter Ingrid uppför slänten till sitt gästna, väl använda växthus där det är varmt och fuktigt. Hon tar fram sin gamla termos för dagens andra kaffekopp och under några fröpsår hittar hon skrumpna och missfärgade hela jordnötter kvar från julens glöggparty som alltid startar i växthuset. Bäst att slänga dem genast. På grund av risken för bildningen av potentiellt leverskadande aflatoxiner i felaktig förvarade livsmedel bör man inte äta missfärgade eller skrumpna nötter.

Fråga C:8 (2p)

Även läkemedel som Paracetamol kan skada levern. Förklara mekanismerna bakom varför detta förstahands medel mot smärta kan vara farligt.

- Svar saknas

Du arbetar som AT-läkare på vårdcentralen. Idag kommer det en patient som du inte träffat tidigare. Det är en 54-årig kvinna, Valborg Gustavsson. Hon har inte sökt vårdcentralen tidigare förutom enstaka besök för luftvägs- och urinvägsinfektioner. Hon ser inte ut att ha någon stadigvarande medicinering enligt läkemedelslistan. På bokningsunderlaget som telefonsyster skrivit står det "trötthet"

Fråga 1

Vad vill du kartlägga i ditt inledande samtal med Valborg? Nämn högst 6 områden. 3p

Tänkbara svar: Symptom, Egna tankar, Farhågor, socialt, sysselsättning, tidigare sjukdomar, förväntningar, livsstilsfaktorer
Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder. Terminsmål T5B7

Valborg berättar att hon de senaste månaderna blivit mycket tröttare än hon annars brukar vara. Hon har svårt att hålla sig vaken om kvällarna, och somnar gärna framför TV:n. Hon jobbar på ett café. Hon har haft svårt att orka med jobbet också, och har fått gå hem tidigare vid flera tillfällen. När hon är ledig går hon ofta promenader i skogen, och det orkar hon med som vanligt; hon blir inte flåsig eller har svårt att orka rent fysiskt. Du får också veta hur Valborg har det hemma och på jobbet, hennes tidigare hälsotillstånd, hennes livsstilsfaktorer. Hon berättar också om sina föreställningar, farhågor och förväntningar när det gäller de aktuella symptomen. Valborg röker inte, och dricker obetydliga mängder alkohol. Du frågar om det finns tröttande faktorer i omgivningen.

Fråga 2

Vad vill du fokusera på i din inledande undersökning av Valborg? Nämn högst 6 sökord i journalen som du har störst anledning att skriva något under. 3p

Tänkbara svar: Allmäntillstånd, Sköldkörtel, Hjärta, Lungor, Blodtryck, Buk, Psykiskt, Längd/Vikt

Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder. Terminsmål T5B7

Allmäntillståndet är opåverkat i vila. Inga tecken till hjärtinkompensation. Hjärta och lungor auskulteras u.a. Blodtrycket är 160/90. Psykiskt: Normalt stämningsläge. Pat tänker inte själv att symptomen beror på psykiska orsaker. Sköldkörteln och buken palperas u.a. BMI 29

Fråga 3

Nämn högst 6 för symptomen relevanta labprover 3p

Tänkbara svar: Du ordinerar Hb/blodstatus, glukos/HbA1c, TSH/t4, urinsticka. Kanske leverprover och njurfunktionsprover. Kanske SR/CRP.

Labsvar: Hb 137 (117-153), p-glukos 13,4 (4,2-10,9), B-HbA1c 87(31-46), S-TSH 2,4 (0,3-4,2) I

urinen glukos 3+, i övrigt normalt. Mikraltest (extrakänsligt urinalbumin)neg.
P-Kreatinin 85 (45-90), P-Krea GFR MDRD 55 (>45). B-CRP 17 (<10) SR 18 (<30) Leverprover visar lätt stegrad gamma- GT, i övrigt normalt.

Fråga 4

Vad tänker du att det är för fel på Valborg? Hur vill du informera Valborg om diagnosen?3p

Valborg har utvecklat typ-2 diabetes. Du börjar med att höra vad Valborg vet om diabetes. Om hon inte vet så mycket berättar du om sjukdomen, dess patogenes. Du berättar om att det finns många olika behandlingsstrategier, säger något om möjliga komplikationer och hur man undviker dem. Och något om hur sjukdomen kommer att kontrolleras i fortsättningen. Om du inte redan i den inledande anamnesen tagit reda på hur och vad Valborg äter behöver du göra det nu, speciellt hur det är med hennes intag av snabba kolhydrater. Pratar något om fysisk aktivitet.

Fråga 5a

Om det är så att Valborg regelmässigt konsumerar mycket av bakverken som finns på caféet kanske det räcker med kostbehandling initialt, dvs att hon försöker undvika att stoppa i sig så mycket snabba kolhydrater, och kanske röra på sig mera. Men om hon redan har en bra mathållning behövs det nog läkemedelsbehandling. Vad väljer du då i första hand? 1p

Du väljer att ge Valborg Metformin.

Fråga 5b

Du väljer att ge Valborg Metformin. Vilken är Metformins verkningsmekanism? 2p

Reduktion av leverns produktion av glukos genom hämning av glukoneogenes och glykogenolys

Genom ökning av insulinkänslighet, förbättring av perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen

Fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom inverkan på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av alla idag kända typer av membranglukostransportörer (GLUT).

Fråga 6

Efter 6 veckor kommer Valborg på återbesök. Hon har ändrat på sin kost så mycket hon kan och hon motionerar mer. Men hon har inte kunnat öka dosen Metformin till mer än 500 mg x 2 eftersom hon får biverkningar med illamående och diarréer vid högre doser. HbA1c är nu 75. Du tycker att värdet inte borde vara mer än 50. Risken för komplikationer är ju högre ju sämre sockerläget är.

Har du förslag på peroral medicinering som man skulle kunna komplettera hennes behandling med? Nämn 3 olika typer av peroral farmakologisk behandling som utgör andrahandsval efter Metformin. 3p

Sulfonureid eller DPP4-hämmare eller SGLT2-hämmare

Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara principer för farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd. Terminsmål T4C34

Fråga 7

Du väljer nu mellan att ge Valborg en sulfonureid eller en DPP4-hämmare eller en SGLT2- hämmare. Hur verkar dessa 3 typer av läkemedel? 6 p

Sulfonureider stimulerar betacellerna i pancreas till att bilda mera insulin. Mekanismen är en glukosoberoende depolarisering av cellmembranet med exocytos av insulin som resultat. Dipeptidylpeptidas-4-hämmare ökar mängden inkretiner i blodet genom att hämma nedbrytningen av dessa. Inkretiner ökar insulinsyntesen samt insulinfrisättningen från betaceller i

bukspottkörteln. Inkretiner sänker dessutom glukagonsekretionen från alfaceller i bukspottkörteln. Sänkta glukagonkoncentrationer tillsammans med högre insulinnivåer leder till minskad glukos- produktion i levern, vilket resulterar i minskade blodglukosnivåer. SGLT2-hämmare är selektiva kompetitiva hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). SGLT2 uttrycks kraftigt i njuren medan uttryck i andra vävnader är frånvarande eller mycket låg. I egenskap av den dominerande transportören ansvarar den för återupptag av glukos från det glomerulära filtratet tillbaka in i cirkulationen. SGLT2-hämmare gör alltså att patienter kissar ur sig större mängder glukos, vilket förbättrar blodsockernivåerna.

Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara principer för farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd. Terminsmål T4C34

Fråga 8

Vid diabetes mellitus ökar risken för skador på blodkärl. Vilken är mekanismen bakom dessa kärlskador orsakade av höga glukosnivåer? 3p

Tänkbara svar: Endotelceller i blodkärlen har inte samma regleringsmekanism vid upptag av glukos som muskel- och fettceller. Glukostransportören är GLUT 1, som inte är insulinberoende, utan tar upp glukos genom diffusion. Så vid höga glukosnivåer i blodet tar endotelcellerna upp mycket mera glukos än fett-och muskelceller. Höga glukosnivåer i endotelceller ger minskad produktion av NO, samt en inflammatorisk process. Man får oxidativ stress, skyddet mot hyperlipidemi minskar, och plack har lättare att bildas. Advanced glycation end products (AGEs) påvekar bindväv i kärlen; gör kärl stelare, och ökar också oxidation av LDL, vilket bidrar till bildning av ateroskleros

Stadiemål: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekylnivå, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå som orsakar störd struktur och funktion.

Terminsmål T4C8

Fråga 9

Det är inte bara glukosnivåerna som utgör en riskfaktor. Även högt blodtryck och höga lipider bidrar till kärlskador som i sin tur kan ge t.ex. ögon- och njurproblem. Valborg hade ett blodtryck på 160/90 vid första besöket. Blodtrycket har varit detsamma vid ett par uppföljande mätningar. Vilket är målblodtrycket i Valborgs fall? Om du tänker ge blodtryckssänkande läkemedel, vad väljer du i första hand? 2p

Behandla ned det till som högst 140/85. Du väljer i första hand en ACE-hämmare eller ARB.

Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara principer för farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd. Terminsmål T3C1, C3

Fråga 10 Vilken mekanism ligger bakom ACE-hämmares respektive angiotensinreceptorblockerars blodtryckssänkande effekt? 3p

Tänkbart svar: Angiotensinogen är en peptid med över 400 aminosyror som bildas i levern. Ute i blodbanan träffar det på renin som bildas i de juxtaglomerulära cellerna i njuren. Renin klipper av 10 aminosyror av angiotensinogen. Dessa 10 aminosyror utgör Angiotensin 1. I kapillärers endotel, i speciellt stor mängd i lungorna, finns enzymet ACE. När Angiotensin 1 träffar på ACE klipps ytterligare 2 aminosyror av, och det som då återstår är Angiotensin 2. Detta hormon binder in till angiotensin 2 receptorer och har en vasokonstruerande effekt, och har också effekt på njuren med ökad återresorption av natrium och vatten. Det påverkar även hypofysen som utsöndrar ADH och binjuren som bildar aldosteron. Angiotensin 2 har även effekt på sympatiska nervändar, där det uppreger funktionen och återupptaget av noradrenalin. Angiotensin 2 höjer på olika sätt blodtrycket, och ACE hämmare har därför motsatt effekt.

Angiotensinreceptorblockerare binder in till angiotensinreceptorer utan att aktivera dessa, och gör att angiotensin 2 inte kommer åt att binda in och utöva sin effekt.

Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara principer för farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd.

Terminsmål T3C1, C3

Mia 25 år söker på vårdcentralen. Mia behandlas för typ 1- diabetes sedan 16 års ålder. Det senaste halvåret har hon varit så trött och håglös. Hon fryser jämt, ofta förstoppad och håret har blivit risigt. Hon släpar sig till jobbet och har inte orkat träna som hon brukar. Mia har det bra både på arbetet och i relationen. Dricker något glas vin på lördagkvällar.

Fråga A1 (2p)

Föreslå fyra sjukdomar/orsaker du inriktar dig på i första hand för att kunna förklara Mias symptom. Motivera.

Du funderar bl a på anemi, tyreoidesjukdom (APS-2), försämrad kontroll av hennes diabetes mellitus, tarmsjukdom samt depression.

Symptomen med trötthet, frusenhet, risigt hår samt förekomst av typ 1-diabetes gör att hypotyreos måste uteslutas.

Fråga A2 (2p)

Vad söker Du efter vid kroppsundersökningen av Mia om du misstänker hypotyreos? Motivera varje enskilt fynd.

Du finner en måttlig förstorad sköldkörtel med övervikt för höger tyreoidealob. Konsistensen är fast. Mia har svullna ögonlock och ser svullen ut i ansiktet. Hon har även lätta benödem.

Mia tycker att knölen på halsen är misspydande och frågar om den går att operera bort.

Fråga A3 (3p)

Beskriv och rita anatomin av tyreoidea samt intilliggande strukturer som är viktiga att inte skada vid en eventuell tyreoidea-operation. Motivera!

Vid en sköldkörteloperation behöver paratyreoideakörtlarna (som i regel är fyra till antalet) liksom nervus recurrens identifieras. Skador på dessa strukturer kan leda till hypocalcemi respektive röstproblem. Mia avråds från en operation innan utredningen är klar.

Istället planerar du nu för provtagning.

Fråga A4 (2p)

Vilka blodprover vill du ta i första hand? Motivera!

På eftermiddagen får du följande svar.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	125	120-150	g/L
B-LPK	8.4	3-9	X10 ⁹ /L
P-Natrium	138	137 - 145	mmol/L
P-Kalium	3.8	3.5 - 4.4	mmol/L
P-Kreatinin	90	55 - 100	µmol/L
S-CRP	<10	<10	mg/L
fB-Glukos	5,6	3.8 - 6.0	mmol/L
S-TSH	36	0.30 - 4.0	mU/L
S-Fritt T4	7,6	11-23	pmol/L
S-TPO (antikroppar)	400	<35	mE/ml

Fråga A5 (4p)

Ange trolig sjukdomsdiagnos och beskriv noggrant bakomliggande mekanismer till denna sjukdom.

Proverna med förhöjt S-TSH på 36 mU/L (ref 0,3-4,0) och lågt fritt T4 på 7,6 pmol/L (ref 11-23) talar för primär hypotyreos som sannolikt är orsakat av en autoimmun tyreoidit (Hashimotos sjukdom) då även TPO antikroppar är förhöjt på 400 mE/ml (ref<35).

Fråga A6 (3p)

Sköldkörtelhormoner har effekt genom att verka på olika målstrukturer i cellerna. Beskriv principiellt dessa målstrukturer samt ungefärligt tidsperspektiv för effekterna.

- Svar saknas

Mia har läst på om hypotyreos och vill ha behandling med tyroxin.

Fråga A7 (2p)

Utifrån mekanismerna för den hormonella regleringen av tyreoideahormoner redogör för principerna för behandling med tyroxin vid hypotyreos.

Mia får tyroxin i upptrappande dos med startdos 25 µg/dag. Ju svårare hypothyreos desto långsammare upptrappning till måldos (vanligen 100-150 µg/dag) som normaliserar TSH och fritt T4. Halveringstiden för tyroxin är 7 dagar varför första dosändring görs tidigast efter 6-8 veckor.

Jod är essentiellt för bildningen av tyreoidhormon och i Sverige och många andra länder har man därför tillsatt jod till bordsalt. Mia undrar hur det var för länge sedan innan det fanns myndigheter som kunde förordna joderat salt. Hon har även läst att man delar ut jodtabletter i händelse av kärnkraftsolycka.

Fråga A8 (2p)

Hur har naturen löst detta problem hos människor (och hos andra djur) att alltid ha tillgång till jod för kontinuerlig syntes av tyreoidhormon.

Fråga A9 (2p)

Varför ges jodtabletter vid kärnkraftsolycka? Förklara mekanismen.

Sköldkörteln har folliklar som kan lagra tyroxin bundet till tyreoglobulinmolekylen och använda när nysyntesen periodvis kan försvåras p.g.a. sämre tillgång på jod. Vid kärnkraftsolycka ges jod för utspädning av radioaktiva jodisotoper som kan skada tyreoida.

När du sitter och pratar med Mia märker du att hon inte riktigt är med i samtalet. Hon känner sig svettig och har fått hjärtklappning. Du misstänker att Mia fått en hypoglykemi och ordnar med blodsockermätning. Mia har blodsocker på 1,9 mmol/L.

Fråga A10 (1p)

Hur kan man snabbt höja Mias blodsocker i detta läge? Föreslå 2 principiellt olika alternativ.

Fråga A11 (4p)

Beskriv de hormoner som i första hand är involverade vid hävandet av hypoglykemi och med vilka mekanismer de höjer blodsockret.

Om Mia kan inta kolhydrater per os kan hon få 4-6 glukostabletter eller andra kolhydrater som finns tillgängligt (mjölk, juice, sockerbitar, smörgås etc). Om Mia skulle bli medvetslös eller få svårt att få i sig kolhydrater per os är glukagoninjektion intramuskulärt eller 30% glukos 50 ml via perifer nål alternativa sätt att snabbt höja blodsockret. Vid hypoglykemi ses en snabb effekt av adrenalin/noradrenalin och glukagon som ökar glykogenolys och glukoneogenes. Därefter en fördröjd effekt genom kortisol som ökar glukoneogenes i levern GH som ökar insulinresistensen. Även somatostatin stiger (hämmar normalt insulinsekretionen). Fysiologiskt minskar insulinsekretionen men detta kan ju inte ske vid exogent givet insulin.

Mia har behandling med direktverkande insulin Humalog (lispro), till varje frukost 8 enheter, lunch 7 enheter och middag 9 enheter. Basinsulin Lantus (glargin) 14 enheter som hon tar till middagen kl 1700. Mia undrar varför hon måste ta flera doser och olika sorters insulin.

Fråga A12 (4p)

Förklara schematiskt för Mia hur hennes insulinbehandling fungerar. Utgå från den normala insulinsekretionen under dygnet och vid måltider.

Återkoppling

Basinsulin behövs hela tiden i låg koncentration som reglerar glukosbildningen från levern i fasta. Vid måltider måste man ge så snabbt insulin som möjligt för att kunna möta blodsocker ökningen med perifert glukosupptag och avstängning av leverns glukosproduktion.

Durationen av måltidsinsulin får då inte vara för lång för då riskerar Mia att få hypoglykemi innan nästa måltid om hon inte äter mellanmål. Likaså får inte basinsulindosen vara för hög då risken för nattliga hypoglykemier ökar.

Violetta 23 år, tidigare frisk och medicinfri kvinna, söker primärvården med cirka 6-8 veckor anamnes på uttalad trötthet. Violetta har läst på internetet om sina bekymmer och föreslår själv vid läkarbesöket hos dig att hon har drabbats av hyperkortisolism (höga kortisolnivåer).

Fråga C1 (3p)

Du undersöker Violetta. Vilka statusfynd skulle kunna stödja din misstanke om att Violetta har hyperkortisolism?

Fråga C2 (1p)

Hyperkortisolism föranleder ett syndrom. Vad kallas detta syndrom?

I status noterar du att Violetta är trött, svullen och rund i ansiktet, har fettansamligar supraklavikulärt, dorsocervikalt, samt på nedre delen av nacken (sk "buffalo hump"). Du ser att Violetta har breda bristningar på magen och i armhålorna som är rödlila samt spridda blåmärken över hela kroppen.

Hjärta och lungor auskulteras ua. Bltr: 180/110 mm Hg.

Du finner tydliga tecken på hyperkortisolism i status. Violetta som är påläst undrar om hennes symptom kan bero på stress.

Fråga C3 (2p)

Beskriv hur olika former av stresstillstånd (akut och kronisk stress) kan påverka kortisolsekretionen.

- Svar saknas

Fråga C4 (2p)

Redogör översiktligt hur man kan skilja mellan olika orsaker (sjukdomar) till hyperkortisolism (Cushings syndrom).

	Violetta	Referens
P-ACTH (08.00)	52 ng/L	1,6-11
S-Kortisol (08.00)	1650 nmol/L	250-750
S-Kortisol (24.00)	1620 nmol/L	<300
tU-Kortisol	3290 nmol/dygn	100-470 nmol/dygn
Saliv-kortisol (08.00)	339 nmol/L	4,6-26,6 nmol
Saliv-kortisol (24:00)	311 nmol/L	< 4,7 nmol/L
P-glukos fastande	8,1 mmol/L	3,4-5,3 mmol/L

Proverna talar för Cushings syndrom. Violetta vårdas nu på endokrin avd och radiologisk utredning utförs. MRT hypofys var normal. Datortomografi buk däremot visar levertumör med maxdiameter på 19,5 cm och utbredda metastaser i levern. Histologisk utredning (PAD) visar bild av s.k. calcifying nested stromal-epithelial tumor samt metastaser.

Du misstänker att levertumören bildar ACTH (ektopisk ACTH produktion)

Fråga C5 (2p)

Beskriv schematiskt hur en ektopisk ACTH produktion kan påverka hormonproduktion i hypotalamus, hypofysen och binjurarna.

- Svar saknas

Violetta fortsätter läsa på och frågar dig hur ACTH och kortisol verkar i kroppen.

Fråga C6 (4p)

På vilken huvudgrupp av receptorer inbinder kortisol respektive ACTH? Beskriv principiella skillnader i signalvägar som finns mellan dessa receptorer och varför Violettas hormon värden leder till Cushings syndrom.

- Svar saknas

Inför operationen av Violettas levertumör funderar du på hennes höga blodtryck 180/110 mm Hg.

Fråga C7 (2p)

Beskriv tänkbara mekanismer till den blodtryckstegring som ofta ses vid Cushings syndrom.

- Svar saknas

Beslut om operation togs och Violetta genomgick operation där både levertumören och metastaserna togs bort. Dagen efter operationen drabbas Violetta av yrsel och lågt blodtryck i stående på 80/60 mm Hg. Fastande blodsocker var 3,8 mmol/L.

Fråga C8 (2p)

Vad gör du nu som första åtgärd? Motivera.

Dagen efter operationen drabbas Violetta av yrsel, låg blodtryck i stående på 80/60 mm Hg som berörde på kortisolbrist då både CRH från hypotalamus och hypofysens ACTH sekretion var hämmad av kortisolöverskottet och det fanns inget som längre kan stimulera binjurarna. Violetta fick hydrokortison substitution och efter ett par timmar mådde hon mycket bättre.

Fråga C9 (3p)

Violetta hade före operation förhöjt fasteglukos på 8,1 mmol/L men har nu normaliserat sin fasteglukos till 3,8 mmol/L. Varför? Beskriv tänkbara bakomliggande kortisolmekanismer.

- Svar saknas

Operationen blev lyckad och hela tumören och metastaserna opererades bort vilket man också indirekt kunde se genom att ACTH var omätbart efter operationen.

Om det hade funnits tumörmassa kvar efter operationen kunde behandling med cytostatika behövts.

Fråga C10 (4p)

Olika grupper av cytostatika motverkar tumörbildning enligt olika principer. Ge fyra olika exempel på dessa principer och beskriv kortfattat dess verkningsmekanismer och potentiella biverkningar!

- Svar saknas

Efter operationen får Violetta en kraftig inflammatorisk reaktion av förbandet och får tillfälligt en kur med betametason som är en stark glukokortikoid.

Fråga C11 (4p)

Beskriv så noga du kan hur glukokortikoider motverkar inflammation?

- Svar saknas

Violetta som gillar att surfa på internet har nu piggnat till efter operationen och läser på om binjurarna. Hon frågar på rondan om du kan hjälpa henne med att förklara hur kortisol bildas i binjurarna.

Fråga C12 (3p)

Beskriv översiktligt hur kortisol syntetiseras i binjurebarken.

Du förklarar för Violetta hur kortisol bildas i binjurarna och hon är nöjd med din förklaring. Nästa dag kan Violetta gå hem. Hon kommer att kallas till endokrin mottagningen för uppföljning.

GNM

“Truncus coeliacus” – Professor Oliver Gimm

Fall A Linda söker på vårdcentralen pga. ändrade avföringsvanor (31p)

Linda, 51 år, med känd diabetes typ 1, söker på vårdcentralen pga. ändrade avföringsvanor sedan 6 månader. Hon har cirka fem tömningar per dag. Du är distriktsläkare och visar Linda en bild med "Bristol Stool Form Chart". Hon pekar på att konsistensen växlar mellan typ 6 och 7. Det går bara några minuter efter att hon börjat äta och så känner hon redan trängningar till defekation. Symptomen har blivit gradvis allt värre som gör att hon blir mer orolig. När hon inte är hemma behöver hon ha koll på var toaletterna finns. Hon har inte vågat berätta för sina kollegor på jobbet, hon tycker att det är pinsamt och är ständigt orolig över att inte kunna hålla sig. Det har dessutom tillkommit en uttalad trötthet, så pass att hon har svårt att vakna på morgonen. Hon känner sig alltmer desperat och har köpt några receptfria mediciner från apoteket som dock inte har hjälpt. Hon minns inte namnen på medicinerna.

Fråga A1 (2p)

Vilka farmakologiska behandlingsprinciper finns för symtomatisk behandling av diarré, dvs utan att man behandlar grundsjukdomen?

- **Svarsförslag:** opioidreceptoragonist loperamid som hämmar motoriken i magtarmkanalen och bulkmedel, i vilka kostfibrer binder vatten i tarminnehållet.
- **K5 mål:** utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem
- **Stadium II mål:** utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

Det kom fram att Linda hade prövat opioidreceptoragonist loperamid som hämmar motoriken i magtarmkanalen och bulkmedel, i vilka kostfibrer binder vatten i tarminnehållet Du vill fördjupa anamnesen.

Fråga A2 (2p)

Vilka anamnestiska uppgifter (näm 8) är relevanta att komplettera med?

Svarsförslag: Hur började det? Plötsligt med gastroenterit eller utlandsresa?

Finns andra alarmerande symptom som t ex, blod i avföringen, nattliga symptom, viktnedgång. Kostförändring, Intag av läkemedel/naturläkemedel? Hereditet för IBD? Rökning? Buksmärta? Relation av symptom till födoämnen? Alkoholöverkonsumtion? Epidemiologi? Feber? Svårt att spola ned avföringen?

K5 mål: dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning

Stadium II mål: dokumentera sjukhistoria och statusfynd i en patientjournal

Linda berättar att hon ibland har ont i buken men hon tycker att det är hanterbart. Enstaka gånger har det hänt att hon behöver gå på toaletten nattid. Hon ser inget blod eller slem i avföringen. Hennes föräldrar är tarmfriska, ingen hereditet för cancer eller IBD. Hon tar insulin men i övrigt inga mediciner eller naturprodukter. Tidigare var hon feströkare men nu röker hon dagligen mot stressen. Hennes vikt har gått ner ca 3 kg sedan debut av symtomen. Du har precis varit på en föreläsning om mikroskopisk kolit och tycker symtomen skulle kunna passa.

Fråga A3 (2p)

Vilka undersökningar måste göras för att kunna ställa diagnosen mikroskopisk kolit?

Svarsförslag: koloskopi, och PAD

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Stadium II mål: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

För att kunna ställa diagnosen mikroskopisk kolit krävs en koloskopi med biopsitagning och en histologisk bedömning av en patolog.

Fråga A4 (2p)

Vilka subtyper av mikroskopisk kolit finns? Beskriv också de typiska histologiska fynden.

Svarsförslag: *Kollagen med förtjockad kollagen band, Lymfocytär kolit med ökade intraepiteliala lymfocyter*

K5 mål: *förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem*

Stadium II mål: *analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå som orsakar störd struktur och funktion*

Mikroskopisk kolit har två subgrupper: kollagen och lymfocytär kolit som karakteriseras av ett förtjockat subepiteliaalt kollagenband eller ökat antal intraepiteliala lymfocyter.

Du bestämmer dig dock att först komplettera utredningen på vårdcentralen och väntar med en koloskopi.

Fråga A5 (3,5p)

Nämn relevanta labprover gällande utredning för oklar diarré.

Vad vill du ta för prover? Motivera!

Svarsförslag: Blodstatus, P-CRP, P-Albumin, F-Calprotektin, Transglutaminasak, S-Tyreotropin (TSH), F-odling, F-Hb Järnstatus/kobalamin/folat?
Leverprover? (Amylas)?

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Stadium II mål: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

Prov	Värde	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	108	117-153	g/L
B-MCV	85	82-96	fL
P-Järn	4	9-34	µmol/L
S-Ferritin	10	13-150	µg/L
S- Kobalamin	146	150-650	pmol/L
S-Folat	4	>7	nmol/L
B-Trombocyter	310	140-350	⁹ x10 /L
B-Leukocyter	6.1	3.5-8.8	⁹ x10 /L
P-CRP	7	<10	mg/L
P-Albumin	36	36-48	g/L
F-Calprotektin	10	<15	µg/g
Transglutaminas-ak	32	<7	U/mL
S-Tyreotropin (TSH)	1.2	0.4-4.0	mU/L
F-odling	neg		
F-Hb	neg		

Fråga A6 (3,5p)

Hur tolkar du fynden avseende differentialdiagnostik och vilka tillstånd kan du utesluta (ange 4)?

Svarsförslag: Misstänkt celiaki med anemi /malabsorption. Man kan sannolikt utesluta UC, Crohns sjukdom, tyreoidearubbning, infektion, funktionell mag-tarmsjukdom

K5 mål: förklara betydelsen av att utifrån riskfaktorer, anamnes och undersökningsfynd hos den enskilde patienten värdera sannolikheter för sjukdom

Stadium II mål: utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd

Fråga A7 (2p)

Vad har Linda för typ av anemi och vad kan det finnas för förklaring till denna anemi samt hur skulle hennes blodutstryk ser ut? Motivera!

Svarsförslag: Normocytär anemi. Linda har normalt MCV med sitt låga serumjärn och lågt folat vilket ger en anisocytos med små och stora röda blodkroppar som tillsammans ger normalt MCV.

K5 mål: förklara betydelsen av att utifrån riskfaktorer, anamnes och undersökningsfynd hos den enskilde patienten värdera sannolikheter för sjukdom

Stadium II mål: utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd

Du misstänker att Linda dessutom har utvecklat celiaki.

Fråga A8 (3p)

Hur sannolikt är det att Linda utvecklat celiaki dvs ange det positiva prediktiva värdet (uttryckt i procent och med minst en decimal angiven) av förhöjd titer mot vävnadstransglutaminas (t-TG) om följande förhållanden gäller även i Lindas fall:

I en population på 11.000 som sökt med samma symtom som Linda fann man 1000 personer med celiaki. Sensitiviteten för högt t-TG var 81,0% och specificiteten för högt t-TG var 99,1%. Visa hur du räknar ut värdet.

Svarsförslag: Det positiva prediktiva värdet är 90,0%.

K5 mål: välja lämpliga statistiska metoder och genomföra statistiska beräkningar

Stadium II mål: T5, basal statistisk analys

Fråga A9 (2p)

Ange på vilka två olika sätt man kan bekräfta diagnosen celiaki hos Linda?

Svarsförslag: a) Gastroduodenoskopi med biopsi från duodenum, b) utvärdera symtomatiska effekten av glutenfri kost.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Stadium II mål: föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

Fråga A10 (5p)

Ange i nedanstående tabell för vardera av alternativen för- och nackdelar generellt vid utredning av celiaki samt gör en väl motiverad bedömning (inklusive diskussion också om eventuella framtida konsekvenser) av hur din rekommendation till fortsatt handläggning blir i Lindas fall.

- Fördelar med duodenalbiopsi:
- Fördelar med direkt glutenfri kost:
- Nackdelar med duodenalbiopsi:
- Nackdelar med direkt glutenfri kost:

Fördelar med duodenalbiopsi:

Svarsförslag: Mycket säker diagnostik då adekvat biopsibedömning har både mycket hög sensitivitet och specificitet för celiaki dvs säkert att både sätta diagnos och någorlunda rimligt kunna utesluta diagnosen celiaki

Fördelar med direkt glutenfri kost:

Svarsförslag: Då det ofta är en viss väntetid till skopi minskar det tiden för patienten att få påbörja behandling och dessutom kommer i de flesta fall kostomläggningen att resultera i en snabb symtomatisk bättring om det är celiaki patienten lider av.

Nackdelar med duodenalbiopsi:

Svarsförslag: Obehagligt för patienten, risk för blödning/skada vid biopsitagning, kostsamt ingrepp både för samhället och ibland individen.

Nackdelar med direkt glutenfri kost:

Svarsförslag: Kan vara svårvärderat om patienten inte rimligt snabbt svarar på behandlingen. Det kan då antingen röra sig om annan sjukdom eller att det för den enskilde tar tid innan symtomatisk förbättring uppstår. Det kan även vara så att patienten inte har celiaki men ändå blir symtomatiskt bättre av andra skäl förbundna med tillfälligt högt transglutaminasvärde och därmed får en felaktig diagnos som innebär livslångt socialt handikapp.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Fråga A11 (4p)

Ge Linda en sannolik förklaring till **a)** hur/varför kroppen bildar transglutaminasantikroppar samt **b)** förklara för henne vilka de mekanistiska skillnaderna är mellan veteallergi och celiaki.

Svarsförslag En sannolik förklaring till att man bildar antikroppar mot vävnadstransglutaminas är "cross-linking" mellan transglutaminas och peptidfragment som därmed uppfattas som främmande och kan ge upphov till antikroppsbildning emot transglutaminasdelen.

Veteallergi är en IgE-medierad reaktion som kan riktas mot många olika proteiner som finns i vete och som speciellt hos barn kan ge svåra akuta besvär med astma/urtikaria/angioödem/buksmärta medan vuxna oftast inte reagerar så starkt.

Celiaki orsakas av att peptidfragment från vete/råg/korn, som inte brutits ned av magsaft/bukspott/tarmsaft, tas upp genom slemhinnan och fr.a. aminosyran glutamin deamideras av enzymet vävnadstransglutaminas. Dessa deamiderade peptidfragment tas upp av antigenpresenterade celler som via HLA DQ2/8 presenterar dem för, hos celiakipatienter, känsliga T-celler och en inflammationskaskad dras igång. Denna innefattar bl.a. INF-gamma, IL-15 och aktivering av cytotoxiska T-celler med destruktions av epitelceller.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symptom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Stadium II mål: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå som orsakar störd struktur och funktion

Boris Jeltsin är 21 år gammal och har aldrig behövt söka vård i sitt liv. Han gillar att cykla och förbereder sig för närvarande för Vätternrundan. Sedan 6 månader har han dock till och från upplevt magsmärtor som sitter i nedre, högre delen av buken. Smärtorna kommer oftast en timme efter måltid. Han har också noterat att avföringen har blivit lösare och den senaste veckan har han även sett spår av blod i toastolen.

Idag fick han plötsligt reellt ont i magen, så pass att han nästan blev svimfärdig. Hans föräldrar blev oroliga och ringde ambulansen. På akuten blev han undersökt av akutläkare som kunde palpera en resistens i höger nedre kvadranten av buken. Man beställde en akut DT buk för att utesluta ileus och efter en timme kom svaret: väggförtjockning i terminala ileum – misstänkt Crohn's sjukdom. Boris lades in på magtarmkliniken för observation och behandling.

Fråga A1 (2p)

Beskriv 4 karakteristiska egenskaper/kännetecken för Crohn's sjukdom.

Typiska karakteristika för Crohn's är att det kan drabba tarmen från mun till anus, har en transmural inflammation, skipped lesions, stenoser, perforation, fistlar.

Fråga A2 (1p)

Vilken undersökning/åtgärd krävs för att säkerställa diagnosen?

Svar:

För att säkerställa diagnosen krävs en ileokoloskopi med biopsier från terminala ileum. På avdelningen kommer man att ta blod- och fecesprover för att följa sjukdomens förlopp.

Fråga A3a (2p)

Nämna 4 viktiga blodprover som används för att monitorera Crohn's sjukdom

Fråga A3b (2p)

Vilket fecesprov använts för att upptäcka inflammationen i tarmen. Hur bildas ämnet?

Svar:

För att monitorera sjukdomen på avdelning tas dagligen bl.a. blodstatus med Hb, leukocyter och trombocyter, elektrolyter, albumin och CRP (se nedan). Som fecesprov tas kalprotektin som speglar inflammationen i tarmen. Hos Boris ligger det på 2100 (kraftigt förhöjt). Kalprotektin är en nedbrytningsprodukt av neutrofiler.

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	109 g/L	134-170
B-MCV	92 fL	82-98
B-LPK	11.2x10 ⁹ /L	3.5-8.8
B-TPK	607x10 ⁹ /L	140-350
P-Albumin	28 g/L	36-45
P-CRP	121 mg/L	<5
P-ALAT	1.1 µkat/L	<1.2
P-Kreatinin	98 µmol/L	60-105
F-Kalprotektin	2100 µg/g	<50

Fråga A4 (1p)

Sammanfatta kort avvikelserna i provsvaren genom att använda adekvat medicinsk terminologi!

Labmässigt noteras en kraftig akutfasreaktion (högt CRP och sänkt albumin) samt normocytär anemi, leuko- och trombocytos.

Fråga A5a (1p)

Vilket cytokin styr huvudsakligen bildningen av CRP samt stimulerar frisättning av trombocyter till cirkulationen?

Svar:

Fråga A5b (1p)

Vilken celltyp står för den huvudsakliga produktionen av CRP? Svar:

Fråga A5c (1p)

Från vilken cell i benmärgen härrör trombocyter? Svar:

Svarsförslag: *Interleukin-6 styr CRP-produktion och frisättning av trombocyter. CRP produceras huvudsakligen av leverns hepatocyter. Megakaryocyten utgör förstadium för trombocyterna.*

Kursmål K5: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

-förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Orsaken till Crohn's sjukdom är oklar men flertalet faktorer kan tillsammans bidra till utvecklandet av kronisk inflammation i tarmen.

Fråga A6 (2p)

Näm 4 faktorer som kan bidra till uppkomst av Crohn's sjukdom.

Svarsförslag: *Bakterieflora, genetik, immunförsvar, samt yttre miljöfaktorer så som kost och rökning är exempel på faktorer som kan bidra till uppkomst av Crohn's sjukdom.*

Kursmål K5: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Fråga A7a (1p)

Ge ett ex på vad Tregs tros spela för viktig roll vid utvecklandet av ett fungerande immunsvär.

Svar:

Fråga A7b (1p)

Ge ett ex på vad man vet om Tregs vid IBD? Svar:

Fråga A7c (1p)

Nämn två skyddsmekanismer som finns i tarmens epitelcellslager som kan vara förändrade vid Crohn's sjukdom?

Svar:

Svarsförslag: Tregs tros vara bakom det fenomen som innebär att immunsystemet utvecklas till att inte reagera (med inflammation) mot antigen som tagits upp via mukosan

IBD-patienter har lägre nivåer av Tregs i cirkulation och en ansamling av Tregs i tarmslemhinnan. Något generellt fel på Treg från IBD-patienter har inte kunnat påvisas men klart är att de inte förmår hindra inflammationen.

Två skyddsmekanismer i tarmens epitelcellslager som kan vara förändrade vid Crohn's sjukdom är mukuslagret på epitelcellsytan och antimikrobiella peptider som utsöndras från Panethcellerna.

Kursmål K5: -förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem
-förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Den tarminflammation som Boris drabbats av kräver behandling med immunmodulerande läkemedel, i detta fall bl.a. kortison och infliximab.

Fråga A8a (2p)

Beskriv på cellulär nivå hur kortisons verkningsmekanism ser ut! Svar:

Fråga A8b (2p)

Infliximab är ett så kallat "biologiskt läkemedel". Vilket cytokin hämmas av infliximab och vad kan du utifrån slutändelsen ("-imab") säga om läkemedlets sammansättning?

Svar:

Svarsförslag: Kortison är fettlösligt och passerar därför cellvägg utan receptor. Finner intracellulär receptor i cytoplasman och transporteras över kärnmembranet. Binder till DNA och påverkar transkription av pro- och antiinflammatoriska gener.

Infliximab hämmar TNF. Infliximab är chimerisk antikropp (ca 25% icke-human).

Kursmål K5: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Innan den immunmodulerande behandlingen sätts in tar den behandlande läkaren en fördjupad anamnes.

Fråga A9a (1,5p)

Varför behövs den fördjupade anamnesen och vilka frågor vill du ställa? Svar:

Fråga A9b (1p)

Det cytokin som infliximab hämmar är viktigt i försvaret mot infektioner; Hämmningen ffa ökar risken påtagligt (15-20ggr) för en infektion. Vilken infektionssjukdom är det och vilken bakterie orsakar den sjukdomen?

Svar:

Svarsförslag: Den fördjupade anamnesen syftar till att ta reda på om Boris har några riskfaktorer för att utveckla biverkningar till behandlingen. Regelmässigt frågar man efter alkoholvanor, tidigare vaccinationer (ffa BCG), rökning, tidigare utlandsvistelse alternativt om han är född i ett annat land eller har något riskbeteende (droger etc). Risken ökar påtagligt för tuberkulos (tbc), *M. tuberculosis*.

Kursmål K5: dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning.

-utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem.

Boris berättar att han är född i Ryssland men att familjen flyttade hit då han var 5 år. Han dricker sparsamt med alkohol, röker inte och nyttjar inga droger. Han vet inte om han är vaccinerad mot tuberkulos men han har ett ärr på lateralsidan av vänster axel. Vid TNF-alfa hämmande behandling ökar risken för att utveckla tbc om man tidigare är smittad. Därför är det av vikt att veta om patienten är född i eller har vistats mycket i ett land med hög förekomst av tbc.

Fråga A10a (1p)

Nämn ett test som används inom vården för att kontrollera om en person har blivit smittad av tbc.

Fråga A10b (2p)

Beskriv vad testet detekterar, och dess för- och nackdelar. Svar:

Fråga A10c (0,5p)

Vad kallas det tillstånd då testet utfaller positivt i avsaknad av symtom eller fynd som tyder på tuberkulos?

Svar:

Fråga A10d (0,5p)

Är en sådan person (se A10c) smittsam? Svar:

IGRA-test (Quantiferon eller TB-spot) alternativt tuberkulintest (PPD) används inom vården för att kontrollera om en person har blivit smittad av tbc.

IGRA test är ett blodprov. Det detekterar Interferon gammafrisättning från patientens lymfocyter då de exponeras för tuberkulösa antigen (ESAT-6 och CFP-10). Antigenen är specifika för M. tuberculosiskomplexets bakterier med några få undantag, dvs det är ett mer specifikt test än PPD. Dessutom innehåller testet en positiv och negativ kontroll.

PPD-test: Tuberkulösa antigen injiceras intradermalt. Sedan avläses diametern på svullnaden i horisontalplanet. >10 mm bedöms som positivt. Inflammationen är ett resultat av interferongammafrisättning från patientens lymfocyter. Om patienten inte kan producera interferon gamma pga tex immunedsättning blir testet negativt. Detta innebär att testet kan ge ett falskt negativt svar.

Latent tbc är då testet utfaller positivt i avsaknad av symtom eller fynd som tyder på tuberkulos. En person med latent tbc är inte smittsam.

Kursmål K5: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Britta söker dig igen 6 månader efter att hon fött sin dotter då hon har fått mer besvär från tarmen. Tarmtömningar har blivit tätare, upp till 3-4 per dag, och konsistensen är mer lös. Hon har också trängningar och behöver veta var det finns toaletten i närheten.

Du funderar på olika diagnoser, och tänker på IBS (Irritable Bowel Syndrome) i första hand.

Fråga C 11 (2p)

Hur definieras IBS enligt ROME 4 kriterierna?

Svarsförslag: Irriterad tarm (IBS), återkommande episoder med buksmärta minst en dag per vecka under de senaste 3 månaderna, associerad med minst 2 av följande:

- kopplad till tarmtömning
- Förändrad tarmtömningsfrekvens
- Förändrad avföringskonsistens eller form

4- Symptomen har funnits i minst 6 månader

Britta berättar att hon äter en kost som innehåller mycket mjölkprodukter och baljväxter.

Fråga C12 (2p)

Hon undrar om hennes diarrésymptom kan bero på hennes kost. Förklara på två sätt hur dessa livsmedel skulle kunna inducera diarrésymptom hos Britta.

Svarsförslag: Dessa produkter/livsmedel kan ge diarrésymptom hos patienter med IBS. Alla kolhydrater (t ex laktos i mjölkprodukter) kan binda vatten (genom osmos) och ökar mängden substans i tarmen och innehållet blir mera vattnigt. Baljväxter innehåller mycket sammansatta kolhydrater. De kolhydrater som inte digeras i tunntarmen och absorberas kommer fermenteras i tjocktarmen (kan vara gasbildande). Både lösliga och olösliga fiber kommer öka motoriken i tarmen.

En vanlig koststrategi vid IBS är så kallad lowFODMAP-kost. Det innebär att man undviker vissa kolhydrater och fibrer och därmed inte äter baljväxter, vissa frukter och grönsaker och vete. Många patienter upplever mindre symptom vilket är positivt men om patienten går länge på en sådan här kost kan det finnas vissa negativa hälsoeffekter.

Fråga C13 (2p)

Redogör för två utmaningar med en sådan här kost (se ovan) när det gäller att uppfylla de generella näringsrekommendationerna för vuxna (Nordiska Näringsrekommendationer, NNR, 2012)

Svarsförslag: En utmaning med koster där många livsmedel utesluts är att det riskerar att bli en ensidig kost som ökar risken för brister av vitaminer och mineraler. En annan utmaning är att man utesluter livsmedel som NNR rekommenderar att vi ska äta mer av eftersom de har hälsofrämjande effekter (frukt, grönsaker och baljväxter). Patienten kan behöva hjälp med att hitta bra alternativ till de livsmedel som utesluts så att kosten blir fullvärdig.

Vid fördjupad anamnes kom fram att Britta tar en tablett Folat dagligen sedan hennes graviditet för 1 år sedan.

Fråga C14 (2p)

Vad är Folat (folsyra)? Ange en av de primära funktionerna för folat i kroppen och ett primärt symptom på folatbrist.

Svarsförslag: Folat är ett av B-vitaminerna. Folat/folsyra behövs vid produktionen av röda blodkroppar. Brist på folat/folsyra kan därför ge anemi.

Vid återbesöket berättar Britta att vissa avföringar är även vattniga men icke-blodiga. Kan hon ha en inflammation i tjocktarmen? Du vill gärna utreda vidare och kommer att ta ett fecesprov.

Fråga C15 (2p)

Vilket fecesprov använts för att upptäcka inflammation i tarmen. Hur bildas ämnet?

Svarsförslag: Kalprotektin. Nedbrytningsprodukt av neutrofiler.

Fråga C16 (2p)

Om du skulle misstänka en mikroskopisk kolit i hennes fall hur vill du gå vidare med utredningen?

Svarsförslag: Remiss: koloskopi med biopsier/PAD

Om man gör en koloskopi vid misstanke om mikroskopisk kolit ska man ta vävnadsprover från alla segment och skickar de till patologen.

Fråga C17 (2p)

Beskriv de olika segmenten av kolon/rektum med hjälp av figuren nedan. Börja från individens högra sida och skriv segmenten i rätt ordning.



Svarsförslag: caecum, asc., transv., desc., sigma, rektum.

En orsak till mag-tarmproblem och lös avföring kan vara laktosintolerans.

Fråga C18a (4p)

Vilken funktionell undersökning kan man göra för att utreda laktosintolerans? Hur går den till? Vad mäter man i blodprov vid den undersökningen? Varför?

Fråga C18b (1p)

Med vilken analys kan man avgöra om det föreligger en ärftlig laktosintolerans?

Svarsförslag: (a) Laktosintolerans. Fastande patient får dricka 50 g laktoslösning (barn 2 g/kg kroppsvikt, max 50 g). Provtagning före intag av laktos och sedan flera tidpunkter upp till max 90 min, B-glukos mäts och om ökning är mer än 1,4 mmol/L har patienten normal laktasaktivitet. Laktas bryter ned disackariden laktos till glukos och galaktos.

(b) Undersöka om patienten är homozygot CC för laktasgenen LCT-13910 C/T med DNA-analys.

Fråga C19 (2p)

Vilka farmakologiska behandlingsprinciper (oftast receptfri) finns för symtomatisk behandling av diarré, dvs utan att man behandlar grundsjukdomen, och beskriv kort deras verkningsmekanism?

Svarsförslag:

Loperamid: opioidreceptoragonist som hämmar motoriken i magtarmkanalen, Bulkmedel, i vilka kostfibrer binder vatten i tarminnehållet.

Peter, 25 år, tidigare frisk, uppsöker dig på vårdcentralen då han har bevittnat att avföringen har blivit lösare och slemmig sedan 4 veckor. Sedan 8 dagar har det även kommit blod vid varje toabesök. I dag blev han orolig då det kom riklig med färskt blod. Han känner även en lätt ömhet i vänstersidan av buken framförallt efter matintag. Annars är han opåverkad.

Fråga A1 (6p)

Vad gör du som distriktsläkare? Dela in dina steg i:

Kompletterade anamnesuppgifter (2p)

Kroppslig undersökning (2p)

Vilka labprover vill du ta? (2P)

Svarsförslag:

Anamnes: Hereditet, rökning, misstänkt GI infektion, utlandsvistelse, feber
Undersökning: buk, PR, rektoskopi, vitalparameter (blodtryck, puls, temp)
Lab: blodstatus, elektrolyter, CRP, albumin, f-calprotectin, avförings odling

Peter har inte varit utomlands, ingen i omgivningen har varit sjuk. Ingen hereditet för tarmsjukdom. Hans flickvän har fått honom sluta röka för 3 månader sedan. Han har normalt blodtryck, puls och inte heller feber. Buken är lätt palp öm när du undersöker vänster nedre kvadrant men är i övrigt mjuk. Övrig kroppsundersökning är normal. Du gör en rektoskopi som visar blodtillblandad avföringen men du har svårt att bedöma slemhinnan p.g.a. rikligt med avföring. Du tar akuta blodprover och meddelar att du kommer att ringa upp Peter när du har fått svar.

Blodprover:

Prov	Värde	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	125	134-170	g/L
MCV	80	82-98	fL
B-Trombocyter	400	140-350	$\times 10^9$ /L
B-Leukocyter	11.0	3.5-8.8	$\times 10^9$ /L
P-CRP	20	<10	mg/L
P-Albumin	30	36-48	g/L
F-Calprotektin	1170	<15	$\mu\text{g/g}$ faeces
F-odling/parasiter/virus	neg		
Järn	5.7	9-14	$\mu\text{mol/L}$
Transferrin	2.63	1.9-3.3	g/L
Transferrinmättningsgrad	0.06	0.15-0.60	
Ferritin	30	34-275	$\mu\text{g/L}$

Fråga A2a (3p)

Hur tolkar du labproverna?

Fråga A2b (1p)

Vilka differentialdiagnoser överväger du som kan vara orsak till Peters sjukdom?

Fråga A2c (1p)

Vad vill du göra som nästa steg?

Svarsförslag: järnbristsanemi (1p), anemi (0.5)
Inflammation: trombozytos (0.5), högt CRP (0.5) högt calprotectin (0.5),
hypoalbuminemi (0.5)

Svarsförslag: UC (0.5p) Crohn`s (0.5) IBD (0.5) Cancer (0.5)

Svarsförslag: Vidare utredning med colo/sigmoidoskopi (1p)

Terminsmål: T4, C11

Stadiemål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer
analysera och förklara diagnostiska metoder.

Fråga A3 (1.5 p)

Nämna 3 makroskopiska fynd som kännetecknar ulcerös kolit?

Svarsförslag: blödning (0.5) fibrinbelagda sår (0.5), svullnad (0.5), utsuddad kärleteckning/rodnad (0.5)

Peter behandlas med mesalazin (5-ASA) och Prednisolon 40mg som ska trappas ner inom 8 veckor.

Fråga A4a (2p)

Hur är verkningsmekanismen av kortikosteroider (Prednisolon) och hur påverkar det immunsystemet?

Fråga A4b (3p)

Nämna tre typiska biverkningar av kortikosteroider och mekanismerna bakom deras uppkomst!

Svarsförslag: Antiinflammatorisk verkan såsom inhibering av frisättning av inflammationsmediatorer (1) och inhibering av cytokinmedierade immunförsvar (1).

Svarsförslag:

Infektioner – immunhämmande effekter Månansikte – redistribution av fett

Hyperglykemi – minskat cellupptag av glukos, ökad glukoneogenes

Osteoporos – minskat Ca-upptag, ökad Ca-utsöndring, hämning av osteoblaster, stimulans av osteoklaster

Cushings syndrom – fettomfördelning (månansikte, ökat buk fett, tunna extremiteter), hudförtunning, lätt att få blåmärken, hyperglykemi m.fl. (2 p om minst två rätt av dessa)

PAD svar har anlänt efter en månad och patologen bekräftar diagnosen ulcerös kolit.

Fråga A5 (2p)

Beskriv de histologiska förändringar i tjocktarmsbiopsierna som man kan förvänta sig vid ulcerös kolit.

Svarsförslag: intestinal inflammation (1), basal plasmocytos, kryptiter (0.5) och kryptabscess (0.5)

Du träffar Peter igen på mottagningen 8 veckor senare. Han mår bättre, har formad avföring utan slem eller blodtillblandning. Han har inte fått några biverkningar av läkemedlen. Peter är en nyfiken man och har läst mycket på nätet om ulcerös kolit. Han har många frågor och vill framförallt veta hur vanlig ulcerös kolit är i befolkning.

Fråga A6 (2p)

Vilka två termer/begrepp använts vanligtvis för att beskriva förekomst av en sjukdom i befolkning och hur definieras de?

Svarsförslag:

Incidens: antalet fall av en viss sjukdom som uppträder i en befolkning under en viss tid; anges t ex som antalet diagnoser per 1 00000 invånare per år (1p)

Prevalens: antalet individer i en population som har en given sjukdom eller ett givet tillstånd vid en viss tidpunkt (punktprevalens) eller under en viss period (periodprevalens) (1p).

Fråga A7 (2p)

Nämn de viktigaste och övergripande patomekanismerna (patogenes) och teorierna för uppkomsten av ulcerös kolit?

Svarsförslag: Genetiska avvikelser (0.5p), rubbat immunförsvar (förvärvat och medfödd) (0.5p), "enviromental triggers" t.ex. bakterier - host interaktion (0.5p), barriär dysfunktion (0.5p)

En viktig komponent för att undvika patogena reaktioner på tarmbakterier är sekretionen av IgA till lumen.

Fråga A8a (2p)

Beskriv vad som krävs för att en B-cell i lamina propria skall börja producera antikroppar av IgA-typ mot en tarmbakterie. Inkludera i ditt svar övriga viktiga celler i denna process.

Svarsförslag: Upptag av bakterie (via M-cell/via dendritcell som sträcker upp tentakel mellan endotel/bakterie som tar sig in själv mellan endotel).
Processning av bakterie av DC, presentation för T-cell i Peyerska placks. Upptag av samma bakterie av B-cell via membranbunden ak. Processning och presentation för T-cell som tidigare blivit aktiverad av DC. Miljön i tarmen (TGF, vitamin A) driver B-celler att switcha till IgA. IgA formar dimerer som sekretorisk komponent transporteras igenom epitelet och frisätts i lumen.

Fråga A8b (2p)

Beskriv på vilket sätt förekomst av IgA i lumen bidrar till att undvika patogena immunreaktioner i tarmen.

Svarsförslag: IgA binder upp bakterier och förhindrar att de penetrerar epitelet (liknande funktion som mukus och defensiner men mer specifikt). Då IgA är i överflöd skall heller inget IgG (om det nu råkar bli det) kunna binda in till bakterier och därmed aktivera en proinflammatorisk reaktion (komplement, rekrytering av neutrofiler etc). Vid IBD har man t.ex. observerat ett ökat IgG svar mot t.ex. flagellin.

Peter tycker att livet har blivit jobbigare sedan han har fått diagnosen. Han skulle helst vilja börja röka igen för detta gav honom viss lugn.

Fråga A9 (1.5p)

Vad vet du om rökning och IBD? Beskriv hur rökning kan påverka patienters tarmsymtom vid ulcerös kolit och Crohn`s sjukdom? Hur skulle du rekommendera Peter?

Svarsförslag:

Rökning är negativ för Crohn`s men minskar symtom hos UC – således motsatta effekter (1p) Avråda från att röka i alla fall (0.5p)

Planen är att du ska träffa Peter igen efter 6 månader på mottagningen för en rutinkontroll. Han står på mesalazin 2 g dagligen. Inför återbesöket ska han fylla i en dagbok och registrera sina tarmvanor, lämna blodprover och calprotectin.

Fråga A10 (2p)

Vad är calprotectin? Hur bildas ämnet och varför använts detta vid återbesöket?

Svarsförslag:

Nedbrytningsprodukt av neutrofiler (1p) som speglar inflammation i tarmen. Används för att monitorera inflammationen (1p).

Ulf Bengtsson, en 53 årig egenföretagare, har ett hektiskt liv. Han leder ett företag med 20 anställda och har fått flera uppdrag i år. Egentligen är han glad att allt går bra men sedan några veckor har han märkt av en sugande känsla i epigastriet som har blivit värre sedan 6 dagar. Först tänkte han att det går över men nu kan han inte ignorera det längre. Att äta något gör inte saken bättre och att dricka kaffe har han slutat med sedan en vecka utan att bli bättre. Han har aldrig sökt läkare tidigare, har varit frisk hela sitt liv men nu känns det att han inte klarar sig längre. Han beslutar att söka upp dig på vårdcentralen.

Fråga 1

Hur vill du på vårdcentralen gå vidare för att utreda Ulfs besvär? Dela upp ditt svar utifrån:

- Kompletterade anamnestiska uppgifter? (2p)
- Kroppsundersökning? (1,5p)
- Ange de viktigaste (max 6 olika) labprover du vill ta? (2p)

Svarsförslag:

Anamnes: familjeanamnes, NSAID, alkohol, viktförändring Undersökning: bukpalpation, vitalparameter (blodtryck, puls) Lab: blodstatus, elektrolyter, CRP, leverstatus, p–amylas, HP test

Det framkom att Ulf röker sedan 20 år, minst 20 cigaretter per dag, annars har han inte någon anamnes för gastrointestinala sjukdomar eller tumörer. Hans buk är mjuk och öm. Puls/blodtryck normala.

Han har tappat 5 kg i vikt sedan början av symtomen.

Han har hört att hans äldre bror som bor i Namibia och han inte har haft kontakt med länge har för cirka ett år sedan utreds för buksmärtor. Tyvärr vet han dock inte vad det blev för utfall.

Fråga 2

Vilka misstankar om Ulfs sjukdom får du nu att du vet att hans bror har haft ont i buken? Förklara! (2 p)

Svarsförslag:

Hp (miljö) eller tumör (hereditet)

Du misstänker magsår och vill testa för *Helicobacter pylori*.

Fråga 3

Vilka Hp tester finns och kan användas (näm 3 olika metoder)? Beskriv för- och nackdelar som de olika testerna har och motivera? (3p)

Serologi: Snabb, tveksam tillförlitlighet eftersom antikropps nivå kan vara lätt förhöjt trots eradikering, men kan användas som screening i befolkning med låg förekomst av Hp

Feces antigen: Non-invasivt test som används allt mer, visar pågående Hp infektion om positiv

UBT utandningstest: Non-invasivt, tillförlitligt och patientvänligt test, visar pågående Hp infektion om positiv

Man utför ett ureautandningstest (UBT) som är positivt.

Fråga 4

Förklarar hur UBT utandningstest går till och på vilket sätt man detekterar *Helicobacter pylori*? (2p)

Vad är viktigt att beakta inför ett UBT utandningstest? (1p)

Svarsförslag:

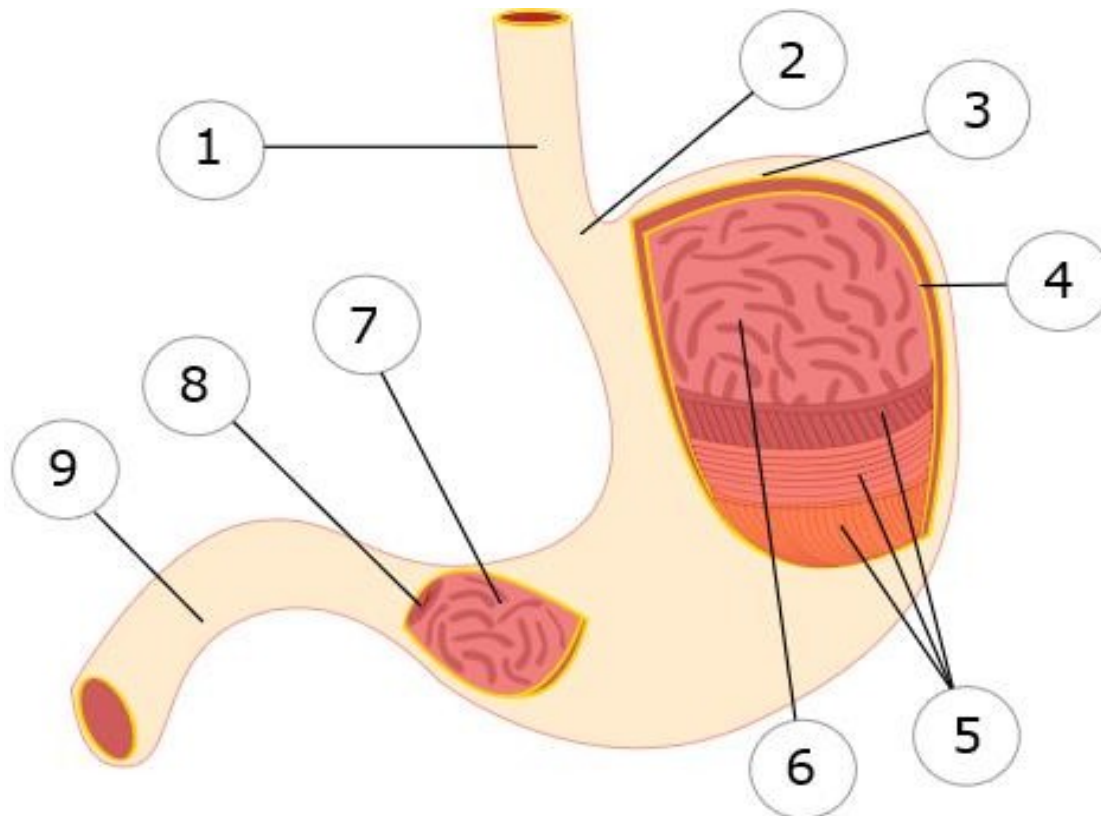
Helicobacter-bakterien innehåller det ureaspjälkande enzymet ureas som spjälkar tillfört urea till ammoniak och koldioxid. Urea märkt med icke radioaktiva isotopen C13 sväljs i form av en tablett och den märkta koldioxiden som bildas kan analyseras i utandningsluften.

UBT bör inte utföras om patienten står på behandling med protonpumphämmare för att Hp går in i vilofas och bilda inte ureas. Behandling bör vara utsatt 2 veckor innan, annars risk för falskt negativa resultat!

På grund av ett positivt Hp test och fortsatt ont i magen remitterar du Ulf till en gastroskopi. Han får en undersökning en vecka senare. En gastroenterolog gör en noggrann inspektion av magsäcken och tolvfingertarmen med ett gastroskop.

Fråga 5

Namnge de anatomiska delar av övre GI kanalen enligt schemat nedan. (2p)



- Svartsförslag saknas men detta ska du kunna ändå

Gastroenterologen hittar ett ulkus i ventrikeln som är ungefär 1.5 cm stort, blöder inte och ser benigt ut. Dessutom ser man en esofagit grad 2. Läkaren förskriver en antibiotika kur för att eradikera Hp. Samtidigt får Ulf Omeprazol 20 mg x1 i 6 veckor för att läka ut hans esofagit.

Fråga 6

Förklara i detalj hur infektion med helicobacter pylori har orsakat Ulfs ventrikelsår. (3 p)

Hp har ett flertal virulensfaktorer som möjliggör för bakterien att överleva i en extremt sur miljö, ta sig igenom slemskiktet, fästa vid ventrikepitelet samt skapa inflammation Vid ventrikelsår har man en corpus dominerande gastrit som leder till en övervikt av aggressiva faktorer såsom syra och pepsin.

Fråga 7

Gastroenterologen har också fått en utförlig anamnes. Det framkommer att Ulf har tagit hög dos Ipren för värk under en vecka innan han kom till undersökning.

Fråga

Beskriv den viktigaste mekanismen som förklarar hur NSAID kan leda till ulkus. (2p)

Svarsförslag:

COX-hämning med minskad syntes av Prostaglandin E2”.

Minskad saltsyrasekretion genom hämning av parietalcellerna, ökad slem- och bikarbonatproduktion, ökning av fosfolipider, ökning av blodcirkulation i slemhinnan, ökad cellproliferation och migration

Ulf behandlas med omeprazol 20 mg x 1 i 6 veckor mot esofagit.

Fråga 8

Omeprazol är en så kallad protonpumpshämmare. Beskriv verkningsmekanismen för protonpumpshämmare? (2p)

Svar

Protonpumpshämmare verkar i parietalcellens sekretoriska kanaler, där de hämmar enzymet H^+K^+ -ATPas – syrapumpen, och därmed hämmar bildningen av magsyra.

När Ulf slutar med omeprazol får han stora besvär med en brännande känsla bakom bröstbenet och han får ofta upp syra i munnen. Så här besvärliga symtom har han aldrig tidigare haft med reflux. Han läser på nätet att man kan få ökade besvär efter utsättning av omeprazol eftersom denna behandling ökar mängden gastrin.

Fråga 9

- Förklara i detalj hur omeprazol leder till ökad gastrinnivå (1,5p)
- Förklara i detalj hur ökad gastrinnivå leder till ökad magsyrasekretion (2 p)

Svarsförslag:

Omeprazol hämmar protonpumpen vilket i princip får sekretionen av HCl att upphöra. Stigande pH leder till ökad insöndring av gastrin från G-cellerna huvudsakligen i antrum.

För full poäng krävs en detaljerad redogörelse för hur gastrin både direkt och indirekt leder till aktivering av parietalcellerna.

Som du vet drabbas många människor i befolkning av Hp infektionen och magsår kan vara en potentiell farlig sjukdom. Du sitter med i Socialstyrelsens kommitté som ska diskutera om ett screening program för Hp ska införas i Sverige.

Fråga 10

Ni övervägar att införa screening av den svenska befolkningen beträffande förekomst av helicobacter pylori. Utgå från de kriterier en sjukdom ska helst uppfylla för att det ska vara etiskt korrekt att utföra screening. Nämn 6 kriterier! (3p)

Svarsförslag:

Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Det ska finnas en lämplig testmetod

Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig

Information om deltagande i screeningprogrammet ska ha värderats

Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts

Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats

Det ska finnas en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter

Fråga 11

Vilka potentiella för- och nackdelar finns det med att ge antibiotikabehandling till alla människor i Sverige som testas positivt för *Helicobacter pylori*infektion? (3p)

Svarsförslag:

Fördel: förebygga magsår/atrofisk gastrit/cancer, minska smittrisen

Nackdel: Resistensutveckling för Hp och andra bakterier, biverkningar,
majoritet behandlas i onödan

Emma, 29 år, tidigare helt frisk, söker på vårdcentralen pga. ändrade avföringsvanor sedan 8 månader. Hon har växlande avföringskonsistens med cirka fem tömningar per dag. Du är distriktsläkare och visar Emma en bild med "Bristol Stool Form Chart". Hon visar att konsistensen växlar mellan typ 5, 6 och 7. Det går bara några minuter efter att hon börjat äta och så känner hon redan trängningar till avföring. Ungefär varannan tömning är av vattnig konsistens. Symptomen har blivit gradvis allt värre. När hon inte är hemma så måste hon ha kontroll över var toaletterna finns, annars känner hon sig mycket orolig. Emma har fått ångestkänslor och vågar nästan inte lämna huset. Hon pluggar på distans till undersköterska, och har varit tvungen att ändra sin praktikplacering på grund av sina symptom.

Fråga C1 (2p)

Vilka anamnesuppgifter är relevanta att komplettera med (näm 8 svar för att erhålla max poäng)?

- Svar saknas

Emma har provat att använda läkemedlet loperamid men oväntat nog hade hon diarré trots tableterna.

Fråga C2 (2p)

Vilka farmakologiska behandlingsprinciper finns för symtomatisk behandling av diarré, dvs utan att man behandlar grundsjukdomen?

- Svar saknas

Fråga C3a (0,5p)

Beskriv Emmas avföringskonsistens!

Fråga C3b (1,5p)

Hur förklarar du för Emma varför hon inte hinner äta upp sin mat innan hon får trängningar till avföring?

- Svar saknas

Emma fick sina symptom för 8 månader sedan när hon jobbade extra på ett café. Flera i personalgruppen blev magsjuka, varför hon initialt trodde att hon också fått en infektion. Hon har inte gått ner i vikt och har inte sett något blod i avföringen. Hon har lite ont i magen ibland men det går över efter toalettbesöket. Hon behöver i regel ej tömma tarmen på natten. Hon röker sedan 12 års ålder och även hennes mor är rökare. Hon äter normalkost och använder inga mediciner eller hälsokostpreparat. Hon har inga flushsymptom. Hon har ingen ärftlighet för magtarmsjukdomar. Emma har växlande avföringskonsistens mellan mjukt format, grötigt eller vattnigt. Aldrig hårt eller fast konsistens.

Fråga C4 (2p)

Vilken ytterligare utredning avseende status och lab vill du göra på vårdcentralen?
Motivera.

Status och de laboratorieprover som du beställde visar följande:

STATUS AT: Gott och opåverkad. BMI 19; Mun och svalg: utan anmärkning; Ytliga lymfkörtlar: utan anmärkning; Thyreoidea: utan anmärkning; Hjärta och lungor: normalfynd vid auskultation; Buk: Mjuk. Palpationsöm i vä fossa men ingen patologisk resistens. Lever och mjälte kan ej palperas. Ingen dunkömhet över njurlogerna; Rektalpalpation och rektoskopi: Slät slemhinna med normalt utseende.

Prov	Värde	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	134	134-170	g/L
B-Trombocyter	310	140-350	$\times 10^9$ /L
B-Leukocyter	6.1	3.5-8.8	$\times 10^9$ /L
P-CRP	7	<10	mg/L
P-Albumin	45	36-48	g/L
F-Calprotektin	10	<15	μ g/g
Transglutaminas-ak	0	<7	U/ml
S-Tyreotropin (TSH)	1.2	0.4-4.0	mU/L
F-odling	neg		
F-Hb	neg		

Du försöker tolka fynden avseende differentialdiagnostik.

Fråga C5a (2p)

Vilka tillstånd kan du utesluta (ange 4)?

Fråga C5b (1p)

Vilka tillstånd kan du fortsatt överväga (ange 2)?

- Svar saknas

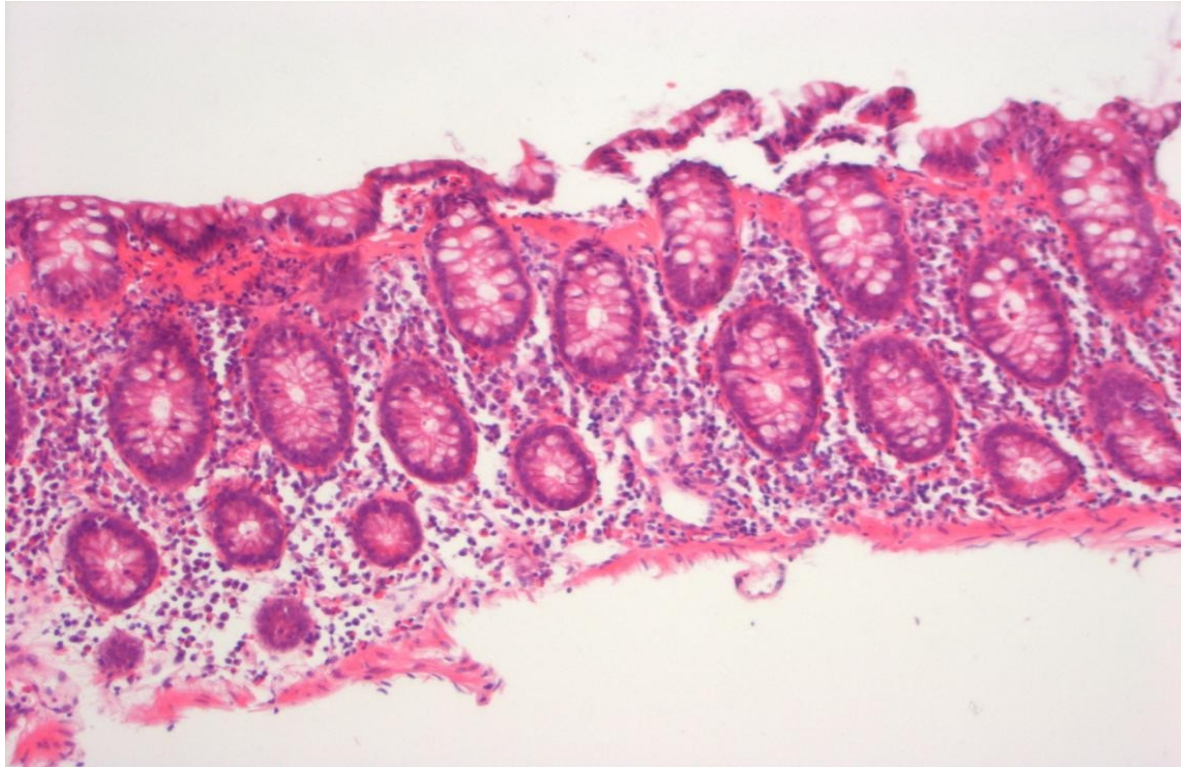
Anamnesen, faktum att det endast finns en palpationsömhet i status samt normala laboratorieprover minskar antalet differentiationsdiagnoser som nu bör övervägas.

Fråga C6 (1p)

Hur vill du gå vidare med utredningen?

Utifrån anamnes, status och lab beställer du en koloskopiundersökning.

Koloskopin visade normala fynd makroskopiskt. Nedan ser du den mikroskopiska bilden av px från kolon.



Fråga C7a (2p) Beskriv i vilken mån biopsin skiljer sig från normal kolonslemhinna!

Fråga C7b (1p) Ge en patologisk-anatomisk diagnos (PAD) för biopsin!

Den mikroskopiska bilden talar för att Emma drabbats av mikroskopisk kolit (kollagen kolit).

Mikroskopisk kolit (kollagen kolit) är en "idiopatisk sjukdom".

Fråga C8a (1p)

Förklara vad som menas med begreppet "idiopatisk sjukdom"!

Fråga C8b (1p)

Vilka andra benämningar finns det för "idiopatisk sjukdom"?

- Svar saknas

Emma får diagnosen mikroskopisk kolit och behandlingen tas över av en specialist i gastroenterologi. Hon blir insatt på glukokortikoiden budesonid i dosen 3 depotkapslar a 3 mg på morgonen.

Fråga C9a (1p)

Beskriv verkningsmekanismen för budesonid vid Emmas sjukdomstillstånd!

- Svar saknas

Fråga C9b (2p)

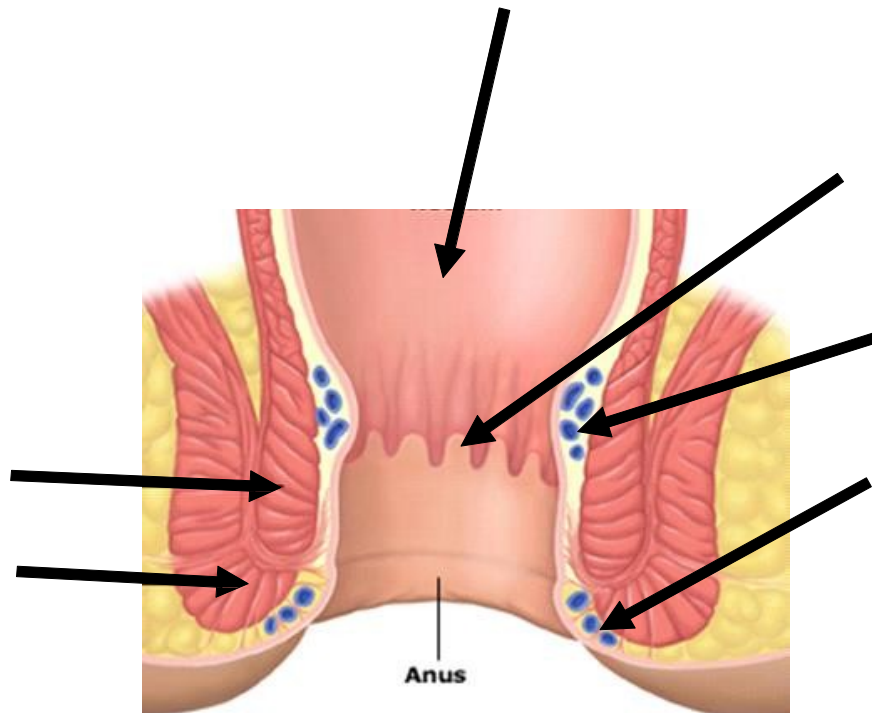
Budesonid 9 mg ger jämfört med prednisolon 40 mg en likvärdig klinisk effekt hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom, men mindre påverkan på HPA-axeln, vilket kan förklaras av en skillnad i peroral biotillgänglighet mellan substanserna. Förklara begreppet biotillgänglighet och ge två förslag på möjliga orsaker till att budesonid har lägre biotillgänglighet än prednisolon! 2p

Emma blir snabbt förbättrad i sina symptom och kan sluta med kortisonmedicineringen efter fullföljd behandling.

Hon har nu blivit 35 år och har börjat på ett nytt jobb. Den nya livsstilen leder till att hon får besvär med buksmärta och förstoppning. Du vikarierar som läkare på en vårdcentral, och Emma berättat att hon under de tre föregående månaderna vid några tillfällen behövt krysta mycket, även när avföringskonsistensen var mjuk.

Du försöker att erinra Dig anatomin i anorektalregionen.

Fråga C10: Namnge strukturerna i figuren nedan!



Figuren visar: a, interna analsfinktern; b, externa analsfinktern; c, linea dentata; d, interna hemorrojd plexus/analkuddar; e, externt hemorrojd plexus.

Fråga C11 (3p)

Beskriv hur en normal tarmtömning sker avseende viljemässiga och reflexmässiga komponenter!

- Svar saknas

Fråga C12 (2p)

Ange 2 vanliga förklaringar till varför Emma behöver krysta mycket trots normal konsistens!

- Svar saknas

Du genomför en per rektum undersökning och misstänker att Emma har en paradoxal kontraktion av puborektalis. Du skickar henne till Magtarmkliniken dit hon får komma för anorektal manometri. Tryckmätningarna i anorektum bekräftar misstanken om paradoxal puborektaliskontraktion och hon behandlas framgångsrikt med fysioterapi. Emma har fortfarande besvär med buksmärta och läkaren på Magtarmkliniken ställer diagnosen IBS.

Fråga C13 (1p)

Vilka symptom krävs för att uppfylla diagnosen IBS?

De symptom som krävs för att uppfylla diagnosen IBS är buksmärta i kombination med rubbade avföringsvanor

Fråga C14 (3p)

Vad orsakar buksmärtan vid IBS? Redogör för 3 kända patofysiologiska mekanismer för att få full poäng!

- Svar saknas

Birgitta, 50 år, tidigare helt frisk, söker på vårdcentralen pga. lösa till vattniga diarréer sedan 6 månader. För tillfället har hon i genomsnitt cirka fem tömningar per dag. När hon inte är hemma behöver hon ha koll på var toaletterna finns, annars känner hon sig mycket orolig för en gång hände en olycka. Hon har ibland ångestkänslor att gå till jobbet men hon vill inte prata med sin chef då hon tycker det är så pinsamt. Till och från får hon också molande, diffusa buksmärtor, ibland hugger det till och släpper efter 15 minuter. Smärtorna har hon ungefär varannan till var tredje dag. Hon kommer till dig som distriktsläkare då hon inte står ut längre.

Fråga C:1 (3p)

Vilka anamnesuppgifter är relevanta att komplettera med (för full poäng behövs åtminstone 6)?

Du får veta att symtomen kom långsamt, det finns inte något blod i avföringen, inga nattliga besvär. Hon har inte någon hereditet för koloncancer eller IBD, förnekar viktnedgång, är icke- rökare.

Fråga C:2 (2p)

Vilka farmakologiska behandlingsprinciper (oftast receptfria) finns för symtomatisk behandling av diarré, d.v.s. utan att man behandlar grundsjukdomen och kan du kort beskriva deras verkningsmekanismer?

Brigitta har testat fibertillskott (t.ex. ViSiblin) 2 påser dagligen och även loperamid 2mg upp till 4 tabletter utan att hon har känt av någon nämnvärd förbättring.

Du misstänker att Brigitta säkerligen har funktionella besvär, typ IBS. De är så vanliga bland befolkningen och passar till hennes symtom.

Fråga C:3 (2p)

Hur definieras IBS enligt ROME 4 kriterierna?

Brigitta uppfyller de ROME 4 kriterierna för IBS då hon har återkommande episoder med buksmärta minst en dag per vecka och förändrad tarmtömningsfrekvens och konsistens.

Du är dock trots allt osäker och vill gå vidare med utredning:

Fråga C:4 (2,5p)

Nämn ytterligare relevant utredning avseende labprover som du vill göra på vårdcentralen? Motivera.

Labprover kommer dagen efter:

Prov	Värde	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	134	134-170	g/L
B-Trombocyter	310	140-350	$\times 10^9$ /L
B-Leukocyter	6.1	3.5-8.8	$\times 10^9$ /L
P-CRP	7	<10	mg/L
P-Albumin	45	36-48	g/L
F-Calprotektin	10	<15	μ g/g
Transglutaminas-ak	0	<7	U/ml
S-Tyreotropin (TSH)	1.2	0.4-4.0	mU/L
F-odling	neg		
F-Hb	neg		

Fråga C:5 (2,5p)

Vilka tillstånd som kan ge diarré kan du med hög sannolikhet utesluta när du ser alla labsvar (ange 4 sådana tillstånd)?

- Svar saknas

Fråga C:6 (2p)

Vad är calprotectin? Hur bildas ämnet och varför kontrolleras detta vid återbesöket?

- Svar saknas

Fråga C:7 (1p)

Du misstänker att Brigitta har mikroskopisk kolit och remitterar henne till magtarm- kliniken. Vilka undersökningar krävs för att kunna ställa diagnosen?

- Svar saknas



Fråga C:8a (1,5p)

Beskriv och rita in de olika segmenten av kolon/rektum i figuren.

Fråga C:8b (1p)

Rita in det arteriella försörjningsområdet av A. mesenterica inferior.

- Svar saknas

PAD har anlönt och visar att Birgitta har diagnosen mikroskopisk kolit. Behandlingen tas över av en specialist i gastroenterologi. Hon blir insatt på glukokortikoiden budesonid i dosen 3 depotkapslar a 3 mg på morgonen i 8 veckor.

Fråga C:9 (1p)

Mikroskopisk kolit har två subtyper/subgrupper. Kan du benämna dem?

- Svar saknas

Fråga C:10a (1p)

Beskriv verkningsmekanismen för budesonid.

- Svar saknas

Fråga C:10b (2p)

Budesonid 9 mg ger jämfört med prednisolon 40 mg en likvärdig klinisk effekt hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom, men mindre påverkan på HPA-axeln, vilket kan förklaras av en skillnad i peroral biotillgänglighet mellan substanserna. Förklara begreppet biotillgänglighet och ge två förslag på möjliga orsaker till att budesonid har lägre biotillgänglighet än prednisolon!

- Svar saknas

Mikroskopisk kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom såsom Crohn`s sjukdom och ulcerös kolit. Här kommer några frågor som belyser orsaken till uppkomsten av inflammationen i tarmen och hur vårt immunsystem interagerar med omvärlden. Människan angrips hela tiden av mikroorganismer och immunsystemet skyddar mot dessa angrepp.

Fråga C:11a (3,5p)

Beskriv de två delarna som immunsystemet delas upp i och kortfattat vad som utmärker dem (ex viktig celltyp) och den stora skillnaden mellan dem.

- Svar saknas

Fråga C:11b (2p)

Makrofager är viktiga vid bekämpning av infektioner. Beskriv hur de utövar sitt försvar samt vad det är som gör att de kan göra det.

- Svar saknas

Fråga C:12 (2p)

Varför orsakar främmande ämnen som virus och bakterier en immunreaktion, medan mat som också får anses främmande, i de flesta fall inte leder till en immunreaktion? Vad kallas det då reaktion uteblir?

- Svar saknas

Fråga C:13 (2p)

Orsaken till IBD är oklar, men det finns flertalet faktorer som kan bidra till utvecklandet av kronisk inflammation i tarmen. Nämn minst 2 faktorer som kan bidra till uppkomst av IBD samt ge exempel på hur dessa faktorer tillsammans kan leda till inflammation i tarmen (en störd mekanism).

- Svar saknas

IBI

“Det är förvirrande” – Ines Köhler

Sara Karlsson, 35 år, är frånskild tvåbarnsmor och arbetar i storkök. På grund av värk och morgonstelhet har hon begärt en läkartid på den vårdcentral där du för närvarande tjänstgör som AT-läkare. Sara uppger att hon är adopterad och därför saknas uppgifter om ärftlighet för bl.a. reumatisk sjukdom och psoriasis. Hon har tidigare varit väsentligen frisk, men drabbades av en djup ventrombos under sin första graviditet. Ledvärken, som kommit smygande under sista halvåret, besvärar henne nu så mycket att hon begränsas i sitt arbete.

Fråga B1 (4p)

Innan du undersöker Sara inser du att en fördjupad anamnes är nödvändig. Vilka frågor kompletterar Du med?

Svarsförslag:

- **Utbredning och karaktär av ledbesvär?** Vilka leder/ledområden är engagerade? Finns svullnad? Finns värk, stelhet eller båda? Dygnsvariation? Föregående trauma?
- **Exposition?** Miljöfaktorer; exv. rökning (RA)? Föregående infektioner (reaktiv artrit)?
- **Samsjuklighet?** Psoriasis (psoriasisartrit)? Tecken på inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Mb. Crohn)? Artros (degenerativ sjukdom)? Solutlösta utslag, ulcera i mun, Raynaud (SLE)?
- **Läkemedel?** Effekt av antiflogistika/analgetika? P-piller?

K5 mål: dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning

Stadium II mål: dokumentera sjukhistoria och statusfynd i en patientjournal

Ledvärken sitter i både fingrar och handleder, och är värst under mornar och förmiddagar. Ipre[®] (ibuprofen) lindrar både smärta och stelhet. Sara är inte infektionsbenägen, men det framkommer att hon rökt ca 15-20 cigaretter dagligen sedan tidiga tonåren. Anamnestiskt framkommer vare sig psoriasis, inflammatorisk tarmsjukdom eller irit (regnbågshinne- inflammation). När det är kallt ute kan dock fingrarna bli helt kritvita, och därefter kan de anta både blå och röd färgton.

Fråga B2 (3p)

Vilka är de två mest sannolika orsakerna till att Sara får vita fingrar vid köldexposition, och vilken är mekanismen?

Svarsförslag: *Biverkan av tobaksrök och/eller Raynaudfenomen. Vasospasm av artärer.*

K5 mål: *förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem*

Stadium II mål: *utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd*

Kliniskt finner du en symmetrisk småledsarttrit med flera ömma och svullna fingerleder. Rörligheten är inskränkt och påverkar handfunktionen. Du funderar över möjliga kopplingar mellan utveckling av ledinflammation (artrit) och långvarig exposition för tobaksrök.

Fråga B3 (2p)

Vilken kronisk artritsjukdom har starkast koppling till rökning och vilka mekanismer är inblandade?

Svarsförslag: Cigarettrökning har i studier konsekvent visat omkring dubblerad risk att utveckla reumatoid artrit (RA) med autoantikroppar mot citrullinerade proteiner, så kallade ACPA. Rökning är associerat med ökad mängd citrullinerade proteiner. Kopplingen mellan rökning och ACPA-positiv RA är starkt kopplade till vissa genvarianter i HLA-DRB1, vilka presenterar citrullinerade proteiner mer effektivt för immunförsvaret och därigenom bidrar till uppkomsten av ACPA och senare RA.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Stadium II mål: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemsnivå som orsakar störd struktur och funktion

Rökning har konsekvent i litteraturen kopplats till ökad risk att utveckla reumatoid artrit (RA) med autoantikroppar mot citrullinerade proteiner, så kallade ACPA. Denna koppling får dig att reflektera över antikroppssvar på slemhinnor, som t ex i lungan.

Fråga B4 (2p)

Beskriv översiktligt struktur på slemhinne-associerade antikroppar och deras transport över epitelet!

Svarsförslag: Dimert IgA produceras av B celler i submukosan, binder till Poly-Ig receptorer på epitelcellen och transporteras aktivt till apikala cellytan. Där klipps poly-Ig receptorn av från cellytan och antikroppen frisätts i lumen. Resterna av Poly-Ig receptorn förblir bunden till IgA molekylen och kallas då sekretorisk komponent. Den frisatta antikroppen benämns sekretoriskt IgA.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Stadium II mål: Analysera och värdera betydelsen av normal struktur och funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemnivå för upprätthållande av hälsa

Som avvikande fynd i status fann du enbart symmetriska småledssynoviter i MCP- och PIP-leder. Akuta prover på vårdcentralen visade förhöjd nivå CRP i blod och en normal urinsticka. Eftersom du misstänker nydebuterad RA beslutar du dig för att kontrollera ytterligare blodprover.

Från studietiden minns du att det kommersiella testet för antikroppar mot citrullinerade proteiner, anti-CCP, har en högre *specificitet* för RA än vad reumatoid faktor har. Du beställer nu anti-CCP för att finna stöd för din misstanke om nydebuterad RA.

Fråga B5a (1,5p)

Reumatoid faktor, vad är det för något?

Fråga B5b (1,5p)

Vad innebär det att anti-CCP har en högre *specificitet* än vad reumatoid faktor har vid diagnosticering av RA?

Fråga B5c (1p)

Vad vet du om *sensitiviteten* för RA avseende reumatoid faktor och anti-CCP?

Svarsförslag: a) Reumatoid faktor (RF) är autoantikroppar som binder till Fc-delen av IgG bundet till immunkomplex eller annan struktur. RF kan vara av IgM-, IgG- eller IgA-isotyp. I klinisk rutin avses IgM-isotypen. **b)** Anti-CCP har en större andel sant positiva RA-fall jmf med RF. **B)** Reumatoid faktor (RF) är autoantikroppar som binder till Fc-delen av IgG bundet till immunkomplex eller annan struktur. RF kan vara av IgM-, IgG- eller IgA-isotyp. I klinisk rutin avses IgM-isotypen. **C)** Sensitiviteten för RA är likvärdig avseende RF och anti-CCP.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Stadium II mål: analysera och förklara patofysiologiska mekanismer på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystems nivå som orsakar störd struktur och funktion

Både anti-CCP och reumatoid faktor kunde påvisas i patologisk nivå i Saras prover. Dessa labfynd i kombination med symmetriska småledssynoviter i händer, morgonstelhet och förhöjt CRP gör att du känner dig övertygad om att Sara insjuknat i reumatoid artrit (RA). Du skickar remiss till närmaste Reumatologklinik.

Då Sara får träffa reumatologspecialist erbjuds hon behandling med Metotab[®] (metotrexate) och kortison med nedtrappningsschema. Hon informeras även om vikten av rökstopp. Vid uppföljningsbesöket efter 3-4 månader har Sara visserligen förbättrats, men uppvisar fortfarande en del svullna leder. Därför fattas beslut om att addera det biologiska läkemedlet MabThera[®] (rituximab) till metotrexate. Sara erhåller MabThera[®] som infusion.

I FASS-texten om rituximab finner du följande information om läkemedlets farmakodynamik: *Fab-domänen hos rituximab binder till CD20-antigenet på B-lymfocyter och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys.*

Fråga B6 (2p)

Ange två olika mekanismer för effektormedierad lys som kan utövas av (MabThera[®]) rituximab!

Svarsförslag: Möjliga mekanismer för Fc-medierad cell-lys är komplementberoende cytotoxicitet (CDC) och antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) medierad av en eller flera Fc γ -receptorer på ytan av framförallt NK-celler.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Stadium II mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

Fråga B7 (2p)

Förklara hur MabThera[®] (rituximab) kan aktivera komplementberoende cell-lys av B-celler och beskriv mekanismen på cellulär och molekylär nivå!

Svarsförslag: Rituximab binder CD20 på B-cellens yta. C1q binder till Fc-delar av rituximab-molekyler. C1q bildar C4-konvertas vilket i sin tur leder till komplementaktivering klassisk väg med deponering av C3b på cellytan och aktivering av C5 och terminala vägen (membran attack komplex).

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Stadium II mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

Inför behandling med MabThera[®] (rituximab), som vanligen ges som intravenös infusion, kommer Sara att få kortison och anti-histamin i syfte att minska risken för immunologiska reaktioner i samband med infusionen.

Fråga B8 (1p)

Mot bakgrund av att rituximab är ett så kallat biologiskt läkemedel, ange en sannolik orsak kopplad till risken för immunologiska reaktioner vid infusion av läkemedlet!

Svarsförslag: Rituximab är en monoklonal (chimär) antikropp som består till 30% av icke-humant protein, vilket innebär risk för att patienten utvecklar immunsvär mot läkemedlet och därmed infusionsrelaterade biverkningar.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem
-förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Stadium II mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd
-utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd

Rituximab är en monoklonal (chimär) antikropp som består till 30% av icke-humant protein, vilket innebär risk för att patienten utvecklar immunsvär mot läkemedlet och därmed infusionsrelaterade biverkningar.

Pentti Varg, 74 år och mångårig rökare, är änklings och f.d. bilmekaniker men nu pensionerad sedan nästan tio år. Sedan hustrun Stina gick bort i bröstcancer för snart ett år sedan har han känt sig nedstämd och fått värk, både i muskler och i huvudet. Pentti har dock inte sökt vårdcentralen för detta, men kommer nu på ett bokad läkarbesök till dig som precis börjat din AT. I bokningstexten står det "Hosta och feberkänsla".

Fråga A1a (1p)

Vilka två viktiga differentialdiagnoser bör man fokusera på i fallet?

***Svarsförslag: Infektion pålagrad KOL/KOL exacerbation/
lunginflammation hos patient med försämrat slemhinneförsvår, och
lungtumör.***

Fråga A1b (3p)

Hur vill du komplettera anamnesen för att komma närmare en anamnestisk arbetsdiagnos? Motivera dina förslag!

Svarsförslag: Tidsaspekten: hur länge har patienten haft hosta/feberkänsla, successivt eller mer akut insjuknande? (infektion har ofta kortare anamnes). Feberns karaktär: högfebrilitet? (infektion är ofta inblandat), subfebrilitet? (kan ses vid både infektion och malignitet), frossa (talar för infektion). Hostans karaktär: Produktiv hosta? Missfärgade sputa? (det senare stärker infektionsmisstanke).

Hemoptys/blodtillblandade sputa? (varningsflagga för malignitet men också möjlig lungemboli). Epidemiologi: någon i omgivningen med liknande symtom? (om positivt talar detta för infektion), etnicitet (tuberkulos måste alltid uteslutas vid långdragen hosta hos person som kommer från land med hög prevalens).

Komorbiditet/andra symtom: till exempel viktnedgång (kan tala för malignitet men också tbc)

K5 mål: Föreslå fortsatt handläggning och utredning utifrån basal värdering av anamnes och statusfynd.

Pentti är uppvuxen i Finland, men kom till Sverige på 60-talet. Under många år har han rökt 10-15 cigaretter dagligen. Han använder en del alkohol, även i veckorna. Han har haft flera luftvägsinfektioner på senare år.

Nu har han hostat en vecka, även nattetid, och har svårt att sova. Han får upp sparsamt med gulaktigt slem utan blodtillblandning, han har känt sig lite "ruggig" men inte tagit tempen.

Frossa neget har bestämt. Pentti tror inte att han varit exponerad för tuberkulos och det finns ingen i hans omgivning med liknande symtom. Han har inte gått ner i vikt. Vid den

kliniska undersökningen talar man om "A.T.: gott och opåverkat".

Fråga A2 (1p)

Beskriv vad man menar med frasen "A.T.: gott och opåverkat!"

Svarsförslag: Förkortningen AT står för allmäntillstånd. Det betyder att patienten är lugn, andas utan ansträngning, ger en adekvat i samtalskontakt och rör sig på ett för den aktuella individen normalt sätt.

K5 mål: Strukturerat och med respekt för patientens integritet dokumentera anamnes och fysikaliska fynd i en patientjournal, samt göra en sammanfattande bedömning

Pentti har normal puls (60/min) och blodtryck (125/85). Temp 37,9°C.
Du hör avlägsna ronki och sekretbiljud vid auskultation över bägge lungfälten.

Fråga A3a (2p)

Den sista meningen, ovan, innehåller de avvikande fysikaliska fynd som Pentti uppvisar. Beskriv hur Du går tillväga när du utför lungstatus!

Svarsförslag: lungstatus. Inspektion: Normal hudfärg eller cyanos. Hosta. Form på bröstkorgen exempelvis

”tunnformad” som tecken på KOL. Andningsmönster, andningsfrekvens, eventuell dyspné. Palpation: Bedömning om bröstkorgens rörelser är symmetriska.

Perkussion: Påvisar ökad mängd luft (emfysem) eller minskad mängd luft (pleurautgjutning eller högt stående diafragmavalv). Jämför höger och vänster sida! Auskultation: För bedömning av andningsljud, normalt eller bronkiellt samt förekomst av biljud (rassel och ronki).

Fråga A3b (2p)

Beskriv hur "ronki och sekretbiljud" uppkommer och vad kan de tyda på!

Svarsförslag: Ronki uppkommer när luftvägarna är så trånga att de nästan stängs av och motstående luftrörsväggar kommer i vibration. Vid forcerat exspirium ökar flödes hastigheten förbi de trånga avsnitten så mycket att de börjar vibrera. Ronki tyda på obstruktiv lungsjukdom som KOL eller om ronki är lokaliserade kan det tyda på lokalt flödes hinder så som en tumör. Sekretbiljud (rassel) kan uppstå då luft bubblar genom vätska vid in- och utandning och har låg sensitivitet vid pneumonidiagnostik.

Fråga A4 (1p)

Utveckla innebörden av begreppet "etiologisk diagnostik" när Du handlägger Pentti!

Svarsförslag: Målet med etiologisk diagnostik inom mikrobiologin är att man ska hitta den orsakande mikroben. När man känner till den orsakande mikroben kan man handla specifikt därefter dvs. till exempel ge riktad antibiotika när det gäller bakterier.

Då Pentti är opåverkad så beslutar Du att avvakta med behandling och Du beställer istället en del orienterande blodprover. Eftersom Pentti haft flera luftvägsinfektioner tidigare, och nu ånyo har missfärgade upphostningar, vill Du även fortsätta med etiologisk diagnostik, dvs. Du vill se om det kan vara en mikrob som givit upphov till symtomen, och i så fall vilken/vilka.

Fråga A5 (2 p)

Vilka prover beställer Du nu för att nå etiologisk diagnos?

Svarsförslag: för att nå etiologisk diagnos beställer Du NPH-odling samt sputumodling. PCR-diagnostik ger också poäng.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

För att nå etiologisk diagnos beställer Du NPH (Nasopharynx)-odling samt sputumodling. Just då Pentti är på väg att lämna undersökningsrummet för att få sina prover tagna, så kommer Du på att Du inte frågat Pentti om han börjat med någon ny medicin två senaste månaderna. Pentti började känna av muskelvärk för en månad sedan och upphostningar började för en vecka sedan. För värken har han tagit Naproxen 250 mg x 3, och för hostan Bisolvon 8 mg x 3. Han kom också på att han för tre veckor sedan började ta en blodtrycksmedicin, Enalapril 20 mg x 1.

Fråga A6 (2 p)

Resonera hur de läkemedel som Pentti använt senaste månaden kan påverkat hans symtom och status?

Svarsförslag: Naproxen har en antipyretisk effekt och kan därmed ha satt ned kroppstemp. Bisolvon har en mukolytisk effekt, dvs. löser upp segt sekret vilket kan underlätta upphostningen av slem. Enalapril kan ge torrhosta som biverkan.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

Nästa morgon har du fått svar på samtliga blodprover som beställts.
Du erhåller följande resultat:

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	125 g/L	134-170
B-MCV	99 fL	82-98
B-LPK	$7.1 \times 10^9/L$	3.5-8.8
B-TPK	$665 \times 10^9/L$	140-350
B-SR	101 mm/h	<20
P-CRP	72 mg/L	<5
P-ALAT	1.1 μ kat/L	<1.2
P-Kreatinin	98 μ mol/L	60-105
P-Urat	382 μ mol/	155-400
U-Leukocyter	Negativ	Negativ
U-Nitrit	Negativ	Negativ
U-Glukos	Negativ	Negativ
U-Albumin	Negativ	Negativ
U-Erythrocyter	Negativ	Negativ

Fråga A7 (1 p)

Sammanfatta kort avvikelserna i provsvaren genom att använda adekvat **medicinsk terminologi!**

Svarsförslag: Provsvaren visar måttligt anemi, som tangerar gränsvärde för makrocytos. Kraftig trombocytos. Kraftig akutfasreaktion.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

SR visar sig således vara kraftigt förhöjt, liksom CRP. Lungröntgen utförs, men visar vare sig några infiltrat eller tecken på tumör. Sputumodling visar dock renkultur av *Hemophilus influenzae*. Med tanke på patientens KOL, missfärgade sputa, positiva odling och höga inflammationsparametrar satte Du in antibiotikumet Doxyferm®.

Fråga A8a (2p)

I regel reflekterar SR systemisk inflammation, men provet kan även påverkas av andra faktorer. Ge två exempel (som inte nödvändigtvis måste vara relevanta i Penttis fall)!

Fråga A8b (2p)

Beskriv hur SR och CRP analyseras i rutinen!

Svarsförslag: Exempel på faktorer som påverkar SR är anemi och hypergammaglobulinemi som ger habituellt förhöjt värde av SR. SR är en klassisk metod att mäta hur snabbt blodkropparna sjunker nedåt i ett rör under 1 timma. Fenomenet orsakas av att röda blodkroppar bildar s.k. myntrullar vid förändringar i halterna av vissa plasmaproteiner.

Svarsförslag: CRP är ett akutfasprotein som kan mätas på olika sätt, t.ex. med nefelometri, turbidimetri. Även ELISA ger poäng.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Efter en vecka följer du upp behandlingen med en telefontid. Pentti medger att hostan nästan helt försvunnit, men han tar istället upp de problem med värk i rygg, lår och armar som han nämnt redan vid den första kontakten. Därtill har huvudvärken tilltagit och finns nu framförallt runt tinningarna. Det gör också ont när han tuggar. Du börjar inse att den kraftiga inflammationen i blodproverna kanske inte enbart orsakades av luftvägsinfektionen.

Den måttliga anemin med lätt makrocytos, den mycket kraftiga inflammatoriska reaktionen, samt den tresiffrig sänka leder till några diagnostiska alternativ.

Fråga A9 (2 p)

Ange fyra möjliga diagnoser till Penttis status och provsvar!

Svarsförslag: Fyra möjliga diagnoser till Penttis status och provsvar är: **1)** Temporalisarterit/Polymyalgia reumatika. **2)** Hypernefrom. **3)** Kronisk bakteriell inflammation: Endokardit, Osteomyelit. **4)** Myelom

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Du funderar på om Pentti kan ha drabbats av en inflammatorisk kärlsjukdom, vaskulit.

Fråga A10 (1p)

Den grundläggande klassifikationen av vaskuliter bygger på en specifik parameter, vilken?

Svarsförslag: Den bygger på det engagerade kärlets storlek.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

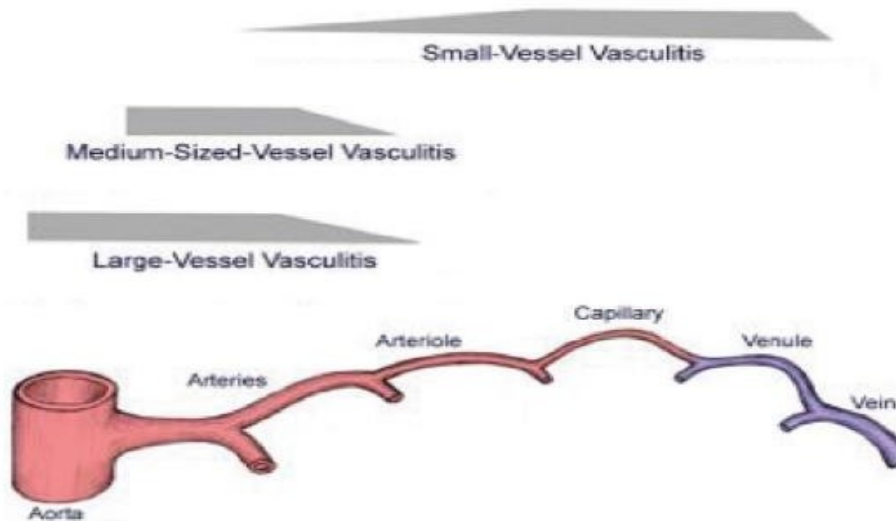
Fråga A11 (3 p)

Ange namnen för de vaskuliterna som finns i de olika grupperna (A-C). Markera även i figuren nedan.

A)

B)

C)



Svarsförslag: A)mikroskopisk polyangit, granulomatös polyangit, Churg-Strauss syndrom, kryoglobulin associerad vaskulit, Henoch-Schönlein purpura.

B)polyarteritis nodosa, Kawasakis sjukdom. C)temporalarterit, Takayusus arterit. Enligt sammanställningar av studiematerial så finns det en samtidighet mellan temporalisarterit och polymyalgia reumatika på 15-66 %.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Den troligaste vaskuliten med tanke på Penttis anamnes, symptom och fynd i blodprover är temporalisarterit kombinerat med polymyalgia reumatika (PMR).

Golden standard för diagnos av temporalisartrit är en biopsi från kärlet.

Fråga A12 (3p)

Beskriv ingående de förändringar som en **temporalisarterit** orsakar i kärlet, inklusive den **histopatologiska bilden**.

Text och en teckning av det skadade kärlet skall ingå i svaret.

Svarsförslag: förändringar som en temporalisarterit orsakar i kärlet, inklusive den histopatologiska bilden är följande: 1) Kronisk granulomatös inflammation i kärlväggen, som äger rum i närheten av lamina elastica interna. 2) Jätteceller av främmande kropps eller Langhans typ ses i 2/3 av fallen. 3) Lokalisation av inflammationen är transmural, men de fokala (fläckvisa) längs kärlet (dvs en biopsi av a. temporalis, gärna 2-3 cm, korrelerar med positiv diagnos). 4) Lamina elastica interna är ofta fragmenterad av inflammationen. 5) En kraftig förstoring av intiman är karakteristiskt för diagnosen, och kan leda till ischemi i a. carotis interna och dess grenar. A. subclavia och a. brachialis kan också engageras.

K5 mål: förklara bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid symtom eller kliniska fynd tydande på avvikande struktur eller funktion i flera organsystem

Du skickar nu remisser till Öron-Näsa-Hals-kliniken för temporalisbiopsi, till Ögonkliniken för akut oftalmoskopi och till Reumatologkliniken för uppföljning. Samtidigt sätter du in kortison (Prednisolon®) i dosen 1 mg/kroppsvikt, kalk med D-vitamin, alendronat och trimetoprim-sulfa.

Trimetoprim-sulfa (Bactrim Forte®) är ett antibiotikum som ofta används vid höga kortisondoser för att förhindra opportunistinfektioner, t.ex. *Pneumocystis jiroveci* vilken kan ge svåra lunginfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Fråga A13a (1p)

Vilken typ av mikrob är *Pneumocystis jiroveci* ?

Fråga A13b (2p)

Beskriv vilken verkningsmekanism som trimetoprim-sulfa har?

Svarsförslag: *Pneumocystis jiroveci* är en svamp.

Svarsförslag: *Trimetoprim-sulfa* hämmar bakteriens folsyrasyntes. *Trimetoprim* och *sulfonamid* är bakteriostatiskt var för sig men har tillsammans baktericid effekt.

K5 mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke-farmakologisk behandling vid sjukdomstillstånd i flera organsystem

Biopsin bekräftade misstanken om arterit med jätteceller, men ögonläkaren fann inga tecken till vaskulit vid undersökning av näthinnan. Reumatologen kunde fastställa diagnosen temporaliserit med PMR. Behandlingseffekten följdes upp på Reumatologkliniken där dosen av kortison successivt sänktes. Hos temporaliserit patienter med ofullständigt svar på behandlingen, eller som utvecklat biverkningar av kortison, finns möjligheten att insätta behandling med tocilizumab (RoActemra).

Fråga A14a (2p)

Tocilizumab är ett s.k. biologiskt läkemedel som blockerar receptorn för interleukin-6 (IL-6). Vad kan du, utifrån substansnamnet på läkemedlet tocilizumab, säga om läkemedlets makromolekylära uppbyggnad och sammansättning?

Svarsförslag: Tocilizumab är immunoglobulin. Immunoglobulin som har slutändelsen "zumab" är humaniserade antikroppar, det vill säga de får ha högst 10% icke-humant innehåll (ofta mus).

Fråga A14b (2p)

Nämn minst 4 olika biologiska funktioner som IL-6 har i immunsystemet!

Svarsförslag: Biologiska funktioner av IL-6 i immunsystemet är följande:

- Stimulerar CRP-syntes*
- Stimulerar syntes och frisättning av trombocyter via trombopoietin (TPO)*
- Inducerar hepcidin-produktion som inhiberar makrofagers frisättning av järn samt - hämmar intestinal järnabsorption vilket leder till järnbrist*
- Stimulerar makrofager*
- Ökar produktion av immunglobuliner genom stimulering av B-celler och plasmablastar*
- Aktiverar osteoklastar*
- Aktiverar proteaser hos neutrofiler*

Tillsammans med sin make driver Christina, 53 år, ett pensionat med flera anställda i Byköping. På grund av värk och stelhet i leder har hon begärt en läkartid på den vårdcentral där du för närvarande tjänstgör som AT-läkare. Christina har behandlats för hypertoni med T. Losartan® 50 mg 1x1 sedan ett par år tillbaka, men upplever sig för övrigt frisk. Vintertid har hon torr hy, och vissa år kan utslag ”blomma upp” på underarmar och ben. Såvitt Christina vet finns reumatisk sjukdom inte i slakten. Sedan barnen flyttat hemifrån har hon fått mer tid att ägna sig åt familjeföretaget, men ledbesvären som kommit smygande sista halvåret har successivt hindrat henne i arbetet.

Fråga B1 (4p)

Innan du undersöker Christina beslutar du dig för att Du behöver fördjupa anamnesen. Vilka frågor kompletterar Du med?

Svarsförslag:

Utbredning och karaktär av ledbesvär? Vilka leder/ledområden är engagerade? Finns svullnad? Finns värk, stelhet eller båda? Dygnsvariation? Föregående trauma?

Exposition? Miljöfaktorer; exv. rökning och alkohol (RA, gikt)? Föregående infektioner (reaktiv artrit)?

Samsjuklighet? Psoriasis (psoriasisartrit)? Inflammatorisk smärta (ankyloserande spondylit)? Artros (degenerativ sjukdom)? Solutlösta utslag, ulcera i mun, Raynaud (SLE)?

Anamnestiskt framkommer att Christinas ledbesvär huvudsakligen föreligger i händer och fötter. Värk finns, men framförallt stelhet vilken kan sitta i under ett par timmar på morgon och förmiddag. Hon upplever att vissa fingerleder svullnar (MCP och PIP-leder), och en del dagar kan hon inte få på sig sina ringar. Christina rökte cigaretter under tonåren och fram tills hon väntade första barnet i 25-årsåldern. Med viss genans medger hon att det under stressiga perioder på jobbet kan bli återfall gällande rökningen. Alkohol använder hon regelbundet i måttliga mängder tillsammans med maken.

Vid sidan av en urinvägsinfektion har Christina inte haft någon infektion under det senaste året. Psoriasis finns inte i slakten. Hon har inga ryggbesvär och förnekar solkänslighet.

Fråga B2a (1p)

Utifrån anamnes och den kompletterande information Du nu erhållit, vilken är den mest rimliga diagnosen att misstänka? Motivera!

Svarsförslag: Reumatoid artrit (RA). Polyartrit ger ½ poäng.

Fråga B2b (2p)

Vid sidan av ledstatus, vad fokuserar du på vid kroppsundersökning i Christinas fall?

Svarsförslag: Blodtryck (pga hypertoni-behandling), hjärta och lungor (extra-artikulär RA, pga rökning), hud och slemhinnor (noduli? psoriasis? sicca-symtom? Tandstatus, ulcera?). *½ poäng per missat organ/organsystem.*

Tydlig morgonstelhet samt att ledbesvären företrädesvis verkar finnas i händer och fötter kombinerat med långvarig exposition för tobaksrökning gör att du utifrån anamnes i första hand misstänker en nydebuterad reumatoid artrit (RA).

I ledstatus finner du åtminstone två svullna MCP-leder (artriter) i vardera handen, och ytterligare en svullen PIP-led på bägge sidor. I fötterna ömmar Christina tydligt vid kompression över MTP-leder även om du inte med säkerhet kan finna några svullnader. Vid övrig kroppsundersökning fokuserar på du hjärta och lungor, blodtryck samt hud och slemhinnor. Blodtrycket ligger på 140/80 mm Hg taget i höger arm, i liggande. Hjärta och lungor auskulteras utan anmärkning, och du finner inga utslag eller noduli i huden.

Munslemhinnan förefaller oretad, och det finns gott om saliv under tungan.

Fråga B3 (1p)

Utifrån fynden i ledstatus, hur vill du klassificera Christinas artrit?

Svarsförslag: Symmetrisk småledsartrit eller symmetrisk polyartrit. *Enbart polyartrit ger ½ poäng.*

Du söker nu stöd för din kliniska misstanke om nydebuterad reumatoid artrit (RA) genom att beställa blodprover och röntgen av händer och fötter.

Fråga B4a (1p)

Utöver blodstatus (Hb, LPK och TPK) vill du uppskatta graden av systemisk inflammation samt undersöka förekomst av en biomarkör som ofta finns vid RA. Vilka prover beställer du?

Svarsförslag: C-reaktivt protein och anti-CCP. SR och/eller RF inte fel, men krävs ej för full poäng. *½ poäng per korrekt svar.*

Fråga B4b (1p)

Vad blir din frågeställning i remissen till röntgenkliniken (undersökning av händer och fötter)?

Svarsförslag: Usurer? Tecken på erosiva förändringar?

Snart erhålls svar på blodprover (se nedan). Du finner en diskret normocytär anemi, förhöjt TPK, CRP och SR, hög halt av anti-CCP samt hematuri.

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	109 g/L	117-153
B-MCV	88 fL	82-98
B-LPK	$7.2 \times 10^9/L$	3.5-8.8
B-TPK	$595 \times 10^9/L$	160-390
B-SR	55 mm/h	<21
P-CRP	42 mg/L	<5
P-ALAT	0.79 μ kat/L	<0.76
P-Kreatinin	79 μ mol/L	45-90
S-anti-CCP (IgG)	190 IU/mL	<7
U-Leukocyter	Negativ	Negativ
U-Nitrit	Positiv	Negativ
U-Glukos	Negativ	Negativ
U-Albumin	Negativ	Negativ
U-Erythrocyter	50 Ery/ μ L	Negativ

Fråga B5a (2p)

C-reaktivt protein (CRP) är ett så kallat akutfas protein. Var bildas CRP, och vad styr dess bildning? Förklara!

Svarsförslag: CRP bildas i levern som svar på stimulering av ffa. interleukin (IL) 6 och till viss del även IL-1 och TNF. Vissa cytokiner (t.ex. typ-1 interferoner (interferon-alfa) har en inhiberande effekt på CRP-frisättning (det senare krävs inte för full poäng).

Fråga B5b (1p)

Vad är den mest sannolika orsaken till Christinas trombocytos (TPK)?

Svarsförslag: IL-6 stimulerar benmärgen till bildning och ffa. frisättning av trombocyter. Därför brukar trombocytos vara ett uttryck för systemisk inflammation.

Fråga B5c (2p)

Vad är anti-CCP för något? Varför valde du att beställa detta prov framför reumatoid faktor? Motivera!

Svarsförslag: Anti-CCP betyder antikropp mot cyklisk citrullinerad peptid och artificiellt antigen. IgG antikroppar riktade mot CCP har en mycket hög specificitet för RA, medan sensitiviteten är 60-70%. Reumatoid faktor har en sämre specificitet för RA än anti-CCP medan sensitiviteten ligger på motsvarande nivå

Enligt röntgenutlåtandet finns tydliga erosiva förändringar (usurer) i fotskelettet (MTP-5 bilateralt). Därmed kan du diagnosticera Christina med nydebuterad RA baserat på symmetriska artrit i händer, inflammation i blodprover, hög halt anti-CCP och typiska röntgenförändringar i fotskelettet. Du skickar nu remiss till Reumatologkliniken för fortsatt vård.

Fråga B6 (4p)

Beskriv troliga mekanismer för utvecklingen av de erosiva ledförändringarna hos Christina!

Svarsförslag: Uppkomst av erosiv artrit vid RA relaterar till onormal tillväxt av ledhinnan (**synovial hyperplasi**). Lokala **mononukleära synoviocyter** utvecklas till aktiva fagocyter (**osteoklaster**) och kan bidra till nedbrytning av ledbrosk & underliggande ben med uppkomst av **usurer**. Lokal **hyper-vaskularisering** leder till **rekrytering av cirkulerande neutrofiler** (och makrofager) som deltar i den **lokala och systemiska inflammationen** vid RA. Precipiterande **immunkomplex** som uppkommer i leden bidrar också till den inflammatoriska processen med produktion av **pro-inflammatoriska cytokiner** (t.ex. **IL-1, IL-6, TNF, m.m.**).

Även **osteoklaster i benmärgen** aktiveras och kan bidra till nedbrytning ben och uppkomst av **osteopeni**.

I väntan på nybesök hos reumatolog funderar du över Christinas urinfynd med erythrocyter och positiv nitrit. Hon får lämna en urinodling som visar växt av *Escherichia coli* 107 bakt/L. Antibiogrammet visar "S" (känslig) för samtliga preparat.

Fråga B7 (3p)

Hur resonerar du kring eventuell behandling mot bakgrund av urinfyndet och patientens ålder och kön?

Svarsförslag: Det du först och främst vill ta reda på mer om är om Christina har några kliniska symptom från urinvägarna, som skulle kunna vara kopplade till en urinvägsinfektion med E-coli, såsom sveda vid miktion, lågt sittande buksmärta, täta urinträngningar, feber eller flanksmärta. Om så inte är fallet är fyndet att betrakta som asymptomatisk bakteriuri, ABU, vilket inte föranleder någon åtgärd.

Det visar sig att Christina under sista dagarna fått sveda vid miktion och täta trängningar. Hon har ingen feber. Du beslutar dig nu att behandla hennes cystit, och du väljer T. Selexid[®] (pivmecillinam) 200 mg 1x3 i 5 dagar. En kontrollodling efter avslutad behandling visar att bakterierna försvunnit.

Fråga B8 (3p)

Vilken antibiotikagrupp tillhör pivmecillinam? Beskriv också genom vilken verkningsmekanism pivmecillinam kan förhindra Christinas urinvägsinfektion!

Svarsförslag: Betalaktam-antibiotika med i huvudsak baktericid effekt. Dess verkan sker genom att hämma bildningen av peptidoglykan, som behövs för bakteriens cellväggssyntes. Hämmningen sker genom att pivmecillinam binder till penicillinbindande proteiner (PBP), som är enzymer nödvändiga för peptidoglykan/cellväggssyntesen.

När Christina kommer till reumatolog finner man ytterligare svullna leder. Vid sidan av anti-CCP antikroppar visar sig även reumatoid faktor vara positiv i hög nivå, vilket bekräftar diagnosen seropositiv RA. Mot bakgrund av de serologiska fynden samt att röntgen visat erosioner väljer behandlande reumatolog att insätta kraftfull immunmodulerande behandling med Metotab® (metotrexat) i kombination med det TNF-blockerande läkemedlet Benepali® (etanercept) och kortison (prednisolon).

Fråga B9a (2p)

Beskriv tänkbara verkningsmekanismer för metotrexat vid reumatoid artrit!

Fråga B9b (2p)

Beskriv verkningsmekanismen för etanercept!

Svarsförslag: Metotrexat (MTX) är ett syntetiskt läkemedel som primärt lanserades för behandling av akut lymfatisk leukemi hos barn. Verkningsmekanismen är här att det fungerar som folsyra-antagonist. Preparatet provades tidigt också för behandling av psoriasis och reumatoid artrit. Verkningsmekanismerna är dock fortfarande inte helt klarlagda. **Hämning av folsyra** kan möjligen bidra till behandlingseffekten vid RA, men vid behandling av RA ordineras även folacin för att motverka cytotoxiciteten av MTX. En hypotes, som styrks av djurexperiment, är att MTX **stimulerar leverns Ito-celler** ("stellata celler" = "fat-storing cells" = vitamin-A upplagrande celler) **att frisätta adenosin**, vilket i sin tur kan ha en inflammationsdämpande effekt. MTX kan också **hämna produktionen av pro-inflammatoriska cytokiner** (t.ex. IFN γ och TNF α) och **nedreglera matrix metalloproteinaser** m.m.

Svarsförslag: TNF är ett centralt proinflammatoriskt cytokin vid RA och flera andra reumatiska sjukdomar. Etanercept produceras genom rekombinant DNA-teknik och är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF (tumörnekrosfaktor) kopplat till Fc-domänen av humant IgG-1. Genom att tillföra överskott av löslig TNF receptor binds cirkulerande TNF upp och elimineras via slutligen det retikuloendoteliala systemet (RES).

När Christina kommer tillbaka till vårdcentralen för årlig blodtryckskontroll framgår att hon tolererat den antireumatiska behandlingen väl. Ledvärken och inflammationen är borta och hon kan jobba som tidigare. Christina minns dock att hon hade en borreliainfektion i huden för ett par år sedan, och undrar nu om denna kan ha haft betydelse för att hon drabbats av reumatisk sjukdom.

Christinas fråga får dig fundera över evidensläget när det gäller kutan Borreliainfektion och ett eventuellt samband med insjuknandet i RA. Du diskuterar fallet med din handledare på vårdcentralen. Han ber dig att till nästa klinikmöte presentera för- respektive nackdelar med att studera huruvida kutan Borreliainfektion påverkar risken att insjukna i RA med en fall- kontroll eller en kohortstudie.

Fråga B10 (3p)

Hur resonerar du, och hur motiverar du ditt val av studie avseende potentiellt orsakssamband mellan kutan Borreliainfektion och risken att insjukna i RA?

Svarsförslag: Användningen av både fall-kontroll och kohort är möjlig. RA är en relativt sällsynt sjukdom vilket skulle motivera fall-kontroll men borreliainfektion är också sällsynt (i hela befolkningen) vilket talar för kohort. Det finns studier som visat på en relativt kort, 4 mån, latenstid mellan Borreliainfektion och artrit- utveckling. Den studien inkluderade flera artritdiagnoser utöver RA och visade dessutom att sambandet är ovanligt.

I en kohort studie skulle man insamla en grupp individer med tidigare känd genomgången Borrelia-infektion och en jämförelsegrupp med individer som aldrig haft Borrelia-infektion (t.ex. genom serologisk testning för Borrelia-antikroppar av IgM/IgG klass) och eftersöka dessa individer i patientregistret för att se vilka som senare i livet utvecklat RA. Därefter jämförs insjuknandet i RA i de båda grupperna som en ratkvot.

Den korta latenstiden skulle göra det möjligt att samla alla nya Borrelia fall och sedan följa dessa över tid, 6-12 mån med avseende på RA. Kontroller (x3) samlas parallellt och matchas.

Vid av en fall-kontrollstudie så skulle man insamla en grupp individer med diagnosticerad RA och en kontrollgrupp från en frisk befolkning, eller möjligen med annan sjukdom än RA. Via enkäter eller intervjuer till båda grupperna efterfrågas förekomst av tidigare symtomgivande Borrelia-infektion i bägge grupperna.

Observera dock att icke symtomgivande Borrelia-infektion förekommer. Förekomsten av infektion i grupperna jämförs och resultaten beskrivs med hjälp av oddskvoter.

Bettina Hansson, 28 år, använder nästan aldrig alkohol, tränar regelbundet och arbetar som polis. På grund av ledvärk har hon begärt en läkartid på den vårdcentral där du för närvarande tjänstgör som AT-läkare. Periodvis besväras Bettina av allergisk rinit (hösnuva) för vilket hon medicinerar med T. Aerius[®] (desloratadin) 5 mg 1x1, men uppfattar sig i övrigt som frisk.

Såvitt hon känner till finns ingen reumatisk sjukdom i släkten. Bettina och hennes sambo Jonas har inga barn. I journalen noterar du att Bettina varit sjukskriven under föregående år pga. en "stressreaktion". I samband med detta förefaller hon även ha haft kontakt med vårdcentralens kurator efter ett sent missfall (vecka 15). Ledvärken, som kommit smygande under sista halvåret, besväras henne nu så mycket att hon begränsas i sitt arbete.

Fråga B1 (4p)

Innan du undersöker Bettina inser du att en fördjupad anamnes är nödvändig. Vilka frågor kompletterar Du med?

Svarsförslag:

Utbredning och karaktär av ledbesvär? Vilka leder/ledområden är engagerade? Finns svullnad? Finns värk, stelhet eller båda? Dygnsvariation? Föregående trauma?

Exposition? Miljöfaktorer; exv. rökning (RA)? Föregående infektioner (reaktiv artrit)?

Samsjuklighet? Psoriasis (psoriasisartrit)? Tecken på inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Mb. Crohn)? Artros (degenerativ sjukdom)? Solutlösta utslag, ulcera i mun, Raynaud (SLE)? Depression/krisreaktion efter missfall (stressreaktion)?

Läkemedel? Effekt av NSAID/paracetamol? P-piller?

Det framkommer att Bettinas aldrig varit rökare. Ingen i hennes släkt har hudpsoriasis och hennes ledbesvär föreligger framförallt i händer, handleder och fötter med symmetrisk utbredning. Periodvis har hon svullna leder. Värken finns under nästan hela dygnet, men stelheten minskar framåt 10-tiden för förmiddagen. När hon tar Ipre[®] (ibuprofen) 400 mg på morgonen minskar både stelhet och smärta. Utöver dessa läkemedel använder Bettina enbart p-piller. Hennes hy har alltid varit ljus och under sommaren får hon ofta solexem. Sedan några år tillbaka har hon även noterat att hennes fingrar vitnar, framförallt vid exposition för kyla. Därefter kan fingrarna anta både blå och röd färg.

Fråga B2 (1p)

Vilken är benämningen av det tillstånd som ger vita fingrar vid köldexposition, och vilken är mekanismen?

Svarsförslag: Raynaudfenomen. Vasospasm av artärer.

Vid klinisk undersökning finner du flera ömma och svullna fingerleder med inskränkt rörlighet som påverkar handfunktionen. Du hittar inga andra avvikelser i status. Innan läkarbesöket hade Bettina lämnat blod- och urinprov.

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	106 g/L	117-153
B-MCV	83 fL	82-98
B-LPK	$2.8 \times 10^9/L$	3.5-8.8
B-TPK	$89 \times 10^9/L$	160-390
B-SR	52 mm/h	<21
P-CRP	18 mg/L	<5
P-ALAT	0.79 μ kat/L	<0.76
P-Kreatinin	79 μ mol/L	45-90
U-Leukocyter	Negativ	Negativ
U-Glukos	Negativ	Negativ
U-Albumin	Negativ	Negativ
U-Erytrocyter	Negativ	Negativ

Fråga B3 (2p)

Hur tolkar du resultaten från Bettinas prover?

Svarsförslag: Systemisk inflammation med pancytopeni.

Mot bakgrund av anamnes, klinisk undersökning och fynd i blodprover konstaterar du att Bettina samtidigt har symtom från flera olika organsystem (leder, hud och påverkad blodbild med s.k. pancytopeni) i kombination med systemisk inflammation, vilket belyses med stegrad SR och lätt förhöjd halt av C-reaktivt protein (CRP) i blod. Du misstänker att Bettina kan ha drabbats av en inflammatorisk systemsjukdom, t.ex. systemisk lupus erytematosus (SLE).

Fråga B4 (1p)

För att ytterligare söka stöd för din misstanke om SLE beställer du ytterligare ett blodprov – vilket?

Svarsförslag: ANA – antinukleära antikroppar.

I väntan på svar på ANA-utredning från sjukhusets immunologiska laboratorium funderar du över om Bettinas allergiska besvär, med klåda i näsa och ögon under björkpollensäsongen, kan ha något samband med inflammatorisk systemsjukdom.

Fråga B5 (3p)

Vilka immunologiska och inflammatoriska mekanismer ligger bakom Bettinas allergiska symtom?

Svarsförslag: IL-4 från björkspecifika **Th2**-celler har fått björkspecifika B-celler att switcha till **IgE**- antikroppsproduktion. **Mastceller** degranulerar som svar på att allergen via IgE korsbundet **FceR**. Detta ger frisättning av pro-inflammatoriska mediatorer som **histamin** samt syntes av **prostaglandiner och leukotriener**.

Fråga B6 (2p)

Beskriv den farmakologiska mekanismen för hur behandling med anti-histaminet desloratadin kan minska Bettinas besvär.

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

Några dagar senare anländer svar från immunologiska laboratoriet. ANA-screening på så kallade HEp-2 celler visar starkt positivt kornigt mönster.

Fråga B7a (1p)

Vilken typ av antigener färgas i typfallet in på HEp-2 celler vid kornigt mönster? (OBS: inte specifika autoantikroppar!)

Svarsförslag: Nukleoplasmatiska/
Extrakromosomala antigener/Extraherbara
nukleära antigen (ENA)

Fråga B7b (1p)

Hur ser immunfluorescens-inmärkningen ut i mikroskopet i vilande respektive delande (mitotiska) HEp-2 celler vid starkt positivt kornigt mönster? Rita gärna!

Svarsförslag: Kärnfärgning med kornigt mönster i vilande celler. I delande celler infärgning av cytoplasma och mörkt (nyckelhål) för kromosomala antigener

Fråga B7c (2p)

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

Svarsförslag: Anti-SSA, anti-SSB, anti-snRNP, anti-Scl-70, anti-Jo1 och anti-Sm

Kompletterande svar anländer efter ytterligare någon dag. Bettinas blodprov visade sig innehålla patologisk halt av antikroppar mot de nukleoplasmatiske (extrakromosomala) antigenerna SS-A (både Ro-52 och Ro-60), snRNP och Sm. Du beslutar dig nu för att remittera henne till Centrallasarettets Reumatologklinik under frågeställning "SLE med engagemang av hud (solkänslighet), leder (artriter), benmärg (cytopenier)". I väntan på nybesök hos reumatolog väljer du att förskriva lågdos kortison (Prednisolon®) 5 mg 1x1 som symtomlindring för lederna.

Fråga B8a (2p)

Beskriv vilken verkningsmekanism som kortison (glukokortikoider) har och på vilket sätt det dämpar inflammation!

cytoplasman. Receptorkomplexet passerar kärnmembranet. Det binder till delar av DNA och stimulerar eller undertrycker transkription av specifika gener som är involverade i inflammationsprocessen, t.ex. genom induktion av anti-inflammatoriska cytokinet IL-10

Fråga B8b (1p)

Vilken är den histologiska benämningen på delen som utgör merparten av binjurebarken, och som även står för den endogena produktionen av kortisol?

Svarsförslag: Zona fasciculata (som utgör ca 80% av binjurebarken)

En vecka senare blir du uppringd av Bettina. Kvällen innan uppsökte hon akutmottagningen pga. smärta i vänster underben. Undersökning med duplex påvisade en trombos i det djupa vensystemet.

Fråga B9a (1,5p)

Förändringar av tre principiella faktorer kan ligga bakom uppkomst av blodpropp. Vilka är de tre?

Svarsförslag: Virschows triad - kärlväggen,
blodet och flödet

Fråga B9b (2,5p)

Analys av D-dimer används ofta som ett diagnostiskt hjälpmedel för att utesluta venös trombos. Vad är D-dimer biokemiskt? Redogör dessutom för mekanismen för hur det bildas D-dimer när blodproppen upplöses.

Svarsförslag: D-dimer är **nedbrytningsfragment av korsbundet fibrin** som innehåller D-domäner ur fibrinogen som finns arrangerade parvis. D-dimer bildas genom att **plasmin bryter ned fibrin. Plasminogen aktiveras på ytan av fibrin av vävnadsplasminogenaktivator (tPA) till plasmin..**

På akutmottagningen togs en del kompletterande blodprover som snart anländer (se nedan). Bettina har nu insatts på kontinuerlig behandling med Waran[®] (warfarin).

Analys	Provsvär	Referensintervall
S-Kardiolipin-ak (IgG)	82	<10 GPL-U/mL
S-Kardiolipin-ak (IgM)	23	<10 GPL-U/mL
S-Beta-2-Glykoprotein I-ak (IgG)	113	<7 GPL-U/mL
S-Beta-2-Glykoprotein I-ak (IgM)	41	<7 GPL-U/mL
P-Lupus antikoagulans (dRVVT)	1,57	<1,30

Fråga B10a (1p)

Mot bakgrund av tidigare missfall i 15:e graviditetsveckan, den aktuella trombosen och labfynden ovan – vilken ytterligare diagnos är det rimligt att misstänka?

Fråga B10b (2p)

Beskriv verkningsmekanismen för warfarin!

Svarsförslag: Antifosfolipidsyndrom/Kardiolipinantikroppssyndrom

Svarsförslag: Hämmning av syntesen av K-vitaminberoende koagulationsfaktorer (genom blockering av vitamin K epoxidreduktas uppstår brist på vitamin K, som behövs som co-faktor vid gamma-karboxyleringen av glutaminsyra).

En dryg vecka senare kallas Bettina till nybesök på Reumatologkliniken. Diagnosen "SLE med sekundärt antifosfolipidsyndrom" bekräftas. Vid sidan av Waran[®] och Prednisolon[®] insätts nu T. Plaquenil[®] (hydroxyklorokin) 200 mg 1x1 för att dämpa inflammationen och förhindra framtida skador. Bettinas östrogeninnehållande p-piller ansågs olämpliga vid SLE och utsattes. Ytterligare blodprover tas, bland annat kontrolleras inflammationsprover såsom CRP och SR samt komplementsystemets funktion. Under inflammationsreaktionen kan det snabbt ske dramatiska förändringar av blodets nivå av olika plasmaproteiner. Inte minst vid bakterieinfektioner kan man se en kraftigt förhöjd halt av positiva akutfasproteiner som t.ex. CRP.

Fråga B11a (2p)

Förklara kort bakgrunden till inflammatoriskt betingade förändringar av plasma-proteinproduktionen! Vilka celler och signalmolekyler är särskilt viktiga för att stimulera akutfasproteinproduktion under inflammation?

Svarsförslag: Proinflammatoriska cytokiner (IL1, -6 och TNF) från t.ex. aktiverade makrofager stimulerar hepatocyter (och för all del även andra celler).

Fråga B11b (2p)

Hur förväntar du dig att ett test av Bettinas komplementfunktion enligt klassisk väg faller ut? Motivera varför du finner det sannolikt med ökad, normal eller sänkt funktion!

Svarsförslag: Sänkt klassisk komplementfunktion som uttryck för deposition av immunkomplex. Genetisk brist är en möjlighet (krävs ej för full poäng).

Prover visar att Bettinas klassiska komplementfunktion är sänkt som tecken på deposition av immunkomplex utanför det retikuloendoteliala systemet (RES). Tecken på immunkomplex- medierad inflammation ses ofta vid nydiagnostiserad, eller ofullständigt behandlad, SLE.

Fråga B12 (4p)

Beskriv kortfattat hur en klassisk komplementaktivering kan gå till och ange vilka övergripande immunbiologiska funktioner en sådan aktivering kan rendera. Identifiera särskilt viktiga steg och molekyler!

Svarsförslag: Initiering via IgG/IgM/CRP eller liknande; C1-komplex; C2, C4, C3-konvertas; C5-konvertas; MAC. Funktioner: opsonisering/fagocytos/IC-transport, lysering, inflammationsaktivering.

Pernilla, 26 år, arbetar som undersköterska på ett äldreboende i samma stad där du nyligen anställts som AT-läkare. Under ett av dina första medicinjournspass söker Pernilla akut på grund av feber och allmän sjukdomskänsla. Vid sidan av att hon sedan unga år besvärats av vita fingrar vid köldexposition (s.k. Raynauds fenomen) samt att hennes distriktsläkare för några år sedan upptäckt en hypothyreos, som hon nu har substitutionsbehandling för, betraktar hon sig som frisk. Utöver T. Levaxin® 100 mg dagligen använder hon p-piller. Hon röker ca 5 cig/dag sedan 20 års ålder, men använder ytterst sparsamt med alkohol.

Pernilla söker nu för att hon har haft feber och huvudvärk i 14 dagar. Hon berättar att besvären är värst nattetid då hon omväxlande känt sig frusen och svettats tämligen ymnigt. Pernilla uppger spontant inga andra fokala symtom som snuva, urinträngningar, diarréer/kräkningar, bröst- eller buksmärta.

Fråga B1 (4p)

Innan du undersöker Pernilla beslutar du dig för att Du behöver fördjupa anamnesen. Vilka frågor kompletterar Du med?

Anamnestiskt framkommer att Pernillas tvillingsyster gått bort i lymfom som leukemiserades. Pernilla har nyligen varit 2 veckor i Thailand, men kom hem till Sverige ca 2 veckor före symtomdebut. Pernilla har en ny partner. Pernilla har inte haft regelrätta frossor, men när hon tagit febern hemma (nattetid) har den legat på närmare 40 grader. Även om hon inte känt sig så febrig dagtid har hon uppmätt en daglig och stadig temp på ca 39 grader. Däremot har Pernilla haft lite retlig torrhosta och har lättare känt sig andfådd under den tid hon haft feber. Dock har hon ingen andningskorrelerad smärta.

Huvudvärken kom successivt med febern. Pernilla har vare sig känt nackstel eller ljus-
/ljudkänslig och heller inte haft ont över bihålor. Sammantaget tycker Du inte att anamnesen är typisk för varken akut bakteriell pneumoni, sinuit eller akut bakteriell meningit. Du går vidare med att göra ett noggrant status.

AT: I vila gott och opåverkat, RLS 1, svettig, ej nackstel, anikterisk. Temp 39.3. Hud: inga utslag. Pulm: saturation 94%, andningsfrekvens 25/min, vesikulära andningsljud bilat, inga biljud, ingen dämpning. Cor: Regelbunden rytm, frekvens 98/min, inga blåsljud. Blodtryck: 130/80 mm Hg. Buk: mjuk och oöm, ingen dunkömhet över njurlogerna, normala tarmljud.

Fråga B2a (2p)

Hur tolkar Du det status som är gjort?

Fråga B2b (2p)

Utifrån fallet saknas minst 4 kroppsundersökningar. Vilka?

Pernilla är tydligt påverkad av febern med en ökad andningsfrekvens och nedsatt syrgassaturation, men för övrigt finner du inget säkert fokus vid klinisk undersökning. Du kompletterar senare status med att palpera lymfkörtelstationer och finner då lättförstorade och ömmande körtlar på halsen. Mun och svalg samt trumhinnor inspekteras u.a. och neurologstatus utfaller också normalt. Sjuksköterskan på akuten påpekar nu vänligt att flera patienter väntar i korridoren. Du bedömer att Pernilla är så pass påverkad att hon behöver läggas in.

Fråga B3 (3p)

Med tanke på patientens uppenbara andningspåverkan beställde Du lungröntgen, men vilka prover vill du beställa utifrån anamnes och fynd i status?

Lungröntgen visade inga infiltrat, vätska eller pleuritbild. Svar på akuta prover anländer strax efter midnatt.

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	102 g/L	117-153
B-MCV	92 fL	82-98
B-Venös diff med LPK	$3.1 \times 10^9/L$	3.5-8.8
B-Lymfocyter	0.7	1.1-4.8
B-Neutrofila	1.8	1.7-7.5
B-Eosinofila	0.2	0.04-0.36
B-Basofila	0.1	<0.2
B-TPK	$135 \times 10^9/L$	160-390
B-SR	35 mm/h	<21
P-CRP	20 mg/L	<5
P-Prokalcitonin	0.4 µg/L	<0.5
P-ASAT	1.6 µkat/L	<0.61
P-ALAT	3.9 µkat/L	<0.76
P-ALP	4.1 µkat/L	0.6-1.8
P-LD	6.9 µkat/L	<3.5
P-Albumin	30 g/L	36-48

P-kreatinin och elektrolyter var u.a. Urinsticka visar spår av albumin och röda blodkroppar (patienten har mens).

Fråga B4a (2p)

Hur tolkar du utfallet i blodstatus (Hb, LPK med diff och TPK)?

Fråga B4b (1p)

Utifrån svaren på proverna, vilken typ av sjukdom misstänker du i första hand orsaka Pernillas symtom?

Pernillas erythrocyt-, leukocyt- och trombocytlinjer är påverkade med sänkta värden (s.k. pancytopeni). I första hand misstänker du en virusinfektion. Du minns att några av herpesgruppens virus har potential att ge allmänpåverkan, hög feber, huvudvärk samt påverkade leverprover. Samtidigt har du anamnesen i bakhuvudet (bl.a. ny partner och nylig utlandsvistelse) när du överväger fortsatt diagnostik.

Fråga B5 (3p)

Hur vill du bredda provtagningen utifrån detta? Motivera!

- Svar saknas

Fråga B6 (3p)

Beskriv i detalj hur herpesgruppens virus är uppbyggda, och ge exempel på minst 3 virus som tillhör denna grupp!

- Svar saknas

Fråga B7 (2p)

Ange mekanismen bakom hur cytomegalovirus (CMV) eller Epstein-Barrvirus (EBV) infekterar slemhinnor!

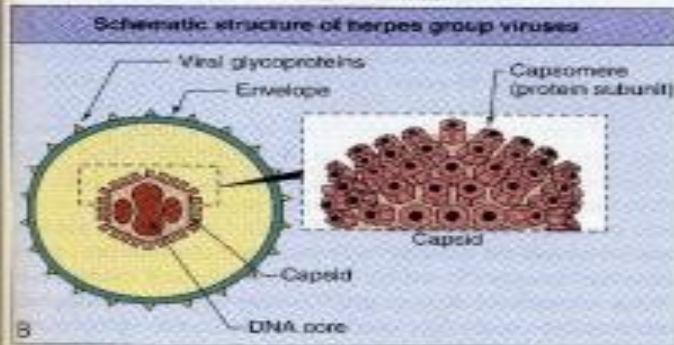
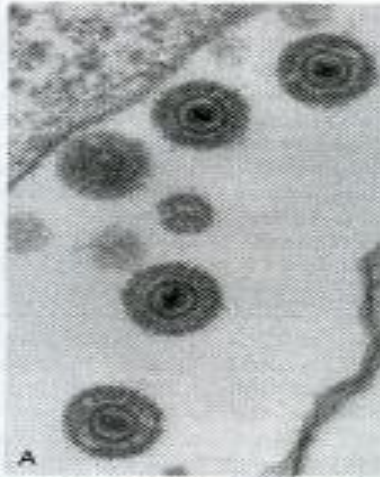


Figure 53-1. Electron micrograph (A) and general structure (B) of the herpesviruses. The DNA genome of the herpesvirus in the core is surrounded by an icosahedral capsid and an envelope. Glycoproteins are inserted into the envelope. (A from Armstrong D, Cohen J: *Infectious Diseases*. Virus, Mosby, 1999.)

Pernilla lades in med stöddropp på sjukhusets infektionsavdelning och just denna vecka är du placerad som underläkare på denna avdelning. Efter något dygn anländer svar på kompletterande blodprover som visar positiv serologi – både IgM- och IgG-antikroppar – mot cytomegalovirus (CMV), negativ Epstein-Barr serologi samt positiv anti-HAV (hepatit A virus) IgG, men negativ serologi för hepatit B och C. Med PCR-kvantifiering fann man även CMV-DNA positivt i blod med 2160 kopior. Blod- och nasofarynxodlingar visade ingen växt.

Fråga B8 (3p)

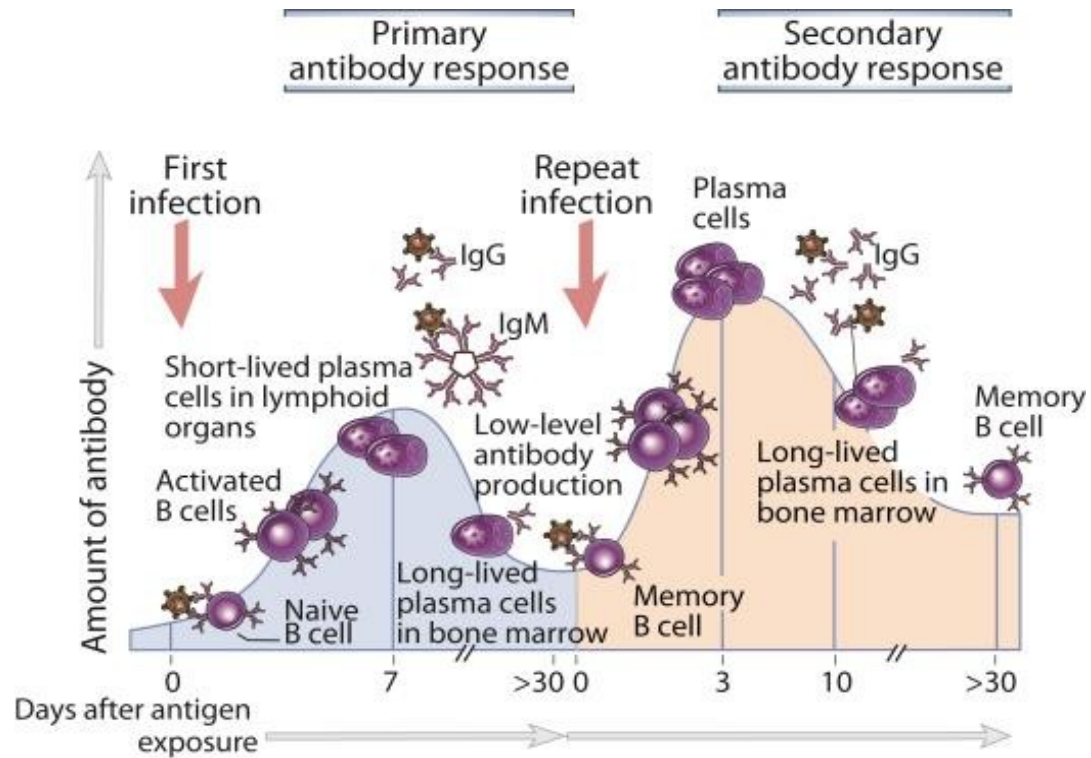
Cirkulerande IgM och IgG är viktiga i kroppens försvar mot virus och bakterier. Beskriv hur de skiljer sig åt strukturellt, och vilka konsekvenser strukturen har gällande förmåga att binda målantigen!

- Svar saknas

Fråga B9 (2p)

Hur tolkar du de serologiska fynden avseende CMV och hepatit A?

Motivera!



Efter fyra dagar på avdelningen mår Pernilla bättre och hemgång planeras. Hennes Hb-värde ligger fortfarande lågt (Hb 106 g/L, MCV 93 fL). LPK och TPK har normaliserats och leverprover förbättrats.

Fråga B10 (1p)

Vilka två orsaker för anemin är mest rimliga i Pernillas fall? (1p)

Du funderar över om det sänkta blodvärdet kan vara uttryck för den allmänna inflammationen alternativt blödning, eller om det samtidigt kan finnas substratbrist, t.ex. järn, folat eller kobalamin (vitamin B12). Ytterligare en orsak kan vara hemolys. Du läser på, och finner att flera av herpesgruppens virus har potential att förorsaka hemolys. Den allmänna inflammationen och hemolys utgör de mest sannolika orsakerna till anemin.

Fråga B11 (2p)

Med vilka prover vill du utesluta att hemolys är orsaken till Pernillas anemi?

Efter att ha konsulterat en kollega om hur hemolytisk anemi kan uteslutas kontrolleras haptoglobin, retikulocyter, bilirubin och direkt antiglobulintest (direkt Coombs prov), ibland förkortat DAT. Laktatdehydrogenas (LD) hade Ni redan kontrollerat och det var fortsatt lätt förhöjt (4.7 μ kat/L).

Fråga B12 (3p)

Vilken typ av immunreaktion är DAT (direkt Coombs prov) ett exempel på, och vad karakteriserar den?

- Svar saknas

Kompletterande blodprover visade inga tecken på hemolys. Vid DAT kunde man inte påvisa att Pernillas erythrocyter var beklädda med antikroppar. Blodstatus kontrollerades ånyo på vårdcentralen efter 1 månad och Hb hade då stigit till 125 g/L. När Du veckan senare ringer upp Pernilla på en telefontid konstaterar du att anemin med högsta sannolikhet var orsakad av den allmänna inflammationen som i sin tur orsakades av CMV-infektionen.

Pernilla påminner om att hennes syster gick bort i lymfom och Pernilla har läst att vissa herpesvirus kan ge lymfom. Hon är nu orolig över att behöva gå samma öde till mötes som tvillingsystern.

Fråga B13 (3p)

Hur skulle du vilja lägga upp en epidemiologisk studie som undersöker orsakssambandet mellan CMV-infektion och risken att insjukna i lymfom?

- Svar saknas

Vilgot Åhman, 38 år, är företagsledare på ett medelstort företag i samma stad som du nyligen flyttat till för att göra AT. Du har precis börjat din tjänstgöring på en av ortens tre vårdcentraler där nu Vilgot söker på grund av 2½ veckas värk och svullnad i vänster knä och höger fotled. Golsäsongen har precis startat och Vilgot är frustrerad över att inte kunna spela med kollegorna i företagsledningen.

Sköterskan har förberett det halvvakuta besöket på vårdcentralen genom att beställa lite blodprover och du noterar lätt stegrat plasma-kreatinin och lätt förhöjd mängd C-reaktivt protein (CRP) medan blod- och urinstatus utfaller normala. Såvitt Vilgot känner till finns ingen reumatisk sjukdom i släkten. Vilgot är frånskild och utan barn. Han ägnar huvuddelen av dygnets ljusa timmar åt sitt arbete.

Fråga B1 (3p)

Innan du undersöker Vilgot inser du att ytterligare anamnes är nödvändig. Med avseende på de aktuella ledbesvären, hur vill du komplettera sjukhistorien?

Något föregående ledtrauma finns inte. Det framkommer att Vilgot dagligen röker ca 10-15 cigaretter och en del alkohol "kan det också gå ut i veckorna". Hudutslag förnekas och vare sig Vilgot själv eller någon annan i hans släkt har hudpsoriasis. De aktuella besvären med svullnad, stelhet, värk och rodnad av vänster knä och höger fotled började för ca 2½ vecka sedan. Värken finns under nästan hela dygnet, men stelheten minskar framåt 10-tiden för förmiddagen. De nya symtomen från rörelseapparaten skiljer sig dock från de nattliga besvären med stelhet och värk i ländryggen som Vilgot haft sedan sena tonåren. För att hålla värken i schack har Vilgot använt mer av de "röda värktabletterna" som han brukar köpa receptfritt på semesterresorna till Spanien. Det visar sig vara T. Voltaren® (diklofenak) 50 mg som Vilgot använt regelbundet under många år, senaste veckorna har det gått åt minst fyra tabletter dagligen. Avseende övriga läkemedel använder han enbart T. Esidrex® (hydroklortiazid) 50 mg 1x1 för blodtrycket.

Fråga B2 (2p)

a) Vilken grupp av läkemedel tillhör diklofenak? (0,5p)

b) Vilka tre egenskaper (effekter) kan man förvänta sig av diklofenak? (1,5p)

Diklofenak tillhör gruppen NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) och minskar inflammation, smärta och feber.

Fråga B3 (4p)

a) Beskriv vilken verkningsmekanism diklofenak har? (2p)

b) Vilgot hade ett lätt stegrad plasma-kreatinin. Förklara varför njurfunktionen kan påverkas av diklofenak! (2p)

- Svar saknas

Vid kroppsundersökning konstaterar du snart att Vilgot har en ganska betydande övervikt. Vänster knä och höger fotled förefaller vara inflammerade med både svullnad och värmeökning. Dessutom har dessa bägge leder inskränkt rörelseomfång. Övriga perifera leder verkar inte vara påverkade. Vilgot har inte heller någon feber.

Fråga B4 (2p)

Utifrån fynden i ledstatus – hur klassificerar du utbredningen av Vilgots ledinflammation?

Vilgot har en asymmetrisk oligoartrit

För att komma vidare i utredningen beställer du fler blodprover. Nedanstående prover har du redan svar på.

Analys	Provsvär	Referensintervall
B-Hb (hemoglobin)	157 g/L	117-153
B-MCV	99 fL	82-98
B-LPK	$6.5 \times 10^9/L$	3.5-8.8
B-TPK	$505 \times 10^9/L$	160-390
B-SR	41 mm/h	<21
P-CRP	18 mg/L	<5
P-ALAT	0.91 μ kat/L	<0.76
P-Kreatinin	107 μ mol/L	45-90
U-Leukocyter	Negativ	Negativ
U-Nitrit	Negativ	Negativ
U-Glukos	Negativ	Negativ
U-Albumin	Negativ	Negativ
U-Erythrocyter	Negativ	Negativ

Fråga B5 (3p)

Utifrån Vilgots aktuella symptom, tidigare sjukdomstillstånd och diagnoser som nu kan misstänkas – vilka ytterligare blodprover vill du ta?

a) Ange tre stycken blodprover som du anser mest relevanta att beställa! (1,5p)

b) Motivera varför du just vill ta dessa tre! (1,5p)

Mot bakgrund av övervikt, lätt nedsatt njurfunktion, pågående blodtrycksbehandling med tiazid-diuretika och en icke försumbar alkoholkonsumtion misstänker du i första hand gikt och beställer plasma-urat. På grund av ledsvullnad beställs anti-CCP, vilket är en markör för reumatoid artrit. Förekomst av inflammatorisk ryggsmärta som svarat på diklofenak motiverar även analys av HLA-B27 vilket oftast föreligger hos patienter med ankyloserande spondylit.

Vid klinisk undersökning misstänker du att det kan finnas ett ledexsudat i vänster knäled och därför bestämmer du dig för att göra en ledpunktion. Du lyckas få ut ett 10-tal milliliter icke- transparent, halmgul ledvätska.

Fråga B6 (4p)

- a) Vilka är de viktigaste skillnaderna mellan ett exsudat och ett transudat? (1p)

- b) Förutom att bedöma utseendet på ledvätskan skickar du den till laboratoriet för analys. Vad begär du för analyser och varför? Motivera! (3p)

- Svar saknas

I väntan på resultat av blodprover och ledvätska funderar du vidare över möjliga diagnoser. Vilgot undrar nu över om de långvariga besvären med ländryggssmärter, inte sällan nattetid, har någon betydelse i sammanhanget. Du erinrar dig att HLA-B27 har ett högt negativt prediktivt värde vid diagnosticering av ankyloserande spondylit, som ibland även kan ge artrit (ledinflammation) i perifera leder (s.k. perifer spondylartrit).

Fråga B7 (4p)

a) Vad innebär ett *negativt prediktivt värde*? Definiera! (2p)

b) Vilka är konsekvenserna av ett *högt negativt prediktivt värde* vid diagnosticering av ankyloserande spondylit för ett positivt, respektive ett negativt, utfall av HLA-B27- testet? (2p)

- Svar saknas

Mer än 90% av patienter med ankyloserande spondylit är HLA-B27 positiva. Förekomsten av HLA-B27 är dock vanligt förekommande i svensk befolkning då ca 15% är HLA-B27 positiva. Utredningen visar att Vilgot är bärare av genen som kodar för HLA-B27, dvs. han är HLA-B27 positiv.

Fråga B8 (2p)

Vad är den huvudsakliga fysiologiska funktionen för det protein som kodas av HLA-B27 genen?

HLA-B27 är en HLA-klass 1 molekyl som presenterar intracellulära antigen för CD8+ T- celler. Varje individ har flera gener som kodar för såväl HLA-klass 1 som HLA-klass 2 molekyler.

Fråga B9 (3p)

- a) Hur skiljer sig den cellulära utbredningen av HLA klass 1 och HLA klass 2? (1,5p)
- b) Ange tre olika typer av antigenpresenterande celler! (1,5p)

- Svar saknas

Plasma-urat visade sig vara kraftigt förhöjt och urat-kristaller kunde identifieras i ledvätskan. Således kunde du bekräfta diagnosen gikt. Därför bytte du Vilgots blodtrycksmedicin T. Esidrex® (hydroklortiazid) mot ACE-hämmaren Enalapril® samt insatte T. Allopurinol 300 mg 1x1 med mål att sänka uratnivåerna. Vidare gav du information om att diklofenak inte bör användas regelbundet, utan endast som anfallsprofylax, och framförallt inte i högre doser än 150 mg per dygn. Du tog också en diskussion om livsstilsfaktorer såsom rökning, alkohol och kostvanor.

Tre veckor senare söker Vilgot ånyo vårdcentralen pga. 2 dygns högfebrilitet (pendlat mellan 39 och 40°) och därutöver haft flera frossaattacker senaste dygnet i kombination med plötslig debut av värk, kraftig svullnad samt ilsken rodnad motsvarande vänster knä. Du ordinerade snabbt ett CRP som visade sig vara > 160 mg/L (till skillnad från 18 mg/L senast).

Fråga B10 (3p)

a) Du funderar på hur Du ska gå vidare med Vilgot och erinrar Dig att man kan ha god objektiv nytta av de "5 vitalparametrarna" för att avgöra hur allmänpåverkad en patient är. Vilka är de 5 vitalparametrarna? (2p)

b) Vad misstänker Du? (1p)

Vitalparametrarna utföll enligt följande: puls 120, blodtryck 120/55, saturation 93%, andningsfrekvens 20, medvetandegrad RLS-1. Du larmade ambulans, ordinerade 1 liter Ringer-Acetat och blododlade x 2 (i väntan på att ambulansen kom). Remiss till Akutmottagningen (som i det här fallet låg mycket nära). Där fick patienten intravenös antibiotika och fortsatt vätskebehandling. Dagen efter visade samtliga blododlingar växt av *Staphylococcus (S) aureus*.

S. aureus är en fullvärdig medlem i den exklusiva klubben "the five killers". Den är primärpatogen på huden och den är också den överlägset vanligaste orsaken vid bakteriell led- och skelettinfektion.

Fråga B11 (3p)

Ange 3 viktiga virulensfaktorer hos *S. aureus* och beskriv hur respektive faktor/mekanism verkar!

- Svar saknas

Statistik

Barbhaiya M, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:196–202.

Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts

Medha Barbhaiya, Sara K Tedeschi, Bing Lu, Susan Malspeis, David Kreps, Jeffrey A Sparks, Elizabeth W Karlson, Karen H Costenbader

ABSTRACT

Objectives: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease, subtyped according to clinical manifestations and autoantibodies. Evidence concerning cigarette smoking and SLE risk has been conflicting. We investigated smoking and SLE risk, overall and by anti-double stranded DNA (dsDNA) presence, in two prospective cohort studies.

Methods: The nurses' Health Study (nHS) enrolled 121 701 US female nurses in 1976; nurses' Health Study II (nHSII) enrolled 116 430 in 1989. Lifestyle, environmental and medical data were collected through biennial questionnaires. Incident SLE was confirmed by medical record review. Cox regression models estimated HRs of SLE, overall and by dsDNA subtype, in association with time-varying smoking status and cumulative smoking pack-years through the 2-year cycle prior to diagnosis, controlling for potential confounders.

Results: Among 286 SLE cases identified (159 in nHS (1978–2012) and 127 in nHSII (1991–2013)), mean age was 49.2 (10.3) years and 42% were dsDNA+ at SLE diagnosis. At baseline, 45% of women had ever smoked, 51% of whom currently smoked. Compared with never smokers, current smokers had increased dsDNA+ SLE risk (Hr 1.86 (1.14–3.04)), whereas past smokers did not (Hr 1.31 (0.85–2.00)). Women who smoked >10 pack-years (vs. never) had an elevated dsDNA+ SLE risk (Hr 1.60(95% CI 1.04 to 2.45)) compared with never smokers. No associations were observed between smoking status or pack-years and overall SLE, or dsDNA–SLE.

Conclusion: Strong and specific associations of current smoking and >10 pack-years of smoking with dsDNA+ SLE were observed. This novel finding suggests smoking is involved in dsDNA+ SLE pathogenesis.

Rökning har konsekvent i litteraturen kopplats till ökad risk att utveckla reumatoid artrit (RA). Du beslutar dig för att göra en sökning i PubMed avseende eventuella samband mellan cigarettrökning och reumatisk sjukdom och hittar en artikel skriven av Barbhaiya och kollegor (2018) (se föregående sida).

Under *Results* framgår att: “Compared with never smokers, current smokers had increased dsDNA+ SLE risk (Hr 1.86 (1.14–3.04))”.

Fråga B9a (1)

Beskriv i ord vad som menas med Hr 1.86!

Fråga B9b (3p)

Efter Hr 1.86 står det: (1.14–3.04). Beskriv i ord den statistiska innebörden av det!

Svarsförslag: **a)** Hr betyder Hazard ratio eller relativ risk. Rökare har 1,86 gångers ökad risk att få dsdnA+SLE jämfört med icke-rökare. **b)** Med 95% säkerhet är den relativa risken (eller Hazard ration) inte lägre än 1,14, eller det sanna värdet på HR ligger mellan 1,14 och 3,04 med 95% säkerhet.

K5 mål: välja lämpliga statistiska metoder och genomföra statistiska beräkningar

Stadium II mål: T5, basal statistisk analys

Fråga B10 (2p)

Vilken typ av graf är lämplig att använda om man vill illustrera skillnaden i insjuknande i t.ex. anti-dsDNA positiv SLE mellan olika exponeringsgrupper? Beskriv vad som finns på axlarna och vad man ser i grafen.

Svarsförslag: Kaplan-Meierkurva (överlevnadskurva): tid på x-axeln och proportionen kvarvarande i studien på y-axeln. Man ser skillnaden i insjuknandehastighet mellan t.ex. rökare och icke-rökare.

K5 mål: välja lämpliga statistiska metoder och genomföra statistiska beräkningar

Stadium II mål: T5, Principer för epidemiologisk och statistisk analys; basal statistisk analys

Fråga B11 (2p)

Författarnas slutsatser är försiktiga och de konkluderar att cigarrettrökning kan vara ("suggests") involverad i utvecklingen av anti-dsDNA positiv SLE, men skriver inte att rökning är involverad. Diskutera varför de formulerar sig så!

Svarsförslag: Det är viktigt att konklusionen är överensstämmande med de som finns stöd för i resultat. De uttrycker sig så eftersom de inte ser en risk för rökning med alla sätt att mäta rökning som man använder och inte i alla exponeringsgrupper. Eftersom det är en prospektiv kohort så går det inte att uttala sig om kausalitet.

K5 mål: förklara hur man påvisar orsakssammanhang/kausalitet i forskning

Stadium II mål: T5 Principer för epidemiologisk och statistisk analys

Fråga B12 (4p)

Begrunda och föreslå hur du vill designa en studie för att ta reda på kausaliteten mellan rökning och utveckling av anti-dsDNA positiv SLE! Motivera dina val och ange dina eventuella antaganden, samt redogör även för vilka tillstånd du behöver få godkända innan du kan påbörja studien.

Svarsförslag: Eftersom du antar att en klinisk interventionsstudie där du randomiserar friska individ till en grupp som rökar och en som är rökfria inte skulle godkännas av EPN och eftersom en sådan studie skulle behöva pågå i många år och inkludera orimligt många individer för att få tillräckligt med utfall, bestämmer du dig för att samarbete med prekliniska forskare. Ni planerar en studie där försöksdjur utsätts för rökexponering. Du letar rätt på en djurmodell för SLE utveckling där antikroppar motsvarande anti-dsDNA uttrycks (antagande att en sådan djurmodell finns). Djurmodellen kräver djuretiskt tillstånd (för djur med ryggrad). En fördel med en djurmodell med kort livscykel är att en kortare exponeringstid kan förväntas ge resultat.

K5 mål: beskriva principerna för planering och genomförande av olika typer av medicinsk forskning

- förklara hur man påvisar orsakssammanhang/kausaltitet i forskning

-redogöra för etiska principer för autonomi, sekretess och ansvarsfrågor inom såväl hälso- och sjukvård som forskning

Stadium II mål: T5, Formulera och presentera en vetenskaplig frågeställning

-T5, Forskningsetiska och djuretiska principer och problem, samt situationer där forskningsetiska principer kan hamna i konflikt.

Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. **Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study.** *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e932-9.

Introduction: Recent publications showing unexpectedly early breast development in American girls created debate worldwide. However, secular trend analyses are often limited by poor data comparability among studies performed by different researchers in different time periods and populations. Here we present new European data systematically collected from the same region and by 1 research group at the beginning and end of the recent 15- year period.

Methods: Girls (N = 2095) aged 5.6 to 20.0 years were studied in 1991-1993 (1991 cohort; n = 1100) and 2006-2008 (2006 cohort; n = 995). All girls were evaluated by palpation of glandular breast, measurement of height and weight, and blood sampling (for estradiol, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone). Age distribution at entering pubertal breast stages 2 through 5, pubic hair stages 2 through 5, and menarche was estimated for the 2 cohorts.

Results: Onset of puberty, defined as mean estimated age at attainment of glandular breast tissue (Tanner breast stage 2+), occurred significantly earlier in the 2006 cohort (estimated mean age: 9.86 years) when compared with the 1991 cohort (estimated mean age: 10.88 years). The difference remained significant after adjustment for BMI. Estimated ages at menarche were 13.42 and 13.13 years in the 1991 and 2006 cohorts, respectively. Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone did not differ between the 2 cohorts at any age interval, whereas significantly lower estradiol levels were found in 8- to 10-year- old girls from the 2006 cohort compared with similarly aged girls from the 1991 cohort.

Conclusion/discussion: We found significantly earlier breast development among girls born more recently. Alterations in reproductive hormones and BMI did not explain these marked changes, which suggests that other factors yet to be identified may be involved.

Vid ett senare återbesök berättar Lars att sambon Lena inte kunnat bli gravid, trots upprepade IVF behandlingar. Då surrogatmoderskap ej är tillåtet i Sverige adopterar Lars och Lena en dotter. De har läst om så kallade hormonstörande ämnen ("endocrine disruptors"), De har läst om ftalater som används som mjukgörare inom plastindustrin och bisfenoler (BPA) som kan finnas i dotterns nappflaska liksom fytoöstrogener som finns i sojabaserad välling vilket dottern fått prova då hon haft mycket magknip. Lena hittade i samband med undervisning på sköterskeutbildningen ett vetenskapligt abstract som oroar henne och Lars; Se separat sida (Aksglaede L, *et.al.*)!

Fråga B7a (1p)

Beskriv studiedesignen med vetenskapliga termer?

Fråga B7b (1p)

Vilka lagar reglerar hur du får genomföra studien?

Fråga B7c (1p)

Vad är BMI för typ av faktor i denna undersökning där författarna verka misstänka att BMI kan påverka tiden för pubertetsstart?

Fråga B7d (1p)

Föreslå en statistisk metod där man kan undersöka om BMI är en variabel som påverkar vid vilken ålder puberteten (bröstutveckling och den första menstruationen) inträffar?

a) Svartsförslag: Upprepad tvärsnittsstudier av två olika kohortar som jämförs (comparative cross-sectional cohort studies)

b) Svartsförslag: Lagen om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor och Dataskyddsförordningen GDPR (tidigare personuppgiftslagen (PuL)).

c) Svartsförslag: Confounder eller störfaktor.

d) Svartsförslag: Multipel regression (multivariat analys för ospecifik).

- ***K5 mål för frågorna B7-B10:***
- ***Vetenskaplig studiedesign***
- *Vetenskapliga kunskapskällor*
- *Strukturen på vetenskapliga publikationer*
- *Grundläggande statistik tom varians- och regressionsanalys*
- *Etiska problemställningar relaterade till medicinsk forskning*

Du konstaterar att i studien har man utfört upprepade tvärsnittsstudier av två olika kohorter som jämförs (comparative cross-sectional cohort studies), att lagen om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor och Dataskyddsförordningen GDPR (tidigare personuppgiftslagen (PuL)) reglerar studien, och att BMI är en confounder eller störfaktor. Du föreslår multipel regression (multivariate analys för ospecific) som statistisk metod.

När Lena och Lars läser hela artikeln hittar de en tabell med nivån av Estradiol, FSH och LH vid olika åldrar och tidsperioder:

TABLE 2 Reproductive Hormone Levels in Girls Examined in 1991–1993 and 2006–2008

	<i>n</i>	% in B2+	Estradiol, Median (Range), pmol/L	FSH, Median (Range), IU/L	LH, Median (Range), IU/L
1991–1993					
<8 y	50	0	18 (18–30)	1.06 (0.29–2.41)	0.05 (0.05–0.48)
8–9.9 y	60	2.3	24 (18–63) ^a	1.53 (0.28–4.44)	0.05 (0.05–0.23)
10–11.9 y	71	48.4	37 (18–1379)	2.66 (0.36–8.79)	0.13 (0.05–5.58)
>12 y	243	99.5	166 (18–1442) ^a	4.62 (0.06–12.69)	3.65 (0.05–24.48)
2006–2008					
<8 y	119	3.4	18 (18–53)	1.09 (0.12–3.60)	0.05 (0.05–0.41)
8–9.9 y	182	24.4	18 (18–229)	1.39 (0.29–8.18)	0.05 (0.05–7.88)
10–11.9 y	223	75.1	31 (18–388)	2.80 (0.27–9.22)	0.19 (0.05–19.00)
>12 y	287	100.0	130 (18–1346)	4.32 (0.06–12.40)	3.7 (0.05–26.30)

^aP<.0001, versus 2006-2008

Fråga B8 (3p)

Utifrån dina kunskaper om hur hormoner verkar i kroppen diskutera om högre nivåer av hormonstörande ämnen under senare år skulle kunna ge tidigare bröstutveckling och samtidig påverka kroppens endogena hormoner Estradiol, LH och FSH överensstämmande med data i tabellen.

Svarsförslag: Hormonstörande ämnen kan likna könshormonerna och orsaka stimulering av bröstkörtelvävnad via Estradiol receptorn. Samtidig kan hormonstörande ämnen nedreglera kroppens egen frisättning av LH och FSH genom negativ feedback och därmed minska ovariernas egen produktion av estradiol. Detta skulle kunna förklara att en tidigare pubertetsstart inte följs av en tidigare stegring av LH/FSH och en negativ återkoppling från hormonstörande ämnen skulle kunna sänka kroppens egen produktion av estradiol (som är lägre vid > 12 års ålder vid data för den senare perioden).

Fråga B9 (1p)

Vilken statistisk jämförelse är lämplig för att testa noll hypotesen att Estradiol vid > 12 år inte skiljer sig mellan den senare jmf med den tidigare perioden?

Svarsförslag: Mann-Whitney test eftersom det rör sig om inte normalfördelad variabel.

Du vill designa en studie som skall visa orsakssambandet mellan högre förekomst av hormonstörande ämnen och tidigare pubertetsstart hos flickor (motivera dina svar):

Fråga B10a (1p) Vad är hypotesen?

Fråga B10b (2p)

Vilken studiedesign är lämplig?

Fråga B10c (1p)

Vilken/vilka studiepopulation tänker du inkludera?

Fråga B10d (1p)

Vilken/vilka statistiska metoder bör användas?

Fråga B10e (1p)

Vilka är de viktigaste etiska frågor?

a) Svaresförslag: Hypotesen är att flickor som exponeras för hormonstörande ämnen får tidigare pubertet än en kontroll grupp utan exponering

b) Svaresförslag: Studiedesignen Randomiserad kontrollerad studie – dock inte etisk försvarbar. En grupp barn som växt upp nära en källa till hormonstörande ämnen (t ex en plastfabrik, eller med ersättning på flaska med plast napp) jmf med en matchad grupp som växt upp utan exponering.

c) Svaresförslag: Lämplig population är prepubertala flickor, ålder relativt nära genomsnittlig ålder för pubertetsstart för att inte det ska dröja med resultat, matchade med BMI mm, för att få jämförbara resultat.

d) Svaresförslag: Man bör använda följande statistiska metoder: medel (median) åldervid B2 i de exponerade jmf med inte exponerade med oparad t-test (normalfördelning) eller Mann-Whitney (icke-normal fördelning)

e) Svaresförslag: Prospektiva studier inte etiska då exponering med misstänkt farligt ämne inte får etikgodkännande. Historisk exposition kan fungera.

För att uppdatera dina kunskaper om adenom i binjure samt få en bild om aktuella forskningsfrågor kring genetikens roll i utveckling av adenom läser du flera översiktsartiklar. En översiktsartikel (review) rapporterar ett urval av originalartiklar.

Fråga B15a (1p)

Hur kan urvalsförfarandet öka evidensvärdet av översiktsartikeln?

B15b (1p)

Ge exempel på ett verktyg som kan användas för att granska evidensvärdet av de original artiklar som ingår i översikten.

Svarsförslag: I en systematisk review definieras först vilka artiklar som inkluderas och alla originalartiklar som uppfyller inklusionskriterierna ingår sedan i översikten. GRADE (evidensgraderingssystem) är ett verktyg som används för att evidensgradera de originalartiklar (t ex RCT; Randomized Controlled Trial) som ingår.

Du blir så intresserad att du genom endokrinologen får kontakt med en endokrinkirurg och docent på Universitetssjukhuset. Ni börjar planera för en studie där ni vill ta reda på om patienter som har adenalektomerats för ett aldosteronproducerande adenom vid Universitetssjukhuset hade olika nivåer av kalium i blodet vid diagnostillfället, beroende på om adenomet hade en somatisk mutation i KCNJ5 genen eller inte. Endokrinkirurgen bedömer att minst 45 patienter har genomgått adenalektomi sedan år 2000, att uppgifter om kalium bör finnas i journalanteckningar och att det går att genomföra genetisk analys av vävnadsprover från adenomen, som är sparade i en biobank på sjukhuset.

Fråga B16a (1p)

Beskriv vilken typ av studie som planeras genom att använda så många termer för studiedesign som möjligt utifrån den aktuella beskrivningen. Motivera din beskrivning.

Fråga B16b (1p)

Vilka tillstånd kommer ni behöva erhålla för att genomföra studien och vilka regelverk reglerar hur studien genomförs?

Fråga B16c (1p)

Ange nollhypotes och alternativ hypotes för studien och ange vilken statistik som bör användas?

Svarsförslag: Analytisk, för att ni önskar att fastslå om KCNJ5-positivt respektive KCNJ5- negativt adenom påverkar kaliumnivån (kausalitet). Retrospektiv, för att materialet är insamlad innan att studien planerats/påbörjats. Observationsstudie, för att ni inte intervenerar dvs påverkar kaliumvärdet utan det är exponering för KCNJ5-positivt respektive KCNJ5-negativt adenom som avgör kalium-nivån. Kohortstudie, där ni studerar en grupp av patienter med adenom och kontrollerad för att ni har kontroller som är KCNJ5-negativa till de KCNJ5-positiva adenom patienter. Halvt poäng kan ges för fall-kontroll studie, om man argumenterar att det gäller fall där adenomet är KCNJ5-positivt eller kontroller (KCNJ5- negativa) och att studien ser tillbaka på hur kaliumnivån lå innan den genetiska diagnosen.

Etikgodkännande från EPM (etikprövningsmyndigheten). Informed consent behövs inte för denna användning av biobanken om det täcks av det informerade samtycke som samlats in när patienten godkänd att bidra till biobanken. Lagen om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor och Dataskyddsförordningen GDPR (tidigare personuppgiftslagen (PuL)) och vid etablering av biobanken följas regler i biobankslagen.

Nollypotes: Kalium nivå skilljer sig inte mellan KCNJ5 positiva och KCNJ5 negativa med APA
Alternativ hypotes: Kalium är lägre hos KCNJ5 positiva jmf med KCNJ5 negativa med APA Oparat
t-test (om normalfördelad) eller Mann-Whitney U test (om ej normalfördelad)

Ingrid har nyligen läst PREDIMED studien där man studerade effekten av olika diet hos personer med hög risk för kardiovaskulär sjukdom (Ramón Estruch et al. New England Journal of Medicine 2013). I studien fick en kontrollgrupp råd om att minska på fettinnehållet i kosten (kontrollgrupp), en annan grupp fick råd om medelhavsdiet med tillägg av mixade nötter och en tredje grupp fick råd om medelhavskost med tillägg av olivolja. **Primär endpoint var sammanslagen frekvens av kardiovaskulär sjuklighet (hjärtinfarkt, stroke eller död av kardiovaskulär orsak).** **Studiens resultat sammanfattades enligt nedan:**

A total of 7447 persons were enrolled (age range, 55 to 80 years); 57% were women. The two Mediterranean-diet groups had good adherence to the intervention, according to self-reported intake and biomarker analyses. A primary end-point event occurred in 288 participants. The multivariable-adjusted hazard ratios were 0.70 (95% confidence interval [CI], 0.54 to 0.92) and 0.72 (95% CI, 0.54 to 0.96) for the group assigned to a Mediterranean diet with extra-virgin olive oil (96 events) and the group assigned to a Mediterranean diet with nuts (83 events), respectively, versus the control group (109 events). No diet-related adverse effects were reported.

Fråga C:9 (2p)

Studiens design angavs vara parallell-grupp, multicenter och randomiserad. Förklara dessa begrepp.

- Svar saknas

Fråga C:10 (2p)

Grupperna som fick medelhavs diet med tillägg med nötter respektive olivolja visade sig ha en minskad incidens av kardiovaskulära händelser jämfört med kontrollgruppen.

Förklara varför man anger konfidensintervall efter angivna hazard ratios.

- Svar saknas

Inger är långt ifrån den första patienten du träffar på med svår hyperkolesterolemi under din AT. En svårighet vid behandling med läkemedel är fogligheten (adherence eller compliance) till behandlingen. Vi tänker oss att din vårdcentral är en av flera i landet som deltar i en läkemedelsprövning där ett nytt läkemedel som sänker kolesterol i blodet undersöks. Detta läkemedel förväntas ha en lipidsänkande effekt som är likvärd de mest effektiva godkända lipidsänkare men ges en gång per vecka och förväntas därmed kunna medföra bättre foglighet.

Du funderar kring upplägget för en läkemedelsprövning där den lipidsänkande effekten av detta nya läkemedel undersöks.

Fråga A6a (2p)

Beskriv och motivera lämplig studiedesign för denna läkemedelsprövning. Ange även en lämplig forskningshypotes för studien.

- Svar saknas

Fråga A6b (2p)

Redogör för lämpliga val av patientgrupp och kontrollgrupp samt ge exempel på relevanta störfaktorer (confounders).

- Svar saknas

Fråga A6c (2p)

Ange den viktigaste variabeln (primary endpoint) och beskriv lämplig statistik för att prova forskningshypotesen? Motivera dina val!

