

TENTAMEN

ALGEMENE PATHOFYSIOLOGIE

D.D. 25 SEPTEMBER 2009

Vraag 1

De volgende methode wordt in Nederland standaard toegepast bij de primaire preventie van baarmoederhalskanker:

1. Inspectie van de portio
2. Exconisatie van de portio
3. *Bevolkingsonderzoek met de Pap test*
4. Vaccinatie tegen HPV 16 en 18

Vraag 2

Bij het ontstaan van metastasen spelen diverse cellulaire processen een rol. De belangrijkste rol daarbij speelt:

1. Apoptose
2. *Migratie*
3. Atypie
4. Progressie

Vraag 3

De lymfeklier die het eerst aangetast wordt door metastaserende tumorcellen wordt aangeduid met de term:

1. Dichtstbijgelegen lymfeklier
2. *Schildwachtklier*
3. Regionale lymfeklier
4. Primaire lymfeklier

Vraag 4

De volgende uitspraak over het natuurlijk beloop van CIN-lesies is juist:

1. *HPV16 en 18 spelen een rol bij de progressie van CIN-lesies*
2. Regressie vindt in de regel plaats door apoptose van het afwijkend epitheel
3. Aan regressie gaat terminale differentiatie van de afwijkende epitheelcellen vooraf
4. Progressie wordt bevorderd door een cellulaire immunreactie

Vraag 5

De aanwezigheid van HPV in cellen of weefsels kan grootschalig betrouwbaar worden bepaald. Welke techniek wordt daarbij gebruikt? Dat is:

1. Histochemie, zoals de Giemsa kleuring
2. *RT-PCR*
3. In situ hybridisatie
4. Immunohistochemie

Vraag 6

De CIN-3 lesie verschilt in een aantal histopathologische kenmerken van de CIN-2 lesie. Eén van onderstaande histopathologische kenmerken van de CIN-3 lesie is daarbij het belangrijkste verschil. Dat betreft:

1. Verbreding van het epitheel
2. Diep gelegen mitosefiguren
3. Hoog gelegen verhoorning
4. *Hoog gelegen vergrote kernen*

Vraag 7

Verhoogde expressie van het p53 eiwit leidt tot genetische:

1. Instabiliteit
2. *Integriteit*
3. Variatie
4. Predispositie

Vraag 8

Initiatie en promotie zijn stappen die beschreven zijn bij het experimenteel opwekken van tumoren met behulp van chemische stoffen. Bij het ontstaan hiervan is het volgende gegeven van belang:

1. Het effect van initiatie is reversibel
2. *Het effect van initiatie is irreversibel*
3. Het effect van promotie is reversibel
4. Het effect van promotie is irreversibel

Vraag 9

Veranderingen van suppressorgen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van kanker. Tot de suppressorgen wordt niet gerekend:

1. APC-gen
2. p16-gen
3. p53-gen
4. *ras-gen*

Vraag 10

Bij het ontstaan van hematogene metastasen moeten de tumorcellen één van de volgende stappen altijd doorlopen:

1. Doorgroei in een aanliggend orgaan
2. Vastlopen in het longvaatbed
3. *Infiltratieve groei vanuit de primaire tumor*
4. Het ondergaan van dysplastische veranderingen

Vraag 11

Bij de oncogenese spelen diverse processen een rol. Voor het ontstaan van ongeremde tumorgroei is één van de onderstaande processen vooral verantwoordelijk. Dat is:

1. Angiogenese
2. *Apoptoseremming*
3. Migratie
4. Matrixdegradatie

Vraag 12

Een patholoog stelt op een tumor-bevattend resectiepreparaat de diagnose adenoom van de endocervix. Een jaar later openbaren zich metastasen met het beeld van een adenocarcinoom dat overeenkomst toont met de tumor van de endocervix. Indien er toen op het resectiepreparaat inderdaad een foute diagnose is gesteld dan heeft de patholoog een belangrijk histologisch kenmerk van de tumor gemist. Dat is:

1. Angiogenese
2. Metaplasie
3. Dysplasie
4. *Invasieve groei*

Vraag 13

Een biopt wordt bij voorkeur uit de rand van een tumor genomen. Van onderstaande redenen is de belangrijkste:

1. De tumor is aan de rand meer uitgerijpt
2. *Infiltratieve groei is hier vast te stellen*
3. Er is hier veel tumorstroma aanwezig
4. De delingsactiviteit is hier laag

Vraag 14

Waar in de lymfeklier verwacht u bij een lymfekliermetastase het eerst tumorcellen aan te treffen? Dat betreft:

1. Het kapsel
2. *De randsinus en schors*
3. De follikels
4. De efferente lymfevaten

Vraag 15

Bij het ontstaan van kanker spelen diverse moleculaire processen een rol. Eén ervan is het verlies van controle over het restrictiepunt in de celcyclus. Welk van onderstaande processen is daarvan een oorzaak? Dat is:

1. Toename van CDK-remmers
2. Activerende mutatie van p53
3. Blokkade van E2F
4. *Inactiverende mutatie van pRb*

Vraag 16

Een 63 jarige man die zijn hele leven fors heeft gerookt bezoekt de eerste hulp in verband met een drukkende pijn op de borst met uitstraling naar de linker arm. De pijn is reeds 2 uur onafgebroken aanwezig geweest. Patiënt is misselijk en moet profuus zweten. Eerder had hij deze klachten in mindere mate bij inspanning, maar dan verdwenen ze weer snel in rust. Wel geeft hij aan de afgelopen week vaker in rust deze klachten te hebben ervaren, maar wederom verdwenen ze spontaan. Zowel zijn broer als zijn vader hebben een hartinfarct doorgemaakt rondom het 50^e levensjaar. Patiënt gebruikt verder medicatie in verband met hypertensie, hypercholesterolaemie en diabetes mellitus. Bij lichamenlijk onderzoek heeft hij een normale temperatuur, een verhoogde bloeddruk en een snelle pols en maakt hij een matig zieke indruk. Bij laboratoriumonderzoek zijn er aanwijzingen voor hartspierverval en op het electrocardiogram worden opgetrokken ST-segmenten gevonden. Kortom, bij patiënt is sprake van een myocardinfarct, zeer waarschijnlijk met atherosclerose van de coronairvaten als onderliggende ziekte.

- a. Benoem minimaal 5 risicofactoren voor atherosclerose bij deze patiënt. (3 punten)
Geslacht, leeftijd, roken, hypertensie, Diabetes Mellitus, hypercholesterolaemie, belaste familie-anamnese. (<3 = 0 punten; 3=1 punt; 4= 2 punten; 5 of meer = 3 punten)
- b. Is het waarschijnlijk dat er in de afgelopen weken een acute endotheelbeschadiging in de coronairvaten is opgetreden? Beargumenteer uw antwoord. (1 punt)
Ja, er is een overgang van stabiele angina pectoris (alleen bij inspanning) naar angineuze klachten in rust.

De patiënt herstelt langzaam en kan uiteindelijk weer naar huis. Hij start met enkele nieuwe geneesmiddelen waaronder een geneesmiddel ter voorkoming van thrombose in de coronairvaten.

- c. Waarom start hij met een trombocytenaggregatieremmer en niet met coumarinederivaten? (1 punt)

Arteriele thrombose op basis van endotheelbeschadiging. Primaire stap bij een cardiovasculair incident is trombocytenaggregatie.

Patiënt heeft jarenlang slechts sporadisch pijn op de borst, alleen maar bij extreme inspanning. Tijdens een routinecontrole bij zijn internist heeft hij afwijkingen op het electrocardiogram, waarna een echocardiogram wordt verricht. Hij blijkt een groot aneurysma van de ventrikel te hebben ontwikkeld met daarin een stolsel, waarvoor hij start met acenocoumerol (coumarin derivaat) ter voorkoming van embolien.

De mate van 'bloedverdunning' (uitgedrukt als INR; hoe meer antistollingseffect hoe hoger de INR) door gebruik van coumarinederivaten wordt in Nederland nauwlettend bewaakt door de thrombosedienst. Dat is van belang omdat zowel andere geneesmiddelen als ook het dieet het effect van coumarinederivaten kan beïnvloeden. Wat voeding betreft is het bekend dat koolsoorten rijk zijn aan vitamine K.

- d. Stel dat de patiënt stabiel ingesteld is via de thrombosedienst. Het is november en zijn dieet is rijk aan koolsoorten. Wat gebeurt er met zijn INR als hij enkele maanden gaat overwinteren op Bonaire en geen kool meer eet, terwijl hij zijn dosering acenocoumerol niet zou aanpassen? (1 punt)

INR wordt hoger.

Vanwege een griep blijft patiënt toch maar in Nederland. Op een dag moet hij massaal bloedbraken. Terugdenkend is hij al langere tijd moe en heeft al wekenlang zwarte ontlasting. Hij komt op de eerste hulp met een lage bloeddruk, een snelle pols en koude acra. Zijn hemoglobinegehalte is ernstig verlaagd.

- e. Hoe noemt u de toestand waarin patiënt verkeerd en hoe zou u dit verder willen classificeren? (1 punt)

Hypovolemische shock.

- f. Is er mogelijk sprake van een bijwerking van zijn medicatie; zo ja welke? (1 punt)

Ja, bloeding door antistolling middels acenocoumerol.

Op de SEH geeft patiënt aan dat hij weer wat pijn op de borst heeft. Er blijken nieuwe afwijkingen op het ECG aanwezig te zijn en bij laboratoriumcontrole zijn er aanwijzingen voor hartspiercelsterfte.

- g. Beredeneer welk soort infarct bij patiënt het meest waarschijnlijk is (subendocardiaal of transmuraal). (2 punten)

Subendocardiaal.

Redenatie: Tevoren stabiele angina pectoris, nu pijn in situatie van slechte perfusie en laag Hb. Geen anamnestiche aanwijzing voor instabiele placque.

Vraag 17

- a. Bij septische shock treedt een sterke daling op van de bloeddruk. Deze bloeddrukdaling is gebaseerd op twee mechanismen. Eén van deze mechanismen is het verlies aan circulerend bloedvolume. Verklaar het optreden van circulerend bloedvolume bij septische shock. (2 punten)

Bij septische shock ontstaan vasoactieve mediators in de bloedbaan en deze kunnen zorgen voor systemische verhoogde permeabiliteit van de bloedvaten (van de microcirculatie) waardoor gegeneraliseerd oedeem ontstaat en dit resulteert in verminderde hoeveelheid bloedplasma. Hoe minder vloeistof in het vaatstelsel aanwezig is des te lager de bloeddruk.

- b. Welke oorzaak, anders dan verlies aan circulerend bloedvolume, levert een belangrijke bijdrage aan het dalen van de bloeddruk bij een septische shock. Motiveer uw antwoord. (2 punten)

De vasoactieve mediators zorgen niet alleen voor systemische verhoging van de permeabiliteit maar ook voor systemische vasodilatatie van de precapilaire arteriolen. Door deze vaatverwijding neemt de perifere stromingsweerstand af en daardoor daalt de bloeddruk.

- c. Waarom speelt de macrofaag zo'n belangrijke rol in het genezingsproces? (3 punten)

- 1) **Macrofagen ruimen de noxe en resten van een acute ontsteking op.**
- 2) **Macrofagen kunnen velerlei mediators produceren zoals groeifactoren (FGF en VEGF) die noodzakelijk zijn voor de vorming van granulatieweefsel. Ook bij de vervanging van collageen III door collageen I en bij de remodelering van bindweefsel zijn macrofagen betrokken.**

- d. Welke cel speelt een centrale rol in de chronische ontsteking en waarom is dat zo? Noem tenminste twee belangrijke eigenschappen die bepalend zijn voor de centrale rol van deze cel. (3 punten)

De macrofaag. Een paar belangrijke eigenschappen van de macrofaag zijn bepalend voor de centrale rol. De student dient twee van de genoemde eigenschappen van de macrofaag te betrekken in zijn antwoord.

- 1) **Macrofaag is een langlevende fagocyterende cel, die de noxe en de resten van de acute ontsteking kan opruimen.**
- 2) **Een deel van het gefagocyteerde materiaal komt terecht op het celmembraan van de macrofaag waardoor deze cel kan functioneren als een antigeen presenterende cel, waardoor de macrofaag het immuunsysteem (specifieke afweersysteem) kan activeren.**
- 3) **Door fagocytose wordt de macrofaag geactiveerd en gaat dan actief een groot aantal mediators produceren en secretieren, zoals cytokines, die cellen van het immuunsysteem kunnen activeren.**
- 4) **Macrofagen produceren en secretieren verschillende groeifactoren (FGF, VEGF, TGF) die belangrijk zijn voor de vorming van granulatieweefsel in het reparatieproces.**

Vraag 18

Amyloidose kan optreden in de lever en manifesteert zich dan in de ruimte van Disse.

- a. Wat verstaat men onder amyloidose? (2 punten)
Ophoping van onoplosbaar eiwit in de beta-pleated sheet structuur die aankleurbaar is met Congo Rood.
- b. Onder welke omstandigheden ontstaat deze afwijking? (2 punten)
Bij sterke concentratieverhoging van een bepaald eiwit (acute fase respons, tumorcellen als bron) plus vorming van een amyloïdogen fragment, b.v. door proteolytische klieving.
- c. Beredeneer wat de bron van dit leveramyloid zou kunnen zijn. (2 punten)
Kan uit bloed en uit de levercellen zelf komen. Bij neerslag in ruimte van Disse is het laatste waarschijnlijker, vooral bij acute fase-gerelateerde amyloidose, die het meest voorkomt.
- d. Bij amyloidose ontstaat geen cirrhose. Geef hiervoor twee mogelijke redenen aan. (2 punten)
Het eiwit ligt extracellulair en is weinig toxisch.
- e. Hoe zou er bij amyloidose therapeutisch ingegrepen kunnen worden? (2 punten)
Behandeling van de onderliggende ziekte: kanker, chronische ontsteking. Herhaalde plasmafereses, om de concentratie oplosbaar eiwit te verminderen is een verouderde behandelingsoptie. Dan zou er reeds gevormd amyloid in oplossing kunnen gaan. Ook verwijdering van de bron is mogelijk (b.v. door lever- of beenmergtransplantatie). Voor bepaalde specifieke amyloidosen bestaan aparte behandelingsopties.

Vraag 19

Bij hematogene metastasering is de anatomische localisatie van de primaire tumor sterk bepalend voor het orgaan waar de eerste metastase op afstand verwacht kan worden.

- a. Bij hematogene metastasering is de anatomische localisatie van de primaire tumor sterk bepalend voor het orgaan waar de eerste metastase op afstand verwacht kan worden. Beredeneer in welk orgaan de eerste metastase verwacht kan worden bij: (1) primair longcarcinoom, (2) osteosarcoom van het onderbeen, (3) carcinoom in het opstijgend deel van de dikke darm en (4) prostaatcarcinoom. (4 punten)
 - 1) **Primair longcarcinoom metastaseert via vene pulmonalis type waarbij tumorcellen via vene pulmonalis, linker atrium en linker ventrikel in de lichaams circulatie terecht komen en dan in alle organen terecht kunnen komen, veelal hersenen, bot en lever.**
 - 2) **Osteosarcomen metastaseren via het vena cava type naar de longen. Botten worden van bloed voorzien vanuit de lichaams circulatie. Tumorcellen komen dus het eerst terecht in het veneuze stelsel van de lichaams circulatie en dan via vena cava, rechter atrium en rechter ventrikel in de longcirculatie.**
 - 3) **Carcinoom van opstijgend deel van de dikke darm metastaseren via vena porta type naar de lever.**
 - 4) **Prostaatcarcinoom metastaseert via het vena cava type naar de longen. Tumorcellen komen via vena cava, rechter atrium en rechter ventrikel in de longcirculatie.**
- b. Patiënten met een maligne tumor worden bij een niet-radicaal chirurgische behandeling van de primaire tumor verder behandeld met radiotherapie. Waarom wordt niet direct aansluitend aan de operatie begonnen met radiotherapie, maar meestal pas na 3 tot 4 weken? Motiveer uw antwoord. (2 punten)
Bij de chirurgische verwijdering ontstaan grote wonden die eerst moeten genezen voordat met radiotherapie wordt begonnen. Start men gelijk met de radiotherapie dan zal de wondgenezing sterke vertraging ondervinden. Bij wondgenezing zijn veel cellen in de celcyclus en deze zijn gevoelig voor DNA-schade die veroorzaakt worden door de bij radiolyse gevormde hydroxylradicalen.

- c. De systematiek van benoeming van tumoren is gebaseerd op het type cel (weefsel) waaruit de tumor ontstaan is. Hoe wordt een benigne tumor genoemd die uit gaat van: (1) epitheelcellen van een klier met exocriene secretie en (2) kraakbeencellen? Hoe wordt een maligne tumor genoemd die uitgaat van: (3) meerlagig plaveiselepitheel van de epidermis en (4) skeletspiercellen? (4 punten)
- 1) **Adenoom**
 - 2) **Chondroom**
 - 3) **Plaveiselcelcarcinoom**
 - 4) **Rhabdomyosarcoom**

Vraag 20

Een 18 jarige eerstejaars studente bezoekt na verwijzing door de huisarts de spoedeisende hulp i.v.m. benauwdheid sinds één dag zonder koorts of hoesten. Ook heeft ze pijn bij diep inademen. Verder valt het op dat ze een snelle hartslag heeft (110/min). Vorige week heeft ze in aansluiting op de studenten-introductie de Mexicaanse griep (H1N1) doorgemaakt en heeft 5 dagen veel op bed gelegen. Daarvan was ze eigenlijk net hersteld. Deze jonge vrouw gebruikt geen geneesmiddelen behalve de anticonceptiepil. Ze rookt wel.

- a. Aan welke aandoening van de circulatie denkt u als eerste? (1 punt)
Longembolie.
- b. Verklaar het pathofysiologische mechanisme achter de door u genoemde aandoening in vraag 5a. Beschrijf hierbij de invloed van de vaatwand, de stolling en processen als atherosclerose en thrombose. Probeer ook te bedenken welk(e) bloedvat(en) er bij betrokken is (zijn). (3 punten)
**Beschrijf het proces van een acute thrombose a.g.v. immobilisatie en vervolgens embolisatie. De rol van atherosclerose is zeer gering. Er zijn ook geen afwijkende vaten nodig. Wel is het risico verhoogd door de anticonceptie pil. (max. 2punten)
Het aangedane vat betreft de a. pulmonalis of een van de vertakkingen. (1punt)**
- c. Hoe groot acht u de kans dat er bij patiënte sprake is van een trombosebeen? (1 punt)
Relatief groot (ong. 50%).

Terwijl de dienstdoende internist aan het bedenken is wat verder te doen wordt zij geroepen door de verpleegkundige dat het niet goed gaat met de jonge vrouw. Zij blijkt heel snel te ademen en haar hartfrequentie is opgelopen tot 180/min. Haar bloeddruk is erg laag (80/40 mmHg) en ze ziet bleek.

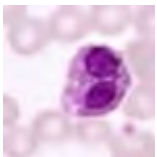
- d. Hoe noemt u de toestand waarin patiënt verkeerd en hoe zou u dit verder willen classificeren? (1 punt)
Cardiogene shock (vgl Rubin, wordt ook wel geclassificeerd als obstructieve shock).
- e. Er is sprake van een levensbedreigende situatie als gevolg van een acute trombose. Wat is nu de aangewezen behandeling? (1 punt)
Fibrinolytische therapie (naast antistolling).

Door snel en adequaat ingrijpen van de internist overleeft patiënte deze ernstige aandoening en wordt de jonge vrouw na een kortdurend verblijf op de intensive care overgeplaatst naar de afdeling interne geneeskunde. Als medicatie heeft zij nu; nadroparine en acenocoumarol.

- f. Leg van beide middelen uit wat hun werkingsmechanisme is op de bloedstolling. Verklaar ook waarom nu nog beide middelen worden gegeven. (3 punten)
**Nadroparine is een laagmoleculair heparine en remt factor Xa (door te binden aan antithrombine III). (1punt)
Acenocoumarol behoort tot de coumarine derivaten en is een vit-K antagonist.
Daardoor worden de vit-K afhankelijke factoren II, VII, IX en X geremd. (1punt)
Acenocoumarol werkt pas na enige dagen doordat er nog werkzame stollingsfactoren circuleren. Nadroparine werkt meteen. Derhalve worden beiden in het begin naast elkaar gebruikt. (1punt)**

Vraag 21

- a. Welke vorm van ontsteking wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van epithelioïde cellen en meerkernige reuscellen? Uit welk celtype ontstaan de epithelioïde cellen en meerkernige reuscellen? (2 punten)
Granulomateuze ontsteking. Beide cellen ontstaan uit macrofagen.
- b. Als we naar het ontstekingsinfiltraat bij een chronische ontsteking bekijken, waaruit blijkt dan de betrokkenheid van het specifieke afweersysteem bij de chronische ontsteking? (2 punten)
De aanwezigheid van (1) plasmacellen (ontstaan uit B-lymfocyten) die antilichamen (immunoglobulines) produceren en (2) lymfocyten (B- en T-lymfocyten).
- c. Op welke twee manieren draagt de vorming van het exsudaat bij een acute ontsteking bij aan het ontstaan van pijn? (2 punten)
1) **Als gevolg van de vorming van het exsudaat stijgt de interstitiële druk en deze zorgt voor de stimulering van de pijnreceptoren.**
2) **In exsudaat zijn mediators aanwezig die de pijnreceptoren kunnen stimuleren (bijv. bradykinine en serotonine) terwijl andere mediators (prostaglandines) de pijnreceptoren heel gevoelig maken voor stimulatie door eerder genoemde mediators.**
- d. Bespreek twee mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de vertraagde wondgenezing bij behandeling met corticosteroiden (prednison). (2 punten)
Corticosteroiden vertragen de productie van collageen en andere eiwitten die nodig zijn voor de vorming van granulatieweefsel en verder remmen corticosteroiden de ontstekingsreactie die nodig is voor wondgenezing.
- e. Hieronder treft u twee microscopische opnamen aan. Beantwoord bij elk plaatje de vragen.



Benoem het type leukocyt in nevenstaand figuur en geef aan bij welke vorm van infectie (bedoeld wordt bij welk type ziekteverwekker) dit celtype in verhoogde aantallen in het bloed aanwezig is. (1 punt)

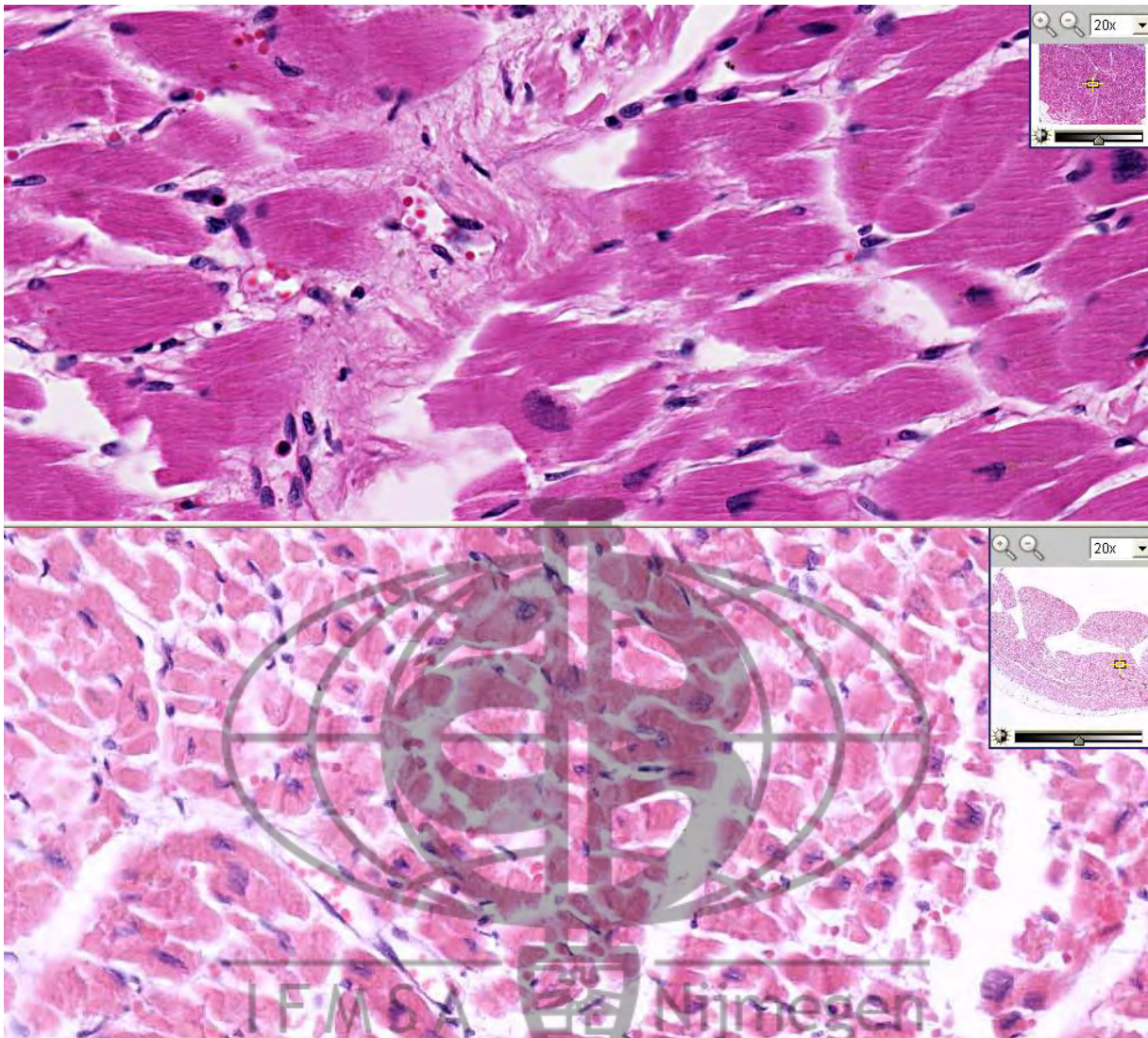
Eosinofiele granulocyt. Bij een parasitaire infectie.



Benoem het type leukocyt in nevenstaande figuur en geef aan bij welke type infectie (bedoeld wordt bij welk type ziekteverwekker) dit celtype in verhoogde aantallen in het bloed aanwezig is. (1 punt)

Neutrofiële granulocyt. Bij een bacteriële infectie.

Vraag 22



- Van welk weefsel ziet u hierboven een pathologisch (bovenste figuur) en een normaal (onderste figuur) voorbeeld? (3 punten)
Hartspier.
- Beschrijf de twee belangrijkste verschillen tussen het weefsel boven en onder. (2 punten)
Grootte van de myofibrillen en van hun kernen is toegenomen.
- Hoe heet deze afwijking? Is deze afwijking te genezen? (3 punten)
Hypertrofie. Het is reversibel.
- Noem twee mogelijke oorzaken van deze afwijking. (2 punten)
Hypertensie, wielrennen, overmatig biergebruik.