

Oppgave 1 (9 poeng) – Immunologi

Læringsmål: ID – 3.1.1, 3.1.3

Jesper er en gutt på 3 år som blir innlagt for andre gang med lungebetennelse. Ved analyse av en blodprøve oppdages det at serumet til Jesper inneholder veldig mye IgM, mens nivået av IgG og IgA er lavt. En genetisk undersøkelse viser at Jesper har en mutasjon i genet for CD40 ligand (CD40L = CD154). Jesper blir diagnostisert med x-linked hyper-IgM syndrom (XHIGM).

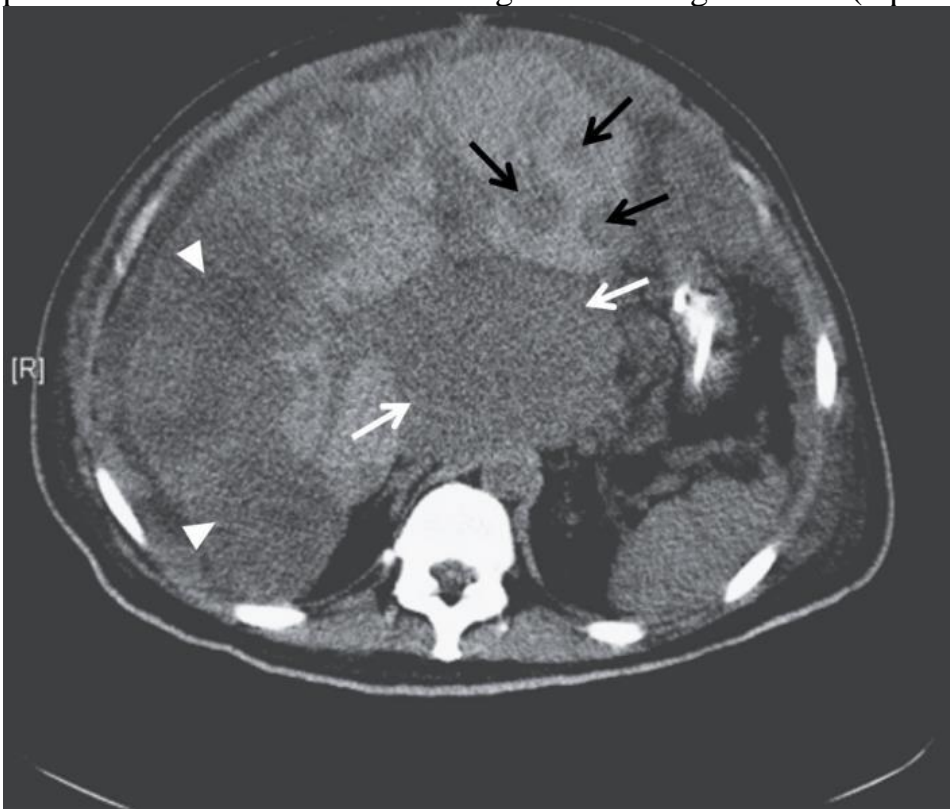
- a) CD40L er et protein som er høyt uttrykt på T-celler etter aktivering. Beskriv kort hvordan mutert CD40L protein på T-celleoverflaten kan føre til Jespers tilstand med mye IgM, men lave nivåer av IgG og IgA. Hvorfor er det viktig at B-cellene har evne til å lage forskjellige typer antistoff? (2 poeng)
- b) Skisser strukturen av et antistoff-molekyl, og angi hovedbestanddelene og deres viktigste funksjoner på skissen. Hva er de viktigste effektormekanismene mediert av antistoff-molekyler? (2 poeng)
- c) Beskriv mekanismen(e) som under B-cellemodningen sikrer at B-celler ikke blir autoreaktive og gjenkjenner kroppens egne strukturer. (2 poeng)
- d) Beskriv forskjellene mellom en primær- og en hukommelses B-cellerespons. (2 poeng)
- e) Hva er hovedforskjellene i måten B-cellereseptorer og T-cellereseptorer gjenkjenner antigen? (1 poeng)

Oppgave 2 (11 poeng) – morfologi, cellebiologi, endokrinologi

Læringsmål: IA – 2.1.1.15, 2.1.1.17 IB – 6.1.2 ID – 4.1.1, 4.1.2, 11.1.1, 11.1.7

En 51 år gammel mann ble innlagt for elektiv brokkoperasjon. Under operasjonen ble det funnet en stor tumor i abdomen, og derfor ble hele colon transversum og deler av magesekken fjernet. Undersøkelse av patolog konkluderte med at det dreide seg om en «gastrointestinal stromal tumor» (GIST). Dette er en type ondartet tumor som er karakterisert ved aktiverende mutasjoner i genet for en tyrosin-kinase.

- Mange tumortyper er forbundet med overaktivitet i ulike tyrosin-kinaser. Hva er tyrosin-kinase? Forklar kort hvilken rolle slike enzymer spiller i celler og vev, og forklar ut fra dette hvordan de kan være involvert i tumorutvikling? (3 poeng)
- Dette er et CT-bilde fra øvre del av abdomen hos den aktuelle pasienten, pilene viser metastaser. Hvilket organ er dette og hvorfor? (1 poeng)



- Godartede og ondartede tumorer navngis i praktisk diagnostikk ut fra deres histologiske opprinnelse. Forklar hovedtrekkene i denne praksisen. Hvilken kategori faller GIST under? (3 poeng)

Mange pasienter med GIST som behandles med tyrosin-kinase-inhibitorer får symptomer på hypotyreose. Tross behandling med tyroksin substitusjon ble det hos den aktuelle pasienten funnet følgende verdier i serum:

Tyroksin (T4) 18-54 nmol/l (normalt 64 - 142 nmol/l)

Trijodtyronin (T3) 0.3 - 0.6 nmol/l (normalt 1,1-2,6 nmol/l)

Tyreotropin (TSH) 70-181 mU/l (normalt 0,5-5,0 mU/l)

- d) Beskriv disse tre hormonene; hvordan de dannes, deres virkemåte og deres effekter i kroppen. Kommenter serumverdiene til pasienten. (4 poeng)

Oppgave 3 (10 poeng) – Farmakologi

Læringsmål: ID – 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3, 8.1.5

Digitalisglykosider er en av de eldste «skolemedisinene» vi har. Bruken har avtatt, men ett slikt middel, digoksin, brukes fortsatt i begrenset grad i behandling av hjertesvikt og atrieflimmer.

Nedenfor finner du opplistet noen av de farmakologiske egenskapene til preparatet

	Digoksin
Absorpsjon	Ca. 75%
Levermetabolisme	Minimal
Renal eliminasjon	80%
Proteinbindingsgrad	25%
Fettløselighet	Lav
Halveringstid	1,5-2 døgn
Effekt etter	1-2 timer
Terapiområde (nanomol/liter)	0,6-1,3

Du er fastlege for Anna Karlsen, en dame på 83 år som i en årrekke har brukt digoksin. Anna har vært og besøkt sønnen sin, som arbeider og bor i Australia, i en hel måned. Hun hadde et fint opphold, men allerede etter en uke gikk hun tom for digoksin.

- a) Basert på data fra tabellen over, hvor lenge etter seponering vil digoksin gjenfinnes i blodet til en pasient? (1 poeng)

Du og Annas kardiolog kommer i fellesskap fram til at dere bør starte med digoksinterapien igjen. Kardiologen sier at du skal starte med «den vanlige, gamle dosen» (digoksin 62,5 µg morgen og kveld) og måle digoksinnivået i serum når Anna er i likevekt («steady state»).

- e) Hvor lang tid bør det gå fra oppstart til serumprøven tas? Begrunn svaret. (1 poeng)

Da Anna kommer for å få tatt blodprøve for måling av digoksin, forteller hun at hun de siste dagene har følt seg kvalm, appetittløs og at synet har endret seg. Anoreksi og gul/grønnsyn er tegn på digitalisoverdosering. Det viser seg at Anna har en konsentrasjon av digoksin i serum på 2,1 nmol/liter.

- b) Det finnes i prinsippet to typer bivirkninger, type A og type B. Beskriv begge. Hvilken type bivirkning står vi overfor i dette tilfellet? (2 poeng)

I fellesskap kommer du og kardiologen fram til at du bør redusere Annas digoksin dosering slik at likevektskonsentrasjonen halveres.

- f) Hvor lenge må du seponere behandlingen før serumkonsentrasjonen halveres? (1 poeng)

Etter å ha seponert behandlingen i det aktuelle tidsrommet, starter du opp igjen med en redusert dose digoksin. Det finnes i prinsippet to måter du kan endre doseringen på slik at likevektsnivået av et legemiddel reduseres.

- c) Hvilke to strategier har du til rådighet? (1 poeng)

Anna fikk tegn på overdosering etter å ha brukt digoksin i en dose hun tidligere – altså før Australiaturen - tålte godt.

- g) Hva er den mest nærliggende årsaken til at digoksinnivåene i Annas serum øker, med påfølgende bivirkninger, med en dose hun tidligere har tolerert godt? (2 poeng)

Inntil for få år siden hadde vi et digitalispreparat til, digitoksin, på det norske markedet. Digitoksin er forskjellig fra digoksin blant annet når det gjelder farmakokinetikk og terapiområde, som for digitoksins vedkommende er på 8-15 nmol/liter. Annas kardiolog er kritisk til at digitoksin ikke lenger er å få tak i, og begrunner dette med at «terapiområdet var mye videre, slik at midlet både var tryggere i bruk og lettere å dosere.»

- d) Har hjertespesialisten rett i dette? Begrunn svaret. (2 poeng)

Oppgave 4 (10 poeng) – Nyrefysiologi

Læringsmål: ID – 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 6.1.2, 6.1.4

Nyrene har en sentral rolle i reguleringen av ekstracellulært volum og osmolalitet, hvor volumreguleringen stort sett har førsteprioritet. Ved fall i ekstracellulært volum, for eksempel etter betydelig oppkast, diare eller blødning, vil nyrene forsøke å opprettholde det effektivt sirkulerende volumet (ESV), som er volumet på arteriesiden i sirkulasjonen.

- a) Hvordan og hvor i kroppen registreres et fall i ESV? (2 poeng)
- b) Hvilken effekt har et fall i ESV på det sympatiske nervesystem og på renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)? (2 poeng)
- c) Hvordan responderer hjertet, blodkarene og nyrene på fall i ESV? (3 poeng)
- d) Ved et betydelig fall i sirkulerende volum (over 10 %) vil dette også påvirke frigjøringen av antidiuretisk hormon (ADH). Hvordan skjer dette og hva er effekten? Hvorfor er det hensiktsmessig i en slik situasjon? (3 poeng)