

Examenvragen pathologie

1. Thrombus, Virchowtriade, anti-thrombotische eigenschappen endotheel, factor-V leiden

Thrombus: finaal product bloedcoagulatie van hemostase na letsel

- Activatie bloedplaatjes
- Activatie fibrinedraden
- Inperking door tPA endotheel

Virchow:

- Abnormale bloedflow
- Beschadigd, disfunctioneel epitheel
- Hypercoaguleerbaarheid (trombofilie)
 - Genetisch, verworven

Eigenschappen endotheel:

- Prothrombotisch: activatie coagulatiecascade
- Anti-thrombotisch: localisatie thrombus in tijd en ruimte door gezond endotheel
 - Solubele mediators: NO, prostacycline
 - Klinische implicaties
 - Inhibeert plaatjesaggregatie
 - HSPG: Heparan Sulfate ProteoGlycan
 - Heparine therapie (versnelt activatie antithrombine)
 - Inhibeert IIa (thrombine), Ixa, Xa, XIa, XIIa
 - Trombomoduline expressie
 - Activated Protein C-activatie (APC)
 - APC inhibeert Va, VIIIa
 - Factor V – Leiden: resistentie V tegen APC
 - Tissue Plasminogen Activator (tPA)
 - Thrombolysie
 - Plasminogeen -> plasmine -> fibrinogeenendegradatie

2. Shock, gevolgen, verschil cardiogene-hypovolemische, 3 fasen

Systemische hypoperfusie door verminderde cardiale output/circulerend bloedvolume.

Resultaat: hypotensie, verminderde perfusie weefsels, cellulaire hypoxie

Gevolgen:

- WBC-pluggen
- DIC
- Falen microcirculatie
- Endotheelschade
- Multiple Orgaan Falen (MOF)

Cardiogene shock: direct verminderde hartfunctie waardoor pompfunctie hart verminderd is. Intrinsieke of extrensieke oorzaak.

Hypovolemische shock: tekort aan intravasculair volume. Endogeen verlies (inwendige bloedingen) of exogeen verlies (brandwonden)

3 fasen:

- Niet-progressieve fase: compensatie door lichaam (baroreceptor reflex, catecholamines, renine-angiotensine pathway...)
- Progressieve fase: weefselhypoxie, melkzuurstapeling (acidose), vasodilatatie
- Irreversibele fase: celschade, vrijkomen lysosomale inhoud

3. DALY, fijn stof, effecten

DALY: Disability Adjusted Life Years lost

- Maat voor totale last t.g.v. ziekte op populatieniveau
- 1 DALY -> 1 gezond levensjaar verloren
- DALY = YLL + YLD
 - YLL: Years Life Lost due to premature mortality
 - YLD: Years Lived with Disability

Ondervoeding belangrijkste oorzaak hoge DALY

- Fijn stof: deeltjes < 10 μm (PM0.1) gevaarlijk door activatie macrofagen en neutrofielen in alveoli

4. Invullen

Melanoma is een **kwaadaardige** tumor.

BRAF is een **oncogen**/tumor suppressor gen, het is een **eiwit betrokken in RAS pathway**/CDK inhibitor

BRAF kan geïnhibeerd worden om kanker te voorkomen dankzij **gepersonaliseerde geneeskunde/immunotherapie**

UV licht veroorzaakt DNA schade, meer specifiek **pyrimidinedimeren**, de schade wordt normaal hersteld door **nucleotide excision repair**,
deficiëntie aan dit mechanisme veroorzaakt **melanomen**.

Gebrek aan UV licht daarentegen veroorzaakt **vitamine D-deficiëntie**, omdat **7-dehydrocholesterol** niet kan worden omgezet.

Dit veroorzaakt **osteomalacie** bij de volwassene.

5. Aspirine bij ontstekingsreacties

Aspirine - acetaminophen

COX (cyclooxygenase)-inhibitor (NSAID)

Omzetting arachidonzuur door COX-1 en COX-2 in:

- Prostacycline: vasodilatatie, inhibitie plaatjesaggregatie
- Thromboxaan: vasoconstrictie, stimuleert plaatjesaggregatie
- PGD₂, PGE₂: vasodilatatie, verhoogde vasculaire permeabiliteit

Omzetting arachidonzuur door 5-lipoxygenase in:

- Leukotrienen: bronchospasmes, verhoogde vasculaire permeabiliteit

6. 2 reciproke modaliteiten macrofagen

M1-macrofagen (klassieke activatie)

- Door IFN-gamma, microbiële danger signalen
- Killer macrophages (fagocytose)
- Acute inflammatie

M2-macrofagen (alternatieve activatie)

- Door IL-13, IL-4
- Repair macrophage
- Anti-inflammatoir (IL-10, TGF-beta, VEGF)

7. Stappen maligne transformatie, 4 effecten p53, aandoening p53

Stappen maligne transformatie:

1. Vroege laesie: anaplasie en dysplasie (verlies cellulaire uniformiteit en weefselarchitectuur)
2. Snelle groei door hoog aantal mitoses
3. Angiogenese
4. Invasieve laesie: doorbreken basaal membraan
5. Metastase: uitzaaiingen in lichaam

4 effecten p53:

- Tijdelijke stop celcyclus
- Permanente stop celcyclus
- DNA-repair
- Apoptose

Aandoening p53:

Li-Fraumenisyndroom: mutatie in p53 -> 25 x hogere kans op tumoren, autosomaal dominante overerving (LOH)

8. Uitleg invasie, metastase, soorten metastase

Invasie: maligne cellen doorbreken basaal membraan en infiltreren in omliggende stroma en weefsel

Stappen invasie:

1. Verbreken cel-cel contacten en Epitheliale- Mesenchymale transitie (EMT) met repressie van E-cadherine.
2. Lokale degradatie ECM (basaalmembraan en interstitieel bindweefsel) met rol van type IV collagenase (MMP9)
3. Aanhechting aan ECM
4. Migratie met rol van actine cytoskelet – autocriene factoren en chemokines

Metastase: tumorcellen verlaten moedertumor via bloed, lymfe en groeien elders in lichaam uit tot tumoren

Stappen vasculaire disseminatie en homing:

1. Tumorcellen invaseren doorheen endotheel naar bloed
2. Tumorcellen aggregeren in bloed, binden plaatjes, vormen emboli
3. Tumorcellen hechten aan endotheel en migreren doorheen BM: extravasatie naar doelwitweefsel met betrokkenheid integrines en CD44

Soorten metastase:

- Metastase via lichaamsholte:
 - Indien geen verdere barrière
- Metastase via lymfe:
 - Meest voorkomende route voor metastasering
 - Analyse sentinelklier bepaalt chirurgisch beleid
 - Eerste klier die lymfe zou ontvangen van primaire tumor
- Metastase via bloed:
 - Hematogene metastase meestal bij sarcoma's, maar ook bij carcinoma's
 - Minder arterieel dan veneus
 - Vene: tumorale emboli blijven steken in capillair bed (long, lever)
 - Tissue specific homing: bij elk type kanker specifieke uitzaaiingsplaats
 - Thyroid en prostaat -> vertebrae
 - Niercelcarcinoom -> portale vaten
 - Zelden naar skeletspieren en milt

9. Celschadeprocessen, effect verlies Ca-homeostase

Celschadeprocessen:

1. ATP-depletie
2. Mitochondriale schade
3. Verlies calciumhomeostase
4. DNA- en eiwitschade
5. Zuurstofradicalen ROS
6. Abnormale permeabiliteit plasmamembraan

Effect verlies calciumhomeostase:

Toename calciumconcentratie in cytosol:

1. Membraanschade
 - Activatie fosfolipase
 - Activatie protease
2. Nucleusschade
 - Activatie endonuclease
3. ATP-afbraak
 - Activatie ATP-ase

10. Soorten necrose, verstoring weefselarchitectuur, vergelijking necrose-apoptose

Verskillende morfologische vormen necrose:

1. Coagulatieneecrose: nierinfarct
 - Eosinofilie, pyknose, behoud structuur door denaturatie eiwitten
 - Gevolg van infarct/ischemie
 2. Liquefactiencrose: huidabsces
 - Pus, vervloeiing door inwerking hydrolasen uit granulocyten (en macrofagen)
 - Gevolg van infectie
 3. Gangreen
 - Droog gangreen t.g.v. ischemie
 - Nat gangreen t.g.v. anaërobe bacteriële infectie
 4. Verkazende necrose: longtuberculose
 - Korrelig grijs-wit, granuloma's bevatten macrofagen en reuscellen rond necrotisch centrum
 - Gevolg van bacteriële ontsteking
-
5. Vetnecrose van peripancreatitisch weefsel bij acute pancreatitis
 - Krijtwitte vlekken t.g.v. vorming calciumzepen door inwerking lipasen op triglyceriden
 6. Fibrinoïde necrose arterie
 - Accumulatie eosinofiele antigeen-antilichaamcomplexen in vaatwand

Kenmerken van necrose versus apoptose

Kenmerk	Necrose	Apoptose
Omvang cel	Zwelling (oncoses)	krimping
Kern	Pyknose /karyorrhexis/ karyolyse	Perifere condensatie chromatine Karyorrhexis
Plasmamembraan	discontinu	Intact met blebs
celinhoud	Vertering en vrijkomen buiten cel	Intact, opname door macrofagen
Inflammatie	frequent	nee
Rol	pathologisch	Vaak fysiologisch

11. Cell-derived en plasma-derived mediatoren, functie histamine

Cell-derived:

- Histamine - mastcellen, basofielen, bloedplaatjes
 - Vasodilatatie
 - Verhoging vasculaire permeabiliteit door endotheliale contractie
 - Endotheelactivatie
 - Redistributie P-selectines
 - Inductie liganden L-selectines
- Prostaglandines
- Leukotrieënen
- Cytokines (TNF, IL-1, IL-6)
- Chemokines

Plasma-derived:

- Complement
- kinines

12. Oorzaken en gevolgen jichttophus, granuloom

Jichttophus: stoornis in purinemetabolisme -> hoge urinezuurconcentraties en kristallisatie in gebieden met lage pH. Gevolg: inflammatie

Granuloom: cellulaire poging tot isolatie van schadelijk agens dat moeilijk te verwijderen blijkt

- Focus van chronische inflammatie met macrofagen omgevormd tot epitheloïde cellen, omgeven door lymfocytenkrans en necrotisch centrum
- Fusie macrofagen tot reuscellen: Langhans Giant Cells

Verkazende necrose: granulomen door besmetting *Clostridium tuberculi*

- Korrelig grijs-wit, granuloma's bevattende macrofagen en reiscellen rond necrotisch centrum
- Tuberculose

13. Mechanisme HPV-virus

Humaan Papilloma Virus

- Oncogeen DNA-virus
- Veroorzaakt cervixkanker
- Overexpressie en amplificatie virale oncoproteïnen E6 en E7
 - Inhibitie p53, p21, pRb
 - Verhoogde telomerase expressie
- Genetisch polymorfisme: variant p53 vatbaarder voor E6-gemedieerde degradatie

14. Effect roken op longweefsel

Vervanging kolomepitheel door squameus epitheel in bronchus door chronische irritatie
-> longkanker

15. Verschillende vormen shock

*Systemische hypoperfusie door verminderde cardiale output/circulerend bloedvolume.
Resultaat: hypotensie, verminderde perfusie weefsels, cellulaire hypoxie*

Cardiogene shock: direct verminderde hartfunctie waardoor pompfunctie hart verminderd is. Intrinsieke of extrensieke oorzaak.

Hypovolemische shock: tekort aan intravasculair volume. Endogeen verlies (inwendige bloedingen) of exogeen verlies (brandwonden)

Anafylactische shock: mestceldegradatie veroorzaakt plotse vrijstelling grote hoeveelheden mediators (histamine). Beeld van hevige allergische reactie + vasodilatatie

Septische shock: immuunreactie tegen gramnegatieve bacterie veroorzaakt vasodilatatie

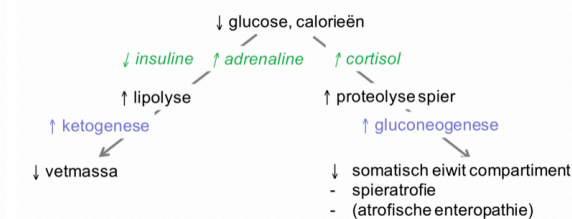
Neurogene shock: ruggenmerg- of hersenletsel veroorzaakt wegvallen vasoconstrictie

Gevolgen:

- WBC-pluggen
- DIC
- Falen microcirculatie
- Endotheelschade
- Multiple Orgaan Falen (MOF)

16. 2 aandoeningen PEM

- Marasmus: algemeen calorisch gebrek (starvation)
 - Gewicht < 60 % normaalwaarde
 - Normaal serum albumine (gepreserveerd visceraal compartiment)
 - Aantasting somatisch compartiment volgens fysiologische cascade
 - Klinisch beeld:
 - Verlies spiermassa -> emaciatie (uiterste vermagering)
 - Immunodeficienties -> frequente infecties
 - Groeiretardatie -> kleine volwassenen
 - Eventueel intellectuele verstoring
 - i.c.m. specifieke vitamine-/mineraaldeficienties
 - mortaliteit: 50 %



- Kwashiorkor: eiwitdeprivatie groter dan calorische deprivatie
 - Meest-voorkomend in Afrika
 - Te vroege stop borstvoeding -> eiwitarm dieet
 - Verlies visceraal eiwit -> lage albuminespiegel -> algemeen oedeem
 - Klinisch beeld:
 - Oedeem door lage albuminespiegel

- Onderhuidse vet- en spiermassa intact
- Huidlaesies met hyperpigmentatie, desquamatie en hypopigmentatie (flag skin)
- Vergrote lever met steatose (fatty liver) door onvoldoende aanmaak eiwitcomponent lipoproteïne
- Verminderde aanmaak bloedcellen beenmerg -> anemie
- Immunodeficienties -> infecties

17. Progeriasyndroom

Versnelde veroudering

Hutchinson-Guilfordprogeria: mutatie LMNA-gen veroorzaakt accumulatie voorloperiwit progerine in kern i.f.v. aantal celdelingen

18. Diagnostisch belang CRP, rol fibrinogeen in EBS

CRP (C-reactive protein):

- Binding met antigeen pneumokokken
 - Geen antilichaam!
- Gereguleerd door IL-6
 - transcriptie, posttranslationele modificaties, secretie
- Belang kliniek:
 - Makkelijk meetbaar
 - Verschil inflammatoire toestand - non-inflammatoire toestand
 - Intensiteit inflammatie

EBS - fibrinogeen:

- Fibrinogeen vormt rouleaux als acute fase reactie
- Grote partikels zakken sneller
 - Aanduiding inflammatie