

KOMPENDIE – IBI K4

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna det som du tycker att detta dokument är värt för dig.

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K4 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K4or. Precis som tidigare har vi skrivit ihop ett gäng kompendier som vi hoppas fler än vi kan dra nytta av. För oss har det räckt men vi vill påpeka att vi inte kan garantera att allt är korrekt eller att det är heltäckande.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och ställer heller inte krav på att pröjsa, då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T4 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Immun - Barriär - Infektion

SKILLNAD MELLAN BAKTERIE OCH VIRUS	12
BAKTERIER	12
GRAMPOSITIVA BAKTERIER	12
GRAMNEGATIVA BAKTERIER	13
CELLKOMPONENTER	13
RÖRLIGHET	14
FLAGELLER	14
ATTRAKTANT ELLER INTE	14
MIKROBIELL TILLVÄXT	15
GENERATIONSTID	15
POPULATIONSTILLVÄXT	15
MÄTNING AV CELLTILLVÄXT	15
BAKTERIEGENETIK	16
GENETISKT UTBYTE	16
MUTATIONER	17
PUNKTMUTATIONER	17
BRA BEGREPP	17
MOBILA GENETISKA ELEMENT	17
IS-ELEMENT	17
TRANSPOSONER	18
VARFÖR MOBILA ELEMENT?	18
BAKTERIETAXONOMI OCH FYLOGENI	18
FYLOGENETISKA TRÄDET	18
TAXONOMI	19
EVOLUTIONÄRA KRONOMETRAR	19
BAKTERIELL PATOGENES I	19
VIKTIGA BEGREPP	19
NORMALFLORA	19
HUDENS NORMALFLORA	20
MUNHÅLANS NORMALFLORA	20
BAKTERIEFLORAN PÅ TÄNDERNA	21
ÖVRE LUFTVÄGARS NORMALFLORA	21
BARRIÄRER MOT INFEKTION	22
INFEKTIONSFÖRLOPPET	22
ENDOTOXINER	23
ANDRA CELLVÄGGSKOMPONENTER	23
EXOTOXINER	24
A-B TOXINER	24
MEMBRANFÖRSTÖRANDE EXOTOXINER	25
SUPERANTIGENER	25

VIRULENSGENER OCH -GENETIK	25
BALANSEN MELLAN VIRULENS OCH FÖRSVAR	26
BAKTERIELLA GASTEROENTERITER	26
GASTROINTESTINALA REGIONENS NORMALFLORA OCH DESS FUNKTION	26
MIKROBIELLA BIOKEMISKA/METABOLA PROCESSER/PRODUKTER I TARMREGIONEN	27
TERMINOLOGI	27
ETIOLOGI	27
MATFÖRGIFTNING	28
VANLIGA BAKTERIER SOM GER UPPHOV TILL MATFÖRGIFTNING	28
E. COLI (Livsmedels Associerad)	29
SHIGELLA (Livsmedels Associerad)	29
CASE	29
SMITTSKYDDSLAGEN	29
CAMPYLOBACTER JEJUNI	29
CASE	29
CLOSTRIDIUM DIFFICILE	29
CASE	29
HUDINFEKTIONER	30
KLINISK BILD	30
IMPETIGO/SVINKOPPOR	30
ERYSIPELAS	30
CELLULIT	31
LUFTVÄGSINFEKTIONER BAKTERIER	31
PNEUMONIER	31
HUR SKILJER SIG ATYPISK MOT KLASSISK?	32
KLASSISKA/LOBÄR PNEUMONIER	32
HISTOLOGI	32
BEHANDLING	32
ATYPISKA/INTERSTITIELLA PNEUMONIER	32
HISTOLOGI	32
MYKOPLASMAPNEUMONI	33
BEHANDLING	33
LEGIONELLAPNEUMONI	33
BEHANDLING	33
BORDETELLA PERTUSSIS: KIKHOSTA	34
CHLAMYDIA PNEUMONIAE	34
BEHANDLING	34
BRONKIT/BRONKIOLIT	34
DIAGNOSTIK AV PNEUMONIER	34
URINVÄGSINFEKTION	35
UROGENITALREGIONENS NORMALFLORA	35
URINVÄGARNAS ANATOMI	35
URINVÄGSINFEKTIONER OCH AGENS	36
BAKTERIELLA UVI AGENS	36

MEKANISM BAKOM ÖKAD RISK FÖR UVI MED KATETER	37
CASE	37
DIAGNOSTIK	37
RISKFAKTORER	37
BEHANDLING	38
ANTIBIOTIKA	38
BAKTERIER	38
CASE	39
ODLING VID MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK	39
BLODODLING	39
ODLING VID MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK FORTS.	40
SLÄKTET STREPTOKOCKER	40
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (FIVE KILLERS)	41
VIRULENSFAKTORER	41
CASE	41
STREPTOCOCCUS MUTANS	42
STREPTOCOCCUS PYOGENES (FIVE KILLERS)	42
VIRULENSFAKTORER	42
EXEMPEL PÅ SJUKDOMAR	42
CASE	42
SLÄKTET STAFYLOKOCKER	43
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (FIVE KILLERS)	43
VIRULENSFAKTORER	43
EXEMPEL PÅ SJUKDOMAR	44
CASE	44
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	45
CASE	45
SALMONELLA	45
HAEMOPHILUS	46
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	46
CASE	46
SLÄKTET ESCHERICHIA	46
E. COLI (FIVE KILLERS)	46
VIRULENSFAKTORER	47
TYP III SEKRETION	47
DIARRE FRAMKALLANDE E. COLI	47
CASE	48
SLÄKTET MYCOPLASMA	48
MYCOPLASMA PNEUMONIAE	48
SLÄKTET LEGIONELLA	49
LEGIONELLA PNEUMOPHILA	49
SLÄKTET CHLAMYDIA	50
CHLAMYDIA PNEUMONIAE	50
CHLAMYDIA TRACHOMATIS	50
SLÄKTET BORDETELLA	50

BORDETELLA PERTUSSIS - KIKHOSTA	50
SLÄKTET CLOSTRIDIUM	51
CLOSTRIDIUM TETANI	51
CLOSTRIDIUM BOTULINUM	51
CASE	51
CLOSTRIDIUM PERFRINGENS	52
CLOSTRIDIUM DIFFICILE	52
SLÄKTET CORYNEBACTERIUM	52
CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE	52
SLÄKTET NEISSERIA	53
NEISSERIA MENINGITIDIS (FIVE KILLERS)	53
CASE	53
BORRELIA	53
ÖVERFÖRING AV BORRELIABAKTERIER	53
KLINISKA MANIFESTATIONER	54
VEKTORBURNA INFEKTIONER	54
FÄSTINGEN	54
SHIGELLA	54
CAMPYLOBACTER	55
CAMPYLOBACTER JEJUNI	55
VIBRIO CHOLERAЕ	55
TUBERKULOS	56
BAKGRUND	56
KLINIK	56
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	56
CELLVÄGGEN	57
VIRULENSFAKTORER	57
LIVSCYKEL	57
DIAGNOSTIK	57
BEHANDLING	58
IMMUNOLOGISKA TESTER FÖR TUBERKULOS	59
ANTIBIOTIKA	59
BEGREPP	59
VERKNINGSMEKANISM	60
β-LAKTAMANTIBIOTIKA	60
OLIKA TYPER AV β-LAKTAMANTIBIOTIKA	60
DOSERING	61
ANDRA CELLVÄGGSHÄMMARE	61
ANTIBIOTIKA SOM VERKAR PÅ PROTEINSYNTESEN	62
ANTIBIOTIKA SOM VERKAR PÅ FOLSYRAMETABOLISMEN	62
ANTIBIOTIKA SOM VERKAR PÅ DNA- OCH RNA-SYNTES	63
RESISTENSBESTÄMNING	63
SIR-SYSTEMET	63
ANTIBIOTIKARESISTENS	64
HUR UPPSTÅR ANTIBIOTIKARESISTENS?	64

RESISTENSMEKANISMER	64
FÖRÄNDRADE MÅLPROTEINER	64
HYDROLYS/MODIFIERING AV ANTIBIOTIKUMETS STRUKTUR	65
ELLFUX	65
PENETRATIONSHINDER	65
RESISTENS GLOBALT	65
ANMÄLNINGSPLIKT	65
VAD KAN VI GÖRA ÅT ANTIBIOTIKARESISTENSEN?	66
VIRUS	66
STRUKTUR	66
VIRALA ENZYMER	67
VIRUS REPLIKATIONSFÖRMÅGA	68
INFEKTIONSÖDEN	69
VIRULENS	70
SYSTEMISK SPRIDNING VID VIRAL INFEKTION	70
HUR SPRIDS VIRUS	71
HUMANPATOGENA VIRUSFAMILJER	71
ZONOSER	71
ADENOVIRUS	71
CORONAVIRUS	72
HERPES	73
HERPES SIMPLEX VIRUS 1 (HSV-1)	74
HERPES SIMPLEX VIRUS 2 (HSV-2)	75
EPSTEIN-BARR VIRUS	75
VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)	77
CYTOMEGALOVIRUS	78
ORTHOMYXOVIRUS	78
ENDEMI, PANDEMI, EPIDEMI	79
SMITTSPRIDNING	79
INFEKTIONSPROCESS	80
VIRULENSFAKTORER	80
PATOGENES	81
KLINISK BILD	81
KOMPLIKATION	81
INFLUENSAIMMUNITET	81
BEHANDLING	82
PARAMYXOVIRUS	82
MÄSSLINGEN	82
RESPIRATORISKT SYNCYTIEVIRUS (RSV)	84
PARAINFLUENZA (PIV)	84
METAPNEUMOVIRUS (HMPV)	85
PICORNAVIRUS	85
RHINOVIRUS	85
RETROVIRUS	86

TBE-VIRUS	86
LUFTVÄGSINFEKTIONER	87
OLIKA TYPER	87
LUFTVÄGARNAS SKYDDSMEKANISMER	87
VILKA VIRUS ORSAKAR LUFTVÄGSINFEKTIONER?	88
SAMBAND MELLAN VIRAL OCH BAKTERIELL PNEUMONI	88
ANTIVIRALA MEDEL	88
ANGREPPSPUNKTER FÖR ANTIVIRALA MEDEL	88
NÄR SKA DE ANVÄNDAS?	89
VIRAL INFEKTION OCH IMMUNITET	89
ANTIVIRALA MEDEL ATT HA KOLL PÅ	89
BIVERKNINGAR	90
BIDRAGANDE FAKTORER FÖR RESISTENSUTVECKLING	90
PATIENTFALL - VIRUS	90
VIRALA HEPATITER	93
TECKEN PÅ LEVERCIRROS	93
DIAGNOSTIK	93
ETIOLOGI	93
HEPATITER FRÅN ICKE-HEPATOTROPA VIRUS	94
PATOGENES	94
MEKANISM TYP 1	94
MEKANISM TYP 2	94
MEKANISM TYP 3	95
ÖVERBLICK HEPATITER	95
HEPATIT A	95
HEPATIT B	96
REPLIKATION	97
KRONISK ELLER AKUT?	97
LEVERSKADA VID HEPATIT B	98
BEHANDLING OCH PROFYLAX	98
HEPATIT C	98
LEVERSKADA VID HCV	99
RISKFAKTORER FÖR SVÅRARE SJUKDOM	99
REPLIKATION	99
DIAGNOSTIK	100
ANTIVIRALA ANGREPPSPUNKTER	100
HEPATIT D	100
HEPATIT E	100
BEHANDLING/PROFYLAX	101
UPPFÖLJNING	101
KOMPLIKATIONER	101
AKUTA VIRALA GASTROENTERITER	101
VATTEN- OCH SALTTRANSPORT	102

ABSORPTION OCH SEKRETION	102
TARMENS UPPBYGGNAD	102
ENTERISKA NERVSYSTEMET (ENS)	102
DIARRÉ	102
VIRUS SOM ORSAKAR GASTROENTERITER	103
ROTAVIRUS	103
HUR ORSAKAR ROTAVIRUS DIARRÉ OCH KRÄKNINGAR?	103
NOROVIRUS	104
ASTROVIRUS	104
ADENOVIRUS	104
PATOFYSIOLOGI GASTROENTERITER PARASITER	105
HUMANPATOGENA PARASITER	105
GASTROINTESTINALA PARASITER	105
GIARDIA LAMBLIA	105
ENTAMOEBA HISTOLYTICA	106
CRYPTOSPORIDIUM SPP	107
INFEKTIONS DIAGNOSTIK	107
INDIREKT METODIK	108
SEROLOGI	108
KLINISK BILD	108
DIREKT METODIK	108
MOLEKYLÄRBIOLOGISK DIAGNOSTIK	109
"NY" MOLEKYLÄRGENETISK METODIK	109
REALTIDS-PCR (qPCR)	109
HUR GÅR PCR TILL?	109
REALTIDS-PCR	110
PROSTAGLANDINER OCH INFLAMMATION	111
SYNTES	111
PGH SYNTAS	112
PROSTAGLANDINER OCH LOKAL INFLAMMATION	112
CYTOKINFÖRSTÄRKARE	113
SYSTEMISKA SVAR PÅ INFLAMMATION	113
AKUTFASPROTEINER	113
METABOL OMSTÄLLNING	114
CENTRALNERVÖSA INFLAMMATIONSSYMTOM	114
FEBER	115
ÖVRIGA CENTRALNERVÖSA INFLAMMATIONSSYMTOM	115
CNS- ÅTERKOPPLING TILL IMMUNSYSTEMET	116
GLUKOKORTIKOIDER OCH INFLAMMATION	116
FEBER - EFFEKT PÅ IMMUNSYSTEMET	116
ANTIINFLAMMATORISKA REFLEXEN	116
SYMPATISK SIGNALERING	117
PSYKET OCH IMMUNSYSTEMET	117
KLINISK MYKOLOGI	117

INDELNING AV SVAMPAR	118
MÖGELSVAMPAR	118
INFEKTIONER	118
HUDSVAMPAR (dermatofyter)	118
INFEKTIONER	118
JÄSTSVAMPAR	118
INFEKTIONER	119
PRIMÄRPATOGENA SVAMPAR	119
PNEUMOCYSTIS	119
INFEKTIONER	119
BASIDIOMYCETER	120
SVAMPDIAGNOSTIK	120
ANTIFUNGALA MEDEL	120
RESISTENS MOT ANTIFUNGALA MEDEL	121
LYMFOM OCH LEUKEMI	121
BENMÄRGEN	121
VAD PÅVERKAR BENMÄRGEN?	121
BENMÄRGENS SPEGELBILD	122
DIFFERENTIALRÄKNING	122
INTRO TILL MALIGNA BENMÄRGSSJUKDOMAR	123
HEMATOLOGISK DIAGNOSTIK	123
B-SYMTOM	123
AKUT VS KRONISK LEUKEMI	123
AKUTA LEUKEMIER	124
KLINISKT	124
HUR SKILJER MAN MELLAN AML OCH ALL?	125
CASE	126
KRONISKA SJUKDOMAR	126
KRONISK MYELOISK LEUKEMI (KML)	127
BCR/ABL1 FUSIONSGEN	127
CASE (Taget från seminarium)	127
LYMFOM - MALIGNITET MED URSPRUNG I LYMFOIDA SYSTEM	129
STADIEINDELNING	129
LÅGMALIGN/INDOLENTA LYMFOM	130
KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)	130
HÖGMALIGN LYMFOM	132
SAMMANFATTNING FRÅN SEMINARIUM	132
IMMUNOLOGISKA TYPREAKTIONER I HUDEN	132
ALLMÄN INTRODUKTION HUDEN	132
HUDENS VIKTIGASTE FUNKTIONER	133
DERMATOLOGI	133
ÖVERKÄNSLIGHET	133
ALLERGISK ÖVERKÄNSLIGHET	134
SYMPTOM	134

TYP REAKTION 1 - ANAFYLAKTISK, IgE	134
TYP REAKTION 2 - CYTOTOXISK ANTIKROPPSMEDIERAD	135
TYP REAKTION 3 - IMMUNKOMPLEX, IgG, IgM	136
TYP REAKTION 4 - CELLFÖRMEDLAD, T-CELLSMEDIERAD	136
ICKE-ALLERGISK ÖVERKÄNSLIGHET	137
SYMPTOM	137
ATOPI	137
URTIKARIA	137
VANLIG (IDIOPATISK) URTIKARIA	138
FYSIKALISK URTIKARIA	138
ANDRA URTIKARIA TYPER	138
EKSEM	138
KONTAKTEKSEM	139
EPIKUTANTEST / LAPPTTEST	140
BEHANDLING	140
SKILJ PÅ URTIKARIA OCH KONTAKTEKSEM	140
BEHANDLING	140
ATOPISKA SJUKDOMAR	140
DEN ATOPISKA MARSCHEN	140
PREVENTION	141
ALLERGI	141
ANAMNES ALLERGI	141
DIAGNOSTISERING ALLERGI	142
IgE I SERUM	142
PRICKTEST	142
CD-SENS	142
BEHANDLING ALLERGI	143
ADRENALINPENNA	143
POLLENALLERGI	143
ALLERGEN IMMUNTERAPI (AIT)	143
ASTMA	143
MORFOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR	144
BEHANDLING	144
MEKANISMER VID ALLERGI	144
ALLERGISK ELLER INTE?	144
ALLERGENER (TID OCH DOS FÖR EXPONERING)	145
INOMHUS	145
UTOMHUS	145
FÖDOÄMNE	145
GENOTYP (ÄRFTLIGHET)	145
TH1/TH2-PARADIGMET	146
HELMINTH INDUCERAD IMMUNREGLERING	146
ADJUVANTFAKTORER	146
FRISKFAKTORER	146

ALLERGISKA REAKTIONENS TVÅ FASER	147
TIDIGA FASEN	147
SENA FASEN	147
AUTOIMMUNA SJUKDOMAR	147
AUTOINFLAMMATION VS AUTOIMMUNITET	148
REPETERA K2 (LÄS IGENOM)	148
TILLÄGG TILL CENTRAL OCH PERIFER TOLERANS	149
VAD KAN ORSAKA AUTOIMMUNA SJUKDOMAR?	149
AUTOIMMUNITET VS. AUTOIMMUN SJUKDOM	149
VAD ÄR SKILLNADEN MELLAN AUTOIMMUNITET OCH AUTOIMMUN SJUKDOM	150
HUR VET MAN OM EN SJUKDOM ÄR AUTOIMMUN?	150
SLE	150
CASE	151
RAYNAUDS FENOMEN	152
BUTTERFLY RASH	152
ÖVRIGA SYMPTOM	152
MULTIPEL SKLEROS - TYP 4 REAKTION	152
NARKOLEPSI - TYP 4 REAKTION	152
STRESS	153
DEN ARTRITISKA LEDEN	153
REUMATOID ARTRIT	153
BAKGRUND	154
REPETITION AV LEDER	154
ANTIKROPPAR VID RA	154
SJUKDOMSMEKANISMER	155
ACPAs ROLL	156
TNF-ALFAS ROLL I RA	156
SPONDYLARTRITER	157
GIKT	157
URATMETABOLISM	157
HUR INITIERAS EN GIKTATTACK?	157
IL-1 PRODUKTION VID GIKT	158
ANA-LABORATION	158
HUR ANALYSERAS ANA?	158
MÖNSTER	159
IMMUNOSUPPRESSIV BEHANDLING	159
IMMUNMODULERING	159
OSPECIFIK IMMUNMODULERING	159
KORTIKOSTEROIDER	160
CYTOTOXISKA MEDEL	161
SELEKTIV IMMUNMODULERING	161
BIOLOGISKA LÄKEMEDEL	162
ICKE-SELEKTIV IMMUNMODULERING	163

SKILLNAD MELLAN BAKTERIE OCH VIRUS

Inkubationstiden för virus är rent generellt mycket kortare än för bakterier eftersom de har en snabbare replikation. Parasiter har längst inkubationstid. Däremot finns det ju självklart undantag så som att HIV kan ha flera års inkubationstid.

Karakteristika	Bakterie	Virus
Storlek	1–10 μm	20–200 nm
Typ av parasit	Extracellulär	Intracellulär
Självständig proteinsyntes	+	-
Yttre hölje	+	Varierat
Känslig mot antibiotika	+	-
Förökningsmetod	Celldelning	Värdcellens syntes och replikation
Nukleinsyra	DNA & RNA	DNA eller RNA

BAKTERIER

Bakterier kan delas in i två undergrupper, grampositiva respektive gramnegativa, och är på så vis uppkallade efter metoden för bakteriefärgning.

OBS! Det finns även bakterier som saknar cellvägg och därmed varken är + eller - → ex mykoplasma.

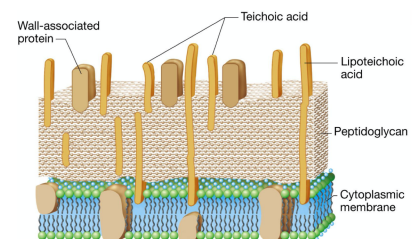
Table 12-4 Membrane Characteristics of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria

Characteristic	Gram-Positive	Gram-Negative
Outer membrane	-	+
Cell wall	Thicker	Thinner
Lipopolysaccharide	-	+
Endotoxin	-	+
Teichoic acid	Often present	-
Sporulation	Some strains	-
Capsule	Sometimes present	Sometimes present
Lysozyme	Sensitive	Resistant
Antibacterial activity of penicillin	More susceptible	More resistant
Exotoxin production	Some strains	Some strains

GRAMPOSITIVA BAKTERIER

De grampositiva bakterierna har en tjock cellvägg som ämnen lätt diffunderar genom. Cellväggen byggs upp genom transpeptidering, vilket är en viktig måltavla för flera av våra antibiotika. I det tjocka lagret peptidoglykan finns även en del syror med lite olika funktioner:

- Lipoteikonsyra förankrar sig i cellmembranet och ger stabilitet till cellväggen
- Teikonsyra används för bakteriens vidhäftning till olika saker.

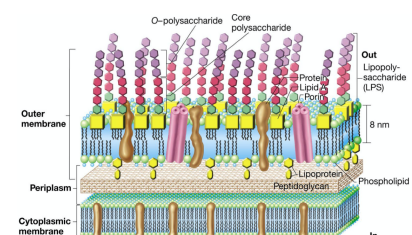


Evolutionärt är grampositiva äldst.

GRAMPOSITIVA BAKTERIER: Blå/lila → repetera hur ett utstryk går till (kolla K2)

GRAMNEGATIVA BAKTERIER

De gramnegativa bakterierna har också en cellvägg, men en väldigt tunn sådan, som är beläget i det periplasmatiska utrymmet. Utanför det periplasmatiska utrymmet lokaliseras även ett yttre membran (endast hos gramnegativa) som bland annat består av lipopolysackarider (LPS). LPS är toxiska endotoxiner som frigörs vid bakterielysning. De är virulensfaktorer och deras toxiska egenskaper kan framkalla hög feber,



kräkningar respektive diarréer om de når blodbanan (sätt för den att sprida sig).

LPS är endotoxiner och komplexa molekyler bestående av tre delar:

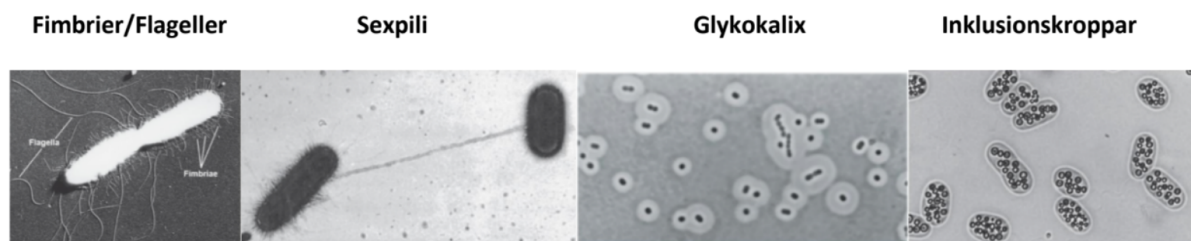
- **Lipid A**; Inre delen består av lång fettsyror som interagerar med fosfolipider i cellmembranet. Genererar toxisk effekt genom komplementaktivering samt stimulering av cytokinfrisättning.
- **“core” polysackarid**: Mellersta delen (kärnan) består av kolhydrater och ser exakt likadan ut hos samtliga gramnegativa bakterier. Befinner sig utanför cellväggen.
- Yttre delen, kallad **O-antigen**, är det som ger upphov till bildandet av antikroppar hos den organism bakterien infekterar. Variabel struktur utanför cellväggen.

OBS! Vissa gramnegativa bakterier har istället för LPS (lipopolysackarider) endotoxiner som kallas för LOS (lipooligosackarider). Exempel på dessa bakterier är *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Bordetella* samt *Campylobacter*.

GRAMNEGATIVA BAKTERIER: Röda

CELLKOMPONENTER

- **Fimbrier** - Små trådliknande utskott längs en bakteries cellvägg (gramnegativa) vars funktion är att vidhäfta.
- **Pili** - Längre utskott än fimbrier, vars funktion också är att vidhäfta.
- **Sexpili** - Utskott som binder till annan cell för att generera en överföring av genetiskt material (konjugation).
- **Flageller** - Långa proteinstrukturer kopplade till motilitet och rörelse.
- **Glykokalyx** - Klibbigt och slemmigt material på cellytan som gynnar vidhäftning mot fasta ytor, samt som skyddar mot fagocytos (av andra celler) och uttorkning. Glykokalyx kan även omkapsla stora kluster av bakterier, kallat biofilm, vilket ökar bakteriernas försvar.
- **Inklusionskroppar** - Lagring av energireserver intracellulärt i fördelaktig form. Om ämnena istället varit lösta i cytoplasman hade det lett till ökad osmotisk stress. Vanlig förening som lagras in är β -hydroxybutyrat, vilket är långa kolhydratkedjor som hålls ihop med energirika bindningar. När bindningarna bryts utvinns energi som bakterien kan utnyttja.



RÖRLIGHET

De allra flesta bakterier påträffas i miljöer som består av flytande substans, vari olika typer av flöden kan uppstå. Vissa bakterier följer dessa flöden **passivt**, medan andra har förmåga att på egen hand kunna röra sig i en viss riktning mot eller bort från en **gradient**. Dessa rörelser mot gradienter kan antingen vara kemiska eller fysikaliska.

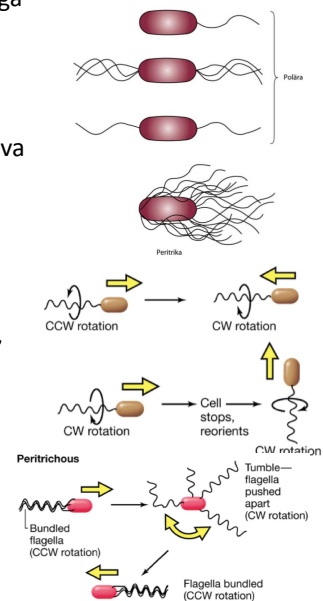
- **Kemotaxis** - Olika kemiska signalsubstanser styr organismens rörelse
- **Fototaxis** - Olika typer av ljus styr organismens rörelse mot eller bort från ljuskällan. UV-ljus (kort våglängd) är skadligt för DNA → tar sig därifrån.

FLAGELLER

Flageller är uppbyggda av polymeriserat flagellin (monomerer) och kan antingen utgå från ena eller båda ändarna av bakterien (polära) eller vara fördelade runt hela bakteriecellen (peritrika). Själva flagellen utgår sedan från bakteriecellens membransystem via en komplex proteinstruktur (ringstrukturer) som möjliggör flagellens rotation (i bilden till höger syns en gramnegativ bakterie med flagell). Själva rotationen är en energikrävande process som drivs av överskottet av vätejoner på utsidan av cellmembranet kontra insidan → organismen kan röra på sig.

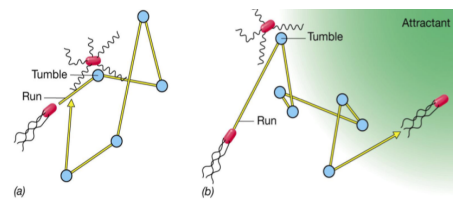
En flagell kan rotera i två riktningar, med- respektive moturs. Detta medför att en bakterie med **polära flageller** enbart kan röra sig i två riktningar (framåt eller bakåt, likt bilden visar). För att byta riktning (rotation i annat plan) är dessa bakterier beroende av omgivande miljö.

Bakterier med **peritricka flageller** använder sig, till skillnad från polära flageller, av antingen synkroniserade (bundle) eller osynkroniserade rörelser (tumble). Endast vid synkroniserad rörelse är bakterien förmögen att förflytta sig, då en osynkroniserad rörelse endast resulterar i att bakterien står still och skakar (kostar energi).



ATTRAKTANT ELLER INTE

- Bakterien känner inte av någon attraktant → slumpmässig rörelse som bara är energikrävande.
- Bakterie känner av attraktant och rör sig i riktning mot denna. Med hjälp av receptorer på cellytan känner bakterien om koncentrationen ökar eller minskar, vilket på så vis signalerar om den ska fortsätta röra sig eller stanna och rotera.



MIKROBIELL TILLVÄXT

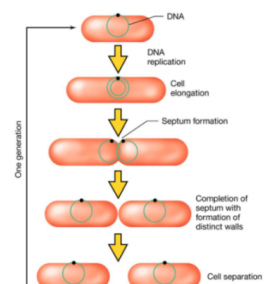
Vad skiljer mikrobiell tillväxt i "naturlig miljö" från renkultur (optimala förhållande på labb)?

- I naturen råder det ofta begränsad näringstillgång
- Ständig konkurrens med såväl andra mikroorganismer som andra organismer
- Snabba och ofta oregelbundna förändringar i miljön skapar behov av stor flexibilitet. Både geno- och fenotypiskt.

Mikrobiell tillväxt kan studeras på två olika sätt:

GENERATIONSTID

Cellen kommer först och främst att öka i storlek, vilket den gör om det råder gynnsamma förhållanden med bland annat god metabolism och rätt pH. När allt DNA replikerats och cellen uppnått rätt storlek kommer denna att dela sig genom bildning av ett septum dottercellerna sinsemellan. Celldelningen hos prokaryoter kallas för **binär fusion**.



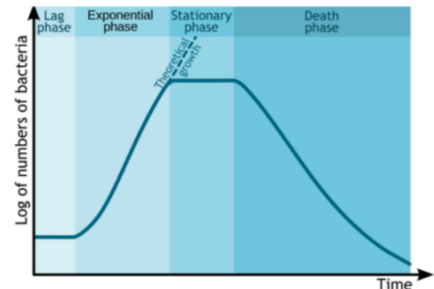
Från en modercell kommer två dotterceller att bildas, vilket då kallas för en generation. Tiden det tar att få från en cell till två kallas för generationstid.

OBS! Replikationen är det hastighetsbegränsande steget för binär fusion.

POPULATIONSTILLVÄXT

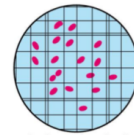
Det finns fyra olika tillväxtfaser:

- **Lagfas** - När en bakterie planteras i ett näringsrikt odlingsmedium tar det ett tag innan denne börjar att dela sig. Detta beror på att den behöver syntetisera genetiskt material och tillväxa.
- **Exponentiell fas** - När denna fas inleds börjar bakterien/bakterierna tillväxa exponentiellt (= så fort som möjligt). Denna fas kännetecknas av snabb replikation och det är i detta skede en bakteries förökningshastighet bestäms.
- **Stationär fas** - Efter ett tag planar tillväxten ut och lika många bakterier som bildas kommer även att dö (= bakteriekulturen hålls på en jämn nivå). Detta kan bero på att näringen inte räcker till eller att det inte finns utrymme för fler bakterier att bildas.
- **Deklinationsfas (dödsfas)** - Till sist kommer bakteriekulturen att dö ut, som följd av näringsbrist eller skada av de toxiska slaggprodukter bakterier producerar.

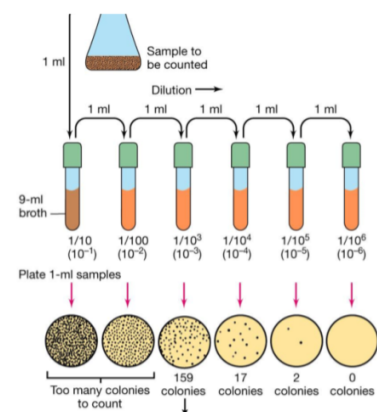


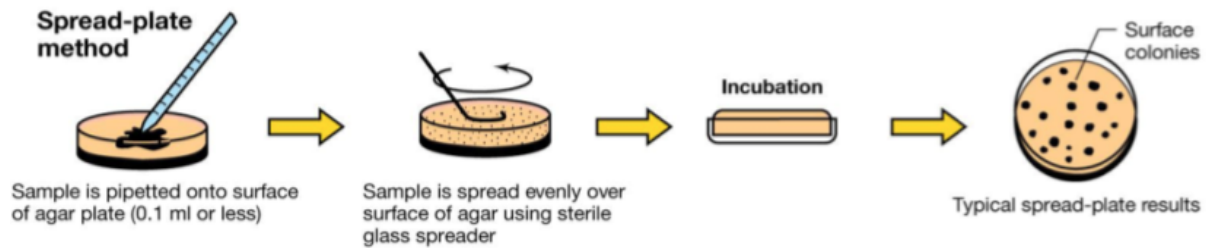
MÄTNING AV CELLTILLVÄXT

Totalcellräkning i mikroskop - Bakterielösning droppas på ett speciellt objektglas (Burkers kammare) som innehåller små streck. De olika strecken utgör olika volymer, och kan på så vis användas för att beräkna en ungefärlig mängd bakterier i lösningen vid studerande genom ljusmikroskop. **Dock** går det inte att urskilja huruvida bakterierna är levande eller döda.



Viable count - En metod som används i cellodling för att bestämma antalet **levande** celler i en kultur. Detta skiljer sig från andra cellräkningstekniker eftersom denna typ endast mäter antalet celler som kan dela sig. Tillvägagångssättet är att bakteriesuspensionen först späds (spädningsserie, se bild till höger) och sedan sprids på en agarplatta (se bild nedan), där endast de levande bakterierna kommer kunna bilda kolonier på plattan. Spädningen är viktig för att ett rimligt antal kolonier ska börja växa på plattan (mellan 100 och 200 kolonier är rimligt att räkna). **Dock** aggregerar vanligen bakterier med varandra, vilket leder till att man inte vet om en enskild koloni kommer från en eller flera olika bakterier → viable count räknar inte antalet bakterier, utan istället **colony forming units** (som i sin tur kan ge ett hum om antalet bakterier).



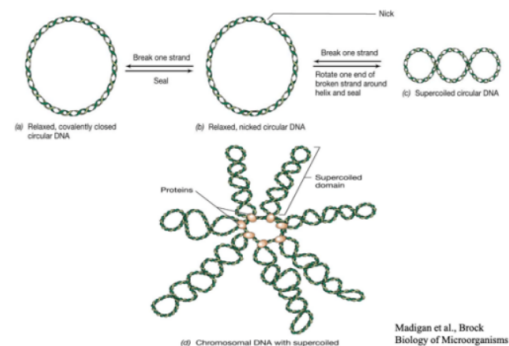


Turbiditetsmätningar - Turbiditeten (även kallat optisk täthet) är ett mått på en vätskas suspension av partiklar (grumlighet) och mäts via en spektrofotometer → anger en ungefärlig mängd celler.

BAKTERIEGENETIK

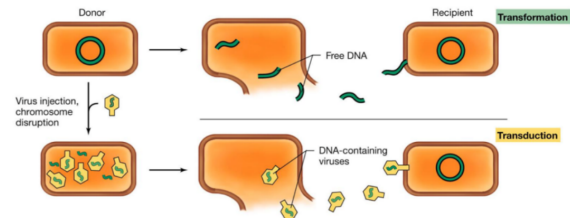
Organisationen av DNA hos prokaryoter skiljer sig någorlunda från eukaryoter:

- Bakterier har **EN** "bakteriekromosom", vilken dock skiljer sig från våra kromosomer. Vanligtvis är bakteriens DNA **ringslutet**, vilket ger molekylens stabilitet.
- De flesta prokaryoter är därför **haploida** (endast en kopia av genomet i en vilande cell), vilket är fördelaktigt vid replikation då denna kan ske många gånger snabbare än för en diploid cell. Det ringslutna DNA:t kan, med hjälp av specifika proteiner, coila sig och därmed anta en sådan struktur som bilden till höger visar. Denna tvinnande struktur ökar dess skydd mot degradering.
- Inuti en prokaryot ligger dess DNA aggregerat i cytoplasman. Det omges INTE av ett kärnmembran och interagerar INTE med några histoner. Denna DNA-klump kallas för **nukleoid**.
- Utöver nukleoiden finns även små extragenomiska DNA-segment kallade **plasmider** som kodar för vissa proteiner. Dessa plasmider är sällan livsnödvändiga för cellen, men bidrar med positiva egenskaper till cellens överlevnad.



GENETISKT UTBYTE

Det har visat sig att prokaryoter kan överföra plasmider två celler emellan (i vissa fall även hela kromosomer, men ytterst ovanligt). Från en donatorcell till en mottagarcell (recipient) med funktion att förstärka mottagarcellens genetiska uppsättning. Mekanismerna för dessa överföringar kan ske på tre olika sätt:



- Transformation** – Överföring av fritt DNA till en cell. När en cell lyserar kommer DNA-segment att frigöras i vävnaden. Dessa kan binda till receptorer på andra levande celler, vilka därefter antingen kan integreras till mottagarcellens genom eller degraderas. Naturlig kompetens innebär att cellen bär på dessa receptorer. Artificiell kompetens induceras på labb → cellen blir mer genomsläpplig.

- **Transduktion** – Virusmedierad (bakteriofagmedierad) DNA-överföring. En virusinficerad bakterie kan bakteriofager bildas, vilka både bär på virusets och en del av bakteriens genetiska material. När denna bakteriofag infekterar nästa cell kommer bådans DNA att sprutas in i värdcellen, vars ribosomer kommer börja producera proteiner utifrån virusets och bakteriens DNA → rekombinerat DNA.
- **Konjugation** – Överföring av plasmider kräver "cell till cell"-kontakt. Donatorcellen sänder ut utskottet sexpili som binder in till mottagarcellen och för den närmare. När de båda cellerna är i kontakt med varandra bildas en öppning emellan där syntetiserat genetiskt (efter replikation) material kan överföras till mottagarceller. Exempel på detta är gener för antibiotikaresistens → mottagarcellen gynnas av detta.

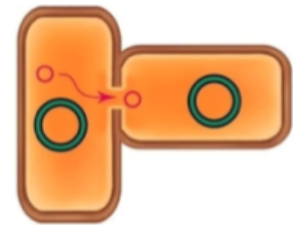
MUTATIONER

Precis som i allt DNA kan det även uppstå mutationer i det bakteriella. Dessa mutationer kan både kallas för **spontana mutationer** (naturligt orsakade) eller **inducerade mutationer** (framkallade).

PUNKTMUTATIONER

Basparsutbyten

- Missense mutation resulterar i annan aminosyra
- Nonsense mutation resulterar i ett stoppkodon
- Tyst mutation resulterar inte i förändrad aminosyrafrekvens, trots förändras basparssekvens



Läsramsmutationer - Vid en insertion (en bas för mycket) eller deletion (en bas för lite) påverkas hela den efterföljande läsramen, vilket leder till att aminosyrasekvensen blir helt och hållet fel. I vissa fall kan en **kompensationsmutation** uppkomma → normal läsram återupptas.

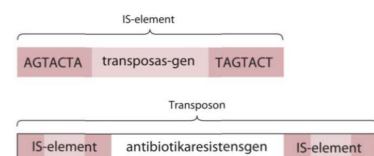
BRA BEGREPP

Vertikal genöverföring - Överföringen av genetiskt material från moderorganismer till avkomman via reproduktion.

Horisontell genöverföring - Förvärvat genetiskt material från orelaterade organismer. Sker genom transformation, transduktion eller konjugation.

MOBILA GENETISKA ELEMENT

Karakteristika för ett mobilt (transposibelt) element är att de kan integreras på olika ställen i en DNA-molekyl, genom andra mekanismer än klassisk homolog rekombination. Det finns två huvudtyper av mobila element, IS-element och transposoner.



IS-ELEMENT

Insertionssekvenser (IS) är de enklaste formerna av mobila element och innehåller ingen annan information än den som krävs för att flytta IS från en plats till en annan, där dessa platser för många IS-element är helt slumpmässiga. För detta krävs:

1. Enzymet **transposas**, vilket klipper ut IS och integrerar det på annan plats i genomet.

2. **Omvända repetitioner** i ändarna av IS som känns igen av transposaset.

- **Konservativ transposering** - IS klipps ut och sätts in.
- **Replikativ transposering** - IS kopieras och sätts in.

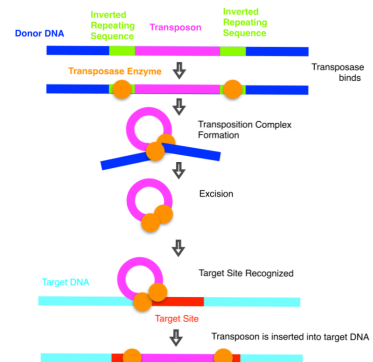
Det finns alltså ett evolutionärt syfte att stänga av och sätta på olika gener. IS-elementen som en del av en transposon är väsentliga för att transposoner skall kunna klippas ut.

TRANSPOSONER

Transposoner är större än IS-element och innehåller, förutom genen för transposas (Tnp), även **andra gener** som till exempel kodar för olika virulensfaktorer eller antibiotikaresistens. Integreringen av ett transposon innebär i regel ett tillskott av ny genetisk information, men medför ofta även att någon gen inaktiveras (pga dess inkorporering). Transposoner används således för att skapa slumpmässiga mutationer hos en organism. Förflyttning av transposoner kan även leda till att genernas ordningsföljd i kromosomen förändras.

OBS! Vissa transposoner, kallade **konjugativa transposoner** (kan bli plasmider), kodar för proteiner som möjliggör överföring till andra bakterier.

Huvudskillnaden mellan plasmid och transposon är deras roll; plasmid överför genetiskt material mellan genom, medan transposon överför genetiskt material mellan kromosomer inom samma genom.



VARFÖR MOBILA ELEMENT?

- Mobila element ökar den **genetiska flexibiliteten** och **plasticiteten** → lättare för bakterien att anpassa sig till stora och snabba miljöförändringar → bättre för **överlevnad**
- Genom konjugativa transposoner kan en bakteriell **egenskap snabbt spridas** mellan flera olika bakterier i en population (ex. antibiotikaresistens). Detta genom **horisontell genöverföring** istället för enbart vertikal dvs till sin "avkomma"

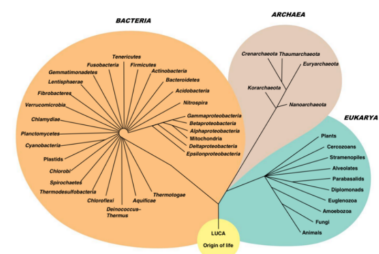
BAKTERIETAXONOMI OCH FYLOGENI

FYLOGENETISKA TRÄDET

Begreppet fylogeni syftar på den evolutionära historien hos en organism. Detta studeras genom DNA sekvenser isoleras genom PCR teknik, varvid bassammansättningen analyseras och jämförs mellan arter och stammar. Därefter kan man generera ett fylogenetiskt träd (likt det till höger).

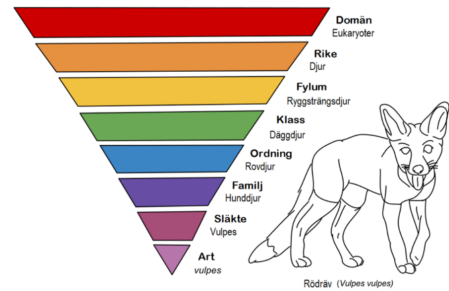
De fylogenetiska träden bygger på molekylen **16S rRNA** från ribosomalt RNA hos prokaryota och 18S rRNA hos eukaryota. Genom att analyserna ribosomalt RNA har **tre distinkta cellinjer**, så kallade domäner, kunnat tagits fram.

OBS! Om 16S rRNA-molekylen har större skillnader än 3% klassas det som två olika arter.



TAXONOMI

Taxonomi är vetenskapen om klassificering av organismer. Vad som inte visas i bilden är nivåerna över art som är underart och stam. I en stam har alla exakt samma genetiska uppsättning.



EVOLUTIONÄRA KRONOMETRAR

Med hjälp av evolutionära kronometrar kan evolutionära förändringar mätas, vilket mäts genom skillnader i nukleotid- och/eller aminosyrasekvenser hos två organismer med en gemensam "urcell". Därefter beräknas proportionen mellan stabila mutationer (finns hos båda) och sekvensskillnader, för att på så vis teoretiskt beräkna hur länge sedan dessa två celler var "en och samma". En ideal evolutionär kronometer är ribosomalt RNA (ex. 16S rRNA hos prokaryoter).

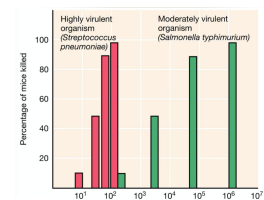
BAKTERIELL PATOGENES I

VIKTIGA BEGREPP

Parasit - organism som lever på eller i en annan organism, vilken kallas **värd**. Parasiten kan vara helt ofarlig eller ställa till skada och därmed vara patogen.

Patogenicitet - förmågan hos en parasit att orsaka sjukdom

Virulens - grad av patogenicitet och är därmed ett kvantitativt begrepp. Begreppet skiljer sig beroende på om man talar om bakterier eller virus (ej kvantitativt när man talar om virus). Bilden till höger visar skillnaden i virulens och dödlighet mellan *Streptococcus pneumoniae* och *Salmonella typhimurium* → krävs färre SP än ST för att döda en mus.



Infektion - etablering och tillväxt i värden av mikroorganismer som är *potentiellt* patogena. Infektion är nämligen inte synonymt med sjukdom.

Symtom - avgörs efter balansen mellan värdens känslighet och mikroorganismers virulens.

NORMALFLORA

Normalfloran är ett föränderligt ting som beror på människans matvanor och hygien exempelvis. Personer som lever nära inpå varandra kan ses ha gemensamma drag, men alla har en unik flora. I normalfloran räknar man in bakterier och vissa eukaryota celler, men sällan virus. Trots att man har en virusinfektion som är asymtomatisk så räknar man ej med den till normalfloran.

Så vad är normalfloran? Det är mikroorganismer som har utvecklats i symbios med värdorganismen och behövs som ett **skydd** för värdorganismen mot patogena mikroorganismer. I generella drag verkar normalfloran som skydd på tre olika sätt:

- Barriärfunktion
- Konkurrens om utrymme och näring
- Producent av antimikrobiella ämnen

Det finns två typer av mikroorganismer:

1. **Transienter** - mikroorganismer som kan överleva men ej försöka sig. Dessa är alltså tillfälliga gäster som kan binda till ett organsystem och därmed spridas vidare. Dessa räknas INTE med i normalfloran.
2. **Residenter** - mikroorganismer som kan föröka sig och kolonisera. Räknas med i normalfloran.

Nedan kommer vi gå igenom hur olika organ gagnas av normalfloran på olika vis!

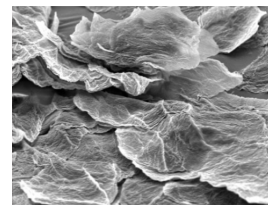
HUDENS NORMALFLORA

Hudens normalflora är ett skydd mot patogena mikroorganismer på flera vis och är något vi bör vara rädda om → skrubba och handsprita med måtta samt använd återfettande handsprit. Huden skyddar mot patogena mikroorganismer genom;

1. **Mekanisk nötning** - Stratum corneum byts ständigt ut
2. **Torrhet** - ej gynnsamt för bakterier
3. **Näringsfattigt** - undantag körtelsekret
4. **Salthalt** - Salt är bakteriedödande, med undantag för *Staphylococcus*
5. **Låg temperatur** - Generationstiden förlängs vid lägre temperaturer och de flesta potentiellt patogena trivs i ca 37 grader
6. **Svagt surt**
7. **Normalfloran** - konkurrerar om näring, plats samt genom att de utsöndrar antimikrobiella substanser.



Huden är en viktig inkörsport för bakterier, trots dess mindre gynnsamma miljö i och med att den är torr. Bilden till höger visar huden ur ett elektronmikroskop, och ger då en tydligare bild över hur huden kan verka som inkörsport. Just på grund utav denna torrhet så dominerar de **grampositiva bakterierna**, då de har en tjockare cellvägg av peptidoglykan som klarar av torka.

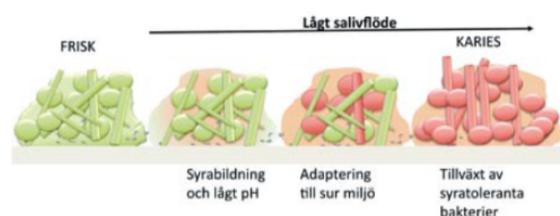


- *Staphylococcus* → epidermidis
- *Corynebacterium*
 - *Propionibacterium acnes*
 - *Acinetobacter* (dock gramnegativa som påträffas i mer fuktiga miljöer, såsom armhålor och ljumskar).

Hudfloran påverkas inte bara av yttre faktorer som väder och personlig hygien, utan även av ålder där unga har mer varierad flora och fler potentiellt patogena mikroorganismer. Rikast normalflora har man under puberteten.

MUNHÅLANS NORMALFLORA

Vid gränsområden mellan två olika ekosystem får vi som mest mikroorganismer, för där trivs dem som bäst. I munnen har vi många sådana gränsområden och ekosystem då vi har slemhinnor, emaljtor, tungan och saliv. Normalfloran i munhålan blir därmed variationsrik och instabil, då vi dessutom utsätter munnen för mycket så som att vi borstar tänderna, äter, gnuggar runt på tandköttet med tandborsten etc.



Munhållans skydd mot patogena mikroorganismer sköts genom; ett **flöde av saliv, enzymer i saliven samt nötning**.

Saliven är ett konstant flöde i munnen som innehåller salter, spårämnen, enzymer samt har antimikrobiell aktivitet genom;

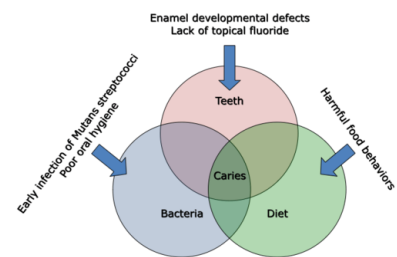
1. **Lysozym** → påverkar cellväggen genom att bryta 1-4 bindningen och kan därmed bryta ned bakterier så de lyserar. **OBS!** G- är resistent mot dessa enzymer, då de inte tar sig igenom det yttre membranet.
2. **Laktoperoxidas** → som tillsammans med Cl^- samt H_2O_2 bildar fria syreradikaler som påverkar bakterier. Detta är ett enzymatiskt skydd mot anaeroba bakterier som ej tål syre.

BAKTERIEFLORAN PÅ TÄNDERNA

På emaljytan har vi ett tunt lager **biofilm**. Biofilm är ett tunt skikt som består av sura glykoproteiner som är makromolekyler som värden producerar, cellrester från värden samt levande bakterier. *Streptococcus sanguis*, *sobrinus* och *mutans* är några av de arterna man finner på emaljen och det är allteftersom dessa bakterier som växer som det bildas **dental plack**. Man finner dessutom arter som *Fusobacterium* och *actinomyces* (anaerob). Om man inte borstar tänderna blir tänderna täckta med plack.

Syraproduktionen från exempelvis streptokocker gör att emaljen bryts ned och bildar **dental karies**. När den hårda emaljen brutits ned bryter proteolytiska enzymer ned mjukare, underliggande vävnader. Speciellt *S. sobrinus* och *S. mutans* är viktiga som producenter av mjölksyra. I och med att mikromiljön så småningom blir anaerob i plack så kan även bakterier som *actinomyces* leva och frodas, vilka också producerar syra som skadar emaljen.

Bilden visar fickor och porer i emaljytan som gör att mikrokolonier av bakterier kan adherera.

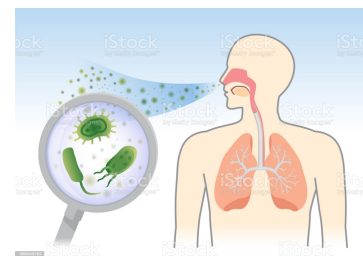


ÖVRE LUFTVÄGARS NORMALFLORA

I jämförelse med tarmen är denna slemhinna mer ogästvänlig miljö då den har en lägre temperatur som orsakar köldchock hos bakterierna. Bakterier som lever i detta klimat måste alltså vara mer välutrustade precis som **grampositiva bakterier** är → stafylokocker dominerar, men även streptokocker påträffas.

Bakterierna, ex stafylokocker och streptokocker, lever huvudsakligen i sekret från slemhinnor. Vissa av dessa kan potentiellt vara patogena. Luftvägarna skyddas mot patogener genom:

1. **Mekaniskt skydd** (övre luftvägarna) → näshår och turbulens som gör att luften slungas mot mukus där bakterier kan fångas upp.
2. **Normalflora** (övre luftvägarna)
3. **Cilier, flöde** → skadas cilier vid, ex. virusinfektion eller rökning drabbas vi lättare av en sekundär bakteriell infektion. Nysning och hostning skapar flöden.
4. **Mukus** (bronkerna) → Slem fångar upp mikroorganismer som vi sedan kan svälja eller hosta upp.
5. **Alveolärt skydd** → Finner vi:
 - a. Alveolära makrofager - fagocyterar inkräktande bakterier



- b. Surfaktant - alveolernas struktur upprätthålls.
- c. AMPs, lysozym, komplement - kan orsaka lyses av bakterier
- d. Adaptiv immunitet IgA
- e. Neutrophil extracellular traps - Nät av DNA som kan fånga upp bakterier och som sedan mha slem kan transporteras bort

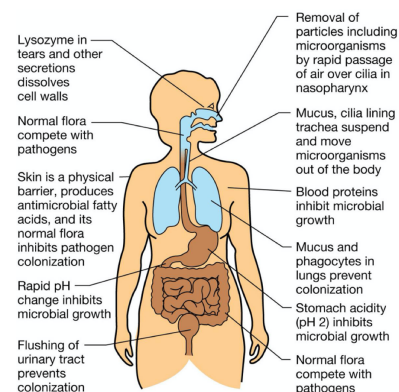
6. Lymfkörtlar

- a. HUBar för immunförsvarets celler
- b. Antigenpresentation

Nedre luftvägarna är i huvudsak sterila.

BARRIÄRER MOT INFEKTION

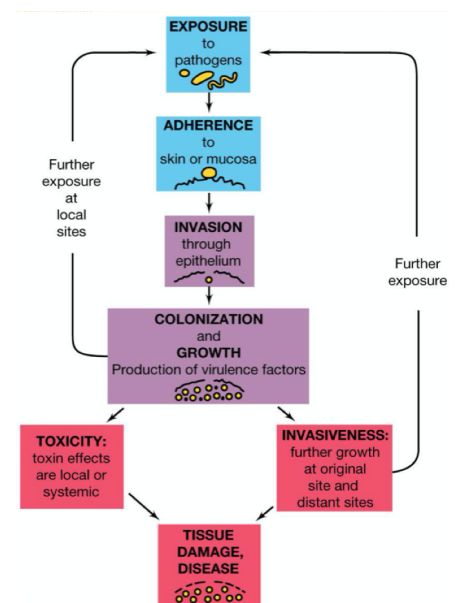
Sammanfattningsvis av ovanstående skyddsmekanismer så har vi fysikaliska, kemiska och anatomiska barriärer mot infektion i olika delar av olika organsystem. Normalfloran samverkar med alla dessa tre barriärer på olika sätt. Normalfloran har utvecklats i symbios med oss och anpassat sig efter de ekosystem som finns i de olika organen. **Titta på bilden kopplat till detta och fundera --> Vad finns det för risker? Vilka olika patogener kan komma in? Vad för bakterier kan finnas här?**



INFEKTIONSFÖRLOPPET

När en bakterie infekterar en cell sker det i sju steg. Dock skall man observera att många av dessa processer sker parallellt. Men för att förtydliga samt koppla till olika virulensfaktorer har man valt att dela upp det på detta sättet.

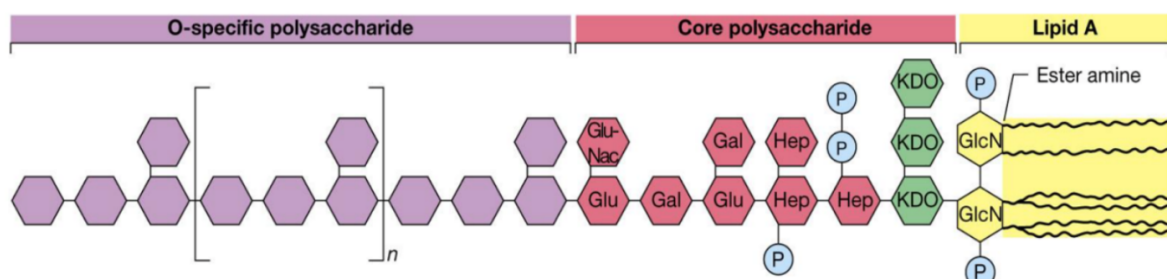
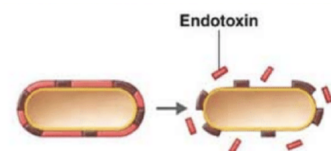
1. **Associering** → ospecifik, ofta svag och reversibel bindning mellan bakterie och värden. Bakterien kan bekläddas med slem eller kapsel bestående av glykokalyx, vilka gynnar inbindningen.
2. **Adhesion** → Stark bindning som är både värd- och vävnadsspecifik. Är ett nyckelsteg i infektionsförloppet och är bindningen mellan värdens vävnad och bakterieytan. Detta sker med hjälp av specifika hjälpmedel som:
 - a. Fimbrier (pili)
 - b. Icke-fimbriella adhesiner såsom adhesionsproteiner
 - c. Sekretoriskt IgA proteaser → bryter ned första linjens försvar, vilket möjliggör för bakterierna att tränga sig fram till slemhinnan.
3. **Kolonisering** → Tillväxt vid bindingsstället
4. **Invasion** → Två funktioner; *penetration* in i värdorganismen, mha vävnadsnedbrytande enzymer, samt ökad *näringsstillgång* (finns inuti cellen).
 - a. Produktion av hydrolytiska enzymer som bryter ned cellväggen → proteas, DNas, lipas
 - b. Rörlighet, kemotaxis genom flageller och andra rörelseorgan



- c. Exotoxiner
- 5. **Tillväxt i värdorganismen** → För att gynna tillväxt bör antimikrobiella ämnen undvikas.
 - a. Antibiotikaresistens
 - b. Sideroforer → järnfångande strukturer på bakterieytan. Järn är annars en bristvara för såväl eukaryota och prokaryota celler → konkurrerar med värdcellen.
 - c. Exotoxiner → Får värdcellen att aktivera sitt försvar
- 6. **Bakteriellt försvar** mot immunsystemet → resistens mot fagocytos/avdödning, toxiner, intracellulär överlevnad.
 - a. Bakterien lurar värden att försvara sig mot sig själv. Detta sker ffa när en bakterie har utvecklats under väldigt lång tid i symbios med en viss värd. Producerar antigen/proteiner som liknar värdens strukturer. Antikroppar bildas då som kommer att korsreagera mot kroppens egna proteiner. Återkommer under autoimmuna sjukdomar. Mekanismerna slås ihop och listas under spridning av bakterier.
- 7. **Spridning av bakterier** → från cell till cell, intracellulärt samt via cirkulationssystemen.
 - a. Exotoxiner
 - b. Hydrolytiska enzymer
 - c. Bakterieprodukter som framkallar autoimmunt svar → bakterien lurar att försvara sig mot sig själv.
 - d. Endotoxin och andra cellväggskomponenter
 - e. slgA proteaser
 - f. Variation i ytantigen → Så värden inte hinner producera skyddande antikroppar. Hit hör gramnegativa bakterier som har LPS.
 - g. Förändrar LPS O-antigen → ser till att MAC-komplex inte kan bildas, då värden inte hinner bilda antikroppar som passar till bakteriens yta (vilka komplement sedan kan binda till).

ENDOTOXINER

Hos bakterier talar man om exo- och endotoxiner. Endotoxiner ingår i ytermembranet hos gramnegativa bakterier och frisätts vid lysering av bakterien. Mer om strukturen går att läsa under *gramnegativa bakterier*. O antigenet förändras hela tiden så att immunförsvaret inte kan komma åt det.



ANDRA CELLVÄGGSKOMPONENTER

Peptidoglukangragment → hos grampositiva bakterier

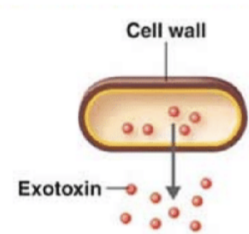
Teikonsyra/lipoteikonsyra (TA/LTA) → hos grampositiva bakterier. Viktig molekyl som sticker ut från cellväggen där den är kovalent bunden. Har samma effekt som lipid A och stimulerar till cytokinfrisättning.

OBS! Dessa räknas INTE till endotoxiner.

EXOTOXINER

Exotoxiner är alltså toxiska bakteriella proteiner som utsöndras från den bakterien som bildar dem, både grampositiva och negativa. Exotoxiner är viktiga under många steg under infektionsförloppet, se ovan.

Många bakteriearter kan producera exotoxiner, däremot inte alla stammar av en art. Toxinerna brukar namnges efter vilken celltyp som påverkas (cytotoxin) eller efter vilken bakterie som producerar dem (koleratoxin) eller efter dess aktivitet (lecinitas).

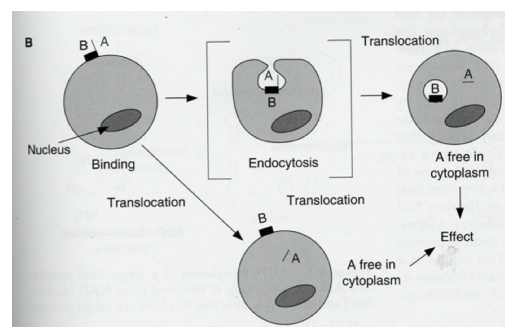


Exotoxiner delas in i tre huvudgrupper baserat på struktur och aktivitet; **A-B toxiner**, **membranförstörande toxiner** samt **superantigener**. Tabellen nedan kan vara bra att observera igen när man läst om varje separat grupp av toxinerna.

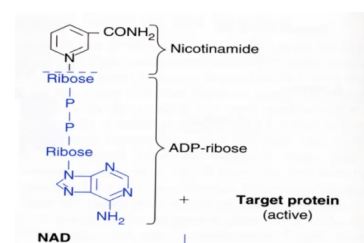
Toxin	Producent	Cellspezifitet	Verkningsmekanism	Roll i sjukdom
Difteritoxin	<i>C. diphtheriae</i>	Bred	ADP-ribosylering av värdens EF-2	Organskador
Koleratoxin	<i>V. Cholerae</i>	Tarmepitel	ADP-ribosylering av regulatoriskt protein	Diarré
Tetanustoxin	<i>C. tetani</i>	Nervceller	proteolytisk aktivitet	Spastisk paralys (stelkramp)
Listeriolysin	<i>L. monocytogenes</i>	Bred	Porbildande cytotoxin	Bakterier undkommer fagocytos
TSST-1	<i>S. Aureus</i>	T-celler, makrofager	Stimulerar cytokinproduktion från T-celler	Variabel

A-B TOXINER

A-B toxiner består av två olika delar med olika aktivitet. A-delen står för den toxiska effekten när den väl kommit in i cellen. B-delen är värdspecifik och är konstruerad på ett sätt som gör att den binder till en kolhydratstruktur på cellytan hos en viss cell och får den cellen att ta upp toxinet. Toxinet kan vara enkelt konstruerat med en A komponent och en B komponent eller en mer komplex struktur med flera B-komponenter.



B-delen binder in till målcellen, som medierar en endocytos av toxin som translokteras in i cytoplasman där den får sin effekt. Observera bilderna.



ADP-ribosylering av ett värdprotein

Vid A-B-toxin är en vanlig enzymatisk reaktion ADP-ribosylering, som leder till att ett protein hos värdcellen inaktiveras eller får en felaktig funktion. A-delen har en ADP-ribosgrupp med en nikotinamin, därefter kommer det aktiva målproteinets att kovalent binda till varandra. Kovalenta bindningen är irreversibel och gör målproteinet inaktiv. Behöver inte känna till strukturformeln osv men bra att ha koll på funktionen.

MEMBRANFÖRSTÖRANDE EXOTOXINER

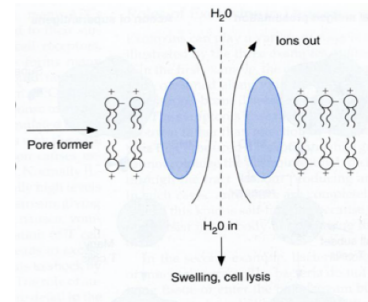
Det finns två grupper av membranförstörande toxiner

1. Porebildande

- Sätter sig i värdcellens membran och bildar porer eller kanaler, dvs. ingen enzymatisk aktivitet. Detta leder till att det bildas en fripassage genom membranet som tillsist leder till en lysing av cellen.

2. Fosfolipas

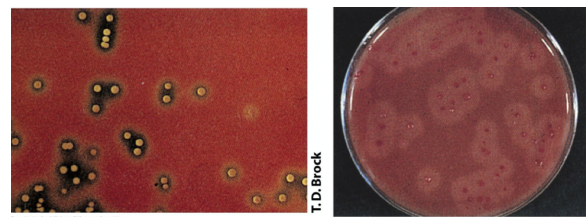
- Tar bort en fosfatgrupp från fosfolipiden, destabiliserar membranet som leder till att värdcellen blir instabil och tillsist lyserar.



Exempel som dykt upp på tentamen; **hemolysin** är ett allmänt membranförstörande exotoxin.

Bilderna visar lecitinasaktivitet hos (vänster) *S. pyogenes* och (höger) *C. perfringens*. Lectin påträffas i fosfolipidmembran → **hemolys**.

S. pyogenes orsakar en uppkläring av agarplattan. Detta ses som en svart ring, då man lagt en mörk bakgrund under agarplattan. Bakterierna producerar lecitinas → hemoglobinet bryts ned fullständigt, vilket kallas för **betahemolys**.



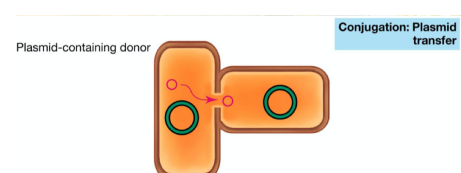
I högra bilden ses kolonier av *C. perfringens*, med en diffus ljusare zon runt bakteriekolonierna, → **alfa hemolys**.

SUPERANTIGENER

Proteiner som får en mycket större andel av T-cellerna (än normala antigen) i immunsystemet att överreagera på infektion och frisätter en massa cytokiner. Cytokinproduktionen gör att vi får en typ av överstimulering av makrofager och andra celler i immunförsvaret som ger upphov till inflammation. Inflammation kan vara så intensiv att den kan vara letal för personen som drabbats. Detta påträffas bland annat hos mykoplasma bakterier. Stammarna som producerar detta vill man ha koll på, då dessa exotoxiner är väldigt potenta.

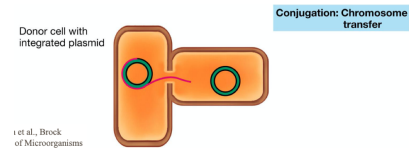
VIRULENSGENER OCH -GENETIK

Gener som kodar för virulensfaktorer/-strategier uttrycks ofta endast under en kort tidsperiod, antingen under tillväxtförloppet eller under vissa miljöbetingelser. Detta beror på att bakterien vill spara energi, vilket den gör genom att inte uttrycka massa gener i



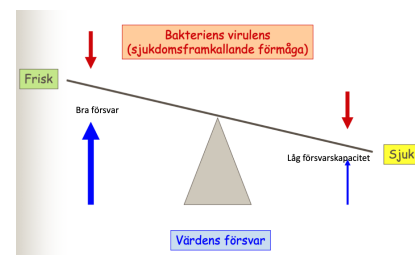
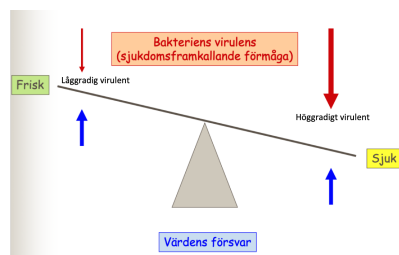
onödan. Denna reglering av det genetiska uttrycket sköts av **operoner**.

Oftast ses en samordnad reglering för uttrycket av flera virulensgener, och ett sätt som regleringen samordnas på är genom att virulensgener sitter samlade i så kallade "pathogenicity islands", vilket påträffas både hos grampositiva och negativa bakterier. De patogena öarna kan sitta i mobila genetiska element, som ex. transposoner, eller så finns de i en konjugativ plasmid så att de kan överföras från en bakteriecell till en annan i samma population genom horisontell överföring. Konjugation, transformation, transduktion är alla exempel på horisontell genöverföring → ärver något utan att vara en dottercell till en bakterie.



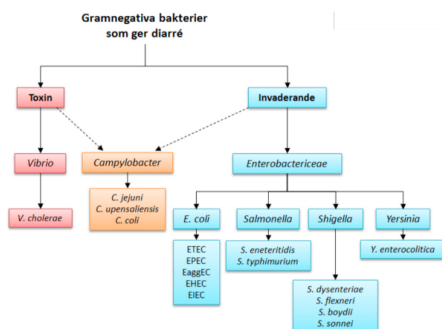
BALANSEN MELLAN VIRULENS OCH FÖRSVAR

Kan alla bakterier som kan leva på/i oss också orsaka sjukdom? Ja i princip! Men så länge vårt immunförsvar fungerar är det bara de mest virulenta stammarna som kan orsaka skada. Däremot så uppstår nya bakteriestammar, med förändrade, virulensegenskaper ständigt.



OBS! Symtom vid infektionssjukdomar beror alltid på KOMBINATIONEN av den skada mikroorganismen tillfogar oss och vårt immunförsvarsreaktion på infektionen. Ofta är det immunförsvarets reaktion som är mest skadlig, vilket många mikroorganismer drar fördel av genom att lura eller "felstimulera" immunförsvaret.

BAKTERIELLA GASTROENTERITER



GASTROINTESTINALA REGIONENS NORMALFLORA OCH DESS FUNKTION

Även i mag-tarm-regionen finner man flera olika miljöer. Framförallt hittar man en fuktig och näringsrik miljö bland slemhinnorna samt en förhållandevis konstant miljö med hänsyn till temperaturen. Den variation vi får

beror på vad vi äter, då bakterier slinker ned med maten. Sjukdom och förhöjd kroppstemp kommer också kunna få normalfloran att förändras. Vi har tre huvudsakliga miljöer:

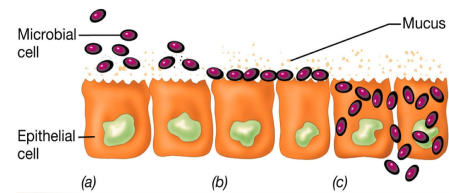
Magsäcken: Lågt pH ca 2, med få bakterier. Exempel på bakterie som faktiskt kan överleva är magsårskakterien *Helicobacter pylori*. Denna tillhör dock inte normalfloran, utan är mer av en opportunistisk bakterie (när den får chansen kommer den börja tillväxa). Enda bakterien som klassificeras som **cancerframkallande**.

Tunntarmen: Rikare normalflora (även jämfört med huden). I och med att tunntarmens veckning ger en otroligt stor yta, ges bakterier större möjligheter till att kolonisera. Finner Enterococci och lactobacilli (dominerar). pH 4-5. Bakterierna finns för att kunna tillgodogöras oss näringen.

Tjocktarmen: Kan liknas vid ett fermentationskärl, eftersom vi har en rik bakterieflora här. I tjocktarmen finns både fakultativt anaeroba bakterier, såsom *E. Coli*, och strikt anaeroba samt även ofta fusiforma bakterier såsom *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus faecalis* mm. Floran varierar bla beroende på ålder och vad man äter. pH 7.

Normalfloran i mag-tarm regionen skyddar mot patogener genom;

1. **Lågt pH i magsäcken** → proteolytiska enzymer bryter ned makromolekyler till mindre beståndsdelar
2. **Snabbt flöde** i tunntarmen (långsammare i tjocktarmen)
3. **Rikhaltig normalflora** i tjocktarmen
4. **Slemhinnan** → första linjens försvar med ett tätt epitelcellslager samt mukus som är svårt för bakterier att invadera.



MIKROBIELLA BIOKEMISKA/METABOLA PROCESSER/PRODUKTER I TARMREGIONEN

FUNKTION	PRODUKT/PROCESS
Vitaminsyntes	tiamin, riboflavin, pyridoxin, B12
Gasproduktion	CO ₂ , CH ₄ , H ₂
Luktämnesproduktion	NH ₃ , amin, indol, smörsyra
Produktion av organiska syror	Ättik-, propion-, smörsyra
Glykosidasreaktioner	β -galaktosidas, β -glukosidas → ökar upptag av kolhydrater
Steroidmetabolism	Steroider produceras i levern men modifieras av bakterier före upptag (esterifiering, dehydroxylering, oxidering).

TERMINOLOGI

Gastroenterit - en inflammation i magtarm regionen som ger upphov till flera olika symtom såsom kräkningar, kvaljningar, diarré och orolig mage.

Diarré – onormalt stor vatten- och elektrolytförlust via avföring. Detta är en otroligt bred beteckning som inte behöver vara infektiös.

Dysenteri – inflammatoriskt tillstånd i tarm, ofta med blod och slem/pus i avföringen, ibland i kombination med feber och smärta.

Enterokolit – inflammation i tarmslemhinnan.

ETIOLOGI

De gastrointestinala infektionerna överförs via livsmedel, inkluderat både föda och vatten samt aerosoler. Detta benämns även som **feko-oral smitta**. Dock är det viktigt att skilja mellan **livsmedelsassocierad infektion**, dvs genom mikroorganismer, och **matförgiftning** som beror på toxiner, kemikalier eller bakteriella toxiner. Antingen kan toxiner som redan producerats av mikroorganismer finnas i mat/vatten som intas, eller så kan mikroorganismer intas och ge upphov till infektion i värden.

Oftast har den patogena bakterien eller parasiten en annan värdorganism som reservoar, och blir därmed en zoonos.

MATFÖRGIFTNING

En matförgiftning karakteriseras av en **kort inkubationstid**. Detta beror på att toxinerna redan är färdiga, vilket ger ett snabbt förlopp. Symtom uppkommer akut med intensiva kräkningar, diarréer och knipsmärter redan några få timmar efter intag. Symtomen är dock kortvariga. Viktigt att komma ihåg är att man inte kan smitta varandra!

Toxiner bildas i mat som står och låter bakterier växa till. Får vi sedan i oss både levande bakterier (inte en matförgiftning längre) och preformerade toxiner uppkommer dels symtomen snabbt, samt att ytterligare symtom kan uppkomma vid senare tillfället till följd av de levande bakteriernas nyproduktion av toxiner i värden. Smittämnet kan ibland påvisas i misstänkt mat, däremot ser man inget värde att diagnostisera genom fecesprov då det inte ger oss någon användbar information. Serologi kommer heller inte ge något eftersom vi inte blivit infekterade.

OBS! Det är toxinerna som orsakar symtomen, oavsett närvaro av bakterier eller inte. Ett **värmestabilt enterotoxin** ändras INTE vid upphettning, till skillnad från ett **värmelabilt enterotoxin** som denatureras vid upphettning.

VANLIGA BAKTERIER SOM GER UPPHOV TILL MATFÖRGIFTNING

Staphylococcus aureus

Vid olämplig förvaring under sommaren kan dess enterotoxin orsaka våldsamma kräkningar med en inkubationstid på 1-6 h. Enterotoxinet besitter egenskaper som att de är små molekyler, har en globulär form (rund) och har i allmänhet inga SS bryggor. Detta gör att de inte är värmekänsliga. Här handlar det alltså om ett preformerat toxin som orsakar den korta inkubationstiden.

Clostridium perfringens

Bakterien som sådant kan vi ofta bekämpa, men dess toxin är ett värmelabilt enterotoxin som ger upphov till diarrer och buksmärter inom 8-22h. Köp aldrig frysta hallon från utlandet utan att koka dem innan, just sayin' :P

Bacillus cereus

Har två varianter som kan göra oss riktigt risiga

1. Ett preformerat, värmestabilt enterotoxin med inkubationstid på 1-6h som har en varighet på ynk 12 timmar. Dock uppkommer både kräkning och buksmärtor.
2. Ett värmelabilt enterotoxin som bildas i tarmen med en längre inkubationstid på 8-18h. Kan orsaka diarréer och kräkningar i mellan 24-36h. Anledningen till att inkubationstiden är längre än det ovannämnda beror på att detta toxin produceras på plats i tarmen.

E. COLI (Livsmedels Associerad)

Läs under *E.Coli*

SHIGELLA (Livsmedels Associerad)

Läs om bakterien under *Shigella*.

CASE

En kvinna, 34 år, insjuknar vid 20 tiden med allmän illamående-känsla, kräkningar och diarréer (10 vs 20 st). Dagen efter söker hon vid lunchtid då hon haft minskade urinvolymer under dagen och känner sig trött. Pat har dessutom "knip" i magen precis innan hon behöver springa på toaletten. När hon kommer in har hon 40 graders feber, men ingen frossa.

För att fortgå med utredning vill man sätta en epidemiologisk diagnos också varav man frågar vad den gjort precis innan insjuknandet. Pat har under veckan före insjuknandet träffat vänner från Norra indien som tagit med sig traditionell mat.

I status hittar man inget avvikande förutom förhöjd temp och diffust öm över buken. Lab visar förhöjda vita, ett raskt stigande CRP till 203, lågt natrium och lågt kalium. Blododlingar visar negativt.

I ett faecesprov får man positivt svar på *Shigella* *Boydii*. Observera att detta prov tar lång tid i och med att man måste ha plattor som trycker undan normalfloran och enbart fångar upp de humanpatogena.

SMITTSKYDDSLAGEN

Smittskyddet i Östergötland är en länsövergripande myndighet som planerar, organiserar och leder länets smittskyddsarbete. Verksamheten regleras av smittskyddslagen där målet är att motverka spridning av smittsamma sjukdomar bland människor. Bakterier som står under anmälningsskyldighet;

- *Shigella*
- EHEC (*E. Coli*)
- *Campylobacter jejuni* (Läs under *Bakterier*)
- *Salmonella*

...och många många fler.

CAMPYLOBACTER JEJUNI

CASE

25 årig kvinna söker efter 2,5 dagars illamående, intensiva diareer, kräkningar och krampartade smärtor i buken. Tempen är 38.5 och CRP 150. Fem dagar innan insjuknandet hade hon ätit kycklingbitar.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

CASE

Kvinna född 1940 söker akut pga vattentunna diarreér efter 8 dygn. Hon är trött, tagen och förvirrad. För två veckor sedan behandlades hon med Klindamycin i 10 dagar. Just detta är en varningsklocka då *C. Difficile* är en bakterie som finns i normalfloran hos vissa, vilket gör att vid en antibiotikakur kan dessa bakterier få fäste och infektera. Vad lär vi oss av detta? **Kolla clostridium toxin vid magbesvär efter en antibiotikakur.**

Lab visar CRP på 248 samt ett ökat antal vita. Vid DT av buken ser man kolit (tjocktarmsinflammation) i sigmoideum och rektum. Vid odling finner man både *Clostridium difficile* som är toxinproducerande.

Detta behandlas med Metronidazol som är ett antibiotika mot anaeroba bakterier.

HUDINFEKTIONER

Huden fungerar likt all annan vävnad i kroppen när den infekteras av en mikrob. Det medfödda immunförsvaret reagerar först och drar igång en lokal inflammation, vilket följs av att APC (ex. Langerhans celler), som normalt cirkulerar i huden, aktiveras vid påträffning av en mikrob. De tar sig därefter till närmsta lymfkörtel, där de presenterar antigenet på MHC II → aktivering av T-celler.

En inflammation i huden kan uppstå både till följd av mikrobiell aktivering, men även av icke-mikrobiell aktivering. Exempel på icke-mikrobiell aktivering är UV, irritation och trauma.

KLINISK BILD

IMPETIGO/SVINKOPPOR

Impetigo är en ytlig och därmed **epidermal** infektion. Vanliga lokaliseringar för infektionen är runt mun och näsöppningar, men kan även förekomma på andra lokaliseringar. Det är en vanlig och smittsam (kontaktsmitta) hudinfektion som orsakas av *S. pyogenes*, *S. aureus* eller en kombination av dem båda.



Impetigo kan vara av två olika former, **bullös** (vätskefyllda blåsor) eller **icke-bullös** (gulaktiga krustor). Den kliniska bilden kännetecknas även av erytematös (rodnad) bas, med antingen blåsor eller krustor ovanpå.

Patienten är mycket sällan allmänpåverkad, och såren går ofta i regress av sig självt. Skulle patienten dock besväras av symtomen ska man **sårodla**. Impetigo är vanligast hos barn och behandlas oftast endast med alkohollösning.

ERYSIPELAS

Erysipelas, även kallat rosfeber, är en djupare infektion som sätter sig i **dermis**. Det är en vanlig och förvärvad hudinfektion som orsakas av *S. pyogenes*, *S. aureus* eller en kombination av dem båda. Det lokaliseras vanligen på underbenet, och beror oftast på **hudsprickor** (fissurer) i hälen → bakterier tar sig lätt in. Andra vanliga inkörsportar är ulcerationer (sår), operation eller befintlig hudsjukdom. Diabetes är en predisponerande faktor då många drabbas av neuropati (svårt att känna sår som ger en inkörsport för bakterier)



Det kännetecknas kliniskt som ett svullet, värmeökat och **välavgränsat erytem**, som dessutom gör jätteont vid palpation. Dessa patienter är även ofta allmänpåverkade med feber. Smart knep vid upptäckt av erysipelas är att markera erytemet med en tuschpenna → enklare att se från dag till dag om rodnaden blir större eller mindre. Det kan även, obehandlat utvecklas till en bullös eller nekrotisk form.

Till skillnad från impetigo finns erysipelas i ett stort spektrum. Vanligast håller infectionen endast sig till huden, men den kan även sprida sig vidare till lymfkörtlar och sedan vidare ut i blodet (sepsis) via ductus thoracicus. Det är därför viktigt att både blododla. Det kan dock vara svårt att odla direkt från erytemet, då denna är lokaliserad i dermis → görs vanligtvis inte.

CELLULIT

Föreläsaren klumpar ihop erysipelas och cellulit som samma sak, men enligt internetmedicin är dessa två differentialdiagnoser. Likt erysipelas uppstår cellulit i dermis, men det tenderar till att vara oskarpt avgränsat och ej så ilsket rött. Ser mer blåliga ut. *S. aureus* utgör den vanligaste orsaken bakom cellulit, men även *Streptococcus pyogenes*.



LUFTVÄGSINFEKTIONER BAKTERIER

Luftvägarnas försvar och normalflora går att läsa under *Luftvägarnas Normalflora*.

PNEUMONIER

Det finns tre olika typer av pneumonier; *klassisk*, *atypisk* och *bronkit*.

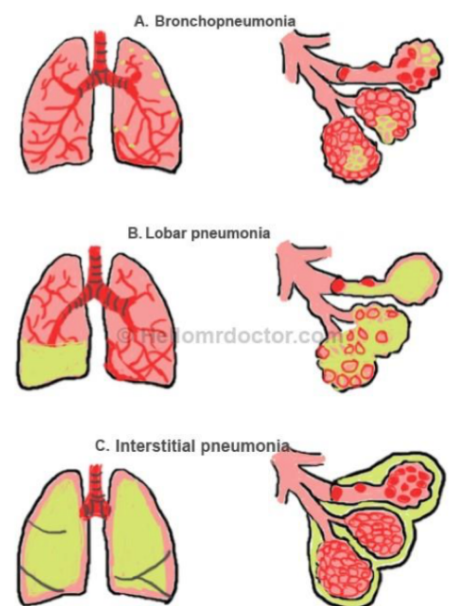
Den största gruppen av pneumonier är samhällsförvärd och orsakar:

- Klassisk - brukar vara lobär och bronkopneumoni
 - *Streptococcus Pneumoniae*
 - *H. Influenzae*
- Atypisk - brukar vara en interstitiell pneumoni
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - *Legionella pneumophila*

När vi istället tittar på **nosokomiala infektioner**, dvs sjukhusförvärdade bör man ha ett bredare spektrum och ta höjd för andra bakterier såsom gramnegativa pseudomonas och *S. Aureus*.

Får man istället ned mun eller maginnehåll ned i lungorna riskerar man att få **aspiratorisk infektion**;

- Samhällsförvärd
 - *Streptococcus spp*
 - *H. Influenzae*



- Nosokomial
 - *Pseudomonas* (Gramnegativ)
 - *S. Aureus*

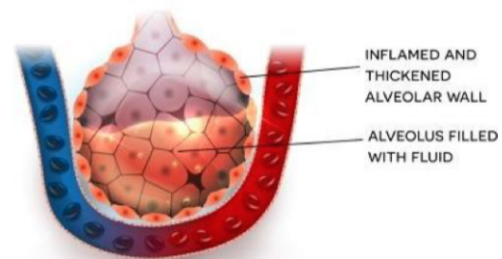
Vid lungabscess (hålrum med var, innehållandes leukocyter och bakterier) ser man ofta blandinfektioner med anaeroba bakterier som *bacteroides* spp men även aerobes → *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* och *Pseudomonas aeruginosa*.

HUR SKILJER SIG ATYPISK MOT KLASSISK?

Vid en klassisk pneumoni är förloppet ofta snabbt med **slemhosta**, feber samt en kortare inkubationstid. En atypisk resulterar ofta i **torrhosta**.

KLASSISKA/LOBÄR PNEUMONIER

Pneumonier är vanligen orsakade av bakterier och innebär en inflammation av alveoler. Vid en bakteriell lunginflammation sker en vätskefyllning av alveolen, samt att väggen mellan alveol och kapillär blir kraftigt inflammerad, vilket leder till ett stort gasutbyte. Därav brukar personer med lunginflammation uppvisa symtom som andfåddhet.

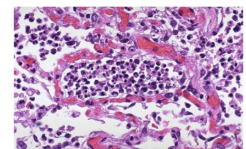


Alveolen fylls alltså med slem, var, vita blodkroppar samt vätska med bakterier. Detta gör att patienter dessutom uppvisar symtom som riklig **slemproduktion** och **slemhosta (roströd)**.

- *Streptococcus Pneumoniae*
- *H. Influenzae*

HISTOLOGI

Den histologiska bilden visar **polymorfa neutrofiler** som har infiltrerat inflammerade alveoler. Runt omkring syns utspända kapillärer → ökad permeabilitet → vätska och slem.



Tips! Tänkt extracellulär bakterie → orsakar Th17 svar → neutrofiler och kärlpermeabilitet.

BEHANDLING

Behandling vid klassisk pneumoni dvs orsakad framförallt av; *Streptococcus Pneumoniae* och *H. Influenzae* görs genom gruppen **betalaktamanantibiotika**. **LÄS MER UNDER ANTIBIOTIKA**

ATYPISKA/INTERSTITIELLA PNEUMONIER

Atypiska pneumonier orsakas framförallt av;

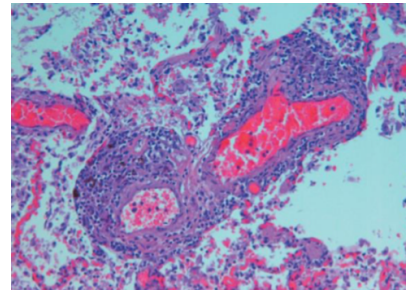
1. *Mycoplasma pneumoniae*
2. *Chlamydia pneumoniae*
3. *Legionella pneumophila*
4. *Bordetella pertussis*

Behandlas inte med betalaktamanantibiotika.

HISTOLOGI

Bilden visar att alveolen är omgiven av **interstitiella lymfocytinfiltrat** och att alveolerna ej är slemfyllda i samma utsträckning. Denna histologiska bild ser vi framförallt samtidigt som symtombilden är **torr- och rethosta**. Den alveolära skadan är mer diffus, men orsakar ändå precis som de klassiska pneumonierna en gasutbytesstörning.

Tips! Tänk Intracellulär bakterie → Th1 svar → ej samma kärlpermeabilitet (mindre slem) och mer aktivering av immunceller (infiltrat)



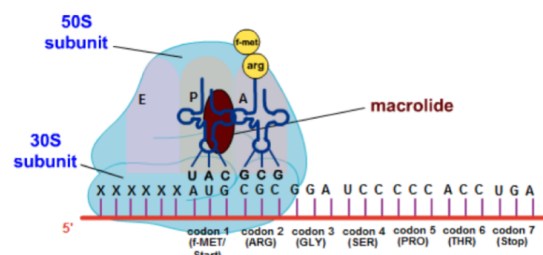
Denna bild kan man även se vid **pneumonit**, vilket är en interstitiell inflammation som sprider sig över båda lungorna. Gör man en röntgen vid detta stadie ses dem nästan som helt vita och patienter hamnar oftast på IVA. Vanligaste orsaken till en pneumonit är influensa, men även RS-virus hos små barn eller covid-19 hos riskgrupper.

MYKOPLASMAPNEUMONI

Mykoplasmapneumoni är den vanligaste orsaken till lunginflammation hos unga och till skillnad från *Streptococcus pneumoniae* har den ett **långsamt förlopp** med symptom som **rethosta, heshet, huvudvärk** och **låggradig feber**. Läs mer om Mykoplasma bakterier under **Bakterier**.

BEHANDLING

I och med att mycoplasma pneumoniae inte har en cellvägg är penicillin/beta-laktamantibiotika verkningslöst (inte grampositiv eller negativ). Istället behandlar man med **erytromycin** som tillhör gruppen **makrolider**. Erytromycin binder till 50s-subenheten av ribosomen, vilken enbart påträffas hos bakterier → ger inga biverkningar på de mänskliga ribosomerna. På detta viset hämmas proteinsyntesen på ett bredspektrigt vis.



LEGIONELLAPNEUMONI

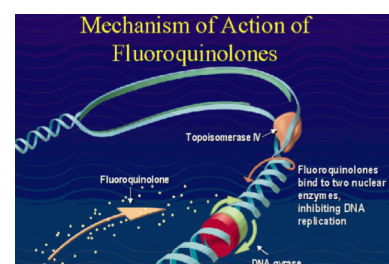
Kallas för legionärssjukan då bakterien upptäcktes efter ett stort utbrott med dödsfall i samband med ett krigsveteranmöte (legionärer) 1976 i USA. Rökare och immunsupprimerade löper större risk att bli sjuka och sker oftast i samband med resor.

Initialt drabbas patienter oftast av **diarré**, innan luftvägssymtomen tilltar i form av **hosta** och **andfåddhet**. Även **feber, huvudvärk** och **encefalit symptom** med förvirring kan förekomma.

Läs mer om Legionella pneumophila under **Bakterier**.

BEHANDLING

Använder sig av gruppen **fluorokinoloner**: ex **Moxifloxacin**. Bakterien är beroende av DNA-gyras-enzym som klipper upp DNA-strängar och fogar samman det igen för att relaxera helixen vid prokaryot replikation. När



fluorokinoloner finns närvarande så kommer replikationen inte fungera, då detta hämmar denna vitala relaxation.

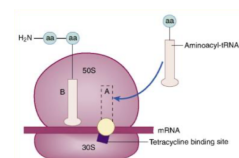
BORDETELLA PERTUSSIS: KIKHOSTA

Kikhosta som det också kallas kännetecknas av den klingande hostan som beror på att den sjuke måste kippa efter luft. Infektionen är långvarig och brukar avklinga spontant efter 6-8 veckor. Andra symtom är förkylning med hosta sedan 2 veckor, **måttlig feber, intensiva hostattacker, kräkningar** och **svullnad kring ögonen**. Läs mer under **Bakterier**.

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

BEHANDLING

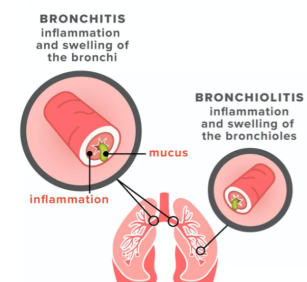
Använder oss av gruppen **tetracykliner**, ex **Doxycyklin** som binder in till 30S subenheten av prokaryota ribosomer och har precis som erytromycin en proteinsyntes hämmande effekt, som dock inte påverkar de mänskliga cellerna.



BRONKIT/BRONKIOLIT

Den tredje typen av lunginflammation kallas bronkit och är en svullnad eller inflammation i bronker eller bronkioler som framförallt orsakas av virus och inte bakterier. Detta spelar självklart en stor roll vid behandling.

Vid bronkit brukar man få symtom som torrhosta, och blir rent generellt inte lika sjuk som vid de andra typerna av lunginflammation. Ofta drabbas man av halsont eller snuva som också talar för en virusinfektion. Oftast är det självläkande men ibland kan det ge svåra symtom. Pneumonier rent generellt orsakas oftare av bakterier medan bronkit nästan alltid är virus.



DIAGNOSTIK AV PNEUMONIER

Under bakterier går vi igenom diagnostik mer noggrant, men i korta drag sker:

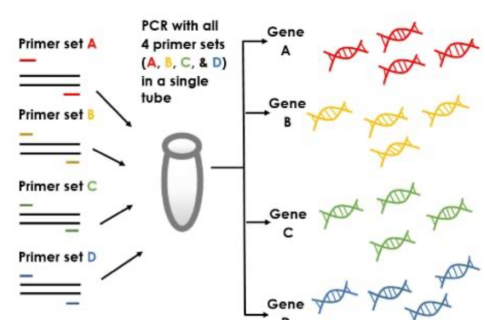
1. Odling

- Nasofarynxsekret → Provtagning av nasofarynxsekret görs genom att föra in provtagningspinnen genom näsborren tills att den nuddar den bakre nasofarynxväggen så att sekret fastnar på pinnen eller med hjälp av slang med sug. Provet överförs sedan till rör med transportmedium.
- Sputumprov för kvantitativ och kvalitativ odling
- Blod

2. Påvisa antigen (snabbtest)

- Pneumokockantigen i urin
- Legionellaantigen i urin

3. PCR



- a. Multiplex luftvägs-PCR → vid misstanke om luftvägsinfektion kan man göra ett bronkoalveolärt lavage (görs endast sövd på IVA), nasofarynx- eller sputumprov som sedan används vid PCR-diagnostik. Med **multiplex** använder man färgmarkerade primrar så att man i samma prov kan påvisa flera olika nukleinsyra fragment → både pneumoni patogener och antimikrobiella resistensgener. Utifrån en **pneumonipanel** testar man provet för ett antal olika bakterier (i huvudsak de fem vanligaste pneumoniframkallande bakterierna).

4. Next-generation sequencing

Tillskillnad från PCR behöver man inte veta vad man testar för innan när man använder denna metod. Fortfarande dyrt och används ej som standard idag.

OBS! PCR ersätter inte odling. Odling är nödvändigt för testning av antibiotikakänslighet, ytterligare artbestämning, detektion av bakterier som inte ingår i analysen samt detektion av bakteriella patogener närvarande på nivåer under detektionsgränsen. Odling kommer även enbart ge utslag på vegetativa (levande) bakterier.

Liten OBS! Man kan inte fastställa diagnosen lunginflammation förens man gjort en lungröntgen. Om patienten däremot behandlas i öppenvården finns ingen anledning till att fortsätta vidare utredning om anamnes och status tyder på pneumoni eftersom behandling oftast är enkel och framgångsrik.

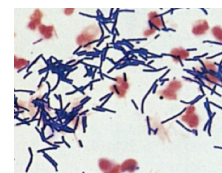
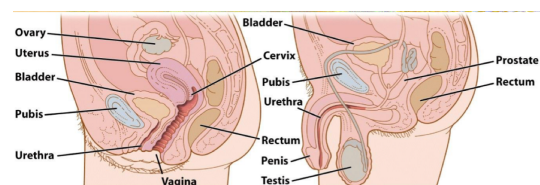
- Vid bakteriell pneumoni kan man se infiltrat till följd av neutrofiler, vätska och bakterier i alveolerna. Röntgen kan således användas som ett verktyg för att bestämma utbredningen av pneumoni, är den lobulär, interstitiell eller bronkiell.
- Vid viruspneumoni lungorna se normala ut, vara hyperupplåsta, ha bilaterala fläckiga områden eller likna bakteriell lunginflammation med lobärt infiltrat

URINVÄGSINFEKTION

UROGENITALREGIONENS NORMALFLORA

Urinblåsan är normalt steril både hos män och kvinnor. Urinvägarna uppströms bör också hållas sterila. Enbart nedströms, urinvägsslemhinnan, har normalt en bakterieflora (ofta gramnegativa stavar och kocker, se nedan, från hud och colon). Bakterierna blir man lättast av med genom miktions.

- *E. Coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Klebsiella sp*
- *Neisseria Sp*

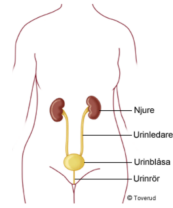


Vaginan är en näringsrikmiljö med sekret, *Lactobacillus spp* samt många andra bakterier, vilka i sig ger ett bra skydd. Normalfloran är varierande. Miljön är vanligen svagt sur och innehåller stora mängder glykogen.

Flödet i urinvägarna, **pH** och den **kemiska sammansättningen** hos urinen utgör viktiga barriärer mot potentiella patogener. Förändrade betingelser som tex pH-förändringar kan göra att potentiella patogener (tex *Escherichia coli*, *proteus mirabilis*) kan orsaka infektion, speciellt vanligt hos kvinnor då de anatomiskt har kortare urinrör.

URINVÄGARNAS ANATOMI

Vid en urinvägsinfektion är det viktigt att se efter om den är hög eller låg, detta är avgörande för vilken behandling man bör använda. Vid cystit, dvs när infektionen sitter i urinblåsan samt urinröret, är man restriktiv med att behandla med antibiotika. Om man däremot har en pyelonefrit, dvs att infektion vandrat till de övre urinvägarna, tar man oftare till med antibiotika. Kvinnor som har ett mycket kortare urinrör har större risk att drabbas av UVI för att sträckan för bakterier att klättra är desto mindre.

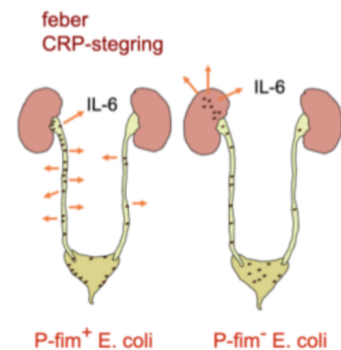


URINVÄGSINFEKTIONER OCH AGENS

Bakteriell UVI hör till de vanligaste infektionerna och är oftast akuta, kortvariga med markant frekvensskillnad mellan könen. De kan däremot ge allvarliga följder om infektionen klättrar uppåt till njurarna, vilket kan leda till njurskador och sepsis.

UVI orsakas av:

- Bakterier
 - *E. Coli* (80%)
 - *Proteus mirabilis*
 - *Staphylococcus saprophyticus*
 - Andra gramnegativa: *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* (sjukhusförvärvade)
- Virus - ovanligt
- Svamp/parasiter - ovanligt. Olika sorter i olika länder, kolla utlandsresor.



Det finns viss tendens till att UVI är sjukhusförvärvade. Av denna anledning skall man inte sätta kateter i onödan, samt ta bort den om den inte behövs för att minska risken.

NAMN	LOKALISATION	SYMPTOM
CYSTIT (blåskatarr)	Nedre urinvägarna	akuta miktionsbesvär; sveda, trängningar, ökad miktionsfrekvens. Afebril. Opåverkad patient vad gäller allmäntillståndet och vitalparametrar. Normalt CRP.
AKUT PYELONEFRIT	Övre urinvägar, njurbäckeninflammation	Systemiskt inflammatoriskt svar; feber, flanksmärta, perkussionsömheter över njurloger och risk för bakteriemi. Högt CRP. Allmänpåverkad.
AKUT PROSTATIT	Prostatan	Feber
ASYMTOMATISK BAKTERIURI		Inga symtom, optimera provtagnings betingelser samt ta om prover
KOMPLICERAD UVI	Strukturella/funktionella avvikelser ex.	KAD, konkrement, tumör, neurogen blåsrubbning

BAKTERIELLA UVI AGENS

Bakteriella UVI agens kan delas upp i primär och sekundärpatogener.

1. **Primärpatogener** kan infektera i övrigt helt frisk individ med normala urinvägar. Här är den klart vanligaste orsaken *E. Coli* (♀ & ♂) och *Staphylococcus saprophyticus* (♀).
2. **Sekundärpatogener** har oftast nedsatt känslighet för antibiotika, oftast hos personer som genomgått upprepade antibiotikabehandling eller har predisponerade riskfaktorer som kateter eller urinvägskonkrement: *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *pseudomonas spp* osv (gramnegativa)

De flesta urinvägsinfektionerna orsakas av bakterier som finns normalt i tarmen. Via anus koloniserar de periuretralt och tar sig sedan upp i blåsan och ev. till njurarna. Den viktigaste patogenetiska egenskapen hos bakterier som orsakar urinvägsinfektion är adhesion till uroepitel via olika typer av fimbriae (pili), som finns i speciella genetiska regioner i bakterien (pathogenicity island). Andra viktiga faktorer är **bakteriekapsel (K-antigen)**, som motverkar fagocytos och **O-antigen** som också motverkar fagocytos samt stimulerar till inflammation.

MEKANISM BAKOM ÖKAD RISK FÖR UVI MED KATETER

1. Katetrar koloniserar av bakterier.
2. Kan skada urinvägsepitel vid krångel --> barriärfunktion nedsatt
3. Sämre urinflöde

CASE

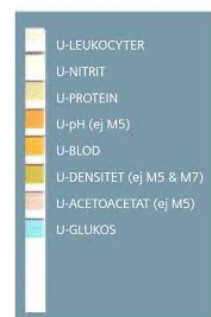
Kvinna född 1995 ankommer till akuten med feber med frossa, urinträngningar och ont i ryggen sedan 3 dagar. Vid **status** finner man tydlig sidoskillnad med dunkömhet över vänster njurloge, samt att kvinnan är takykard och febril.

Med misstanke om akut pyelonefrit samt eventuell begynnande urosepsis tar man blodprover som, blodstatus, kreatinin, CRP, laktat, blododling samt urinodling. CRP är förhöjt och stiger samt vita blodkroppar är högt. Urinodlingen visar positivt för ***Escherichia coli***. Läs mer om bakterien och dess virulensfaktorer under Bakterier.

DIAGNOSTIK

I och med att kvinnor och män löper olika risk samt har en skiljande normalflora skiljer sig mängden bakterier som krävs för att definieras som en signifikant bakteriuri av sekundärpatogener, där kvinnor har en högre lägsta nivå.

Vid infektioner i urinvägarna dominerar direkt metod i form av odling, då de vanligaste urinvägspatogenerna är lättodlade. Odling görs kvantitativt (bestämning av antalet bakterier per liter urin) för att bedöma om signifikant bakteriuri föreligger. Antalet bakterier som krävs för detta avgörs bl.a. av vilken bakterieart som isoleras, symptom/icke symptom och patientens kön. På laboratoriet släkt- och artbestäms den isolerade bakterien med biokemiska metoder ("jäsning") och ibland med molekylärgenetiska, t.ex. PCR. Resistensbestämning mot antibiotika görs.



Som komplement till odling så använder man urinstickor som kan ge utslag för leukocyter, erythrocyter och nitrit.

Vid urinsticka samt odling skall man tänka på att ta **mittstråleurin** om patienten kan kissa själv. Eller så gör man en blåspunktion eller en odling från KAD. Viktigt är att man försöker hålla urinen ett tag för att kunna få ut korrekta bakteriesvar.

RISKFAKTORER

- Lågt östrogen - sköra slemhinnor förändrad laktobacillflora
- Residualurin - stora mängder ökar risken
- Kateter
- Graviditet
- Prostataförstoring
- Urinstenar
- Neurogen blåsruddning
- Reflux upp i ureter

Faktorer hos värden som predisponerar för infektion och ger ökad risk för komplikationer

kallas för **värdorsakade faktorer**. Hit hör bland annat kort uretra hos kvinnor, residualurin, reflux av urin upp i uretärer och receptortäthet i uroepitel.

Antibakteriella mekanismer i urinvägarna är å andra sidan frekvent vattenkastning vid urinvägsinfektion ("sköljer" ut bakterier), lokalt immunsvär (sekretoriskt IgA) samt normalflora periuretralt (motverkar kolonisation)

BEHANDLING

Ur behandlingssynpunkt brukar man skilja på urinvägsinfektioner enligt nedan;

1. UVI hos:
 - Kvinnor
 - Akut cystit
 - Recidiverande cystit
 - Febril UVI/Akut pyelonefrit
 - Gravid
 - Män
 - Äldre
 - Barn
2. Kateterassocierad UVI

ANTIBIOTIKA

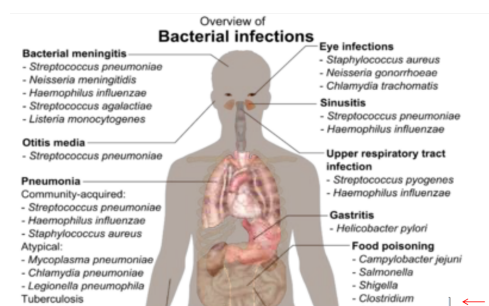
Beror på vilken infektion man vill behandla:

- Icke-febril UVI (cystit) - pivmecillinam eller nitrofurantoin
- Febril (pyelonefrit): ciprofloxacin eller trimetoprim.

Om man inte vet vilken patogen det är pga urinodling ej kommit in ger man **empirisk behandling**, vilket är det "vanligaste/mest troliga" scenariot (dvs E. coli i detta fall). När urinodling kommit anpassar man behandling efter resistensmönster.

BAKTERIER

Bilden till höger visar en översikt på vanliga infektionslokalisationer, och vilka bakterier som är vanligast. Ett



väsentligt begrepp som återkommer flera gånger under temat är **opportunistisk patogen**, vilket är en organism som i normalfallet inte skadar värden men som kan göra det. Framförallt när värdens försvar är försvagat.

När man talar om **viktiga humanpatogena bakterier** brukar särskilt fem bakterier benämnas som **“the five killers”**. Detta beror på att dessa ökända bakterier i ett tidigt skede måste upptäckas och behandlas för att förebygga allvarlig sjukdom. De kännetecknas av akut infektion (snabbt förlöpande), hög feber och högt CRP. Vid en infektion med en av de fem bakterierna tenderar en stor mängd leukocyter att ta sig ut i blodbanan, med polynukleär övervägning (neutrofili), vilket kan påvisas genom en venös diff. Till dessa fem hör:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Neisseria meningitidis*
- *Escherichia coli*

Alla five killers behandlas med betalaktamantibiotika.

OBS! Virulensen kan skilja enormt mellan olika stammar av dessa bakteriearter. Vissa orsakar endast lindriga symtom, medan andra kan orsaka död.

CASE

Under vissa bakterier nedan kommer ett patientfall att tas upp för att få ökad förståelse för de symtom respektive bakterie kan, men inte nödvändigtvis, ge. Generellt för all infektionsmedicin är att **tiden** är A och O. Då olika bakterier och virus har olika inkubationstid, så kan en detaljerad anamnes som inkluderar både första symtom och ev. förvärring vara till hjälp vid utredning av patogen.

Vid misstänkt infektion görs följande status/undersökning, kallad **grundstatus**.

- Allmäntillstånd
- Lungor
- Hjärta
- Blodtryck
- Buk

Vid misstänkt infektion tas följande labprover, kallade **vitalparametrar** (ska kunna ungefärligt referensvärde på dessa):

- Hb (134-170 g/L)
- LPK ($3,5-8,8 \times 10^9/L$)
- TPK ($140-350 \times 10^9/L$) - Trots ett TPK som underskrider 140 så tenderar ökad blödningsrisk inte uppkomma förens ett värde under 20. Vid sänkta värden av trombocyter kan DIC misstänkas (akut tillstånd där det bildas många blodproppar i cirkulationen).
- Kreatinin (60-105 $\mu\text{mol/L}$)
- CRP ($<10 \text{ mg/L}$) → patient som kommer in tidigt i ett infektionsförlopp KAN för stunden fortfarande ha lågt CRP.

ODLING VID MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK

Misstänkt infektion och frossa är ALLTID en bakteriemi (sepsis) tills dess att motsatsen är bevisad, och detta undersöks genom **blododling**. Detta ska tas så fort som möjligt, för att en effektiv antibiotikabehandling ska kunna sättas in så snabbt som möjligt → blododling görs ALLTID först i dessa lägen.

BLODODLING

1. Blododling görs allra först och måste göras INNAN ev. antibiotika sätts in. Odlingen går sedan till som sådan att fyra flaskor (2x2) blod tas, där två av rören odlas aerobt och resterande två anaerobt. Detta beror på att vissa bakterier (obligat anaeroba) kräver helt anaeroba förhållanden för att kunna växa, medan andra (ex. fakultativt anaeroba) kan växa i båda förhållanden (dock något bättre i närvaro av syre). Fördelen med blododlingar är att vi får en **renkultur**, vilket innebär att OM bakterier påvisas i blodet är det sannolikt endast en bakterieart. Detta beror på att blodet i normala fall ska vara sterilt. Vid andra typer av odlingar kan istället en **blandkultur** fås, vilket innebär att flera olika bakteriearter kommer kunna påvisas... men vilken orsakar infektionen?

Rören som blodet tas i är små → risk att bakterier inte kommer med i något av de två första rören. Detta är anledningen varför ytterligare två rör tas. Har patienten en CVK (central venkateter) tas två av de fyra rören genom denna, då katetrar kan tendera att bli infekterade.

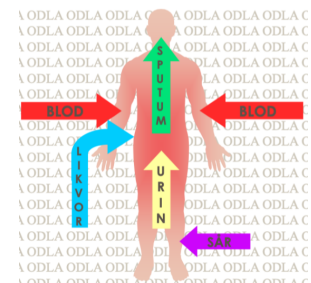
OBS! Förr sa man att de fyra flaskorna behövde tas från två olika ställen på kroppen, men det är nu bevisat att detta inte ska spela någon roll utan att det är den totala blodmängden (fyra flaskor) som är den viktigaste faktorn.

ODLING VID MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK FORTS.

Efter blododlingen ska övriga odlingar tas, men viktigt i dessa lägen är att insättandet av ett brett antibiotika inte får dröja.

2. Vid misstänkt bakteriell infektion ska man försöka odla så nära fokus för infektionen som möjligt, vilken bedöms utifrån anamnes och status/undersökning. Nedan nämns vanliga odlingslokaliteter:

- **Odla från urin + urinsticka** - Vid misstanke om urinvägsinfektion. Urinsticka ses endast som ett komplement (snabbtest), vilket endast kan ge en indikation då det inte är träffsäkert.
- **Odla från sputum, svalg eller nasofarynx** - Vid misstanke om luftvägsinfektion.
- **Odla från sår eller abscess** - Vid misstanke om infektion i huden.
- **Odla från faeces** - Vid misstanke om infektion i mag-tarmkanalen.
- **Odla från likvor** - Vid misstanke om infektion i CNS, såsom bakteriell meningit. Provet tas via lumbalpunktion.
- Ytterligare lokaliteter är **ledvätska**, **ascites** samt **pleuravätska**.



3. (Överväg) Vid oklarheter kring om infektionen beror på en bakterie eller virus kan en riktad virusdiagnostik med akutsvar övervägas. Hit räknas både snabbtest samt PCR.

4. (Överväg) Pneumokock- och legionella-antigen kan påvisas i urinen, då dessa antigen (från bakterier som tagits sig ut i blodbanan) filtreras genom glomeruli.

5. (Överväg) Snabbtest för *S. pyogenes* i vävnadsvätska vid misstanke om nekrotiserande mjukdelinfektion.

SLÄKTET STREPTOKOCKER

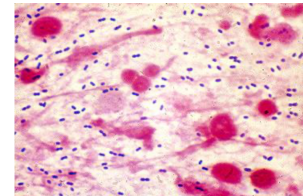
Bakterierna i släktet streptokocker är fakultativt anaeroba (syretoleranta) och strukturerade i pärlband, oförgrenade kedjor. De har ett temperaturoptimum på 37°C och kan indelas i α- eller β-hemolyserande

stammar. En del arter kan även producera laktat → används inom livsmedelsindustrin (mjölksyra). De är dessutom traditionellt indelade i Lancefield-grupper (grupp A, B osv) baserat på specifika kolhydratantigen.

Alla streptokocker är **GRAMPOSITIVA**.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (FIVE KILLERS)

Streptococcus pneumoniae är en högvirulent **grampositiv kock** växer i korta kedjor, vanligen två och två (diplokokker). Just **diplokokker** är karakteristiskt för pneumokocker. Dessa bakterier är de som orsakar **pneumoni** i högst utsträckning, och kan påvisas genom **snabbtest i urinen**.



VIRULENSFAKTORER

Pneumokocker har många olika typer av virulensfaktorer, där **kapseln** är den allra viktigaste. Kapseln är en viktig virulensfaktor, då den gynnar vidhäftning av bakterier, hämmar opsonisering/fagocytos samt minskar risken att de känns igen som främmande av immunförsvaret. **TENTAFRÅGA!** Idag finns det ett vaccin som baseras på de kolhydratkedjor som bygger upp den omgivande kapseln → **pneumovax**, vilket idag ingår i barnvaccinationsprogrammet. **OBS!** Det är även kapseln (polysackarider) som avgör **serotypen** av pneumokocken.

Andra virulensfaktorer är, likt stafylokockerna, **ytproteiner** med inbindande funktion till både bindväv och plasmaproteiner. Pneumokocker kan även uttrycka **sekretoriskt IgA-proteas**, vilket bryter ned sekretoriskt IgA → ökad förmåga att penetrera slemhinnor och mukos. I och med att pneumokocker är G+, består bakteriernas cellvägg av TA och LTA → frisätts vid lysering av bakterien.

CASE

Man (född 1952) inkommer akut med ambulans på grund av **frossa, andningskorrelerad smärta** samt **hosta** (vid hosta misstänks alltid luftvägsinfektion, annars hostar man inte). Det framkommer att patienten är rökare, där tobaksrök har skadande effekt på luftvägarnas cilier → sämre försvar mot kolonisatorer och ev. invaderare. Han har sedan några veckor tillbaka haft hosta och förkylning, och under gårdagskvällen debuterade magont, lös avföring, illamående och buksmärtor.

På sjukhuset bedöms han som orolig och har svårt att ligga still. I dessa lägen är det viktigt att misstänka syrebrist, då detta leder till att patienten betar sig "oroligt" → sätt på syrgas.

I **status/undersökning** finner man att blodtrycket har understigit 70 systoliskt (kritiskt läge), men i övrigt auskulteras både lunga och hjärta u.a. Vid lågt blodtryck är det viktigt att snabbt sätta infarter på patienten samt pytsa på med vätska. Skulle vätsketillförseln resultera i stigande blodtryck → **sepsis**, men skulle blodtrycket förbli lågt → **septisk chock**.

DEFINITIONER SEPSIS

- **Sepsis** - Livshotande organdysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar på infektion.
 - Blir takykard och drabbas av lågt BT
 - Bakterier/LPS → får systemisk effekt genom att mastceller drivs till att producera höga nivåer av TNF
 - TNF → hämmar hjärtats kontraktilitet och tonus i muskulaturen → sänkt BT → kompensatoriskt takykard.

- **Septisk chock** - Undergrupp till sepsis, där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola rubbningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka dödligheten.
 - Oftast stiger laktat i plasma, till följd av anaerob metabolism runt om i kroppen, då hjärtat (organsystem) är oförmöget att pumpa runt tillräckligt med syrerikt blod.
- **Vitalparametrar** (värderar kroppens mest väsentliga organsystem) - Puls + blodtryck (cirkulation), saturation + andningsfrekvens (respiration), vakenhetsgrad/RLS (CNS), kreatinin + diures (njure), bilirubin (lever) samt TPK (koagulation).

Till följd av organpåverkan på lungor och hjärt kommer mer anaerob metabolism tvingas ske i kroppen. Detta kommer leda till ökade laktatnivåer i blodet, vilket får både pH och BE att sjunka. Även pCO_2 kommer att sjunka, på grund av den ökade andningsfrekvensen.

CASE FORTS.

Mannen bedöms vara i septisk chock → syrgas, infarter, dropp, blodprover, odlingar samt antibiotika. Det görs även en lungröntgen, då detta misstänks vara infektionsfokus (pga hosta).

Labsvar visar **förhöjt CRP** (349), LPK lågt, TPK u.a. samt **kreatinin förhöjt** (säkerligen en prerenal svikt pga lågt blodtryck). Ytterligare prover som tyder på septisk chock är påverkade koagulationsprover, sänkt både pO_2 och pCO_2 (artärblodgas). Lungröntgen uppvisar även en **lobär pneumoni** i höger ovanlob.

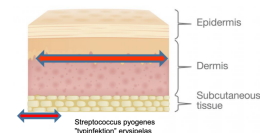
Empiriskt insattes antibiotikumet **karbapenem** (betalaktamantibiotika), vilket är det bredaste antibiotikumet vi har. I blododlingen uppvisades sedan tillväxt av *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) → utbyte av antibiotika till **Bensyl-Pc** (betalaktamantibiotika), vilket är drug of choice mot *S. pneumoniae*.

STREPTOCOCCUS MUTANS

Med i utvecklingen av dental karies (orala streptokocker).

STREPTOCOCCUS PYOGENES (FIVE KILLERS)

Dessa bakterier är, likt övriga streptokocker, **grampositiva kocker** ordnade i kedjor. Viktigt att känna till är även att *S. pyogenes* är **betahemolyserande**. De har en rik uppsättning av virulensfaktorer och -strategier → kan orsaka svåra humana infektioner. Namnet *pyogenes* betyder feberframkallande. Kännetecken för *S. pyogenes* är även att de sprider sig i horisontalläge i dermis, likt bilden till höger visar. En typinfektion som påvisar detta är erysipelas.



VIRULENSFAKTORER

Central virulensfaktorn för *S. pyogenes* är **M-protein**, vilket är ett multifunktionellt protein. Dels fungerar det som ett adhesin som binder proteiner både i plasma och bindväv, men har även antifagocytära egenskaper → M-proteinet binder in Fc-delen på IgG och bekläder på så vis bakterien med antikroppar. Sist, och icke att förglömma är att M-protein även kan verka som superantigen ("överaktiverar" T-celler).

Ytterligare virulensfaktorer är **streptolysiner**, vilka dödar celler, och **streptokinas** (fibrinolysin), som bryter ned fibrin (blodkoagel) → gynnar spridning. *S. pyogenes* består även av **hyaluronidas**, där dessa enzymer degraderar hyaluronsyra → vävnadsinvasion.

Hämmer även **inbindning av C3b** vilket gör att den är mindre känslig för komplementaktiverad lys samt minskar opsonisering vilket leder till minskad fagocytos. Summan av kardemumman bli minskad lokal inflammation.

EXEMPEL PÅ SJUKDOMAR

- **Halsfluss (tonsillit)** - Infektion i slemhinna
- **Rosfeber** - Infektion i hud

CASE

Man (född 1942) inkommer till vårdcentralen pga feber, frossa, illamående, kräkningar samt smärta i höger häl. Under anamnesen framkommer det att mannen sedan ett par veckor tillbaka varit förkyld och haft lätt hosta, men att tempen under gårdagen stigit kraftigt till 39.7°C och att smärtan i hälen tilltagit.

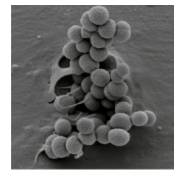
I **status/undersökning** uppmäts saturationen till 88%, men redan vid 1 L syrgas uppmärksammas saturationen ha stigit till 97% → misstänker annat infektionsfokus än lungorna. Hjärtfrekvensen är hög (>100) och hälen observeras vara påtagligt svullen, varm och röd men utan synliga sår. I och med detta misstänker man bakteriell infektion i hälen med huden som ingångsport → blododlingar tas och empiriskt sätts en **aminoglykosid** och en **cefalosporin** (betalaktamantibiotika) in.

Blododlingen påvisar *S. pyogenes* → byter antibiotika till **PcV** (betalaktam) samt **Klindamycin** (linkosamider). **PcV**, vilket är drug of choice mot streptokocker, samt **Klindamycin** för att ge dubbel effekt.

SLÄKTET STAFYLOKOCKER

Stafylos = druvklase och *coccus* = sfärisk → *sfäriska bakterier ordnade i klasar*.

Släktet består av ett 30-tal arter **grampositiva kocker**, och ur en medicinsk synvinkel är detta ett viktigt bakteriesläkte. Bakteriearterna kan delas upp i **koagulaspositiva- och negativa**, vilket avser deras förmåga att koagulera human plasma eller inte. Viktigt att känna till är dock att långt ifrån alla stafylokocker orsakar problem, då flera arter utgör en del av vår normalflora, både på hud och i slemhinnor.

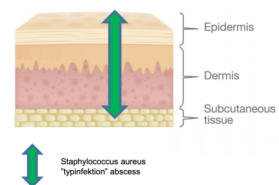


Stafylokockerna kan dock associeras med ett flertal sjukdomstillstånd, och har en rik repertoar av virulensfaktorer. Av dessa är adhesiner och exotoxiner de allra viktigaste. Temperaturoptimum är 37°C.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS (FIVE KILLERS)

Till skillnad från *S. pyogenes* infekterar *S. aureus* mer vertikalt (genom flera hudlager). Varken vid en finnar, furunklar samt abscesser respekterar anatomiska gränser.

För att verifiera att det rör sig om en *S. aureus* gör man koagulas- och DNAs-tester, ofta i samband med resistensbestämning. För *S. aureus* utfaller båda testerna positivt, till skillnad från andra stafylokockarter.



VIRULENSFAKTORER

S. aureus kan omges av en kolhydratrik kapsel eller slem, vilka har viktiga funktioner för bakteriens ospecifika **adhesion** (verkar som klister). De hjälper även bakterien att undvika immunförsvaret, genom att verka **antifagocytärt** samt kontinuerligt förändra kolhydratstrukturerna (känns inte igen).

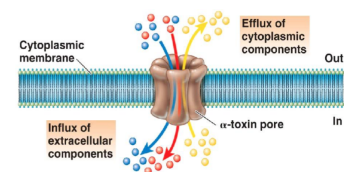
Dessa bakterier består även av virulensfaktorer som är väsentliga för den specifika adhesionen, där endast ett fåtal av de bakterier som binder in ospecifikt även kommer kunna binda specifikt. Detta beror på att bakterien kräver lämpliga proteiner på värdcellen att binda in till. **Protein A** är ett multifunktionellt protein, vars viktigaste funktion är att binda in Fc-delen på IgG → undviker opsonisering genom att bekläda sig själv med antikroppar. **Extracellulär matrix bindande protein** påträffas också på *S. aureus*, vilka har i funktion att binda in till olika typer av proteiner. Genom att binda in till plasmaproteiner kan de gömma sig för immunförsvaret och genom att binda till porteiner på värdceller kan de hjälpa bakterien både in i kroppen samt att kolonisera.

S. aureus har även en stor upplaga av olika typer av **enzymer**, vilka bland annat gynnar bakteriens invasion och överlevnad. Exempelvis:

- **Lipaser** → hydrolyserar hudlipaser, vilket underlättar invasion.
- **Katalas** → omvandlar H_2O_2 i neutrofilernas fagolysosomer.

Sist men inte minst har *S. aureus* förmåga att bilda en rad med olika **exotoxiner**, där några av dem nämns nedan:

- **Cytotoxiner ($\alpha\beta\delta\gamma$)** - Sätter sig i cellmembranet hos värdcellen och skapar en "fri passage" → cellen lyserar.
- **Exfoliativa toxiner** - Proteaser som bryter upp stratum granulosum → huden faller av. Kan i stor utsträckning bli letal.
- **Enterotoxiner** - Proteiner som ger matförgiftning och magsjuka. De är värmestabila → bakterierna dör, men proteinerna "överlever" och kan orsaka sjukdom.
- **Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1)** - Potent superantigen som "felstimulerar" immunförsvaret → aktiverar cytokinfrisättning från T-celler.
- **Penicillinaser** - Bryter ned penicillin.



S. aureus kan associeras och orsaka en mängd olika sjukdomstillstånd. Under nedanstående rubrik nämns några av dem.

EXEMPEL PÅ SJUKDOMAR

- **Sepsis** - *S. aureus* i blodet kommer vanligen från huden (primärpatogen), men kan även komma från lungan. I dessa fall har patienten även en samtidig pneumoni.
- **Urinvägsinfektion** - Adhesiner är väsentliga för att kunna motstå det höga flödet.
- **Hud- och sårinfektioner** - Adhesiner är även här viktiga för adhesion → kolonisering, och exotoxiner verkar vävnadsnedbrytande. Exempel på primärinfektioner i huden är vagel, pustel, furunkel samt paronyki.
- **Hjärtklaffsinflammation** - Anledningen varför man väljer att göra en ekokardiografi vid påvisning av *S. aureus* i blodet.
- **Pneumoni**

De kan även vara associerade med både främmande kroppsinfektioner och matförgiftning (läs under *Gastroenteriter*). I patientfallet nedan får bakterien fäste i muskulaturen → "spänd muskulatur", och därmed smärta.

CASE

Man (född 1968) söker akutmottagning på förmiddagen, på grund av bröstsmärta som **plötsligt** uppkommit kvällen innan. Smärtorna är förlagda till vänster sida av thorax nedom clavikeln, och känns på både fram- och

baksida. Han har fått tilltagande smärtor, trots intag av paracetamol och NSAID. Smärtan är andningskorrelerad och patienten är **palpationsöm**. **OBS!** Palpationsöm patient → ingen hjärtinfarkt eller lungemboli.

När patienten först inkommer ser **status/undersökning** bra ut, med undantaget för de kraftiga smärtor han upplever vid palpation. Även aningen "spänd muskulatur" observeras. Lungröntgen görs, men u.a. Labprover visar heller inget avvikande. Trots allt detta läggs patienten ändå in, då han är för smärtpåverkad för att klara sig hemma.

Plötsligt morgonen därpå vaknar mannen upp med 40°C (sannolikt för att febernedsättande läkemedel gått ur kroppen) och frossa → blododling + lungröntgen, vilken denna gång påvisar vätska i lungan vid "smärtstället". CRP har nu även stigit till 242. Efter blododlingen insätts empiriskt (erfarenhetsbaserad) antibiotikum **cefotaxim** (cefalosporin) → brett antibiotikum som visat sig effektivt mot bland annat strepto- och stafylokocker.

Blododlingssvar från mikrobiologen → påvisning av *S. aureus* i blodet, i den **aeroba flaskan**. Detta svar leder till byte av antibiotika till det smalaste och mest effektiva (drug of choice) mot *S. aureus*, **kloxacillin** (betalaktamantibiotika). Det planeras även in en ekokardiografi, vilket beror på att *S. aureus* i blodet kan orsaka endokardit (hjärtklaffsinflammation) → skadad hjärtklaff.

STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS

En fakultativt anaerob kock som ingår i hudens normalflora, men även kan påträffas på slemhinnor. De är ofta resistenta mot flera typer av antibiotika, men ger som tur vanligen endast subkliniska infektioner med lite symtom.

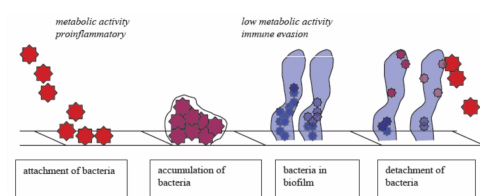
De är långsamt progredierande, vilket bland annat framgår i fallet nedan där det tog 9 månader innan bakterien gav symtom. Kliniskt är detta en viktig punkt att ha i bakhuvudet, då andra potentiella bakterieinfektioner såsom *S. aureus* snarare är snabbt progredierande. Dessa bakterier är även biofilmsbildande stammar, vilket innebär att de är förmögna att bilda extracellulära makromolekyler i så stora mängder att bakterierna kan omges av det.

CASE

Anna (72 år) opererades för 9 månader sedan med en högersidig höftprotes pga artros, men under senaste månaden har Anna fått alltmer ont från höger höft. Både vid belastning och i vila. Hon är subfebril med en temp på 37,8°C, och CRP uppmäts endast till 50.

BIOFILMKONCEPTET - Ett händelseförlopp

Metabolt aktiva *S. epidermidis* infekterar en Anna och väcker ett inflammatoriskt svar (dock inte lika stort som vid *S. aureus*) när de adhererar till protesen. Väl på protesen börjar de sedan att producera en biofilm, vilken till sist omger alla bakterier i kolonin → förändrar dess metabolism (blir låg). På detta sätt undviker dessa bakterier att upptäckas av immunförsvaret, då de gömmer sig i biofilmen. Biofilmen kan växa och ta upp större och större yta av protesen. När den dock innehåller fler bakterier än vad den klarar av att hålla inne kommer några bakterier att tvingas lossna och simma iväg till ny plats på protesen.

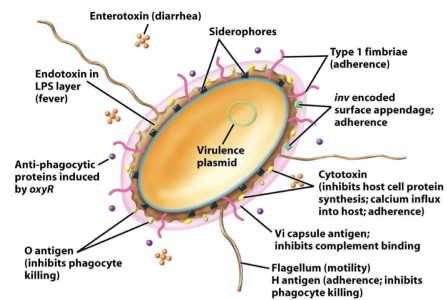


SALMONELLA

Salmonella är en **gramnegativ bakterie**, som enligt smittskyddslagen är anmälningspliktig. Ur smittskyddslagens föreskrifter framgår det att man vid salmonellainfektion måste vara mycket noga med handhygien, och att man inte ska arbeta så länge man har diarré. Speciella föreskrifter gäller också för dem som har ett så kallat riskyrke.

Salmonellabakterier kan, liksom bilden visar, uttrycka en mängd olika virulensfaktorer. Typ III-sekretion (läs under E. Coli om systemet) är en av dessa, och underlättar för salmonella att ta sig genom/förbi den epiteliella barriären i tarmen genom bland annat direkt infektion av tarmepitelceller. Detta gör salmonellabakterien till en **högradig** och **intestinal patogen**.

Viktigt att tänka på, som gäller samtliga bakterier, är att en och samma stam sällan uttrycker gener som kodar för alla virulensfaktorer samtidigt. Detta beror på att bakterier vill spara energi, och därigenom endast uttrycka respektive gen när det faktiskt behövs.

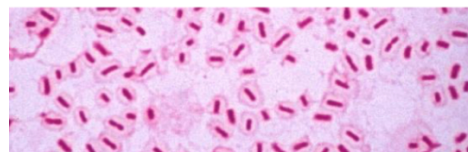
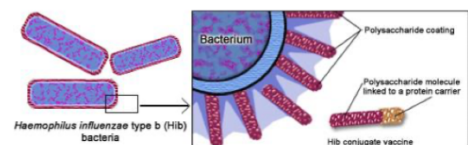


HAEMOPHILUS

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

H. Influenzae är en **gramnegativ, fakultativt anaerob** och stavformad bakterie. Det är en opportunistisk patogen som främst sprids genom dropp- eller kontaktsmitta.

Vissa av bakterierna har kapsel (mer virulenta), medan andra saknar det. Kapseln används för serotypning, där den mest invasiva stammen är typ B (HiB). HiB är anmälningspliktig och kan ge upphov till tillstånd såsom meningit, epiglottit samt bakteriell artrit. Som tur är finns det idag ett konjugatvaccin med proteiner kopplade till polysackarider från kapseln på HiB. Vaccinet tillhör barnvaccinationsprogrammet, och infektion med HiB är därmed väldigt ovanligt idag.



Namnet kommer ifrån att bakterien hittats hos personer som har avlidit av influensan. Däremot har det ingenting med influensan att göra mer än att den bakteriella infektionen oftast är en sekundärt efterföljande infektion.

CASE

En **storrökande** patient med **KOL** söker VC på grund av produktiv hosta med missfärgat sputum, samt ökad andfåddhet med andningskorrelerad smärta. Hade patienten inte varit storrökare och haft KOL hade pneumokocker misstänkts i första hand, MEN i detta fall misstänks istället *H. influenzae* då detta är en opportunistisk bakterie just vid KOL. Detta beror på att dessa bakterier vanligare tenderar att kolonisera i KOL-patienters luftvägar pga. avsaknad av IgA på slemhinnan.

SLÄKTET ESCHERICHIA

E. COLI (FIVE KILLERS)

Escherichia coli, förkortas ofta *E. coli* (kolibakterie), är en **gramnegativ bakterieart** som lever i de nedre delarna av tarmarna. Det är den vanligaste orsaken till urinvägsinfektion, och utgör den största andelen av vår normalflora i colon. Bakterierna är "pälsade" med fimbrier och har flageller polärt, vilket gör att de aktivt kan röra sig.

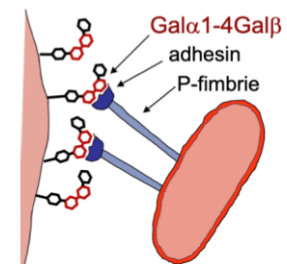
Trots att dessa bakterier utgör vår normalflora i tarmen, så kan de även orsaka sjukdom genom att vara:

- **Enteropatogener** - Det finns en hel drös med olika tarmpatogena *E. coli*, vilka alla förkortas med fyra bokstäver och slutar på EC. En patogen vi ska lägga på minnet är **EHEC (enterohemorrhagic EC)**, vilka kan ge blodiga diarréer och njurpåverkan).
- **Uropatogener** - UPEC (gäller patienten i fallet nedan)
- **Meningit/sepsis** - MNEC

VIRULENSFAKTORER

E. coli har över 50 kända virulensfaktorer, där även dessa bakterier har förmåga till ospecifik inbindning genom adhesion. Detta gör dem via **P-pili** och **Typ 1-pili**.

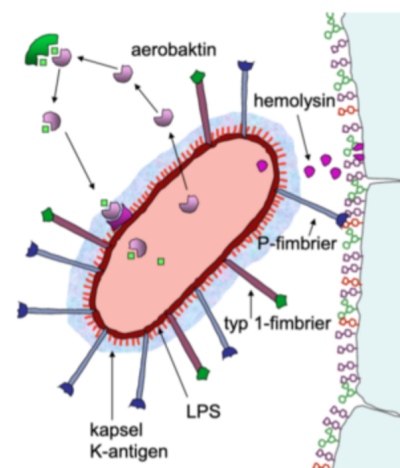
1. **P-pili** → fimbrierna på bakterien binder till gal-gal-innehållande glykolipider, främst till celler i urinvägs- och blåsepitel. Denna adheteringsmekanism är viktig hos bakterier som orsakar pyelonefrit.
2. **Typ 1-pili** → är vanligare hos cystit än pyelonefrit-stammarna. Dessa binder till mannosinnehållande komponenter på värdcellen och förmedlar på så vis invasion av bakterien. Dessutom kan det binda till sekretoriskt IgA, Tamm-horsfall protein, slemhinna och granulocyter vilket försämrar värdcellernas försvar.



De kan även utsöndra **hemolysin**, vilket får celler att lysera → bakterien kan adherera till cellresterna.

De har även en hög förmåga till **antigenvariation**, där uttrycket av kapselantigen (K-antigen) och H-antigen (flagell) kontrolleras av bakterien → variationen försvårar antikroppsmedierad avdödning.

Då *E. coli* är en gramnegativ bakterie har det endotoxin, där lipid A-komponenten av LPS (1) aktiverar komplement och (2) orsakar cytokinfrisättning via TLR och CD14 på värdcellsytan. Detta leder till ett inflammationssvar både i urinvägarna (pyuri) och ofta generellt (feber och CRP-stegring). Speciellt för *E. coli* är även att de kan utföra **typ III-sekretion**

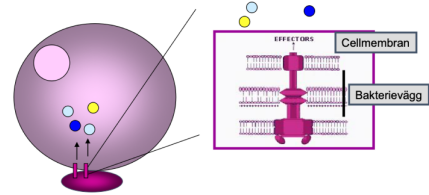


Andra väsentliga virulensfaktorer är de järnbindande proteinerna **sideroforer** samt rörlighetsorganen **flageller**.

OBS! Fyra viktiga virulensfaktorer som förekommer hos uropatogena *E. coli* är adhesiner, LPS, K-antigen samt sideroforer. **TENTAFRÅGA!**

TYP III SEKRETION

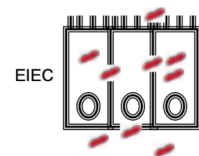
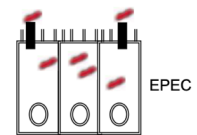
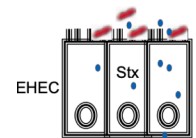
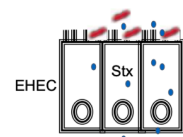
Typ III sekretion görs genom ett proteinkomplex i cellväggen hos många gramnegativa bakterier. Komplexet gör det möjligt för bakterien att direkt injicera proteiner in i en eukaryot cell och utgör därför en viktig virulensmekanism hos många potentiellt sjukdomsframkallande släkter. Även *Shigella* och *salmonella* har detta.



DIARRÉ FRAMKALLANDE E. COLI

Det finns en del tarmpatogena grupper av *E. coli* varav EHEC, enterohemorrhagic EC är den viktigaste då den är anmälningspliktig. Den brukar komma som ett brev på posten med blodiga diarréer och njurpåverkan.

1. **EHEC** - Bakterien invaderar inte utan producerar enbart toxin i lumen som därefter kan tas upp i tarmepitelet och cirkulationen. Därmed kan man få hemolytisk och uremiska symtom, där njurarna till sist kan sluta fungera. HUS (hemolytiskt uremiskt syndrom) är förknippat med EHEC. Man kan även få skador på slemhinnan. Antibiotika används sällan → ger stöd för tillfrisknande → vätska, ev dialys, blodtransfusion.
2. **ETEC** - Producerar värmelabila och stabila enterotoxiner. Dessa binder till receptorer på mikrovilli, men tar sig inte in i cellen → toxinet utför dess effekt. Detta härliga lilla toxin är något som brukar spica till en, not so much any more, härlig semester (semesterdiarré).
3. **EPEC** - Bakterien verkar genom att invadera tarmepitelet som en del i sin virulensstrategi, vilket gör den till en enteropatogen.
4. **EIEC** - En enteroinvasiv bakterie som binder till mikrovilli. Därefter kan den transporteras mellan celler horisontellt genom tight junctions. Detta görs genom värdens aktin som kan polymerisera och depolymeriseras. Därefter kan den invadera underliggande bindväv samt sprida sig vidare. Detta är väldigt likt som *Shigella* fungerar.



CASE

Man (född 1939) inkommer med hög feber, frossa och kräkningar. Han insjuknade samma dag (= kort anamnes) och är tydligt andningspåverkad på sjukhuset, men utan hosta. Det syns heller inga tydliga sår på hudkostymen → misstänker urinvägarna, varpå **norfloxacin** (kinolon) sätts in empiriskt. Dock är patienten varken öm över urinblåsa eller njurflanker.

Status/undersökning görs enligt vitalparametrar och visar hög andningsfrekvens (39), låg saturation (81%), snabb hjärtfrekvens (116) samt högt blodtryck (175/75). Vakenhetsgraden framgår inte i journalen. **OBS!** Dessa värden ger en stark misstanke om sepsis.

Mannen **bedöms** ha en suspekt urosepsis, alternativt pneumoni → syrgas (5L ger 97%), blodprover, urin- och blododling, snabba infarter, dropp samt antibiotika (angivet ovan). Urinodlingen visade signifikant växt av *E. coli*.

Hur gick det? Mannen fick blodtrycksfall på avdelningen, men svarade på intensiv vätskebehandling (= sepsis). Efter att ha gjort en kontroll av resistensmönster byttes även **norfloxacin** ut mot en annan kinolon, nämligen **ciproxin**.

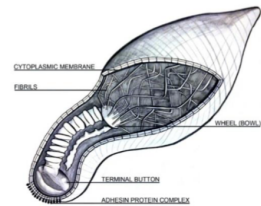
Ytterligare ett case ligger under Urinvägsinfektioner.

Ytterligare ett case ligger under Gastroenteriter.

SLÄKTET MYCOPLASMA

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Bakterien är speciell då den **saknar cellvägg** och räknas därmed inte som grampositiv eller negativ. Däremot är den närmare besläktad med grampositiva. Morfologin kan variera beroende på var bakterien har växt. Däremot har den en **speciell struktur** där den har en **adhesions-del** samt intracellulärt ett slags **fibrillnätverk** som består av proteiner som upprätthåller dess unika form. Adhesionsdelen består av adhesiner, vilka är en viktig **virulensfaktor**.



Bakterien binder till cilierat epitel, vilket man tror skapar inflammation i luftvägarna. Cilierörelsen hämmas, vilket inducerar slemproduktion (inflammatorisk) och hosta vilket bidrar till att bakterien kan spridas. Cellerna som dessa bakterier adhearerat till dör så småningom → bakterierna sprider sig nedåt i luftvägarna, vilket till sist orsakar lunginflammation. *Mycoplasma pneumoniae* orsakar **atypisk pneumoni**.

SLÄKTET LEGIONELLA

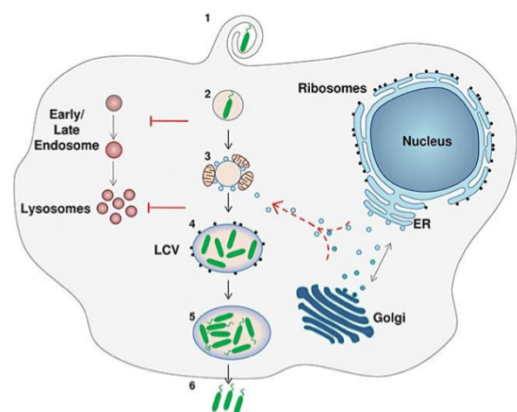
LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Legionärssjuka orsakas av *L. pneumophila* som är **gramnegativa** och **stavformade** bakterier. Den har **flageller** vilket gör den anpassad för liv i **akvatiska miljöer** och sprids via **aerosoler** från vattenledningar. Vid rätt värmenivåer kan bakterierna bilda **biofilm**.

Legionella har en hel uppsättning av **virulensfaktorer**; **adherensproteiner** och **pili**, **järntransporter**, **flageller**, **sekretionssystem** för **exotoxiner** och **effektormolekyler**.

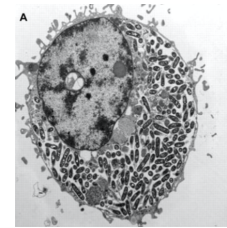
Legionellas livscykel:

1. Dess naturliga värd är amöbor som befinner sig i en akvatisk miljö. Amöborna fagocytererar flagellerade *L. Pneumophila* då de tror att bakterien är näring.
2. Istället kommer bakterierna inhiberar fagocytal mognad i amöborna. Denna process liknar vad som sker i de mänskliga makrofagerna som vi kommer återkomma till.
3. Fagosomen mognar då inte, och runt dessa ansamlas istället polyubiquitinerade proteiner som bryts ned → aminosyror frigörs.



4. Till sist spricker fagosomen och *L. Pneumophila* replikerar i cytoplasman. Därefter kan flagellerade *L. pneumophila* söka nya värdar.

Precis som legionella lever och frodas i amöbor kan liknande procedur ske i alveolarmakrofager → LCV= legionella-containing vacuole. **Makrofagerna är funktionellt och evolutionshistoriskt mycket lika frilevande amöbor.** Bilden visar en infekterad makrofag. Dessa bakterier brukar jämföras med en **Trojansk häst**, då de gömmer sig inuti andra celler.



Bakterien kan ge upphov till pontiacfeber som är en självbegränsande infektion som ger milda symtom i 2-5 dagar men inte luftvägssymtom. Den kan även ge upphov till **Legionellapneumoni** (se atypiska pneumonier) som ger lunginflammation med en 10% mortalitet. Kan **diagnostiskt** påvisas genom **legionellaantigen** i urinet genom snabbtest.

OBS! Denna bakterie orsakar mycket sällan sepsis.

SLÄKTET CHLAMYDIA

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

C. Pneumoniae är en droppsmitta som tidigare kallades för Taiwan acute respiratory agent (TWAR). Bakterien är en obligat intracellulär patogen (epitelceller) och bildar inklusionskroppar som kan ses på bilden. gramnegativ.



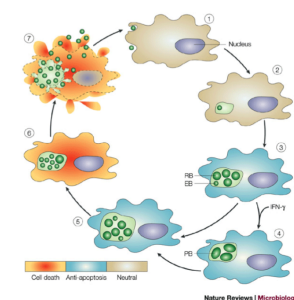
C. Pneumoniae har en unik livscykel med två stadier:

1. Elementärkroppar

Som elementärkroppar är bakterien metabolt inaktiva, men trots detta ändå infektiös → kan tas upp via receptormedierad endocytos av epitelceller.

2. Retikulärkroppar

Väl inne i epitelcellerna kan de differentiera till retikulärkroppar inuti en vakuol → metabolt aktiva. Replikation påbörjas, vilket de gör med hjälp av värdcellens ATP. Efter 2-3 dagar kondenserar de återigen till elementärkroppar, varpå de dödar värdcellen och återigen kan smitta andra celler.



Bakterierna kultiveras endast i cellodling och måste ha tillgång till epitelceller för att genomgå tillväxtcykeln. Bakterien orsakar **atypisk pneumoni**.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Läs i *ERL*

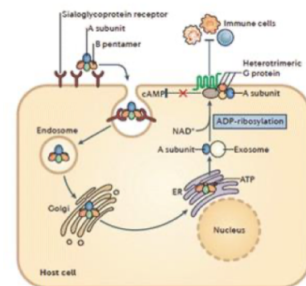
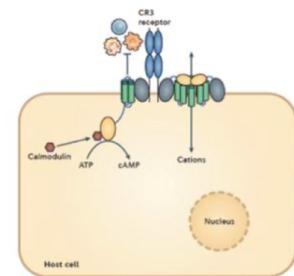
SLÄKTET BORDETELLA

BORDETELLA PERTUSSIS - KIKHOSTA

Bordetella är **gramnegativa stavar** som är en **extracellulär bakterie** med virulensfaktorer som **exotoxiner**.

Framförallt har de två huvudtoxiner som påverkar **cAMP**, och därmed hämmar läkning i epitel samt hämmar cellulärt immunförsvar.

1. **Adenylatcyklas-toxin** → Binder till CR3 och integreras i membranet. Den enzymatiska domänen når cytoplasman, vilket gör att vi får en okontrollerad bildning av cAMP.
2. **Pertussis toxin** → är ett AB-toxin. B delen möjliggör en translokation in via receptor inducerad endocytos. Därefter sker en försurning av endosomen som möjliggör en translokation av A delen till cytoplasman. A delen är ett enzym som ADP-ribosylerar (dvs för över en sockerrest) på ett G-protein → kan inte hämma adenylatcyklas. Detta leder i sin tur till förhöjt cAMP.



Bordetella pertussis orsakar **atypisk pneumoni** som går att läsa om längre upp.

Idag finns det ett effektivt vaccin som är baserat på inaktiverat toxin. Vaccination sker vid 3, 5, och 12 månaders ålder. Därefter sker påfyllnadsdoser vid 5 års ålder samt i årskurs 8-9. Trots detta sker utbrott ibland och då är det viktigt att skydda spädbarn.

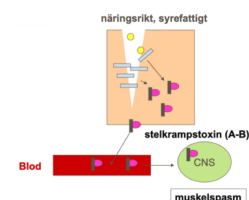
SLÄKTET CLOSTRIDIUM

CLOSTRIDIUM TETANI

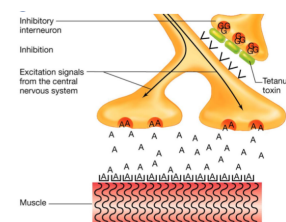
Clostridium tetani, eller stelkrampsbakterien som den också kallas, förekommer enbart i **anaeroba miljöer** och är **grampositiv**. Något som gör dessa bakterier luriga är att de har förmågan att bilda **endosporer**, vilket gör att det bakteriella genom kan överleva trots radikalt förändrad levnadsmiljö.

Stelkramp drabbar främst äldre, pga. försämrat vaccinationsskydd. Symtomen karakteriseras av smärtsamma, krampliknande muskelsammandragningar som kan utlösas av yttre stimuli (ljud/beröring). Viktigt att känna till är att denna infektion inte ger utslag på någon av inflammationsparametrarna CRP eller feber, vilket beror på att bakterierna i sig inte orsakar någon skada. Detta leder även till att en genomgången infektion INTE ger upphov till immunitet.

Sporer entrar kroppen vanligen i djupa sticksår, där djupet av såret är direkt nödvändigt för att en anaerob och välanpassad nisch ska bildas i kroppen → bakterien kan vakna till liv. Bakterierna kan därefter utsöndra ett exotoxin, **tetanustoxin (A-B)**, som först tar sig ut i blodbanan och sedan vidare till CNS där toxinet kan orsaka muskelspasmer.



Väl i CNS blockerar tetanustoxinet glycinfrisättningen från inhibitoriska neuron, vilka i **vanliga fall** förhindrar vesiklar med acetylkolin att frigöras från exciterande neuron → ingen muskelkontraktion. I detta fall kommer acetylkolin istället att frigöras okontrollerat, till följd av den uteblivna glycinfrisättningen → för mycket

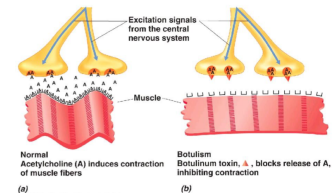


muskelkontraktion, även kallad kramp. Värt att nämna är även att tetanustoxinets inbindning är irreversibel, vilket medför att detta scenario är svårt att behandla när det väl inträffat. OBS! Det är alltså inte bakterien i sig som orsakar skada, utan enbart dess toxin.

OBS! Vaccin mot dessa bakterier finns, för annars hade var och varannan människa drabbats.

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Dessa bakterier är grampositiva, anaeroba samt sporbildande (likt *C. tetani*) och bildar exotoxinet **botulinumtoxin**. Toxinet blockerar frigörelsen av acetylkolin → förhindrar muskelkontraktion, vilket orsakar förlamning.



CASE

Man (född 1954) inkommer med tilltagande andnings och sväljningssvårigheter. I status/undersökning observeras dyspne, inspiratoriska stridor, dysartri (talsvårigheter), svårt att svälja och trötthet. Han upplever även tilltagande rotatorisk yrsel och dubbelseende, men är samtidigt fullt vaken → symtomen utgör en klassisk anamnes för intracerebral infarkt.

Infektionsprover och likvorprov är u.a., liksom CT_{Hjärna} och lungemboliutredning → utesluter infarkt i hjärnan. Tilltagande andningssvikt och försämrad vakenhet leder till att mannen läggs i respirator, och botulism börjar nu misstänkas. Blod- och faecesodling görs, där botulinumtoxinet påvisas.

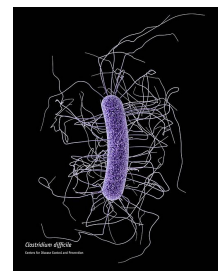
OBS! Om sporer tar sig in i konserver kan de börja tillväxa där, i den anaeroba miljön → förgiftar maten. När den sedan äts åker bakterierna rakt genom kroppen, medan toxinet absorberas och kan orsaka skada.

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Ger upphov till matförgiftning. Bakterien som sådant kan vi ofta bekämpa, men dess toxin är ett värmelabilt enterotoxin som ger upphov till diarréer och buksmärtor inom 8-22h. Köp aldrig frysta hallon från utlandet utan att koka dem innan, just sayin'.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Clostridium difficile är en grampositiv, anaerob stavbakterie som kan bilda sporer. Den finns hos vissa personer i tarmens normalflora, och vid behandling med vissa sorters **antibiotika** finns en risk för överväxt av bakterien som då orsakar diarré. I och med att den är anaerob behandlas den med **metronidazol**, vilket är ett antibiotika mot anaeroba bakterier.



C. Difficile har en virulensstrategi som förmedlas genom två exotoxiner: TcdA och TcdB, vilka kan ge upphov till colit och diarré. Toxin A är ett enterotoxin som orsakar colit, vilket underlättar för toxin B att komma in i cellen. Toxin B är ett potent cytotoxin. Båda stimulerar cytokinfrisättning från monocyter.

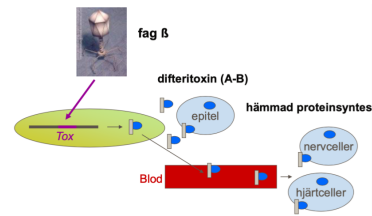
Fr.o.m. 2021 odlar man alla *C. Difficile* om de är toxinpositiva för att typa dem för att lättare följa smittspårning där typningsresultaten kan lättare jämföras mellan individer som misstänkt ha samma smittkälla. Dessutom får man bättre kontroll på de typer som är associerade med antibiotikaresistens eller svåra sjukdomsfall.

Case finns under gastroenteriter.

SLÄKTET CORYNEBACTERIUM

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

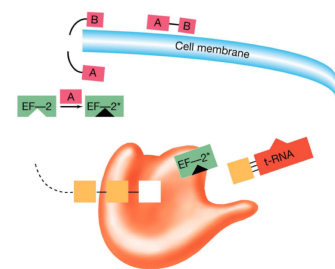
Grampositiva. Dessa bakterier orsakar difteri, vilket på grekiska betyder läder. Kopplingen mellan namnet och bakterien är att difteritoxinet får slemhinnor att bli "knottriga och stela" → läderaktiga. Genen som kodar för detta **difteritoxin** (A-B) kommer från en bakteriofag, vars genom (innehållandes toxigenen) integrerats i bakteriens → många stammar är inte toxinbildande. Bakterierna smittar vid nära kontakt med infekterad person, men kan även smitta via aerosol. Smittan är ovanlig i Sverige (pga vaccin), men förekommer fortfarande i många U-länder.



När bakterierna väl anträt kroppen finns det en mängd olika målceller och organ difteritoxinet kan verka på, vilket det gör intracellulärt. Vanliga celler som påverkas är:

- **Hjärtceller** → arytmier och myokardit
- **Nervceller** → Pareser i svalg (sväljningssvårigheter)
- **Epitel** → Beläggningar svalg + tonsiller
- **Njuren (organ)** → njurinsufficiens

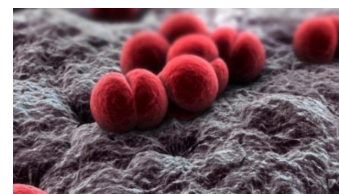
Toxinet är, likt ovan nämnt, ett A-B toxin som tar sig in i målcellen och påverkar proteinsyntes genom att konformationsförändra EF-2 (elongeringsfaktor). Detta leder till att EF-2 inte kan binda till tRNA, vilket krävs för att kunna fortsätta bygga på peptidkedjan. Utebliven proteinsyntes resulterar till sist i att cellen dör.



SLÄKTET NEISSERIA

NEISSERIA MENINGITIDIS (FIVE KILLERS)

Dessa bakterier är **gramnegativa kocker**, även kända som meningokocker. De omges av en polysackaridkapsel, vilken är viktig både för serotypning samt som virulensfaktor för bakterien själv. Utöver kapseln består dessa bakterier även av IgA proteas, transferrinbindande protein (bakterien har ett strikt humant fokus) samt endotoxin (LPS) som kan orsaka feber och chocktillstånd.



CASE

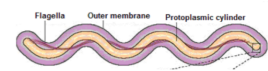
Man (född 1996) söker med kort anamnes på hög feber (40.7°C), svår huvudvärk, illamående, kräkningar samt fotofobi (ljuskänsligt). Vid ljuskänslighet ska man alltid misstänka meningit, vilket även bekräftades något då patienten var någorlunda stel i nacken.

I **status/undersökning** observerades att patienten var blek, smärtpåverkad, lätt nackstel, hög puls (120) och aningen sänkt saturation (94%). Detta leder fram till att prover tas, odling görs (både blod och likvor), dropp sätts och lumbalpunktion utförs (vid misstanke om meningit). Empiriskt sätts antibiotikumet **meropenem** (betalaktam) in, tillsammans med **aciklovir** (antiviralt). Detta görs då man är osäker på om patienten drabbats av en bakterie eller virus.

Lumbalpunktionen påvisar pleocytos (höga vita blodkroppar i likvor), och nästan alla var polynukleära (neutrofiler), vilket är ytterligare ett kännetecken för meningit. Blododlingen var negativ, men likvorodlingen tillsammans med PCR på likvor visade positivt för *Neisseria meningitidis*. Dessa bakterier är känsliga mot **PcG**, **cefotaxim** samt **meropenem**, varpå man väljer en av dessa. Viktigt att både artbestämma (serotypning) och få fram resistensmönster för att kunna välja de bäst lämpade antibiotikumet.

BORRELIA

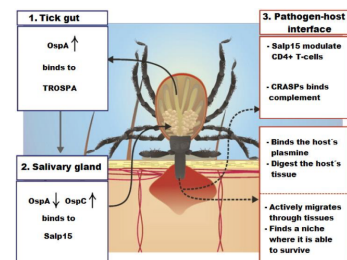
Borreliabakterien är en **gramnegativ** långsmal spiroket, som är besläktad med syfilisbakterien. De är små och rörliga (10 periplasmatiske flageller), och tar sig in i vävnader genom att skruva sig in. I miljöer utanför en annan organism dör de väldigt lätt. Antingen av uttorkning eller av att de går av på mitten.



Risken att drabbas av en infektion ökar med tiden när fästingen suger blod, och detta beror på att borreliabakterien håller hus i fästingens mag-tarmkanal → måste förflytta sig till spottkörtlarna för att kunna injiceras i värden. Lyckas fästingen tas bort inom 20h är risken minimal för smitta.

ÖVERFÖRING AV BORRELIABAKTERIER

1. När borreliabakterien tar sig in i fästingens tarm upreglerar den ett ytprotein (OSP_A) → binder in i tarmen och blir kvar.
2. När fästingen sedan angriper en värd och börjar få i sig blod kommer temperaturen i fästingen att stiga → OSP_A nedregleras. Istället upregleras ett annat ytprotein på bakterien (OSP_C), vilket istället har förmåga att binda till ett salivprotein → fästingen ansamlar borrelia i dess saliv. När den sedan suger blod sker detta genom **växelverkan** mellan fästningen och värden. Detta innebär att röda och vita blodkroppar förblir i fästingen, medan resterande serum sprutas tillbaka till värden (vilket då har blandats med salivet).
3. Väl i värden kommer två fästingproteiner att verka nedreglerande på värdens immunförsvar och binda upp komplement → minskad immunologisk aktivitet, trots att bakterien inte ännu haft någon verkan.
4. Borrelia binder sedan till plasmin och producerar hydrolytiska enzymer, vilket resulterar i vävnadsnedbrytning → näring och invasion för bakterien. Bakterien finner till sist en niche där den är förmögen att överleva, vilka anges under nästa rubrik. Borrelia aktiverar ett Th1-svar.



KLINISKA MANIFESTATIONER

- **Erytema migrans** - Det mest karakteristiska draget för en borreliainfektion är manifestation i huden. En möjlig diff. diagnos hade varit eksem eller insektsbett, men är de två ringarna så tydliga som på bilden till höger är det inget snack.
- **Neuroborrelios** - Encefalit
- **Artrit** - Smärta i oftast en led (monoartrit)



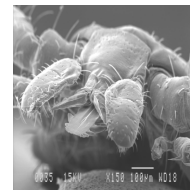
VEKTORBURNA INFEKTIONER

Speciellt för vektorburna infektioner är att det sker ett **samspel** mellan minst tre typer av organismer, och dessa tre är:

- **Värden** - Den organism som blir infekterad och sjuk, vilket i vårt fall är människan. Människan som värd innebär oftast en "dead-end" → vi kan sällan sprida vidare till andra organismer.
- **Den sjukdomsframkallande mikroorganismen** - Det kan vara en bakterie, ett virus eller en eukaryot.
- **Vektorn (bäraren)** - Organismen som sprider mikroorganismen till värden. Vektorn kan även fungera som en reservoar för mikroorganismen i fråga. I detta fall är fästingen en vektor.

FÄSTINGEN

Fästingar förekommer främst i södra 1/3 av Sverige, och den vanligaste arten att bita människor kallas för *Ixodes ricinus*. Vid fästningens mun finns en liten såg som sågar sig in genom epidermis och ner i dermis. De har sedan ett flertal klor för att gripa sig kvar i huden. Samtidigt som detta sker sprutar fästingen in antihistamin och bedövande ämnen → vi känner inte att vi blir bitna.

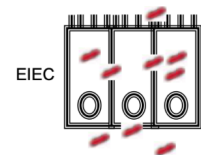


SHIGELLA

Läs under *E. Coli* om TYP III sekretionssystemet.

Case finns under Gastroenteriter.

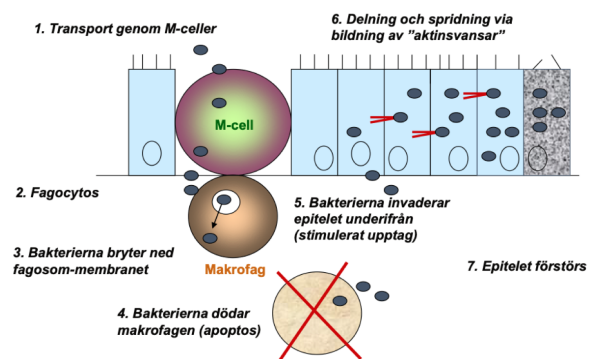
Shigella har extremt många likheter med EIEC (*E. coli* typ). Så pass lika att skulle man göra om taxonomin idag skulle de tillhöra samma art. Detta beror på att de har samma toxin (går att läsa om under *E. Coli*). Även denna bakterie faller under **Smittskyddslagen**. EIEC är inte en typ av *E. coli* som faller under smittskyddslagen. Min killgissning om varför Shigella gör det grundar sig i att det krävs en väldigt liten smittdos av shigella för att bli sjuk jämfört med många andra bakterier. Därmed är det mycket lättare att få en samhällsspridning. Shigella är gramnegativ.



Bakterien har ett infektionsförlopp där det först sker en transport genom M-celler (1) som är en del av vårt immunförsvar. Inbindningen och transporten genom tillhör dess virulensfaktorer. När något binder in till M-celler lockas makrofager till platsen fagocyterar bakterien (2).

Det normala är att bakterien oskadliggörs av makrofager, men i detta fall kommer Shigella ta över genom att bryta ned fagosommembranet (3) och tillväxa i makrofagen. Genom att inducera apoptos (4)

kommer därefter bakterien ta död på makrofagen (inte lysering som *Legionella* gör). Bakterien frisätts på så vis till underliggande bindväv innan de binder in till undersidan på tarmepitelet (basalmembranet) (5). Därefter sker en horisontell förflyttning av bakterierna (6) vilket leder till stora skador på epitelet. Dessa skador förklarar symtomet i form av blodiga diarrer (7).



CAMPYLOBACTER

CAMPYLOBACTER JEJUNI

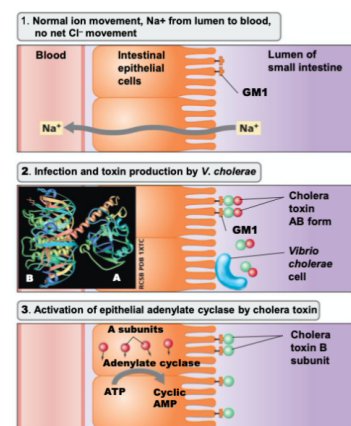
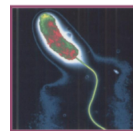
Bakterien är G-, spiralformad stav. Dess virulensfaktorer är ej helt kartlagda, men däremot så antas flageller vara viktig för att binda till tarmepitel som den kan invadera. Campylobacter jejuni är en jävlig rackare som har en hög smittsamhet där enbart 3-400 bakterier räcker.

Bakterien förekommer vanligen hos fåglar och betraktas därmed en zoonos. Bakterien är värmekänslig och ger främst gastroenteriska infektioner. Därmed är det inte så svårt att tänka sig att denna bakterie sprids främst genom dåligt uppvärmt mat, med flest antal fall under sommaren (ex. dåligt grillade kycklingbitar under grillningssäsong).

Bakterien är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen. Smittan sprids framförallt genom livsmedel och förorenat vatten. Tyvärr har antibiotikaresistensen tagit sitt grepp kring stammarna, MEN den är ju ofta självläkande tack gode gud.

VIBRIO CHOLERAЕ

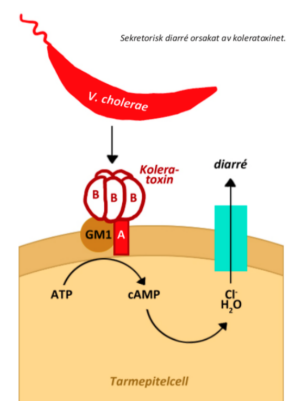
Kolera satte skräck i många under 1800-talet. Även de senaste 20 åren har det skett utbrott i Irak, Zimbabwe, Haiti och Jemen (2017). Detta har förklarats genom försämrad infrastruktur och sämre tillgång till rent vatten. Vi får nämligen i oss detta framförallt genom kontaminerat vatten.



Gramnegativ. Kolera har två olika ekosystem, saltvatten och människokroppen. Bakterien har bara en flagell men kan röra sig mot strömmen. Koleran binder in till tarmepitel, men kan också ligga fritt i tarmlumen. Den viktigaste virulensfaktorn är dess exotoxin som är av A-B toxintyp. Exotoxinet har en aktivitetsdel och en bindningsdel. Toxinet binder till GM1 på mikrovilli där A-delen tas upp genom endocytos.

A-subenheten aktiverar adenylatcyklas, vilket ger en ackumulering av cAMP. Detta leder till att natriumabsorptionen från tarmlumen blockeras, samtidigt som en sekretion av joner (klorid och vätekarbonat) ökar. Det bildas nu en gradient som vattnet följer med ut i tarmlumen.

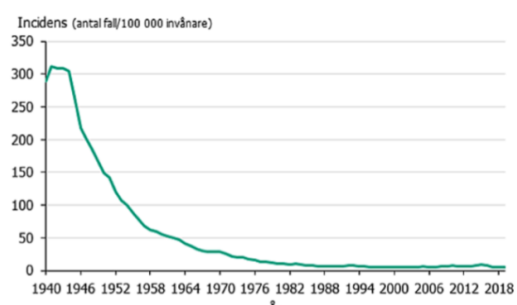
Den massiva vattenavgången ut i tarmen, på ca 25 liter dygnet, gör att vi kommer dö av uttorkning om ej behandlad. Det är ej möjligt att själv dricka så mycket. Detta kallas även **sekretorisk diarre** vilket återkommer under GNM.



TUBERKULOS

BAKGRUND

Sjukdomen har funnits hos människan länge och har en växande resistensproblematik. Sammantaget är det den enda infektionssjukdomen/mikroorganism som fortfarande är top 10 av alla dödsorsaker i världen.



Sedan 40-talet har incidensen i Sverige minskat drastiskt. Detta kan inte helt förklaras med förbättrad behandling, utan även generellt förbättrad folkhälsa och mindre trångboddhet. Idag har vi nästan ingen smittspridning och de fall vi har är importfall. Därmed brukar antalet fall speglas i migrationsströmmarna.

TBC-incidensen är hög i länder söder om Sahara, men även i Indien och Kina.

KLINIK

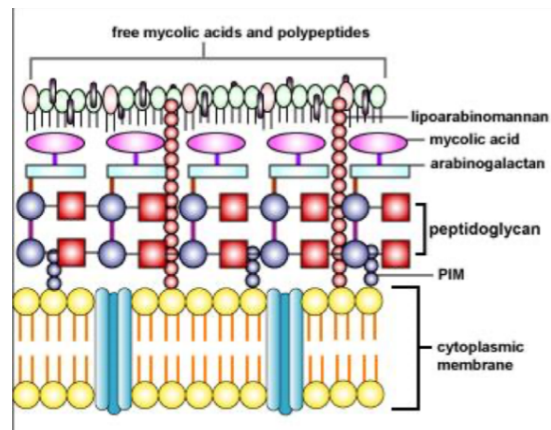
Kliniskt kan man se två primära platser som drabbas av tuberkulos infektionen.

1. **Lungtuberkulos** → drabbar majoriteten av fallen (70-80%) med symptom som långvarig hosta (mer än 3-4 veckor).
2. **Lymfkörteltuberkulos** → ca 20% av fallen. Ser symptom som förstörd lymfkörtel på ffa hals och kring klaviklar. Kan ses på röntgen.
3. Övriga lokaler → tuberkulös spondylodiskit (ryggkotorna), meningit, mfl.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Mycobacterium tuberculosis är en **orörlig, stavformad, aerob G+** bakterie som är den främsta orsaken till **tuberkulos** hos människor. Något utmärkande för *M. tuberculosis* och andra mykobakterier är den **långsamma delningstakten**. Bakterien delar sig var 16–25 timme, vilket kan jämföras med *E. coli* snabba generationstid på 20 minuter. Den långa generationstiden kan ge effekter i form av svårigheter med diagnostisering och behandling eftersom bakterien generellt är ganska tålig mot viss antibiotika.

Bakterien har en vaxrik cellvägg (peptidoglykan, galaktan, arabian-komplex) som gör den mycket motståndskraftig mot både torka, men också mot immunförsvaret. Pga av sin stavformade form sprids den lätt via aerosoler och är mycket smittsam. Har någon infekterad med tuberkulos hostat i ett rum, kan aerosolerna sväva kvar i luften i flera timmar efteråt.



CELLVÄGGEN

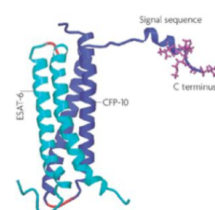
Mykobakterien har ett yttre skikt av **mykolsyror**, vilket gör den mycket tålig → gör den syrafast. Dessutom finner man **lipoarabinomannan och arabinogalactan** i det yttre skiktet. Dessa bidrar till bakteriens virulens.

Syrafasta bakterier kallas inom medicinen de bakterier som är motståndskraftiga mot syra (definieras enligt att de inte färgas av sura ämnen).

VIRULENSFAKTORER

M. tuberculosis har två framstående virulensfaktorer

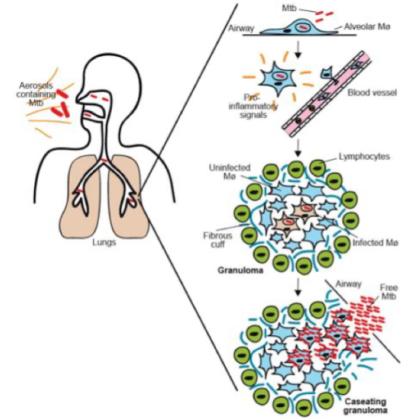
1. **Lipoarabinomannan** → förhindrar nedbrytning av fagocyter. Man-LAM är en cellväggskomponent som är en glykolipid som sticker ut genom det vaxtjocka membranet. Denna komponent förs över till värdcellens membran och hämmar fagolysosomfusion.



2. **ESAT-6** → Protein som utsöndras via sekretionssystem och verkar membranskadande, vilket gör att värdcellen genomgår nekros och inducerar inflammation. Används även för att ta sig ur en fagosom.

LIVSCYKEL

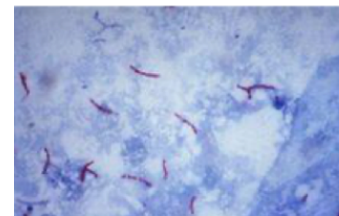
När aerosoler andas in kommer de att tas upp av makrofager långt ned i luftvägarna. Om alveolärmakrofager inte lyckas få bakterien under kontroll sker en snabb tillväxt av bakterien inuti makrofager. Makrofager kommer till sist att dö, vilket får dem att utsöndra kemokiner och cytokiner som inducerar en inflammation med efterföljande granulombildning. Makrofager som dör kommer dessutom att locka till sig ännu fler makrofager, vilket resulterar i att bakterien kan spridas redan i ett tidigt stadium. Inuti granulomet bildas en ostig nekros som består av döda celler och levande bakterier. Runt omkring granulomen finner man lymfocyter och neutrofiler. Om granulomen spricker kan bakterier ta sig ut i bronkträdets och hostas upp och därmed smitta andra människor. Viktigt att komma ihåg att granulom är en dynamisk process som kan förändras i form av att de läker ut, spricker eller växer.



Makrofager hos en immunologiskt stark individ kan hålla infectionen i schack, men vid försvagat immunförsvar aktiveras även det adaptiva → immunologisk minne utvecklas. Detta leder till en latent tuberkulos som ej ger besvär (hålls i schack av immunförsvaret). Den kan däremot självklart fortskrida vid ett senare tillfälle, vilket återigen gör sjukdomen smittsam. TBC tar sig då, från granulomet, ut i luftvägarna.

DIAGNOSTIK

- **Sputumdiagnostik** → preppet tas spontant (hostar självmant), inducerat (inhalerar salt) eller genom BAL. Därefter undersöker man preparaten genom
 - Mikroskopi → Ziehl-Nilsen/Hallberg
 - Odling (MGIT, Löwenstein-Jensen)
 - Molekylärbiologiskt (PCR, Gene Xpert)

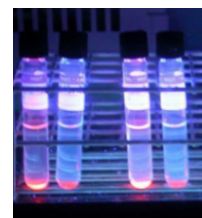


Direktmikroskopi (Ziehl-Nilsen/Hallberg) är en väldigt snabb och enkel analys där man tillsätter karbolfuchin. Därefter sker en upphettning → tillsätter sur alkohol → motfärgning med metylenblått till övriga bakterier i provet → om syrafasta stavar finns i preppet kommer de att tagit upp **karbolfuchin** och visas som rosa stavar.

Mykobakteriell odling kan göras genom två metoder.

1. **MGIT: Mycobacterial growth indicator tube.**

Först vill man ta bort alla andra mikroorganismer genom att tillsätta en aggressiv behandling. Därefter tillsätter man fluorescens som visas då syre förbrukas. Detta avläses av ett instrument och ger ett snabbt svar. Detta kan kombineras med att tillsätta antibiotika för att upptäcka resistensmönster.



2. **Löwenstein-Jensen-agar.**

Om man inte får svar av andra metoder genomför man denna. Denna metod är känsligast och baseras på en långsam växt av kolonier. Därefter kan syrafasta stavar verifieras mikroskopiskt.



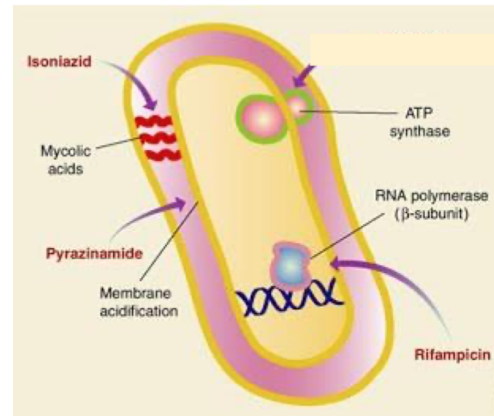
Mykobakterier i direktpreparat hos en patient med tuberkulos betyder risk för spridning av sjukdomen till andra personer. Detta beror på att denna laboriemetods känslighetsgräns korrelerar med den smittdos som behövs för smitta mellan personer.

OBS! På lungröntgen kan kavernbildning, förstörade lymfkörtlar och infiltrat ses.

BEHANDLING

Behandling inleds med tuberkulostatika. Behandlingen ges under totalt minst 6 månader. En kombination av:

1. **Isoniazid (INH)** → Läkemedlets verkningsmekanism är att det hindrar syntesen av mykolsyra i bakteriens cellvägg.
2. **Rifampicin** → angriper RNA polymeras
3. **Pyrazinamid** → angriper i sura miljöer
4. Etambutol/Myambutol ges initialt tills man fått svar på om den är känslig mot de andra LM.



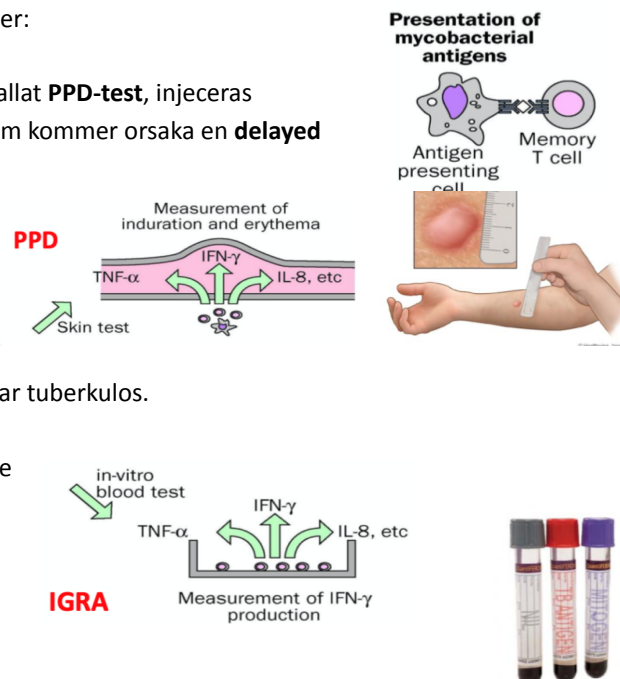
Etambutol tas bort om resistensbestämning visar att stammen är helt känslig och efter två månaders behandling reduceras behandlingen till att omfatta två preparat, isoniazid (INH) och rifampicin. Redan efter några veckors behandling upplever Manos en förbättring.

Vid TBC görs en begränsad s.k. smittspårning med lungröntgen och tuberkulinprovning alternativt quantiferontestning av den närmaste omgivningen.

IMMUNOLOGISKA TESTER FÖR TUBERKULOS

Vid latent tuberkulos (inte smittsam) kan nedanstående metoder användas för att påvisa tuberkulosinfektion. Det finns två primära metoder:

1. Genom att använda en 100år gammal metod kallat **PPD-test**, injeceras proteiner från oskadliggjorda mykobakterier som kommer orsaka en **delayed hypersensitivity respons**. Genom att mäta storleken på utslaget kan man få en bild av immunsvaret. Nackdelen med detta är att man inte 100% kan se om det är *M. tuberculosis* specifikt, då det även kan påvisa om patienten är vaccinerad eller utsatt för andra mykobakterier som inte orsakar tuberkulos.
2. **IGRA** är en mer sofistikerad provtagning (bättre på att hitta latent infektioner). Först tar man venöst blodprov från patienten. I provet tillsätter man rena antigen som enbart mykobakterier uttrycker. När blodet möter antigen kommer T-cellerna att producera IFN-gamma (Th1). Interferoner är lätt att mäta genom **IGRA/Quantiferon Testning**. Bra test för



att se om människor blivit smittade men som inte visar symtom → kan ge profylaktisk behandling istället.

ANTIBIOTIKA

BEGREPP

Antibiotika - Ämnen producerade av en organism, som dödar eller hämmar en annan organism.

Originalantibiotikumet, penicillin, kom från mögel och upptäcktes av Sir Alexander Fleming 1928. Det kunde dock inte koncentreras och användas som läkemedel förens 1939.

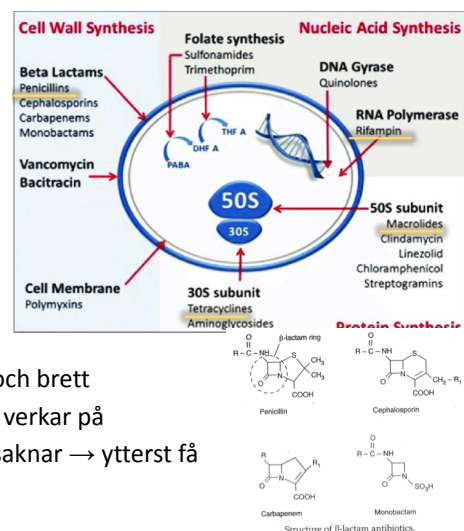
Kemoterapeutika - Syntetiskt framställda medel som hämmar eller dödar bakterier, svampar eller parasiter. De flesta läkemedel mot bakterier idag är framställt på syntetiskt vis, men i vardagligt tal används ändå namnet antibiotika mer frekvent. Ett samlingsnamn för dem båda är **antibakteriella medel**.

Antibakteriellt spektrum - Ett antibiotikas spektrum omfattar de bakteriearter som substansen förväntas hämma eller avdöda. Ett smalt antibakteriellt spektrum innebär att LM är framtaget mot en eller ett par specifika bakterier, och ett brett antibakteriellt spektrum betyder att LM har förmåga att påverka ett flertal bakterier. Basalt förståelse av antibakteriellt spektrum är att känna till skillnaden mellan G+ och G-, samt mellan aeroba och anaeroba bakterier.

OBS! En intressant jämförelse är att medellivslängden i USA, 20 år efter upptäckten av antibiotika, hade ökat med 10 år. Skulle man idag finna botemedlet mot ALL cancer, så skulle medellivslängden endast öka med 2 år.

VERKNINGSMEKANISM

Antibiotika delas in i olika typer baserat på deras verkningsmekanism, och den allra viktigaste typen är **betalaktamantibiotika**. De allra flesta typerna av antibiotika uppkom under 40- och 50-talet. Det som avgör till vilka bakterier (G+ eller G-) de kan binda är (1) förmåga att ta sig igenom det yttre membranet och (2) de PBP de kan binda in till.

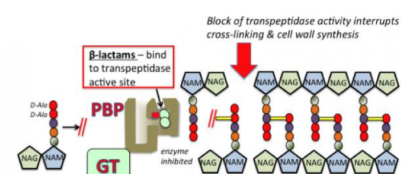


β-LAKTAMANTIBIOTIKA

Detta är vår viktigaste typ av antibiotika, och påstås vara **ryggraden vid behandling av många infektiösa tillstånd**. De finns i både smalt och brett spektrum, samt har **låg toxicitet**. Detta beror på att dessa läkemedel verkar på bakteriernas cellvägg, vilket är en struktur som de humana cellerna saknar → ytterst få biverkningar.

Grunden till dessa läkemedel är “betalaktamringen”, vilken i bilden till höger ses som en fyrkant. Bilden visar även fyra undergrupper av betalaktamantibiotika, vilka alla liknar moderläkemedlet penicillin men med något skilda sidokedjor.

Betalaktamantibiotika verkar genom att binda in till **penicillinbindande proteiner (PBP)**, vilket hämmar cellväggssyntesen. PBP är enzymer, **transpeptidaser**, vilka är livsviktiga för bakterien då de katalyserar korslänkningen av



cellväggens peptidoglykanlager. Betalaktamringen binder in i transpeptidasernas aktiva site, och gör detta med en sån hög affinitet att de inte kan verka på cellväggen → bakterien lyserar då cellväggen inte kan byggas på. Betalaktamantibiotika har störst effekt på **delande celler**.

OBS! Dessa typer av antibiotika har INGEN verkan på mycoplasmabakterier, då dessa saknar cellvägg.

OLIKA TYPER AV β -LAKTAMANTIBIOTIKA

OBS! Läkemedel med * är extra viktiga, och har tidigare kommit på tentor.

Grupp	Typ	Exempel	Översikt spektrum
Penicillin	Penicillinaskänsliga penicilliner med smalt spektrum. Penicillinas är ett enzym (betalaktamas) som resistent bakterier uppreglerar, vilka bryter ned betalaktamringen.	Penicillin V (PcV)/ Fenoximetylpenicillin * (billigt) Penicillin G (PcG)*	G+ aeroba och anaeroba, ffa. streptokocker vid pneumoni eller tonsillit.
	Penicilliner med brett spektrum	Ampicillin* Amoxicillin*	Strepto- och enterokocker. Brett spektrum avs. G- jmf. med PcG och PcV.
	Penicillinasstabila penicilliner , vilka uppkom som ett svar på resistensutveckling hos stafylokocker.	Kloxacillin* Flukloxacillin*	Stafylokocker, såsom <i>S. aureus</i>
	Penicillin + betalaktamashämmare → binder in de enzymer som bryter ned betalaktamringen, så att penicillinet kan verka.	Amoxicillin + klavulansyra	
Cefalosporiner OBS! Har ingen effekt mot enterokocker och anaeroba (förenklat sagt, menar tarmbakterier)	Cefalosporiner	Cefotaxim* Ceftriaxon	G+ och G- (brett spektra)
		Ceftazidim	G- inkl. pseudomonas
	Cefalosporiner i kombination med betalaktamashämmare , som ett svar på resistensutveckling.		G- inkl. pseudomonas, samt ESBL-producenter (ex. betalaktamas)
Karbapenemer	Karbapenemer , vårt <u>bredaste</u> antibiotika som vi vill ska sparas till de allra sjukaste.	Imipenem	Aeroba och anaeroba, samt G+ och G- inkl. pseudomonas.
		Meropenem*	
		Ertapenem	

DOSERING

Hur påverkas den antimikrobiella effekten om Henrik får samma dygnsdos fördelat på 4 i stället för 3 doseringstillfällen? Betalaktamer har en kort halveringstid i blod, genom att öka antalet doseringstillfällen förlängs tiden då koncentrationen av antibiotika överstiger minimal inhibitory concentration (MIC). Ingen bakterieväxt påvisas i blododlingen. Henriks vårdförlopp är komplicerat med flera ytterligare feberepisoder där det inte går att fastställa infektionsfokus trots upprepade bakterieodlingar från blod- och

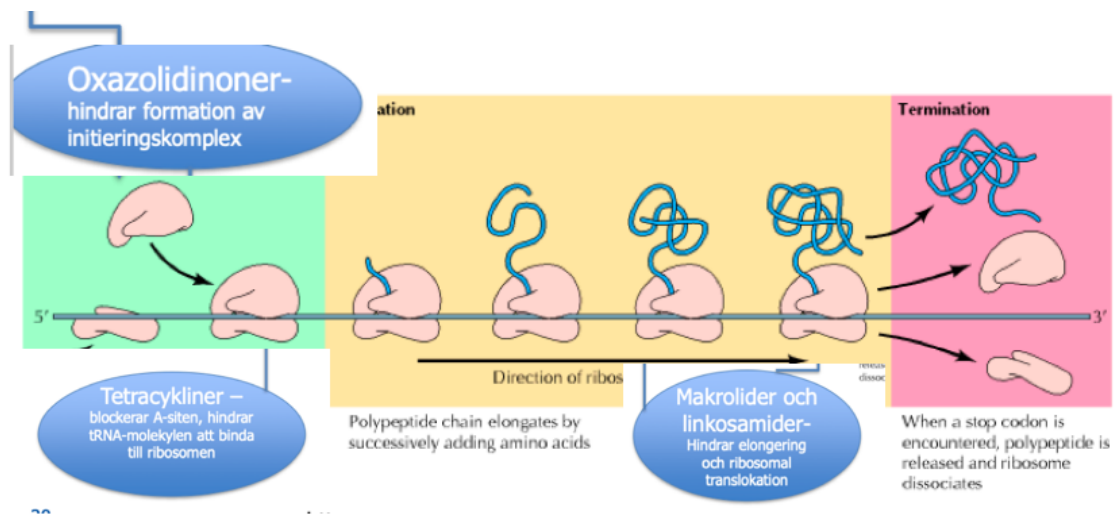
urin, vilket inte är ovanligt vid långdragen neutropeni. I ett försök att påskynda utmognaden av neutrofila granulocyter behandlas Henrik med filgrastim (G-CSF, granulocyte- stimulating factor), ett läkemedel (tillväxtfaktor) framställt med rekombinant teknik, som hjälper till att öka antalet granulocyter.

ANDRA CELLVÄGGSHÄMMARE

GLYKOPEPTIDER

Hämmar cellväggssyntesen genom att binda in till sidokedjorna på peptidoglykanenheterna → förhindrar fortsatt påbyggnad. Dessa verkar endast på **grampositiva bakterier**, då de inte kan penetrera de gramnegativa bakteriernas yttre membran, och heter **vancomycin**.

ANTIBIOTIKA SOM VERKAR PÅ PROTEINSYNTESEN



Grupp	Verkningsmekanism	Exempel	Översikt spektrum
Makrolider	Förhindrar elongering av polypeptidkedjan samt ribosomal translokation. Verkar som en 50S inhibitor (subenhet av bakteriens ribosom).	Erytromycin* Klaritromycin*	Intracellulära bakterier (till skillnad från betalaktam). Aeroba G+ samt mycoplasma.
Linkosamider	Samma verkningsmekanism som ovan.	Klindamycin*	Aeroba och anaeroba G+, men inte enterokocker.
Tetracykliner	Blockerar A-site → hindrar tRNA att binda till ribosomen.	Tetracyklin* Doxycyklin	Intracellulära bakterier
Oxazolidinoner	Hindrar formation av initieringskomplexet → påverkar tidigt i syntesen.	Linezolid	G+
Aminoglykosider	Förhindrar elongering av polypeptidkedjan, samt interfererar med translokationen av tRNA från A-till P-site.	Tobramycin	Aeroba G+ och G-

ANTIBIOTIKA SOM VERKAR PÅ FOLSYRAMETABOLISMEN

Folsyraantagonister, såsom **trimetoprim** och **sulfa**, kan interferera med bakteriernas egna folsyrametabolism. Precis som folsyra är nödvändigt för vår DNA-syntes, så är den det även för bakterier. Sulfa är en kompetitiv antagonist till PABA (högst upp på bilden) och trimetoprim binder till ett bakteriellt enzym i folsyrsyntesen → verkar på G- (urinvägsantibiotika).

OBS! Sulfa ges aldrig självt, undan enbart i kombination med trimetoprim för att uppnå ett bredare spektrum (aeroba G+ och G-). Kan även tilläggas att detta ALDRIG kommit på tentor tidigare.

ANTIBIOTIKA SOM VERKAR PÅ DNA- OCH RNA-SYNTES

KINOLONER

Dessa antibiotika är oerhört viktiga, och verkar genom att binda till bakteriens DNA-gyras och/eller topoisomeras IV → hämmar DNA-syntesen, vilket till sist resulterar i att cellen går i lys (**TENTAFRÅGA**). Den äldsta kinolonen är **ciprofloxacin**, och det nyaste är **moxifloxacin**. Skillnaden dem emellan är att moxifloxacin har ett bredare spektrum. Verkar både på G+ och G-, och är drug of choice mot Legionella-bakterier.

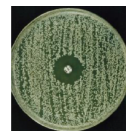
RIFAMYCINER

Rifampicin verkar genom hämning av bakteriens RNA-polymeras.

RESISTENSBESTÄMNING

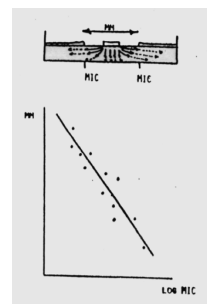
I odlingssvaret från mikrobiologen framgår, utöver vilken eventuell bakterie som påvisats, även huruvida denna bakterie är känslig eller resistent mot olika typer av antibiotika. Utifrån några av de antibiotika bakterien visar upp känslighet mot beräknas även ett **MIC-värde** (minsta inhibitoriska koncentration för ett antibiotikum), och utifrån detta används sedan det antibiotika som behöver användas minst av men som ändå ger stor effekt (dvs lägst MIC-värde). Antibiotikumet späds till olika koncentrationer, och tillförs sedan till olika bakterieodlingar. **Vid vilken koncentration börjar bakterier kunna växa?** Detta tar dock lång tid!

- Lågt MIC = hög känslighet
- Högt MIC = resistent



Resistensbestämning görs effektivast idag med diskdiffusion (se bild till höger). En disk dränks med antibiotika och placeras sedan på en agarplatta med bakterier. Antibiotikan från disken kommer sedan att diffundera ut i plattan (lägre och lägre koncentration, desto lägre från disken), vilket gör att det blir en skarp gräns (hämningsszon) runt disken, vars diameter sedan mäts och översätts till någon av kategorierna i SIR-systemet.

OBS! Gränsvärdena för MIC är relaterade till art och speciella odlingsbetingelser (viktigt att alla odlas under samma förhållanden).



SIR-SYSTEMET

Både MIC och zon-diametern kan översättas till någon av kategorierna nedan:

- **S = Känslig vid standarddos** - Infektionen **kan förväntas svara** på behandling med detta antibiotikum vid standarddosering rekommenderad för denna typ av infektion. Bakterien har inga påvisade resistensmekanismer mot mediet.

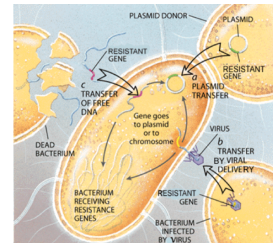
- **I = Känslig vid ökad dosering** - Behandlingseffekt kan förväntas om antibiotikaexponeringen ökas genom ändrad dosering eller koncentration vid infektionshärden. Bakterien har förväntat låggradig resistens mot medier eller har naturligt lägre känslighet mot mediet.
- **R = Resistent** - Klinisk effekt av behandling med detta medel är **osannolik** även om dosen ökas. Bakterien har förvärvat betydelsefulla resistensmekanismer eller är naturligt resistent mot mediet.

ANTIBIOTIKARESISTENS

HUR UPPSTÅR ANTIBIOTIKARESISTENS?

Det finns tre förklaringar till att antibiotikaresistens uppkommer:

1. **Genetik** - Spontana mutationer → förvärvade av resistensgener. Dessa har vi störst respekt för, då det kan uppkomma en "öväntad resistens" som det ännu inte finns något antibiotika mot.
2. **Selektion (antibiotiketryck)** - Vid behandling med antibiotika sätts ett tryck på bakteriepopulationen → några muterar, vilket kan ge en överlevande resistent population trots att den största andelen stryker med. Det är av denna anledning man inte ska behandla med antibiotika i onödan, då vissa bakterier kommer "lära sig" överleva behandlingen.
3. **Spridning** - Om resistent isolat (kloner) eller resistensgener (via genetiskt utbyte) sprider sig kan svårbehandlade infektioner uppkomma. Resistensgener kan överföras genom konjugation, transduktion, transformation samt via transposoner.



OBS! En fjärde aspekt, men som inte har direkt med resistensutveckling att göra, är behandling med antibiotika i onödan. På detta sätt kan en patients normalflora i tarmen slås ut, vilket möjliggör för eventuella patogener att adherera. Ett praktexempel på sådan bakterie, som även kommit på flera tentor är *Clostridium difficile*. Patogener i vanliga fall inte haft en chans att adherera till följd av normalflorans skyddande effekt.

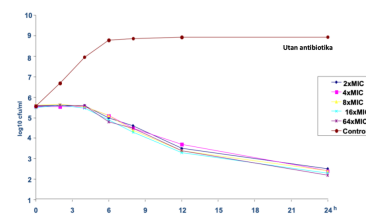
RESISTENSMEKANISMER

FÖRÄNDRADE MÅLPROTEINER

En vanlig resistensmekanism är att bakterierna förändrar de målproteiner som vårt antibiotika binder in till, vilket både kan vara receptorer och enzymer.

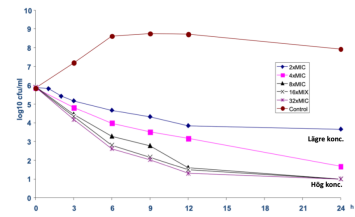
Penicillinresistens hos pneumokocker kan uppkomma genom att gener som kodar för deras PBP förändras genom **homolog rekombination** med andra streptokocker i ex. munhålan → **mosaikgener** uppstår, vilket leder till nedsatt känslighet för ALLA betalaktamantibiotika. En bakterie har fler än en PBP, och desto fler av dessa som förändras, desto högre blir MIC.

Penicillinets avdödning av streptokocker är **oberoende** av koncentrationen i kroppen, så länge det överstiger MIC. Antibiotikumet ger alltså inte mer effekt på grund av högre dos/kortare dosintervall (kan utläsas i bilden till höger). Penicillin och andra betalaktamantibiotika är således **tidsberoende antibiotika**, där tiden över MIC är den farmakokinetiska/farmakodynamiska parametern som har störst betydelse för avdödningen av bakterier.



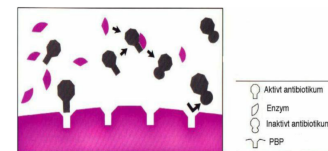
OBS! Betalaktamer har en kort halveringstid i blod, genom att öka antalet doseringstillfällen (ex. samma dygnsdos, men fördelat på 4 istället för 3 doseringsintervall) förlängs tiden då koncentrationen av antibiotika överstiger minimal inhibitory concentration (MIC). **TENTAFRÅGA!**

Kinoloner (DNA-synteshämmare) är också en typ av antibiotika som tappar dess effekt till följd av förändrade receptorer. Kinoloner binder i vanliga fall in till DNA-gyras eller topoisomeras IV, vilka vid mutationer blir resistenta mot denna inbindning. Kinoloner är, till skillnad mot betalaktamantibiotika, **koncentrationsberoende antibiotika**. Detta innebär att dessa antibiotika har bättre effekt, desto högre koncentrationen i blodet är → den farmakokinetiska/farmakodynamiska parametern som bäst korrelerar till effekten är AUC/MIC och maximal serumkoncentration (C_{MAX}) i relation till MIC.



HYDROLYS/MODIFIERING AV ANTIBIOTIKUMETS STRUKTUR

Bakterierna förvärvar gener som kodar för enzymer (penicillinaser och betalaktamas) som kan hydrolysera betalaktamringen → vid närvaro av dessa är betalaktamantibiotika verkningslösa. Penicillinaser bryter ned betalaktamringen hos bl.a. bensylpenicillin (PcG) och fenoxymetylpenicillin (PcV).



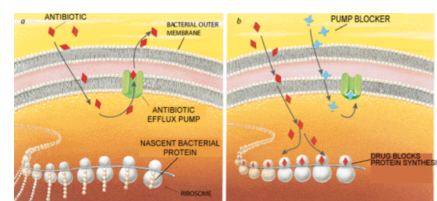
Viktigt begrepp att känna till är **ESBL**, vilket är betalaktamaser (enzymer) med utvidgat spektrum. Genen som kodar för ESBL finns på **plasmider**, vilka kan överföras mellan bakterier. Speciellt med dessa betalaktamaser är att de, förutom att inhibera penicillin, ÄVEN inhiberar cefalosporiner och i vissa fall även karbapenemer. Vanligast förekommande är dessa enzymer hos **gramnegativa** tarmbakterier, såsom *E.coli* och *K. pneumoniae*, och förekomsten av dessa ESBL-producerande bakterier ökar för varje år.

I kombination med ett antibiotika kan en **betalaktamas-inhibitor**, ex. **klavulansyra**, ges, vilka då binder till bakteriers resistensenzymer → antibiotikumet kan utföra dess verkan.

ELLFUX

OBS! Har mindre betydelse än de två översta.

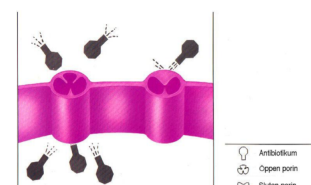
Bakterier (både G+ och G-) har en del proteiner som de använder som pumpar för att få ut ämnen, och genom förändrad struktur kan effluxen av antibiotika överstiga inflödet → antibiotika kan inte ackumuleras inuti bakterien, vilket bland annat ger tetracyklinresistens.



PENETRATIONSHINDER

OBS! Har mindre betydelse än de två översta.

I de gramnegativa bakteriernas yttre membran finns det poriner, vilka har i uppgift att frakta in och ut ämnen genom membranet (däribland antibiotika). Formen på dessa poriner kan dock förändras → antibiotika kommer inte in.



RESISTENS GLOBALT

Antibiotikaresistensen stiger för var dag som går världen över, och den främsta anledningen till detta är att det skrivs ut i onödan. I Europa idag har 25% av alla pneumokocker utvecklat resistens eller är mindre känsliga mot våra förstahandspreparat (penicilliner) vid infektioner med dessa. I Sverige är dock fortfarande en relativt låg andel av *S. Pneumoniae* resistent, men det blir desto vanligare bland *H. Influenzae*.

OBS! Patienter som nyligen varit utomlands har ökad risk för både legionella-pneumoni eller pneumoni orsakad av bakterier med antibiotikaresistens/nedsatt känslighet för antibiotika. **TENTAFRÅGA!**

ANMÄLNINGSPLIKT

Enligt smittskyddslagen är särskilda resistent bakterier anmälningspliktiga:

- **MRSA** - Meticillinresistent (särskilt penicillin) *S. aureus*
- **ESBL** - ESBL-producerande gramnegativa tarmbakterier
- **PNSP** - *S. pneumoniae* med nedsatt känslighet för penicillin G
- **VRE** - Vancomycinresistent enterokocker

VAD KAN VI GÖRA ÅT ANTIBIOTIKARESISTENSEN?

FÖRHINDRA SMITTSPRIDNING

1. Minska smittspridningen på sjukhus
2. Basala hygienrutiner ska alltid tillämpas

MINSKA BEHOVET AV ANTIBIOTIKA

3. Vårdrelaterade infektioner måste begränsas
4. Samhällsförvärvade infektioner ska förebyggas

FÖRBÄTTRA DIAGNOSTIK

5. Bakteriologisk odling ska tas före antibiotikabehandling
6. Mikrobiologiska laboratoriet måste övervaka det epidemiologiska läget (nuvarande resistens) och bistå behandlande läkare, vårdhygien, smittskydd samt lokala Stramagrupper (S

ANVÄND ANTIBIOTIKA RATIONELLT

7. Lokala förskrivnings- och resistensdata måste analyseras ihop och återkopplas
8. Riktlinjer skall finnas och följsamheten mätas
9. Antibiotikaprofylax ska ges på rätt sätt
10. Antibiotika ska användas rationellt (i rätt läge samt i rätt dos)

VIRUS

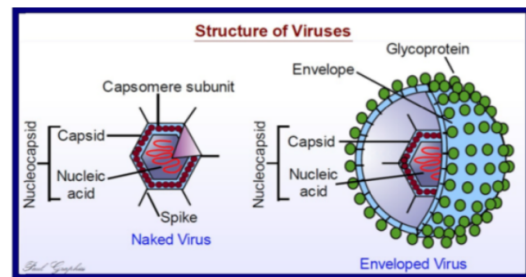
Virus är det latinska namnet för toxin och innehåller enbart en form av nukleinsyra (RNA eller DNA). De är strikt beroende av levande celler för replikation (förokning), då virus inte innehåller något eget maskineri för replikation, transkription eller translation.

- Idag finns omkring 322 000 identifierade virus. Av dessa hör omkring 6650 till djurvirus och kan drabba oss, men långt ifrån alla virus är skadliga. En del virus ingår till och med i vår normalflora.

STRUKTUR

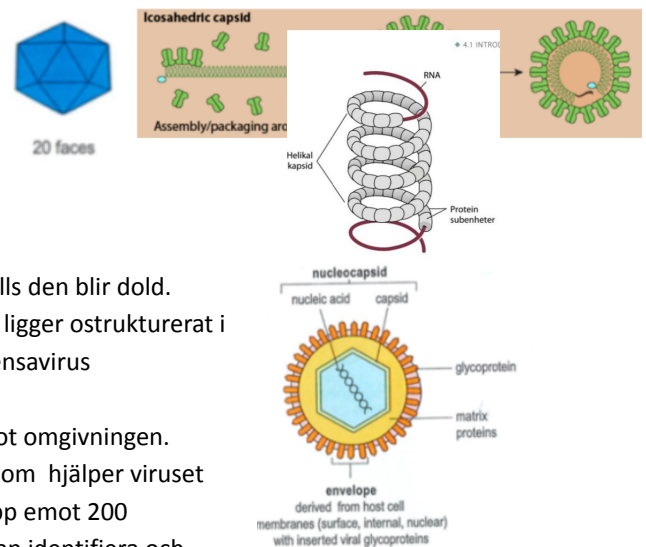
Som tidigare nämnt består virus av DNA eller RNA.

- DNAt kan vara enkelsträngat (**ss**), eller dubbelsträngat (**ds**) samt linjärt eller cirkulärt.
- RNA kan också vara enkel- (**ss**) eller dubbelsträngat (**ds**), men även positivt (+) eller negativt (-) laddat. Dess laddning kommer spela stor roll vid virusets intrång i en värdcell.



Även Kapsiden som omger kärnan kan ha olika strukturer varvid de två vanligaste är:

- **Ikosaederal** – Bygger en kapsidstruktur som liknar en fotboll som är uppbyggd av liksidiga trianglar. Formen kallas ikosaederal. Struktur är mer komplex där arvsmassa i mitten. Solid struktur, kraftfull. Motstår mycket påfrestningar. Ex. calicivirus (vinterkräksjukan)
- **Helikal** – Bygger en helikaltunnel kring arvsmassan tills den blir dold. Strukturen är mindre komplex. Eftersom arvsmassan ligger ostrukturerat i viruset krävs det ett ytterligare hölje. Exempel; influensavirus



Virus kan vara **nakna**, dvs att deras kapsid är direkt blottad mot omgivningen.

Andra virus, så kallade höljeförsedda virus, har ett **lipidhölje** som hjälper viruset att tränga in i nya värdceller. De höljeförsedda kan bestå av upp emot 200 proteiner. Glykoproteinerna på höljets utsida gör att viruset kan identifiera och fästa sig vid receptorerna på den nya värdcellens membran.

Begrepp	Definitioner
Virion	Den kompetenta och kompletta viruspartikeln
Kärnan (core)	Nukleinsyran (RNA eller DNA)
Kapsid	Protein strukturen som utgör kärnan utan nukleinsyran. Skyddar arvsmassan. Helikal eller ikosaedral struktur.
Kapsomer	Proteinsubenheter som bygger upp kapsiden
Nukleokapsid	Kärnan + kapsiden
Matrixprotein	Stödjande hölje under yttre hölje
Hölje/Envelope	Lipidmembran som finns hos vissa virus utanför kapsidan, virusproteiner fäster på ytan.
Peplomer/spike	Morfologisk proteinenhet som kan sticka ut från höljet.

Peplomer/Spike är de proteinenheter som sticker ut från virion-ytan. Genom att kartlägga vilka proteiner som ett virus besitter kan man utesluta huruvida en patient har varit infekterad eller om den enbart är vaccinerad (serologi). Hur kommer det sig? När man skapar ett vaccin kommer man enbart tillföra de viktigaste, oftast ytliga, proteinerna (antigenen) för att kroppen skall bilda antikroppar mot dessa. Vid vaccinering kommer det alltså enbart bildas antikroppar mot särskilt utvalda virusproteiner, vilket skiljer sig från en faktiskt infektion där kroppen bildar mängder av antikroppar mot flera typer av proteiner.

VIRALA ENZYMER

- vRNA-beroende RNA-polymeras (hos RNA-virus), kallas även Rnase
- vDNA-polymeras hos DNA-virus
- vOmvänt RNA-polymeras hos retro- och hepadnavirus (naturvidrigt)
- vProteaser.

RNA-virus: vRNA-beroende RNA-polymeras (Rnase) är väldigt viktigt och finns ingen liknande ekvivalent i celler. En del virus har RNA med minuspolaritet, medan en del har arvs massa med pluspolaritet. Pluspolaritet betyder att det liknar cellens mRNA som sedan kan translateras till proteiner. Virus med minusRNA kan ej hanteras av cellens polymeraser, och kan då ej bli translaterade till proteiner som viruset behöver för att kunna föröka sig. Det är det detta enzym är till för. Det gör om minus till plus, samt gör om plus till minus (väsentligt för att kunna bilda nya viruspartiklar).

DNA-virus: har vDNA-polymeras för att kunna föröka sitt DNA-genom.

Retrovirus och hepadnavirus: vOmvänt RNA-polymeras/omvänt transkriptas som vi har i vår arvs massa sen födseln. Gör DNA med RNA som mall.

Alla virus har även **vProteaser**, för när virus tillverkas görs de ofta i fel storlek och behöver då trimmas för att kunna passa in i viruspartikeln. De är också till för att bilda icke-strukturella (immunmodulerande protein) proteiner. Det är proteiner som kan manipulera våra cellers förmåga att kunna reagera på virustranskriptionen/translationen/replikationen. De döljer alltså för cellen vad som försiggår och ger virus mer tid att föröka sig.

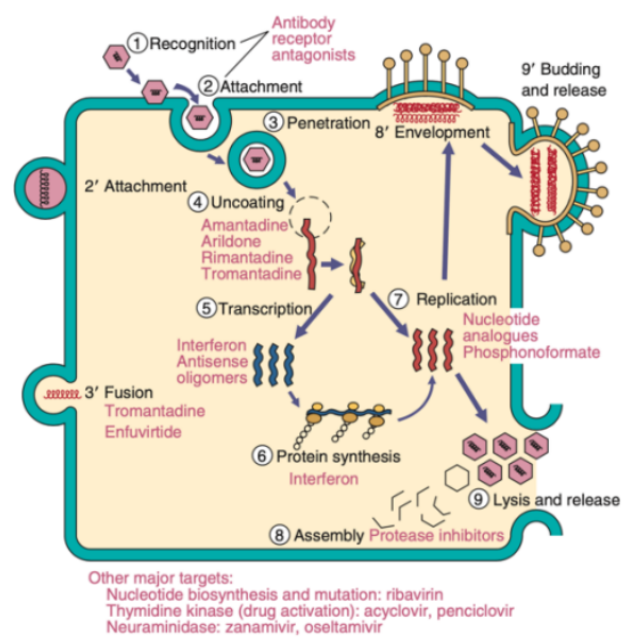
VIRUS REPLIKATIONSFÖRMÅGA

Generella steg i virus replikationsförmåga styrs av värdspecificitet (i vilka celler de trivs i) och mottaglighet (människor är mottagliga till humana virus). Virus är ofta slarviga i sin replikation då de inte har så kallad proofreading vilket gör att de ofta muterar. Detta gör att det är väldigt få virusinfektioner som är produktiv.

Cellen som viruset tagit sig in i fungerar som en fabrik som bistår med substrat, energi och verktygen som behövs för att syntesen av virala proteiner och replikation av genomet. Beroende på hur genomet är strukturerat

genomgår viruset olika processer. Gäller för ALLA virus, dra alltid till med detta;

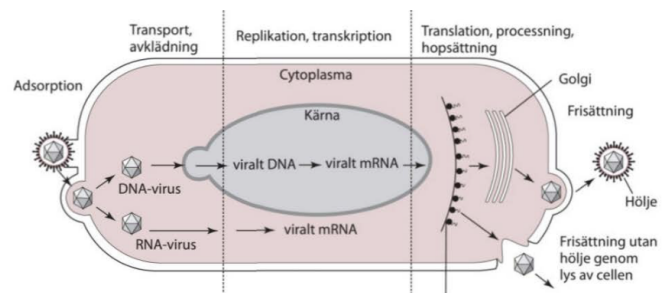
1. **Adsorption** – Viruset måste först lokalisera en lämplig värdcell, för att därefter binda in till denna genom proteinstrukturer på viruset och receptorer på cellen. Det är receptorerna som avgör om viruset kan binda in eller inte.
2. **Penetration** - Väl bunden får viruset cellen att samspela så den lätt kan gå in i cellen, oftast genom receptormedierad endocytos.
3. **Uncoating** – Inne i cellen måste kapsiden levereras till replikations platsen (kärnan eller cytoplasman) innan den bryts ned av endosomen vilket den gör genom att "klä av sig", dvs frigörs från kapsid och frigör cytoplasman.
4. **Transkription** – Sker i symbios med steg 5-6. Sker på olika platser beroende på DNA eller RNA virus
5. **Translation** – Sker på olika platser beroende på DNA eller RNA virus
6. **Syntes av virusarvsmassa** – bildar virusarvsmassa. Sker på olika platser beroende på DNA eller RNA virus
7. **Sammansättning** - virusets gener och replikationsproteiner tar sig till våra cellers membran eller endoplasmatiska retikulum. Där sätts allting ihop och blir till nya viruskomponenter.
8. **Frisättning/egress** - Nu kan vår cell som har varit virusets värd gå sönder, vilket i så fall innebär att cellen lyserar och dör. Det är de nakna virusen som orsakar detta. De virus som kallas för höljebärande tar sig i stället ut ur cellen genom så kallad knoppning, från antingen cellmembranet (det yttre) eller från kärnmembranet (cellkärnan membran).



Replikationen skiljer sig beroende om det är virus med RNA eller DNA som bildas. Största skillnaden är:

DNA sker i kärnan

- Kan dra nytta av cellens maskineri för DNA-replikation och transkription



- Gör också att det nya DNA korrekturläses → mutationer undviks.
- Influensa är ett undantag och replikeras också i kärnan trots RNA.

RNA replikation sker i cytoplasman

- Måste själva ha sitt RNA-polymeras, vilket cellen inte bär
- Leder ofta till mutationer för att det inte korrekturläses

INFEKTIONSÖDEN

DEN INFEKTERADE CELLEN

Den cell som drabbats av en virusinfektion kan gå **fyra öden** till mötes:

1. **Transformation** - En liten del av virusinfektioner modifierar cellens förmåga att kunna försvara sig vilket leder till en transformation till en tumörcell. Många av de onkogen virusen tillhör Herpesvirus gruppen.
2. **Lysering/celldöd** - Aggressiva virus som destruerar cellen helt. Det sker en ohållbar destruktion om inte immunsystemet förmår att förhindra infektioner. Även immunsvaret kan bidra till att celler lyserar → även de oinfekterade.
3. **Persistent** - En långsam frisättning av virus utan celldöd som leder till en persisterande infektion där virus och värdcell lever i god symbios. Värdcellerna agerar virusfabriker i flera år och kan ta tiotals år innan med upptäcker dem.
4. **Latent/återkommande** - Den vanligaste infektionen (drabbar flest människor) och finns i hög utsträckning av de åtta herpesvarianterna. Viruset lägger sig i cellens kärna som ett eget litet DNA avsnitt nära kromosomerna (extrakromosomalt). Viruset går att väcka upp vid jämna mellanrum. Latenta celler kan blir lytiskt infekterade → viruset sprids när cellen spricker. Infektion utan virusproduktion.



OBS! Viral patogenes innefattar **hela** den process genom vilken virus orsakar sjukdom, och är summan av effekten av virusreplikationen och värdens immunsvär.

DET INFEKTERANDE VIRUSET

Även viruset kan gå olika öden till mötes, där viruset kan vara;

1. **Produktiv** - Infektiöst virus, vi blir alltså sjuka förökar sig i våra organ.
2. **Restriktiv** - Kortvarigt permissiv, vilket innebär att viruset antingen inte passar oss, ex. från djur eller är skadat.
3. **Abortiv** - Defekt virus, 95-99% är defekta. Tas upp och bryts ned i våra celler.
4. **Latent** - Planterar sig i cellen och förblir där, icke påvisbar för immunförsvaret. Ex. Herpes

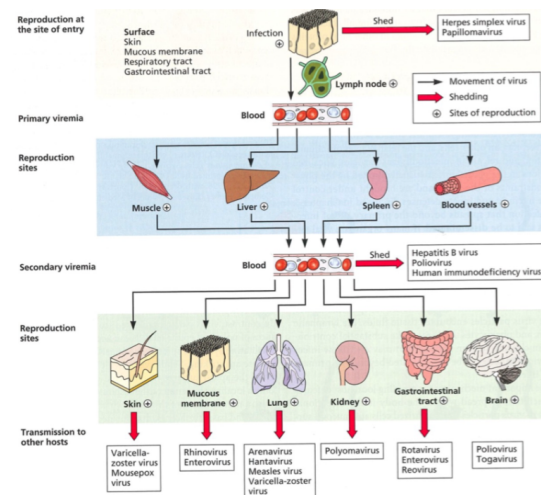
VIRULENS

En virulensfaktor kan definieras som en **specifik egenskap** som mikroorganismen har, vilket ger upphov till dess virulens i cellen. Detta skiljer sig mellan bakteriologi och virologi. Inom virologi benämns inte virulens som hur skadlig viruset är, utan man tittar på **dess förmåga att överleva**. När man istället pratar om bakteriologi kollar man på dess **förmåga att orsaka sjukdom**. Förmågan att överleva/orsaka sjukdom beror på:

1. Hur stor dos av mikroorganismen cellen får i sig
2. Hur bra kapacitet värdcellen har att försvara sig mot organismens virulensfaktor

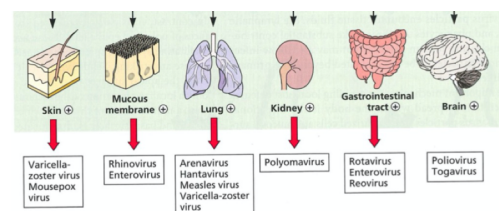
SYSTEMISK SPRIDNING VID VIRAL INFEKTION

1. Vid en virusinfektion sprids viruset från en person/djur till en annan, alternativt till en plats som därmed **kontamineras**.
2. Vid **förfärvningsplatsen** sker en **primär infektion**, vilket kan ske på platser såsom huden, slemhinnor, gastrointestinalt osv → aktivering av det **medfödda försvaret**.
3. Beroende på vilket virus det rör sig om, kan de sedan sprida sig vidare till **primära reproduktionsställen** i kroppen för att kunna föröka sig. Denna spridning sker via blodet och kallas för **primär viremi** (första gången viruset påträffas i blodet). Dessa primära reproduktionsställen är tillräckliga för virusets förökning, men behöver inte vara de mest "optimala" vävnaderna för viruset.
4. Perioden det tar för viruset att spridas till primära reproduktionsställen och därefter amplifieras benämns som virusets inkubationstiden (tiden det tar för viruset att ge symtom).
5. Därefter kan ytterligare en spridning (**sekundär viremi**) ske till virusets målceller/-vävnad (tropism), som till sist ger uttryck för **infektionens karakteristika**. Värddcellen **responderar** till infektionen, vilket bidrar till patogenesen av sjukdomen. Virusproduktion fortgår, vilket gör att de kan **kontaminera andra människor**. Resolution eller **persistent infektion/kronisk sjukdom**.



HUR SPRIDS VIRUS

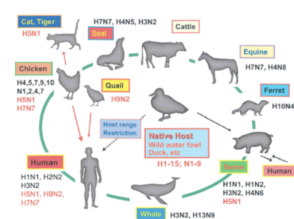
1. Lokalt från platsen → vårtvirus
2. Blod eller nerver → hepatit B, C; poliovirus, rabies, HIV
3. Hud → papilloma virus, herpes simplex typ 1
4. Urin → hepatit A, CMV, påssjuka
5. Fekalier → Norovirus
6. Respiratoriskt sekret/hosta → influensa, SARS, mässlingen



HUMANPATOGENA VIRUSFAMILJER

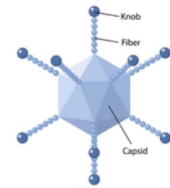
ZOONOSER

Zoonoser är sjukdomar som sprids naturligt mellan människa och djur, antingen via aerosoler, förorenat vatten eller livsmedel. Det finns bakteriella zoonoser, virala zoonoser och parasitära zoonoser. Ank- och sjöfåglar ses som en reservoar för influensavirus, vilket är en typisk viral infektion som årligen återkommer.



ADENOVIRUS

Adenovirus består av en **ikosaedral kapsid** som inte omges av något hölje. På kapsiden hittas antennliknande utskott kallade fibrer, vilka är glykoprotein som fungerar som virusets viktigaste receptorbindande struktur. Arvsmassan är linjärt **dsDNA**. Det finns 54 olika serotyper, vilka i sin tur delas upp i 7 grupper (A-G).



SMITTSPRIDNING

Adenovirus sprids främst genom hosta (droppsmitta) eller vid kontakt med kontaminerade objekt (kontaktsmitta). Viruset är även en fekal-oral smitta, som kan spridas via faeces flera månader efter insjuknandet i gastroenterit. Dess överlevnadstid utanför kroppen är även den lång, då adenovirus dels är mycket stabilt samt även slitstarkt. Dessa virus drabbar främst barn.

INFEKTIONSPROCESS

Adenoviruset tar sig in i värdcellen genom receptormedierad endocytos, till följd av att dess fiber bundit till en ytreceptor (CAR). Väl inne i cellen lyserar (genom enzymer) endosomen → kapsiden släpps fri och tar sig till cellkärnan. Väl inne i kärnan görs dsDNA om till mRNA och replikationen delas upp i en tidig och sen fas.

KLINISK BILD

Varannan adenovirusinfektion är asymtomatisk, och i övriga fall ses ofta hög feber i en vecka. Det är en epidemi, vanligast under senvinter och vår, som främst orsakar luftvägs- och gastrointestinala infektioner.

Viruset kan ge symtom från:

- Ögon (konjunktivit) → inflammation i ögats bindehinna (konjunktiva). Vid konjunktivit och samtidig bronkit talar det för en adenovirusinfektion.
- **Respiratorisk infektion**
- **Tarm (gastroenterit)** → diarré, kräkningar, feber
- Virusmeningit

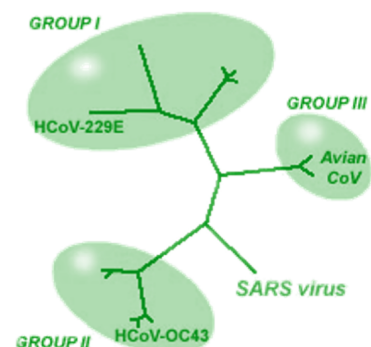
OBS! Rotavirus, norovirus och enteriska adenovirus är de främsta orsakerna till virusorsakad diarré.

ADENOVIRUSIMMUNITET

Infektion ger långvarigt skydd mot reinfektion, och normalt återhämtar man sig självmant. Dock riskerar personer som är immunsupprimerade att utveckla allvarigare adenovirusinfektioner → livshotande.

CORONAVIRUS

- +ssRNA virus
- Helikal struktur
- Höljevirus med pleomorfiskt morfologi (ser olika ut)
- Har två serogrupper: alfa och beta coronavirus. Idag finns även gamma, delta och omikron.



EPIDEMIOLOGI

Humana coronavirus orsakar ungefär 30% av vanliga förkylningar, men har i en ny tappning orsakat en hel pandemi sedan 2020 genom SARS CoV-2. SARS står för Severe acute respiratory syndrome. Smittan sprids via droppar, men även ex fekal kontamination. På detta sättet kan man mäta aktiviteten av en infektion i ett samhälle genom att ta prover på avloppsvattnet. Som bilden visar hamnar SARS-CoV i en egen klass av coronavirus.

Ett par tidigare varianter av coronavirus har orsakat svår sjukdom hos människan. SARS (2003) samt MERS (2012). MERS står för Middle east respiratory syndrome.

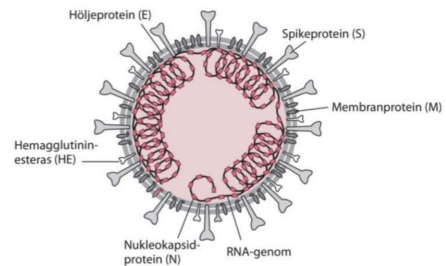
SMITTSPRIDNING

Viruset sprids främst som droppsmitta eller aerosol, men kan även spridas som kontaktsmitta.

Inkubationstiden är 2-14 dagar.

PATOFYSIOLOGI

Spike-proteinet på virusets yta binder till cellens yta (ACE2). Proteaser från cellens yta frigörs och klyver → aktiverar spike-proteinet och orsakar **fusion** mellan höljet och cellmembranet. Beroende på vilken typ av coronavirus vi tittar på skiljer sig både den cellulära receptorn samt spike-proteinet. Vid fusionen frigörs nukleokapsiden i cytoplasman där replikation och transkription av genomet sker.



KLINISK BILD

Viruset kan orsaka lindriga symtom eller asymtomatisk bild. Lätta "influenzasymtom", såsom **feber** (debutsymtom), **torrhosta** och **trötthet**, är den vanligaste manifestationen. Förlust av lukt-/smaksinne ska ALLTID väcka misstanke om covid-19 infektion.

SARS (en typ av coronavirus) kan även ge en mer allvarlig sjukdomsbild, i form av viral lunginflammation med symtom som feber, torrhosta, dyspné, huvudvärk och hypoxemi. Viruset kan även orsaka endotelskada samt aktivering av trombocyt- och koagulationssystemet → sjukhusvård med antikoagulantia och syrgas. Det mest framträdande symtomet är dyspné, men en del patienter kan även ha hypoxi utan dyspné (silent hypoxia).

Symtomen avtar under första veckan, men förvärras sedan igen och blir värre under vecka två vilket man tror beror på immunsvaret och inte okontrollerad virusreplikation.

UTREDNING

Vid misstanke om covid-19 tas bland annat följande **inkomstprover**:

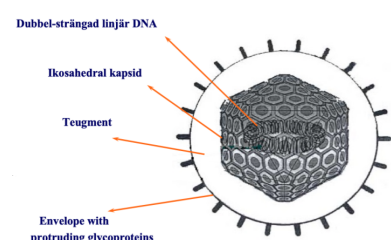
- Blodstatus
- Elektrolytstatus (Na, K, krea)
- CRP + leverprover (ASAT, ALAT och ALP)

Virustest med PCR-teknik → provtagning med "viruspinne" i näsa/nasofarynx eller svalg. **Antikroppstest** → när det bedöms viktigt att påvisa genomgången sjukdom.

I vacciner används spikeproteinet (S) och nukleoproteinet (N) främst för antikroppsbyggande.

HERPES

Medlemmar i herpesvirusfamiljen identifieras i hos fler än 80 olika djurarter, varav åtta är identifierade som humana patogener. Herpesvirus infekterar majoriteten av den globala populationen och medelålders individer har vanligtvis antikroppar mot flera humana herpesvirus. Herpesgruppen initierar **latenta infektioner**. Genom att sprida sig från cell till cell undviker viruset immunförsvaret.



STRUKTUREN

Dessa virus har en ikosaedral kapsid som omges av ett yttre hölje (envelope) och dess DNA är dubbelsträngat och linjärt (dsDNA). Herpesfamiljen kan delas in i tre underfamiljer; **Alfa, gamma och beta** vilka har olika receptorer på ytan, vilket gör att vi kan förstå att de har olika tropism. Viruset innehåller tegument, vilket är proteinkluster som befinner sig mellan virusmembranet och kapsiden.

Gemensamt för alla DNA-virus är att dessa måste ta sig in i värdcellens kärna, för att deras DNA ska kunna hanteras (replikeras och transkriberas). Viruset besitter en stor mängd virala proteiner. När de infekterar en cell och "klär av sig" begränsas cellens förmåga att reagera på infektionen.

SUBFAMILJER

Alfa herpesvirus → neuroropa virus som lägger sig latent i dorsala ganglier (sensoriska) som DNA-avschnitt i cellernas kärnor. Där ligger de latent och uttrycks inte förens vi immunologiskt blir försvagade (immunsupprimerade) → ger oss återkommande besvär. Viruset påverkar främst mukoepiteliala celler (mukusproducerande, vilka är virusets primära målceller innan de sprider sig vidare). Alfaherpesvirus har en **snabb replikation**, med en bred tropism som typiskt leder till lytiska infektioner. Human herpesvirus (1-3);

1. **Herpes simplex typ 1**
2. **Herpes simplex typ 2 (STD)**
3. **VZV (vattkoppor)**

Gamma herpesvirus → angriper epiteliala celler och B-celler (latens i lymfoidvävnad) samt har en **långsam replikation**. Till skillnad från alfa herpesvirus har dessa en väldigt restriktiv tropism.

4. **Epstein-Barr virus** → kallas även kissing disease. Onkogent
8. **Kaposi sarcoma virus** → Bildar godartade tumörer i kärl. Onkogent. Vid påträffande av detta virus ska alltid HIV misstänkas, och misstanken stärks även om personen dessutom har en samtidig svampinfektion.

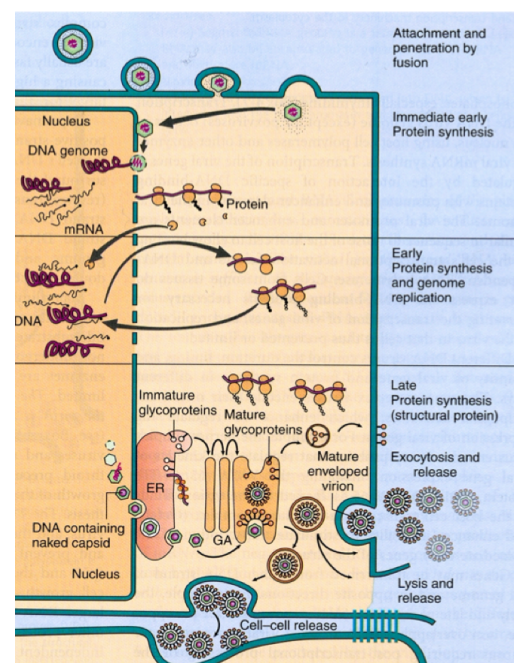
Beta herpesvirus → Precis som gamma herpesvirus har beta en **långsam replikation** och har en begränsad värdcellsbredd.

5. **Cytomegalovirus** (viktigast) → Besvärligt när vi blir gamla. Gör inget väsen av sig innan. Väl försvagade kan de reaktiveras och skada hörsel och syn. Även ett högriskvirus för foster.
6. **Herpes lyfotropiskt virus** → likt cytomegalovirus men ej lika aggressivt
7. **Humant herpesvirus 7** → hittas i T-celler men är inte allvarligt över för de med nedsatt immunförsvar.

REPLIKATIONSCYKELN

Herpesreplikationen är initierad av interaktionen mellan virala glykoproteiner med cellytereceptorer. Infektionsproceduren är rullande där den fäster in till ett antal receptorer innan en fusion kan ske. Tropismen för herpesvirus skiljer sig mellan de olika varianterna, men de virala glykoproteinererna faciliterar fusionen av dess envelope och plasmamembranet vilket frisätter kapsidens till cytoplasman. Kapsiden transporteras kvickt via mikrotubuli till kärnan. Kapsiden dockar fast i kärnan där den i sin tur frisätter genom.

Transkriptionen av det virala genomt och den virala syntesen sker koordinerat i tre faser



1. **Immediate early (alfa)** → produktion av proteiner som är viktigt för gentranskriptionen
2. **Early (beta)** → produktion av proteiner viktiga för replikation som TF, enzymer och DNA polymeras
3. **Late (gamma)** → kodar för strukturella proteiner samt genprodukter som används för immunförsvar som bildas när replikationen av det virala genomt har påbörjats.

Bland annat kodar herpesvirus för **immunmodulerande cytokin-homologer** som är väldigt viktiga för supressera ett immunsvaret → vIL-10, vIL-6, vIL-17 ex. Denna funktion är **mycket viktig**.

PROFYLAX & BEHANDLING

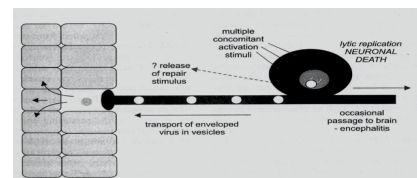
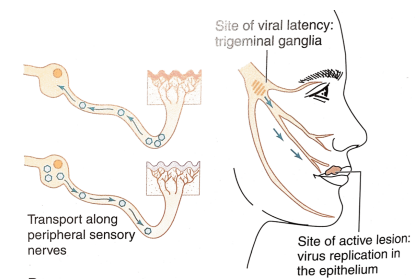
För att behandla herpesvirus använder man nukleosid/nukleotidanaloger som hindrar virusreplikation dvs de **early proteinerna**. Dessa verkar genom att påverka de virusproteiner som bildas vid en reaktivering → dvs ffa de proteiner som bildas **early-fasen**. Genom fosforylering av virusspecifika kinaser omvandlas nukleosidanaloger till en nukleotidanalogue som efter inkorporering i DNA stoppar vidare DNA-syntes. Exempel på detta är aciklovir. Herpes går inte att förebygga med vaccination med undantag för VZV.

HERPES SIMPLEX VIRUS 1 (HSV-1)

Herpes simplex virus typ 1 ger ungefär 10% munblåsor som är recidiva och smittas vid direktkontakt. Viruset undviker immunförsvaret genom att spridas från cell till cell och etablerar latens i neuron. Människan är den enda naturliga värd för HSV och har en inkubationstid mellan 3-18 dygn.

Både HSV1 och HSV2 kan ge genitala utslag, varav HSV2 är vanligast. Genomen för dem båda delar flera korsreaktiva epitoper.

Reaktivering kan ske vid stress, UV-ljus eller immunsuppression. Det då aktiva viruset transporteras från neuronet till huden där en reaktivering visar sig genom ex blåsor. Ibland sker en transport av viruset åt fel håll vilken kan orsaka hjärninflammation (encefalit), vilket är mycket allvarligt (se bild).



HERPES SIMPLEX VIRUS 2 (HSV-2)

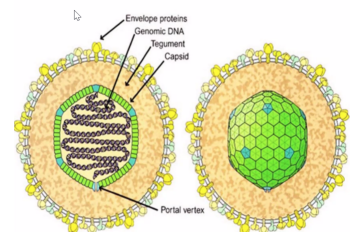
Läs i ERL under STI.

EPSTEIN-BARR VIRUS

EBV är även känt under namnet körtelfeber, mononukleos samt pussjukan då det sprids via saliv. Infektionen är speciell på så vis att den inte ger någon skada hos ett immunfriskt barn, utan liknas där mer som en vanlig förkylning. Mononukleos förekommer nästan enbart i den industrialiserade världen. Barn i mindre utvecklade länder får infektionen tidigt och ofta subkliniskt eller som övre luftvägsinfektion.

SYMPTOM

Vid EBV upplever man ofta symtom som trötthet, feber, inflammerad hals/svalg och svullna lymfkörtlar. Mycket av symtomen orsakas av cytokinfrisättning, vilket bl.a. ger feber och illamående. Cytokiner (från aktiverade T-celler och sekundärt aktiverade monocyter) inkluderar IL-1, IL-6 och tumörnekrotisk faktor (TNF) som påverkar temperaturregleringscentra i hypotalamus och ger feber, men även långvarig trötthet. IL-6 ger illamående.



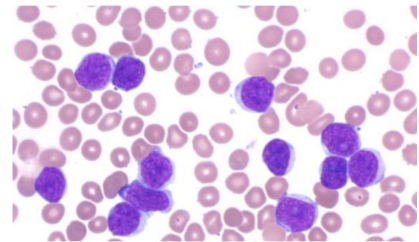
Mjälten, som är en lymfoid vävnad, blir ödematös och ofta palpabel till följd av den massiva proliferationen av mononukleära celler. Mjälten kan brista, fast med låg risk. Man avråds dock ändå från fysisk aktivitet.

LABBPROVER vid primär infektion

- Lymfocytos
- Trombocytopeni (virus verkar toxiskt på benmärgen)
- Avvikande ASAT/ALAT-värden → i levern finns lymfkörtlar, vilka vid infektion sväller (lymfocytproliferation). Svällande lymfkörtlar orsakar inflammation i levern, vilket påvisas genom förhöjda levervärden.
- Något förhöjt CRP

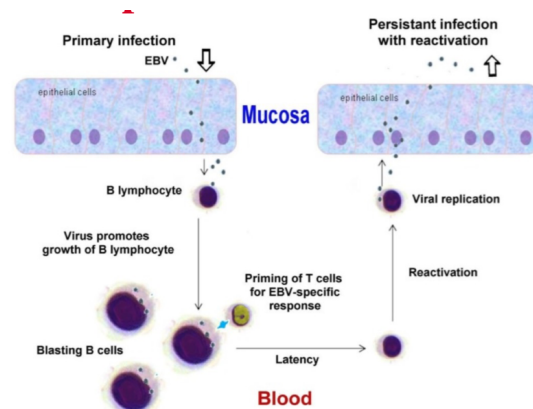
DIAGNOSTIK

Diagnosen verifieras genom typisk blodbild med ett stort antal lymfocyter (mononukleos = stor mängd mononukleära celler), där det även går att urskilja stora atypiska lymfocyter. Vid specifik serologi kan specifika antikroppar just mot EBV påvisas, vilket diagnostiskt är säkrare än det snabbtest som finns. Snabbtestet (Monosticon®) bygger på påvisning av heterofila antikroppar, vilka ej är specifika. När EBV infekterar B-celler går dessa bananas och börjar producera antikroppar mot lite allt möjligt.



PATOGENES

Vid den **primära infektionen** fäster viruspartiklarna till komplementreceptor 2 (CD-21) som uttrycks av B-celler och vissa epitelceller i pharynx. Vissa av de infekterade cellerna kommer gå in i en **lytisk fas**, där viruspartiklar bildas intracellulärt och till sist frisätts när cellen till lyserar → bidrar till spridning då dessa virus kan hamna i bland annat saliv (salivsmitta). Under tiden virus förökar sig inuti B-cellerna och innan de lyserar får de dem att växa (lymfoblaster). Detta är anledningen till varför atypiska lymfocyter kan ses på blodutstryk.



EBV kan även lägga sig latent, vilket de tenderar att göra i B-cellers kärna. Där lägger sig EBV-genomet som en extrakromosomal cirkulär DNA-molekyl → endast en del av virusets gener transkriberas, men inga infektiösa virioner produceras. En latent infektion kan sedan återgå till den lytiska fasen (EBV i B-celler reaktiveras), vilket bland annat kan ske om cellen utsätts för stress. Virusgenomet kommer i detta läge transkriberas i sin helhet → EBV tar över värdcellen och replikerar i så stor utsträckning att cellen till sist lyserar.

För att hålla denna infektion i schack kommer en massiv aktivering och proliferation (celldelning) ske av cytotoxiska CD8+ T-celler (vilka är beroende av en tidigare aktivering av Th1). Infekterade B-celler uttrycker MHC I → angriper infekterade B-celler. Det ökade antalet T-celler leder till ett ökat antal mononukleära celler i blodet (mononukleära celler inkluderar lymfocyter och monocyter). **OBS!** Th1-svar är viktigaste vid EBV.

Hur förökar sig EBV inuti B-celler?

EBV replikeras som alla herpesvirus i kaskad. Efter att dess kapsid levererat det virala dsDNA:t till cellkärnan påbörjas DNA-avläsningen med transkription av vmRNA, som kodar för de lytiska genprodukterna. Mer om

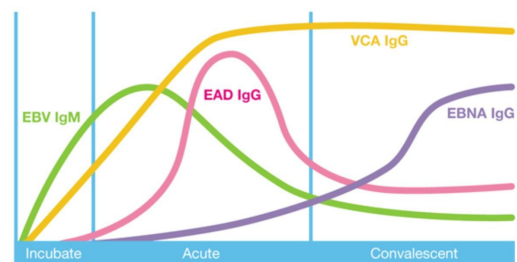
replikationcykeln går att läsa under *Herpes huvudrubrik*. Infektionen sker annars genom de 8 steg som alla virusinfektioner samt sker med en inkubationstid på 2-6 veckor.

EBV kodar för (bland annat):

- **Viral homolog till IL-10** → **vIL-10** är ett reglerande cytokin som begränsar en immunreaktion av ffa Th1 hjälparceller, och därmed ökar virusets chanser att persistera i värden. Denna **immunmodulerande funktion är mycket viktig**.
- **Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA1)** - Förhindrar upptäckten av EBV-genomet (episom) genom att bibehålla EBVs genom cirkulärt i kärnan. När det reaktiveras blir genom linjärt. Detta bildas efter att den akuta infektionen övergått, vilket gör det till ett bra mått för att undersöka om infektionen är pågående eller latent.
- **Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA2)** - Förhindrar apoptos
- **Heterofila antikroppar** → bildas i den akuta fasen och är antikroppar utan specificitet eller funktion. Används för att diagnosticera EBV.

LATENS

Vid mononukleos utvecklas en livslång humoral immunitet med antikroppar mot EBV. Först mot det virala kapsidantigenet (VCA) med först IgM, vilka sedan ersätts med IgG. Utvecklingen av IgM tar dock minst en vecka, vilket medför att serologiprovtagning innan kommer att utfalla negativt. Därefter utvecklas antikroppar mot de nukleära antigenen EBNA (efter 6-8 veckor). Dock undgår en liten fraktion av de infekterade B-cellerna att elimineras, s.k. latent infektion → virus finns i ett vilostadium i dessa celler. Först vid svårare immunosuppression (t ex vid blodmaligniteter) är viruset farligt. Då kan det utvecklas t.ex. ett polyklont B-cellslymfom.



EBV övervakas effektivt av immunsystemets NK, CD4+ och CD8+ T-celler. Viruset har utvecklat ett flertal mekanismer för att undvika eliminering av immunförsvaret, bl.a. persisterar EBV i ett vilostadium, där det ligger tyst i B-lymfocyter, men kan reaktiveras när värdens cellulära immunförsvaret blir svagare.

KONSEKVENSER

EBV är ett bra exempel på transformerande onkogen virus. Virala nukleära proteiner har transformerande egenskaper genom att bl.a. ingripa i de cellcykelkontrollerande Rb-proteinerna (retinoblastomproteinet). Viruset kan även orsaka Burkitt lymfom. Detta är ovanligt i Europa, då malaria tros vara en kofaktor i lymfomutvecklingen.

VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)

Herpes varicella/chickenpox/vattkoppor drabbar oftast barn eller personer över 60 och kallas då herpes shingles. Viruset sprids via en respiratorisk rutt och etableras i dorsala ganglier (sensoriska) precis som resterande alfa herpesvirus. Genom att spridas cell till cell kan viruset undvika antikroppar.



PATOGENES

Efter en vattkoppsinfektion kan vissa viruspartiklar etablera en latent infektion i dorsala ganglier, vilket de gör genom att viruset tar sig in i nervcellerna via dess

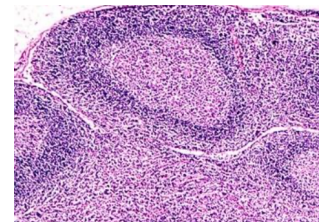


nervändar som bland annat påträffas i huden. Om nervcellen därefter stimuleras/aktiveras av diverse olika yttre faktorer (ex. skada, retning, hormonsignalering) så kan avläsningen av det episomala virala DNA:t på nytt dras igång. En sekundär infektion (bältros) med herpes zoster sker alltså INTE till följd av att man träffat någon med vattkoppor, då infektionen redan finns i kroppen.

Det latenta viruset reaktiveras (replikationen påbörjas och nya virus bildas), som i regel sedan transporteras till nervändarna och sedan ut i anknutna regioner (hud/slemhinna). På dessa platser kan där sedan en immunreaktion ske och orsaka blåsbildning. Reaktivering av virus är vanligen begränsad till enstaka nervsegment/dermatom vilket begränsar utbredningen av blåsbildningen av bältrosen (se bild ovan).

DIAGNOSTIK

Det kan vara svårt att kliniskt skilja herpes simplex från herpes zoster. Mikrobiologisk rutindiagnostik innefattar serologiska metoder (oftast ELISA) och molekylärbioologiska metoder (ofta realtids-PCR). Om man misstänker att man har en aktiv infektion skall man genomföra PCR på blåsskrap, då det ger en direkt påvisning av själva viruset. Serologi är en indirekt metod som kan påvisa virusspecifika antikroppar, men som inte är så bra på att skilja mellan aktuell och genomgången infektion. Vid status kan reaktiva lymfkörtlar upptäckas i områden nära reaktiveringen. Histologiskt ser man germinalcentra med bibehållen normal histologi.



Recap om vad som händer i lymfkörtlar

Antigenpresenterande celler tar upp antigen och presenterar dessa för T-celler i den lokala lymfkörteln. Aktiverade hjälpar T-celler interagerar sedan med B-celler, vilka aktiverats av samma antigen. Interaktionen mellan aktiverade Th och aktiverade B-celler leder till att vissa T-celler differentierar till follikulära T-hjälparceller. B-celler vandrar in i follikeln och börjar proliferera. I germinalcentrat sker kontinuerlig selektion av B-celler, kallat **somatisk hypermutation**, så att de med högst specificitet för det aktuella antigenet prolifererar. Selektionen sker genom att B-celler interagerar med follikulära hjälpar T-celler och follikulära dendritiska celler.

BEHANDLING/PROFYLAKTISK

VZV kan till skillnad från de andra herpesvirusen profylaktiskt behandlas med vaccination. Nukleosidanaloger (aciklovir) kan även här hjälpa i ett tidigt stadiet.

CYTOMEGALOVIRUS

Är en sexuellt överförd infektion som normalt är mild och asymtomatisk sjukdom. CMV är ett beta-herpesvirus som har en långsam replikation och en begränsad värdcellsbredd. Latensen etableras i T-celler eller makrofager.

Cellulär immunitet är viktigt för dess latens, precis som för alla herpes. CMV undgår immunsvaret genom att motverka MHC klass 1 expression på infekterad cellyta samt MHC 2 på dendritiska celler och blockerar NK-cell attacker.

CMV kan utvecklas till en allvarigare typ kallas CMV reinit som påverkar ögonen. Detta kan leda till förlorad syn, röda ögon, suddig syn etc.

Congenital CMV är en typ som drabbar barn när de föds. Vissa förblir helt asymtomatiska, medan andra utvecklar symptom som utslag, gulsot, retinit osv.

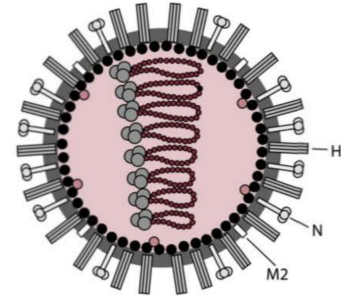


BEHANDLING

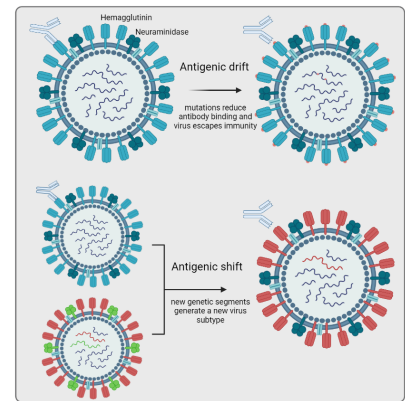
Förstahandsbehandling är antikroppar från någon som just genomgått infektionen, vilka dock är svåra att komma åt.

ORTHOMYXOVIRUS

Dessa virus har en **helikal kapsid** som omges av ett **yttre hölje**. Dess RNA är **enkelsträngat, negativt laddat** och **segmenterat** i åtta segment (-ssRNA). Speciellt för alla virus som bär på negativt RNA är att de behöver vara förmögna att omvandla RNA:t till positivt, då positivt vRNA ser ut som mänskligt mRNA → kan translateras av ribosomerna. Detta föranleder att alla virus med negativt RNA kräver enzymet **RNA-beroende RNA polymeras (RNase)**. Detta enzym sitter i anslutning till RNA, vilket ses som tre cirklar i bilden till höger.



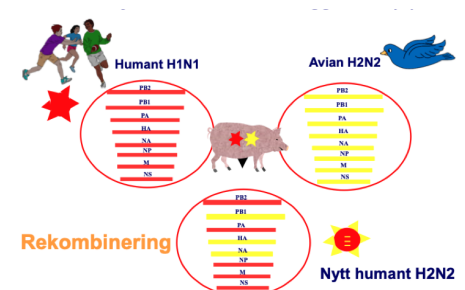
Det finns tre sorters influensa; A, B och C. Influenzasjukdom orsakas dock enbart av två typer av influensavirus, influensa A och B. Detta då influensa C endast orsakar mycket milda symtom i de övre luftvägarna. Influenza A och B har båda hög smittsamhet (luftsmitta) samt hög förändringshastighet genom mutationer. Influenza A har däremot även potential till rekombinationer av ytstrukturerna hemagglutinin (H) och neuraminidas (N).



På grund av den höga förändringshastigheten, i form av **antigenic drift** (mutationer), uppkommer **årliga epidemier** av både influensa A och B, som i genomsnitt smittar 5% av världens befolkning. Betydelsen av dessa förändringar är mindre dramatiska än de som uppstår vid antigenic shift, då det i regel vid antigenic drift endast sker någon eller några få aminosyra-förändringar.

- Sker det exempelvis en drift i H-antigener (kan även ske i N), som inte påverkar antikropparnas inbindning påverkas i regel varken immuniteten eller viruset.
- Sker det däremot en drift i en antigen som utgör ett inbindningsställe för neutraliserande antikroppar (exempelvis i H eller N) så kan den infekterade personens neutraliserande IgG mot dessa antigen förlora mycket av sin virus-neutraliserande förmåga.

Vid **antigenic shift** blir betydelsen, likt ovan nämnt, mer dramatisk och kan då orsaka **världsomfattande pandemier** (omkring 40% av världens befolkning smittas). Detta uppstår då hela genen som kodar för H och/eller N byts ut, vilket kan ske om en värdcell infekteras av två olika typer av influensavirus samtidigt. Denna shift är särskilt vanlig i grisar, då dessa är mottagliga för både human och fågelinfluensa. Exempel på detta är om en influensa A/H1N1 blir omvandlad till en influensa A/H3N2 i ett omedelbart skede. I och med detta byter två av de viktigaste virulensfaktorerna på ytan av influensaviruset skepnad, och den humoral immuniteten mot influensa A/H1N1 i den infekterade personen blir i ett slag verkningslös mot den nya influensavirusstypen (H3N2). **OBS!** Detta gäller enbart **influenza A**, och är anledningen till att det finns så många subtyper av influensa A med olika kombinationer av H och N.



H och N är de viktigaste immunogenerna (ämne som inducerar immunförsvar) hos influensavirus:

- **Hemagglutinin** - Binder till värdcellens receptorer (**sialinsyra**) och är således immunologiskt viktig. Hemagglutinin fungerar även som fusionsprotein när den viruella arvsmassan ska frigöras i den infekterade cellen. H behöver då klyvas, så att en hydrofob fusionspeptid från H kan interagera med endosomblåsans vägg. Denna klyvning underlättas av lågt pH (genom M2), samt utförs av enzymer i luftvägsepitetet eller av normalfloras bakterier (*Staph aureus*, *Aerococcus viridans*).

Det finns fler än 18 subtyper av H, men hos människan påträffas i huvudsak H1, H2 och H3. På 2000-talet har dock vissa människor insjuknat i fågelinfluensa (H5, H6 och H7).

- **Neuraminidas** - Ett enzym som (1) förhindrar interaktion med muciner (påträffas i mucus) med receptoranaloger → viruset kommer igenom mucuslagret och i kontakt med epitelcellerna i slemhinnan. Enzymet har även en (2) viktig funktion vid egressen (avknoppningen) av nya viruspartiklar, då det verkar receptorförstörande (klyver sialinsyra, som annars kan förhindra partiklarnas frigörelse).

OBS! Utöver ytstrukturerna H och N består även influensa As hölje av en vätejonkanal kallad M2. Mer om denna under *Infektionsprocess*.

ENDEMI, PANDEMI, EPIDEMI

Endemi är när en sjukdom förekommer på en relativt konstant nivå i ett samhälle eller ett begränsat geografiskt område.

Om frekvensen av insjuknade ökar så talar man om en **epidemi**. En epidemi som sprider sig över stora delar av världen kallas för **pandemi**.

SMITTSPRIDNING

Influenzavirus kan spridas på tre olika sätt; som aerosol, droppsmitta eller kontaktsmitta. Vid låga temperaturer bildas små droppar som innehåller virus (aerosol), vilka kan spridas på långt avstånd. Vid stigande temperaturer blir virusdropparna större och större → droppsmitta som smittar på 1-2 m avstånd (innan de åker till marken). Vid höga temperaturer (tropiska länder) dominerar kontaktsmitta som spridningsväg.

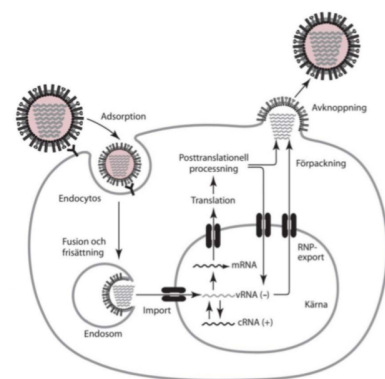
Likt nämnt ovan är influensan även en zoonos, som på så vis globalt sprids via sjöfåglar → influensa förekommer året runt, då influensaepidemier är **säsongsbetonade** i tempererade områden (där det råder vinter, se bild till höger).



Inkubationstiden är 1-4 dagar och tiden för virusavgivning (kan smitta andra) varar mellan 1 dag innan symptomen fram till 5 dagar efter symptomstart.

INFEKTIONSPROCESS

Adsorption till cellytan sker genom att H binder till sialinsyra, efter att N hjälpt viruset nå cellytan förbi mucuslagret som annars kan förhindra åtkomsten av målcellerna. Viruset tas därefter upp genom endocytosblåsa. För att vRNA ska frigöras, fuseras blåsans vägg med



virusethöljet. För att detta ska ske måste H vara kluvet i två delar, så att en **fusionspeptid** frigörs. Själva fusionen underlättas även genom att virusets inre pH sänks (genom M2 hos influensa A). Det minuspolariserade ssRNA letar sig därefter in i cellkärnan genom importers.

Influensavirus är det enda RNA-virus som replikerar genomet inne i kärnan, då alla andra RNA-virus stannar kvar ute i cytosolen. Väl inne i kärnan konverteras vRNA på två olika sätt.

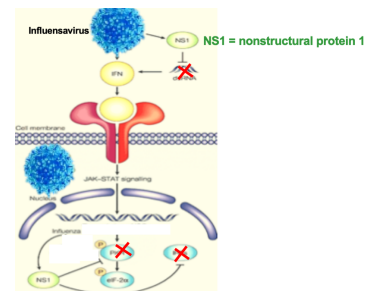
1. **Transkription** - vRNA görs om till +ssRNA (mRNA) med hjälp av viralt polymeras (RNA-beroende RNA polymeras), som sedan förses med capping-struktur samt poly-A-kedja → kan inte särskilja viralt och humant RNA, på grund av att båda passar in i ribosomerna → translation av virala proteiner som är väsentliga för uppkomsten av nya viruspartiklar. Detta är en specialitet som endast orthomyxovirus besitter.
2. **Replikation** - vRNA görs samtidigt om till cRNA (komplementerande sträng), som sedan replikeras till kopior av -ssRNA.

Samtliga viruskomponenter samlas till sist under plasmamembranet och sammanfogas till nya viruspartiklar, som sedan avknoppas. På cellytan finns sialinsyra, som måste förstöras av neuraminidas för att de nybildade partiklarna inte ska fastna. Färdiga och frigjorda viruspartiklar kan därefter infektera nya celler.

VIRULENSFAKTORER

Utöver de **strukturella proteinerna** H och N, utnyttjar även influensaviruset de två **icke-strukturella proteinerna** NS1 och PB2 som virulensfaktorer.

- **NS1** - Vid upptäckt av infektion börjar interferoner (IFN) att produceras, vilka har flera viktiga funktioner. I den infekterade cellen blockerar dem proteinsyntesen, vilket förhindrar virusförökning, och i icke-infekterade celler aktiverar dem antivirus-proteiner så dessa celler blir mer resistenta mot virusinfektion. Influenzaproteinet NS1 blockerar produktionen av IFN, genom att bland annat binda in till dsRNA (vid replikationen) → block av dsRNA-beroende signalvägar samt genom blockering av IFN-reglerande faktors transport in i kärnan (TF).

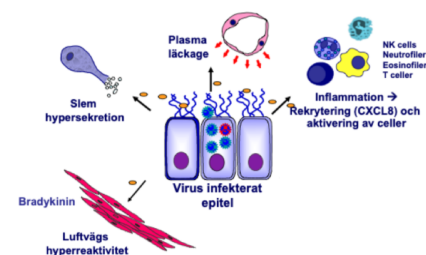


Fun fact: Pandemiska influenza A-virus har potenta NS1, som är resistenta mot IFN. Vid spanska sjukan var NS1 oerhört resistent mot IFN.

- **PB2** - Snor capping-strukturer.

PATOGENES

Influensa A och B infekterar, hos människan, främst **mukusbildande och cilierade epitelceller i luftvägarna**. Detta ger upphov till interferonsekretion samt en inflammatorisk reaktion i luftvägarna med frisättning av cytokiner, plasmaläckage, hypersekretion av mukus samt hyperreaktivitet i den glatta muskulaturen. De symtom som nämns under nedre rubriken *Klinisk bild* orsakas huvudsakligen av de **cytokiner** som frisätts vid infektionen.



KLINISK BILD

Influensa A och B har samma kliniska sjukdomsbild, och själva influensasjukdomen karakteriseras av plötsligt insjuknande med torrhosta, frysningar, feber (normalt hög), muskelsmärta och ordentlig sjukdomskänsla (extrem trötthet). Kan även ge symtom som huvudvärk, rinnande näsa och magproblem. Influenzan räknas på så vis till de **respiratoriska infektionerna**. Flest fall ses bland barn och ungdomar. Sjukdomen i sig är sällan dödlig (0,1%), men komplikationer kan ändå drabba patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom.

OBS! Influensa är en akut självläkande infektion, där kroppen blir helt av med viruset samt skapar ett immunologiskt minne.

KOMPLIKATION

Vid influensa förlorar epitelcellerna sina cilier → mer mottagliga för nya infektioner, samt även för sin egen normalflora. Av den anledningen är en möjlig komplikation av primär influensainfektion, en **bakteriell sekundärinfektion**. Den sekundära infektionen kan även kallas för **superinfektion**, vilket innebär en andra infektion ovanpå den tidigare. De tre vanligaste orsakerna till superinfektion är:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*

INFLUENSAIMMUNITET

Influensavirus aktiverar TLR → cytokinfrisättning, samt aktiverar dendritiska celler (DC) i lungorna genom att infektera dem. Infekterade DC förflyttar sig till dränerade lymfkörtlar, via den afferenta lymfan. Väl i lymfkörteln presenterar DC influensaantigen för naiva T-celler, som direkt aktiveras och påbörjar uppbyggnad av ett influensaspecifikt immunförsvar bestående av både B- och T-celler. I och med att DC är infekterade, kommer influensaantigenet kunna presenteras både på MHC klass 1 respektive 2 → aktivering av både T-hjälparceller (CD4+) samt cytotoxiska T-celler (CD8+). T-hjälparcellerna differentieras till Th1 (virusinfektion, IL-12 från DC) och börjar utsöndra särskilda cytokiner (IFN- γ), vilket gynnar aktiveringen av cytotoxiska T-celler som kan avdöda infekterade epitelceller. Th1 inducerar även isotypswitch (IFN- γ) hos antikropsproducerande B-celler, som sedan mognar ut till B-minnesceller.

Det bästa skyddet mot en reinfektion av influensavirus är det **humorala immunförsvaret**, bestående av IgG- och IgA-antikroppar. IgG är inte lika effektiva som IgA, men finns kvar i kroppen under längre tid. Viktiga antikroppar är de som känner igen de strukturella proteinerna H och N, och allra viktigast är de H-specifika antikropparna → kan neutralisera viruset och på så vis förhindra infektion i det respiratoriska epitelet.

TENTAFRÅGA!

OBS! I vissa sammanhang kan man höra begreppet **original antigenic sin**, vilket innebär att gamla antikroppar (från förra året) reagerar med nya virus (med små mutationer) istället för att bilda nya "bättre anpassade" antikroppar.

OBS 2! För utläkning är CD8+ viktigast!

BEHANDLING

Det finns två huvudsakliga typer av antivirala medel mot influensa, **M2-blockare** samt **neuraminidashämmare**. Vid blockad M2 kan inte viruset surgöra dess inre miljö (nödvändigt för utsöndring av genom i cytosolen). Dessa LM används dock sällan idag, då de visat sig göra patienterna deprimerade. Neuraminidashämmare är de som

idag används flitigast, med få biverkningar. Neuraminidashämmare inhiberar influensa A och B virus genom att inhibera det sialinsyra-klyande enzymet i virusets proteinhölje. Exempel på detta är **tamiflu** **TENTAFRÅGA!**

PARAMYXOVIRUS

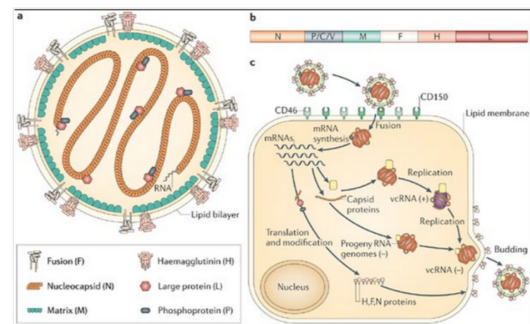
Paramyxovirus är gemensamt **-ssRNA, icke-segenterat** och beroende av **vRNA-beroende RNA-polymeras (Rnase)** vid replikation för att göra om dess negativa RNA till positivt laddat RNA. Arvsmassan omges av en **helikal kapsidstruktur** samt av ett **hölje**. Viktiga höljeproteinerna är fusionsprotein (F) samt hemagglutinin-neuraminidaskomplex (HN), där HN dock saknas hos RS-virus.

MÄSSLINGEN

Mässlingen är en sjukdom som var på väg att utrotas genom omfattande vaccinationsprogram, men som på grund av slarv med vaccinering fått fäste på nytt och orsakat flera stora utbrott de senaste åren i jämförelse med för tio år sedan. Mässlingen är en otäck infektion för särskilt barn, där omkring 200 000 dör varje år.

REPLIKATIONSCYKEL

Mässlingviruset kan binda in till två olika receptorer på cellytan (adsorption) med hjälp av hemagglutinin (H), **CD46** som påträffas på alla kärninnehållande celler eller **CD150** på B- eller T-celler. Efter adsorptionen fuserar virusmembranet med cellens plasmamembran med hjälp av fusionsprotein (F) på virusets yta, vilket leder till att nukleokapsiden frigörs direkt in i cellens cytoplasma. Proteinerna H och F är således de proteiner som sköter införseln av viruset in i värdcellen.

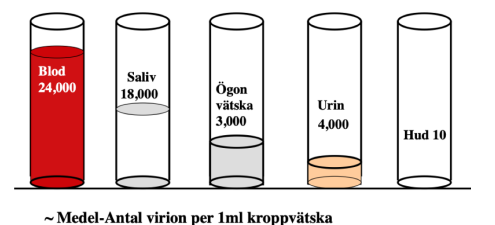


Detta är egentligen bara en recap av alla virus replikationer. Den frigjorda nukleokapsiden startar därefter RNA-transkriptionen i cytoplasman, där den primära transkriptionen av det viruella RNA:t till mRNA utförs med hjälp av RNA-beroende RNA-polymeras (ingår i nukleokapsiden). När en tillräcklig mängd virus-RNA och strukturproteiner sedan bildats i cellen börjar virusets mognadsfas (sammansättning och frisättning). Likt bilden b. ovan visar består mässlingviruset endast av sex gener, som totalt kodar för åtta proteiner. Sex av dessa är strukturella.

OBS! Parallellt med virusets replikationscykel frisätter även mässlingviruset en hel del virala proteiner (regulatoriska virulensfaktorer) som påverkar en cells signalvägar. Exempelvis nedregleras IFN-syntesen → problematiskt för cellen att aktivera immunförsvaret.

EPIDEMIOLOGI/PREVALENS

Hyperinfektiöst virus som har en R-faktor (spridningsfaktor) på 16-20. För kontext har corona 2-3, vilket man klassar som högt. Värdet av R-faktor är antalet människor som en smittad individ regel smittar.



PATOFYSIOLOGI

Viruset har en **bred celltropism** (vart den trivs bäst) och kan binda in till epitelceller i kärl, B- och T-minnesceller, makrofager, glia- och astrocyter.

Viruset har en inkubationstid på 10-14 dagar från att personen har exponerats. Därefter får man diffusa symtom som **torrhosta, snuva, konjunktivit, slemhinneförändringar i munnen huvudvärk** och **feber** (kallas

prodrome). Efter fyra dagar från symtom start drabbas man av de karakteristiska utslagen → makulopapulösa utslag → millimeterstora, lätt upphöjda eller knottiga små röda prickar som är fyllda med virusinfekterade celler samt makrofager och neutrofiler. Utslagen utvecklas från ansiktet och sprider sig sedan vidare över magen samt nedre extremiteterna. Man kan dela upp mässlingens utveckling i tre steg;

Mässlingens förvärvningsplats tenderar att vara de respiratoriska organen, och leder således fram till att den **primära infektionen (1)** uppstår i de **nedre luftvägarna**. Därefter sker en spridning till de **primära reproduktionsorganen (2)** som är **systemisk**. Detta sprider sig genom blodbanan, lymfsystemet, tarmsystemet. Steg tre **(3)** är en spridning av viruset genom en **infektiös aerosol** som kan smitta på väldigt långa avstånd. Därefter sker en aktivering av immunsystemet som börjar rensa bort och en effektiv immunitet bildas.



KOMPLIKATIONER

SSPE: En sällsynt variant av mässlingviruset är en etablering i CNS då hjärnan drabbas av hjärnhinneinflammation (meningit) som dock inte uppkommer förens flera år efter initialt insjuknande. SSPE orsakas av att mässlingviruset persisterar i CNS, troligtvis via cell-membran fusion mellan neuronceller → mycket ineffektiv och långsam virusspridning. SSPE har ofta en dödlig utgång.

PROFYLAX & BEHANDLING

För att förebygga mässlingen nyttjas **MPR-vaccination** som riktas mot hemagglutinin. Vaccinet är ett levande attenuerat vaccin som kräver flera doser för att uppnå fullt skydd. Vaccinet har getts sedan -82 till alla barn. Genom barnvaccinationsprogrammet vaccineras uppskattningsvis omkring 98% av alla barn. Eftersom det aldrig kan bli ett 100%igt skydd hos alla individer man vaccinerar så kommer några individer att förbli mottagliga för mässlingvirusinfektion. Men, eftersom vaccinationen ändå ser ut att åstadkomma ett >90%igt populationsskydd, så brukar de återstående oskyddade individerna skyddas via den flockimmunitet som utvecklas i ett samhälle med >90% vaccinerade individer. För personer som av medicinska skäl har försvagad immunitet mot mässlingvirus kan man även överväga **passiv immunterapi** som ger ett kortvarig skydd så länge antikropparna finns kvar.

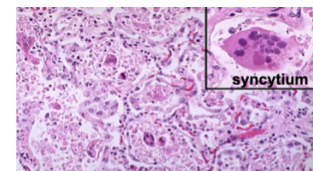
Antivirala medel saknas, men forskning pågår.

RESPIRATORISKT SYNCYTIEVIRUS (RSV)

RSV är den **vanligaste orsaken till nedre luftvägsinfektion hos små barn**, och uppträder årligen (vinterepidemier). Det finns två typer av RSV, A respektive B. Så gott som alla barn har haft RSV vid tre års ålder. Till skillnad från övriga paramyxovirus saknar RSV hemagglutinin- och neuraminidasaktivitet, och har istället ytproteinet **G-protein** som medierar bindning mellan virus och cell.

PATOGENES

RSV orsakar svullna slemhinnor, lymfocytinfiltrat i bronker samt ökad slemproduktion → obstruktion i luftvägarna.



En viktig virulensfaktor för RSV är **cellfusion**, vilket ger upphov till bildning av syncytium (se bild till höger). **Syncytium** är jätteceller med runda rosa inklusionskroppar, vilka uppkommer till följd av cellfusion. Det är via cellfusionen RSV sprider sig från de övre till de nedre luftvägarna → bronkiolerna är målet för RSV, och anledningen till att småbarn drabbas hårdare än äldre beror på att de har 30% alveolblåsor jämfört med vuxna.

KLINISK BILD

RSV är en **droppsmitta** som kan orsaka snuva, hosta, laryngit, trakeit, bronkit, pneumoni samt bronkiolit, och räknas därigenom till de **respiratoriska infektionerna**. Vart infektionen sätter sig beror på individens ålder, där barn och vuxna över tre år tenderar att få enklare övre luftvägsinfektioner eller vanlig förkylning. För små barn är RSV istället den vanligaste orsaken till allvarlig nedre luftvägsinfektion. Som förälder bör man därför uppmärksamma **väsningar, cyanos** samt **”kvävningsattacker”**.

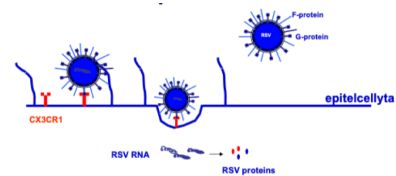
De flesta läker ut sin infektion självmant inom en till ett par veckor. Infektionen är dock ovanlig de första fyra veckorna av livet, pga anti-RSV från mamman. Dock saknas skydd hos förtidigt födda barn, då IgG-överföringen är ofullständig. Även fast spädbarnsdödligheten av RSV är låg, så har RSV ändå 9 ggr högre mortalitet jämfört med influensa.

Inkubationstiden är 4-5 dagar.

OBS! Viktig faktor att ta i beaktning är att RSV är en **nosokomial infektion** (sprids lätt på sjukhus).

INFEKTIONSPROCESS

Viruspartiklar tar sig in i cellen via fusion med plasmamembranet. G-proteinet binder CX3CR1-receptorn på cellytan och F-proteinet åstadkommer fusionen med cellmembranet. Väl inne i cytoplasman replikeras genomet och infektionsprocessen fortskrider sedan som ”de åtta stegen”.



RSV-IMMUNITET

Vid påträffande av vRNA i cellen aktiveras NF- κ B och andra transkriptionsfaktorer, vilka i sin tur ökar produktionen av proinflammatoriska cytokiner samt IFN. Precis som influensa har RSV NS1, vilket har förmåga att inhibera produktionen av IFN.

PARAINFLUENZA (PIV)

Namnet parainfluensa beror på att patienterna får influensalika symtom samt att viruspartiklarna i likhet med influensavirus bär hemagglutinin och har neuraminidasaktivitet. Parainfluensa kan orsaka besvärliga luftvägsinfektioner hos vuxna samt är den näst vanligaste orsaken, efter RSV, till svåra luftvägsinfektioner hos små barn. PIV finns i 5 olika serotyper (1, 2, 3, 4a och 4b) och uppkommer, likt många andra virus, i årliga epidemier (höst/tidig vinter).

SMITTSPRIDNING

PIV är ett höginfektöst virus som kan smitta på tre vis; droppsmitta, aerosol samt via viruskontaminerade föremål (överlever på föremål i upp till 10 timmar). Bästa avdödningen görs med tvål och vatten eller desinfektionsmedel.

PARAINFLUENZA VS. INFLUENZA TYP A

Parainfluensa är mycket mer genetiskt stabilt än influensa:

- Mycket färre mutationer
- Liten antigenic drift
- Ingen antigenic shift

PATOGENES

Får primärt fäste i nasofarynx-slemhinnan, och sprider sig sedan vidare till de nedre luftvägarna. Många infekterade är asymtomatiska, men ändå kapabla att infektera andra. Infektion i parainfluensa sker hela livet.

KLINISK BILD

Det vanligaste symtomet är laryngotrakeobronkit, vilket även kallas för **krupp** (även influensa och RSV kan ge krupp). PIV kan annars orsaka bronkiolit, pneumoni eller vanliga förkylningssymtom → **respiratorisk infektion**. För små barn kan en PIV-infektion vara problematisk, men desto äldre man blir desto mildare blir infektionen.

METAPNEUMOVIRUS (HMPV)

Humant metapneumovirus är **nära besläktat med RSV**, och då HMPV också orsakar epidemier under vinterhalvåret (sammanfaller med spridningen av RSV) kan det vara svårt att skilja dem åt. De flesta barnen har vid fem års ålder antikroppar mot HMPV (tyder på tidigare infektion), men där dessa antikroppar inte ger någon bestående immunitet → kan infekteras av HMPV flera gånger under livet.

KLINISK BILD

Infektionen uppstår när viruset kommer i kontakt med slemhinnor i näsa, mun och ögon. Sjukdomsbilden liknar den vid RSV-infektion → milda övre luftvägsinfektioner med hosta, snuva och feber eller mer allvarliga symtom som bronkiolit respektive pneumoni. HMPV räknas således till de **respiratoriska infektionerna**. De flesta infektionerna läker ut självmant efter en veckas tid.

BEHANDLING

Vid mild infektion krävs ingen behandling, men vid svårare luftvägssymtom kan syrgas eller respirator krävas. I dagsläget finns varken vaccin eller antivirala läkemedel mot HMPV.

PICORNAVIRUS

Alla picornavirus har **ikosaedral nukleokapsid**, och **saknar hölje (naket)**. Genomet består av **+ssRNA**.

RHINOVIRUS

Humant rhinovirus (HRV) är ett litet RNA-virus som är mest känt för att orsaka vanlig förkylning, men kan även orsaka infektioner i de övre luftvägarna. Detta då dess temperaturoptimum ligger på 33°C (trivs därför bättre högre upp).

SMITTSPRIDNING

Rhinovirus är ett smittsamt virus, där droppsmitta sprids via nysningar och hosta eller via handkontakt med näsa, ögon eller ansikte.

Inkubationstiden är 1-3 dagar.

PATOGENES

Rhinovirus ger minimal direkt virusinducerad cellskada, och den lilla skadan som ändå uppkommer uppstår primärt i de övre luftvägarna (cilier). Viruset infekterar epitelceller i de övre luftvägarna genom inbindning till ICAM-1 → inflammation i slemhinnan.

KLINISK BILD

Minst hälften av alla övre luftvägsinfektioner orsakas av rhinovirus. De vanligaste symtomen är snuva, nysningar, feber, ont i halsen, hosta och huvudvärk under några dagar → **respiratorisk infektion**. Infektionen har oftast klingat av inom en vecka.

OBS! Sekundära bakteriella infektioner är vanliga och kan resultera i bland annat bihåle- och öroninflammation (sinusit samt otit).

RETROVIRUS

Namnet retrovirus (retro=reverse=baklänges), syftar på att dess genom genomgår en omvänd transkription (**vOmvänt RNA-polymeras**) som innebär att virusets RNA omvandlas till DNA, varvid DNA-kopian infogas i värdcellens genom. På så vis blir infektionen en persisterande, kronisk infektion i och med att det integreras med vårt DNA med det virtuella proteinet **integras**.

Virusets enzym saknar den "korrekturläsningmekanism" som vanliga enzym för DNA-transkription har. Därför muteras viruset lätt, vilket i sin tur medför att viruset lätt utvecklar resistens mot läkemedel.

STRUKTUR

Enkelsträngat positivt RNA (+ssRNA) som också är omslutet av ett yttre hölje (envelope).

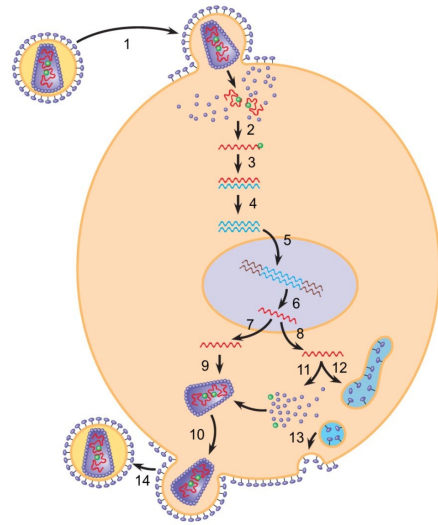
- gag – group-specific antigen, vilka utgörs av kärn- och kapsidproteiner.
- pol – polymeras, där omvänt RNA-polymeras och integras ingår
- env – envelope, utgörs av glykoproteiner

Det finns tre familjer av mänskliga retrovirus varvid den förstnämnda måste vi ha koll på;

1. Humana Endogena Retrovirus (HERV) – finns naturligt i vårt genom när vi föds à Utgör 0.1-0.5%.
2. Lenti-viriana → HIV-1 och HIV-2
3. Oncovirinae → HTLV-1, HTLV-2 och HTLV-5

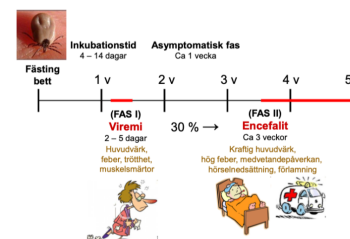
BEHANDLING

HIV-patienter behandlas i dagsläget med tre antivirala medel samtidigt, vilka alla har olika angreppspunkter → svårt för viruset att mutera sig runt.



TBE-VIRUS

TBE är ett vektorburet RNA-virus som påträffas hos ca. 0,5% av alla fästingar. Efter fästingbettet har viruset en inkubationstid på ca. 4-14 dagar innan viremi påträffas (virus i blodet) → huvudvärk, feber, trötthet och muskelsmärter. Efter den viremiska fasen blir personen frisk och återställd, men 1/3 av de smittade övergår sedan till en fas II av denna infektion som kan orsaka encefalit. Denna fas kan uppstå ca. en vecka efter de första symtomen och omkring 3 veckor efter fästingbettet, vilket är anledningen till varför få gör kopplingen mellan det akuta insjuknandet och fästingbett. I detta skede kan symptom som kraftig huvudvärk, hög feber, medvetandepåverkan, hörselnedsättning och förlamning uppstå.

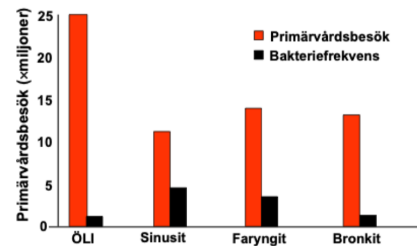


PCR-detektionen är begränsad för denna diagnostik, och bästa sättet för att diagnosticera är istället genom IgM-påvisning i serum eller cerebrospinalvätska.

Recap: Vektorburna infektioner är ett samarbete mellan (1) Värd, (2) Bäraren, (3) mikroorganismen/viruset

LUFTVÄGSINFEKTIONER

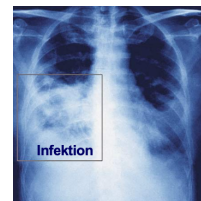
De allra flesta luftvägsinfektioner beror av virus, och endast en liten andel av bakterier. Trots detta skriver många sjukhus världen över ut antibiotika som behandling av luftvägsinfektioner → har ingen effekt och bidrar till ökad utveckling av antibiotikaresistens. Bilden till höger anger antalet primärvårdsbesök pga akuta luftvägsinfektioner (**röda staplar**) samt antalet av dessa som är orsakade av en bakteriell infektion (**svarta staplar**).



OLIKA TYPER

De vanligaste typerna av luftvägsinfektioner är **övre luftvägsinfektion (ÖLI)**, vilket även kan utläsas från diagrammet ovan. Dessa infektioner tenderar dock inte att vara lika bekymmersamma som de nedre. Till ÖLI hör bland annat:

- **Viral rinit** (vanlig förkylning) - Inflammation i näslemhinnan.
- **Sinusit** - Inflammation i bihålorna, epitelcellerna sväller.
- **Faryngit** - Inflammation i svalg, igenkänns som rodnad.



Nedre luftvägsinfektioner är mer bekymmersamma, då dessa bland annat kan resultera i förträngda luftvägar eller vätskebildning. Till de nedre luftvägsinfektioner hör:

- **Bronkit** - Inflammation i bronker → förträngda luftvägar
- **Bronkiolit** - Inflammation i bronkioler → förträngda luftvägar
- **Pneumoni** - Inflammation i alveolsäckar och alveoler → vätskebildning (kan ses på lungröntgen).

LUFTVÄGARNAS SKYDDSMEKANISMER

Ospecifika skyddsmekanismer

- Cilierat epitel - Bortforsling av partiklar och mikrober från luftvägarna, vilket sköts av cilierna som förflyttar svalda partiklar uppåt.
- Slemutsöndring - fångar upp mikrober
- Antimikrobiella peptider (från normalfloran)
- Lägre temperatur i övre luftvägarna - Olika virus trivs bättre vid olika temperaturer. Rhinovirus trivs bäst vid 33°C, medan influensavirus trivs bäst vid 37°C.
- Alveolära makrofager - Förflyttar sig i alveol och tar död på svalda partiklar, virus och bakterier.
- Hostningar (ofrivilliga reflexer)

Specifikt försvar (ej vid första exponeringen)

- Antikroppar
- T-celler

VILKA VIRUS ORSAKAR LUFTVÄGSINFEKTIONER?

De två absolut vanligaste virustyperna under vinterhalvåret är (1) influensa A och B samt (2) RSV. Nedanstående virus kan ge upphov till respiratoriska infektioner, och kliniskt är de **fetmarkerade** viktigast.

- Rhinovirus
- **Influensa A, B och C**
- **Coronavirus**
- **Respiratoriskt Syncytievirus A och B (RSV)**

- **Parainfluenza 1, 2, 3, 4A och 4B**
- Adenovirus A-F (DNA-virus)
- (Echovirus)
- (Bocavirus)
- Metapneumovirus

SAMBAND MELLAN VIRAL OCH BAKTERIELL PNEUMONI

Det finns ett starkt samband mellan virala luftvägsinfektioner och pneumokockpneumoni.

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

ANTIVIRALA MEDEL

Antivirala medel ses som ett bra komplement till vaccin, men kan inte ersätta vaccin. I de fallen då vaccin saknas är dessa medel det enda terapeutiska alternativet. Vid behandling med dessa typer av läkemedel rekommenderas man att **angripa minst två punkter** i viruscykeln.

OBS! Den bästa antivirala profylaxen är att tvätta händerna med tvål och vatten.

ANGREPPSPUNKTER FÖR ANTIVIRALA MEDEL

Angreppspunkt = **svart** och typ av läkemedel = **rött**

Antivirala medel kan verka på värdcellen:

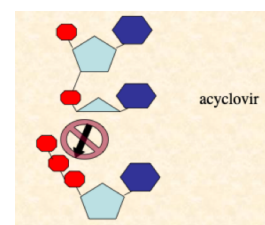
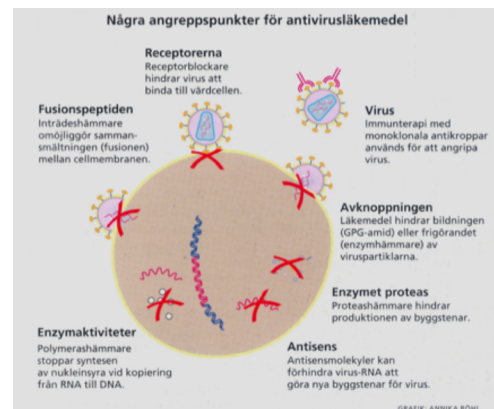
1. **Receptorerna** - **Receptorblockare** hindrar virus att binda till värdcellen
2. **Fusionspeptiden** - **Inträdeshämmare** omöjliggör fusionen mellan cell- och virusmembran.

Den stora gruppen av antivirala medel verkar dock inne i cellen:

3. **Enzymaktiviteter** - **Polymerashämmare** stoppar syntesen av nukleinsyra vid kopiering från RNA till DNA. Dessa kan antingen vara:

- Nukleosidanaloger förhindrar fortsatt påbyggnad av strängen. Genom fosforylering av virusspecifika kinaser omvandlas nukleosidanalogen till en nukleotidanalog som kan stoppa vidare DNA-syntes. Då dessa analoger är kompetitiva måste läkemedlet uppnå terapeutisk dos för att kunna ha effekt. *Nukleosidanalogerna påverkar även friska cellers nukleinsyrabildning, men då dessa polymeraser har proofreading (vilket viruspolymerasen saknar) uppstår ytterst få biverkningar.*

- Icke-nukleosidanaloger är virala enzymhämmare (hämmar själva polymeraset).



4. **Enzymet proteas** - **Proteashämmare** hindrar produktionen av byggstenar samt trimningen av viruspartiklar.
5. **Enzymet integras** - **Integrashämmare** används vid behandling av HIV. Integras krävs för integrering av vDNA i cellulärt DNA.

Vissa antivirala medel kan även förhindra spridning:

6. **Avknoppningen** - **Enzymslämmare**, **neuraminidashämmare**, inhiberar virus förmåga att lämna sin värdcell samt förhindrar viruspartiklar att passera genom mucus-rika miljöer i luftvägarna. (Genom att blockera detta virala proteins sialinsyra-klyvande aktiva centra)

Virus kan även stoppas utan kontakt med en värdcell:

7. **Virus** - Immunterapi med **monoklonala antikroppar** används för att angripa virus. Dessa antikroppar är neutraliserande.

NÄR SKA DE ANVÄNDAS?

Vid **akut sjukdom** ger läkemedlet bättre effekt, desto tidigare medicineringen påbörjas. I dagsläget används det främst vid **kronisk sjukdom**, såsom vid HIV, där det kan sänka den totala mängden virus i kroppen.

Antivirala medel, såsom Oseltamivir (**neuraminidashämmare**), kan även användas i profylaktiskt syfte av vårdpersonal inför en influensasäsong. Genom att profylaktiskt behandla med antivirala medel kan durationen av en virusinfektion förkortas.

VIRAL INFEKTION OCH IMMUNITET

Trots att det idag finns tillgång till antivirala medel kvarstår vikten av ett fungerande immunsystem, för möjligheten att återhämta sig från en virusinfektion. För de individer som är immunosupprimerade innebär det:

- Ökad mortalitet
- Så småningom minskad terapeutisk effekt av antivirala medel
- Ökad risk att utveckla resistenta virus

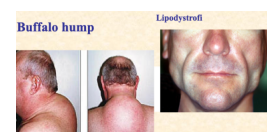
ANTIVIRALA MEDEL ATT HA KOLL PÅ

- **Oseltamivir** - Neuraminidashämmare, fungerar både på influensa A och B. Sätter sig i neuraminidasets aktiva site. Annat namn **Tamiflu**, har dykt upp på tenta.
- **Ribavirin** - Nukleosidanalogue som ses som ett universalläkemedel (=används när man inte vet vad man ska ta sig till).
- **Aciklovir** - Nukleosidanalogue, effektivt mot herpesvirus.

BIVERKNINGAR

Den stora risken med antivirala medel är **resistensutveckling**. Varje enskilt antiviralt medel kan ge upphov till ett specifikt resistensmönster, dvs. olika mutationspositioner i de virala generna. Analys av resistensmönster ska därför ske vid; (1) primär infektion, (2) misslyckade eller ändrad behandling samt (3) vid behandling av gravid patient.

Antivirala medel kan även påverka cellmetabolismen negativt → ökad lipidmängd i plasman samt omfördelning av kroppsfett. Detta kan i sin tur leda till **buffalo hump** eller **lipodystrofi**.



BIDRAGANDE FAKTORER FÖR RESISTENSUTVECKLING

1. **Förståelse** - Patienten måste vara informerad, motiverad och förstå vikten av att ta LM då de ska tas.
2. **Individuell variation** - Denna kommer man aldrig ifrån.
3. **Grad immunsupprimerad** - Patienter som är immunsupprimerade sen tidigare är i regel svårare att behandla.
4. **Behandlingstid** - Desto längre en behandling pågår, desto större är risken för resistensutveckling.

PATIENTFALL - VIRUS

Thomas Lundin, 29 år (BG-fall 1)

Symptom:

- Irriterande torrhosta, sjukdomskänsla, feber (40°C), huvudvärk, frysningar och muskelvärk.
- Symptomen kvarstår efter fyra dagar, trots febernedsättande läkemedel.
- Hustru och mamma insjuknar i liknande symptom dagarna efter Thomas.

Status/Undersökning:

- AT - Orienterad till rum, tid och person? Trött? Temp?
- MoS
- Öron - Kolla trumhinnor
- Lymfkörtlar
- Hjärt-lungstatus
- Bukpalpation
- Stelhet i nacke eller rygg - Kan vara ett tecken på meningit

Akuta (snabba) prover: CRP och LPK

Diagnos: Influenzainfektion

Karin Palmblad, 17 år (BG-fall 2)

Symptom:

- Halsont i två veckor samt feber (39°C).
- Gått på pencillinkur i 10 dagar utan resultat
- Dricker dåligt och kräks
- Går första året på gymnasiet

Status/Undersökning:

- AT - Trött och tagen, grötigt tal. Klar och vaken. Måttligt intorkad. Feber.
- MoS - Illaluktande i munnen. Bilateralt rodnade tonsiller med gulaktig smetig beläggning.
- Lymfkörtlar - Bilateralt i käkvinklar palperas lätt ömmande och förstörade körtlar, färmst på vänster sida. I övrigt inga förstörade lymfkörtlar.
- Hjärta - Puls 90/min, inga biljud.
- Lungor - Auskulteras u.a.
- BT - 110/70
- Bukpalpation - Lever ej förstörad, oöm. Mjälten anas under vänster arcus, mjuk.

Prover:

- Blodstatus
- CRP + leverprover (ASAT, ALAT, ALP)

- Kreatinin - Undersöker så ingen prerenal njursvikt, till följd av intorkning, uppkommit
- Svalgodling - Ingen växt av streptokocker
- Snabbtest EBV - Positivt (bygger på heterofila antikroppar, ej specifika).
- Serologi EBV - Uppvisar IgM-antikroppar mot EBV → aktuell infektion. Säkrare diagnos än enbart med snabbtestet.

Diagnos: Körtelfeber (mononukleos), orsakad av EBV-infektion

Gerda, 45 år (Seminariefall)

Symptom:

- Hemkommen efter skidåkning - Trött, ont i muskler, huvudvärk, snuva och sveda i svalg.
- Efter 2-3 dagar - Febern stiger, kräks, diarréer.

Status/Undersökning:

- AT - Trött och virrig, hes och öm i halsen. Feber
- MoS - Röd i halsen
- Lymfkörtlar - U.a.
- Andningsfrekvens - 24/min
- Hjärta - Puls 120/min, inga biljud
- Lungor - Auskulteras u.a.
- BT - 130/70
- Bukpalpation - Ingen hepatosplenomegali

Prover:

- Blodstatus
- CRP
- Kreatinin - Hos Gerda aningen högt → prerenal njursvikt till följd av intorkning

Svar från mikrobiologen:

- PCR-RT - Med hjälp av omvänt transkriptas kan det vRNA göras om till cDNA, som därefter kan testas med PCR om virusgenom förekommer.
- HI - Hemagglutinationsinhibition är ett test som utnyttjar virus ytstrukturers förmåga att binda till erythrocyter. Hemagglutinin påträffas på flera olika typer av virus, och har förmåga att binda in till sialinsyrareceptorer på erythrocyter → virustäckta erythrocyter. Dessa erythrocyter förs därefter till en provbrunn, i vilken patientens plasma sedan tillförs. Påträffas antikroppar i plasman → agglutination (rödaktig klump som faller till botten). Bildningen av agglutination beror dels på koncentrationen virustäckta erythrocyter, men även av koncentrationen antikroppar i patientplasman → späder plasman för att avgöra mängden antikroppar (utspädd plasma, som fortfarande bildar agglutination tyder på en stor mängd antikroppar).

• Svar från Mikrobiologen:				
	PCR-RT	HI	HI Titer	IgM-ELISA
• Influenza A:	Negativ	HAI H1N1:	160. POS	Neg
• Influenza B:	Pos.	HAI B/Vic.	<10 NEG	(+/-)
• RSV A:	Pos.	HAI	20	+
• RSV B:	Neg	HAI	<10 NEG	Neg

I resultatet ses att influensa A är negativt (PCR-RT) → ingen pågående infektion, men att Gerda antingen nyligen haft infektionen alternativt blivit vaccinerad då antikroppar påträffas i stor utsträckning (HI Titer). Gerda testar dock positivt för både influensa B samt RSV A → dubbelinfektion. HI Titer kan dock endast påvisa antikroppar mot RSV A, vilket tyder på att Gerda först drabbats av denna infektion (hunnit utveckla antikroppar) och nyligen drabbats av influensa B (kroppen har inte hunnit reagera på detta ännu).

Diagnos 1: Dubbelinfektion av både RSV A samt influensa B.

En vecka efter Gerdas första besök återvänder hon till VC, och mår ännu sämre.

Status/Undersökning:

- AT - Trött, kraxig, hes och öm i halsen. Feber (40,5°C) och intorkad.
- MoS - Röd i halsen
- Andningsfrekvens - 33/min → kraftig dyspné (normalt 15-20). Bakteriell pneumoni ligger ofta över 30.
- Hjärta - Puls 160/min
- Lungor - Dämpning basalt vänster. Pneumoni → lunga fylls med vätska till följd av inflammationen som uppstår.
- BT - 150/70. Vid bakteriell sjukdom kan BT tillåtas stiga, men vid sänkt blodtryck kan det tyda på en sepsis.
- Bukpalpation - Ingen hepatosplenomegali

Prover:

- Blodstatus
- CRP
- Kreatinin
- Laktat - Utesluta sepsis, då det tenderar att stiga vid bakteriemier
- Blododling
- Nasofarynxodling
- (Sputumodling) - Istället för nasofarynx

Svar från mikrobiologen:

- Blododling - Positiv, grampositiva diplokokker i streptokocker
- Nasofarynxodling - Tillväxt av *Streptococcus pneumoniae* → behandling med **Kåvepenin i.v.**

Diagnos 2: Sekundär bakteriell infektion med *Streptococcus pneumoniae*, som resulterade i pneumoni och kräver antibiotikabehandling. Innan behandlingen påbörjas utförs en **antibiotikaresistensbedömning**, där bakterierna visar känslighet mot penicillin.

VIRALA HEPATITER

Virala hepatiter är en virusinfektion som drabbar levern med de vanliga kliniska inflammationstecken; tumor, rubor, color, dolor samt functio laesa. Leverns funktion är att metabolisera giftiga och okända produkter, samt nybilda flera vitala proteiner såsom kolesterol, hormoner, vitaminer osv.

Vid en funktionsnedsättning kan man få:

- **Högre värden av giftiga ämnen** samt en lägre nyproduktion av ex. bilirubin. Detta gör att man drabbas av **gulsot** då man får en förlorad bilirubin-konjugering via gallsyror från hem-metabolismen.
- Låga **albumin och koagulationsfaktornivåer** (fibrinogen, protrombin, koagulationsfaktorer)
- Läckage av enzymer från brustna leverceller → ökad halt i blodet av ex **ALAT**
- Läckage av **ASAT** tyder på generell vävnadsskada
- Ödem i buken → ascites pga portal hypertension → återkommer GNM
- **Ärrbildning och fibros** i levern. Kan dock ta ett flertal år innan man upptäcker det. Kan till sist leda till *skrumplever/levercirros samt en onkologisk utveckling*. Levern har en ovanligt god



regenereringsförmåga men inflammation kommer tillsist att aktivera läkning iform av ärrbildning.
Fibros kan graderas genom en **elastografi (fibroscan)**

- Hepatocellulär cancer (HCC).

TECKEN PÅ LEVERCIRROS

- | | |
|--------------------------------------|---|
| - Palmarerytem (rodnad i handflator) | - Spider, venutvidgningar i huden (pga levercirros) |
| - Ikterus | - Ascites (pga Levercirros, återkommer GNM) |
| - Acne | - Hemorrojder (Falsk pga levercirros, återkommer GNM) |
| - Bröstutveckling hos män | |
| - Splenomegali | |

DIAGNOSTIK

När man ska försöka differentiera om en person löper ökad risk för hepatit B eller hepatit C kan man ställa frågor som:

- Känner patienten som någon gång haft en episod med ikterus?
- Vet patienten om någon i familjen har viral hepatit?
- Har patienten fått blodtransfusion någon gång i livet? → innan 80-talet kontrollerade man inte HSV
- Frågor om tatueringar, sexuella kontakter och intravenöst missbruk.

Minnesregel: Tänk nålar x3 → missbruk, tatueringar eller blodtransfusion.

ETIOLOGI

Karaktäristiskt för hepatit är att en del av leverns celler är inflammerade. Leverinflammation som varar kortare tid än 6 månader kallas akut hepatit, medan en leverinflammation som pågått mer än 6 månader kallas för kronisk hepatit. Hepatit B och C är de vanligaste som var 12e personen är kronisk bärare av. Majoriteten av smittan sker utomlands.

Hepatit B-D är smittsamma genom sexuell kontakt, däremot är det **väldigt låg sannolikhet** att smittas av det. Vid **stick från kanyl med infekterat blod** är sannolikheten högre, speciellt för hepatit B som är en mer robust och smittsam struktur. Viruset kan överleva i intorkat blod i flera dagar, och nästan 30% blir infekterade vid ett stick från en kanyl som har infekterat blod på sig.

HEPATITER FRÅN ICKE-HEPATOTROPA VIRUS

En differentialdiagnos till hepatitvirusen är hepatiter men som inte är orsakade av hepatotrofa virus. Dessa virus har alltså inte levern som målorgan, men ändå åstadkommer skada i levern sekundärt genom att orsaka inflammation. Exempel på sådana virus är:

- Herpesvirus → svullna och aktiva lymfkörtlar skadar tillsist levern.
- Adenovirus
- Enterovirus → coxsackie, Echo
- Arbovirus → gula febern, Denguefeber osv

Dessa virus orsakar alltså hepatit symtom med undantag för att viruset inte är specifikt för levern utan finns generellt i kroppen.

PATOGENES

Vid en initial infektion kommer det ge upphov till utsöndring av cytokiner och kemokiner som omgivande celler uppfattar. NK-celler uppfattar detta och utsöndrar IFN- γ . Detta gör att hepatocyterna uppreglerar sin motståndskraftighet för att virus skall kunna replikeras i cytoplasman. Detta kan antingen bromsa infektionen, eller så kommer följande mekanismer ske som leder till leverskada och de symtom som framkommer vid hepatit.

Kan kännas mastigt hela denna text, men tänker man "enbart" hur ett TH1-svar fungerar som vi skrivit om i K2, är det ganska rimligt. Mekanism typ 1 kommer även vara mer lättförståelig efter GNM :)

MEKANISM TYP 1

Viruset som sådant har **inte en direkt cytopatisk aktivitet**. Cytopatisk effekt innebär strukturella förändringar i värdcellen. Istället kommer **hepatocyterna att förlora sin funktion** genom att viruset ger en funktionsnedsättning:

1. Metabolismen av toxiska komponenter kommer att förhindras, vilket leder till att det ansamlas i kroppsvätskor vilket ger diffusa symtom av olika slag.
2. Påverkad proteinsyntes, vilket upptäcks genom reducerad mängd albumin samt koagulationsfaktorer. Kan användas i diagnostiskt syfte!
3. Påverkan av cellulära cellstrukturer och filament vilket kan ses på biopsier.
4. Bildas multinukleära giant cells genom att celler smälter samman.
5. Formatering av inklusionskroppar och virioner som kan frisättas och spridas vidare till andra hepatocyter.

MEKANISM TYP 2

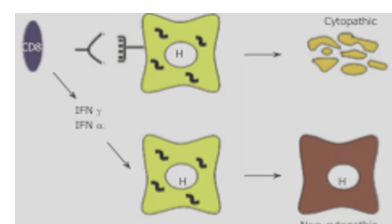
Den andra mekanismen för hepatit symtom är den immunmedierade effekten i form av icke specifikt immunsvär → medfödda immunförsvaret. Mekanismen kan vara betydande eller ha en svag effekt.

1. **NK-cellerna** → kan vara väldigt aggressiva om hepatitviruset nedreglerar MHC 1. Angreppet kan bli tufft mot leverns celler (cytotoxiskt). Frisätter även cytokiner och interferoner som gör att hepatocyterna försöker försvara sig mot hepatiten.
2. **Toxiska cytokiner** utsöndras när levern blir inflammeras, vilket påverkar virusets förmåga att föröka sig. (IFN- γ , TNF- α osv). IFN γ ser till att hepatocyterna kan försvara sig istället för att cytotoxiska celler lyserar dem. Därför används IFN γ även som medikament vid hepatiter.

MEKANISM TYP 3

Den tredje mekanismen som bidrar till de vanligaste symtomen vid en hepatit är den immunmedierade formen av det **adaptiva immunförsvaret**. Denna aktivering bidrar med de **allvarligaste skadorna på levern** och de huvudsakliga symtomen vid hepatit.

1. **Antikropp och komplement** ansamlas på infekterade celler som kan leda till cellskada.
2. **Antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet** → infekterade celler uttrycker antingen på sin yta, till vilka antikroppar binder lockar till sig NK-celler.
3. **Cytotoxiska CD8+** som har cytotoxiska funktioner. Leder till att hepatocyter lyserar → leder till cytopatisk förlopp med större risk för fibros/cirros. Om de istället är mildare och utsöndrar IFN γ och α så kan hepatocyter istället självlåka.



4. **Autoimmuna reaktion** → Intracellulära proteiner kommer ut ur cellen

ÖVERBLICK HEPATITER

HEPATIT	A	B	C	D	E
VIRUSFAMILJ	Picornavirus	Hepadna	Flavi	Viroid	Hepevirus
GENOM	+RNA, 7.5 kb	dsDNA, 3.2kb	+ssRNA, 10kb	+RNA 1.7kb	+RNA 7.5kb
INF. FÖRLOPP	Akut	Kronisk	Kronisk	"Kronisk"	Akut
SPRIDNING	Feko-oralt	Blod/Sexuellt	Blod/Sexuellt	Blod/Sexuellt	Feko-oralt
INKUBATION	15-50 dagar	2-6 månader	0.5-6 månader		15-60 dagar
PROFYLAX	Bra vaccin	Bra vaccin	Saknas	HBV vaccin	
TERAPI	Immunglobulin Läker ut av sig själv	Nukleosidanalog + IFN angriper DNA-polymeras	Rnase, proteashämmare, NS5A hämmare	HBV terapi	

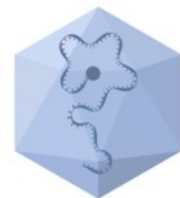
OBS! Varje hepatit tillhör en egen virusfamilj.

HEPATIT A

Hepatit A klassas som picornavirus och är ett icke höljeförsett RNA-virus. Hepatit A kan man få i sig genom kontaminerad föda och vatten, blod samt nära kontakt. Levercellskadorna vid HAV är ofta subkliniska hos barn.

Histologiskt kan man finna makrovaskulära fettsyraförändringar, steatos samt fokal nekros. Sjukdomsförloppet hos hepatit A är sällan fulminant. Fulminant är en medicinsk beteckning för ett sjukdomsförlopp som är väldigt snabbt och kan ev leda till död.

För hepatit A använder man PCR för att diagnostisera.



Hepatitis A virus

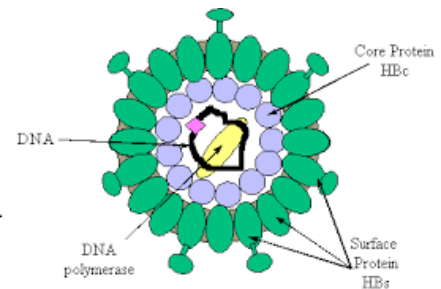
HEPATIT B

Hepatit B är ett dsDNA med en bit enkelsträngat DNA i relaxerad cirkulär form. Kapseln är av **ikosaederal formation**, och omges av **ett yttre hölje**. Viruset tillhör **familjen hepadnaviridae**.

Sjukdomen kan vara både kronisk eller akut, mycket beroende på om man blir smittad som nyfödd genom mor-barnsmitta eller senare. Om man smittas redan vid födseln är risken mycket hög att sjukdomen utvecklas till en kroniskt tillstånd. **2 miljarder** människor är seropositiva och ca 400 miljoner är kroniska HBV bärare. Södra afrika, Kina och norra nordamerika är framförallt hårt drabbade. De flesta smittas innan 2 års ålder

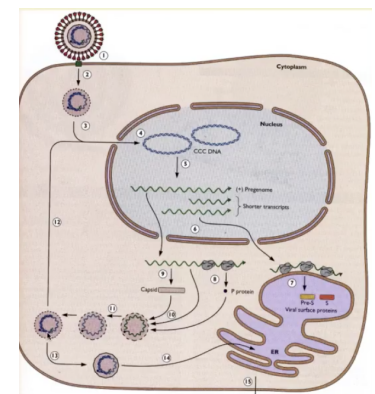
Viruset kommer efter inträde i cellen att kvickt transporteras till cellkärnan där replikation kan påbörjas. vPolymeras kommer till att börja med att reparera den enkelsträngade delen av DNA:t och bilda cccDNA. cccDNA kan lägga sig som en episom i kärnan, extrakromosomalt, vilket gör att det inte kan upptäckas av immunförsvaret. Utifrån cccDNA kommer RNA att bildas. RNA kommer att transporteras ut ur kärnan och bilda nya viruspartiklar med hjälp av omvänt transkriptas som sedan genomgår assembly och egress. Dessutom kommer HBV koda för en del funktionella och strukturella proteiner:

1. HBs-Ag är surfaceprotein som man nyttjar i vaccin.
2. HBc-Ag är coreprotein som bygger upp den ikosaedral kapsiden. Är med och reglerar transkriptionsfaktorer. Antikroppar får man mot detta även vid en kronisk infektion.
3. X-protein är viktiga för regulationen av RNA-polymeras, p53 (och därmed apoptosreglering) har därmed en stor roll i virusets kronicitet och vidare utveckling till cancer. Tros också stimulera transkriptionen av protoonkogener.
4. Omvänt transkriptas krävs för att göra om RNA till DNA
5. HBe-Ag är viktigt för att undertrycka Th1-svar vilket inhiberar immunförsvaret att inhibera virusets replikation. Inte förens man uttrycker antikroppar mot detta har man bekämpat infektionen.
6. Ofunktionella virusproteiner som upptar immunförsvarets fokus.
7. HB-genom-integrerande protein – kan göra infektionen latent/persisterande genom att integrera DNA:t i vårt eget DNA.



Behandlas med IFN-alfa samt nukleosidanaloger som angriper DNA-polymeraser. Kan vaccineras mot det. Kan ge profylaktiska IgG antikroppar om man blivit utsatt.

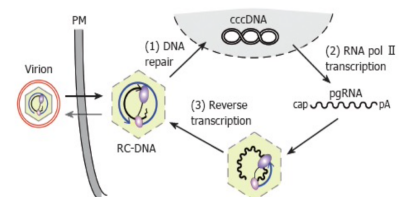
Leverskadan vid Hepatit B medieras främst genom mekanism 2 och 3 (medfödda samt adaptiva immunförsvaret)



REPLIKATION

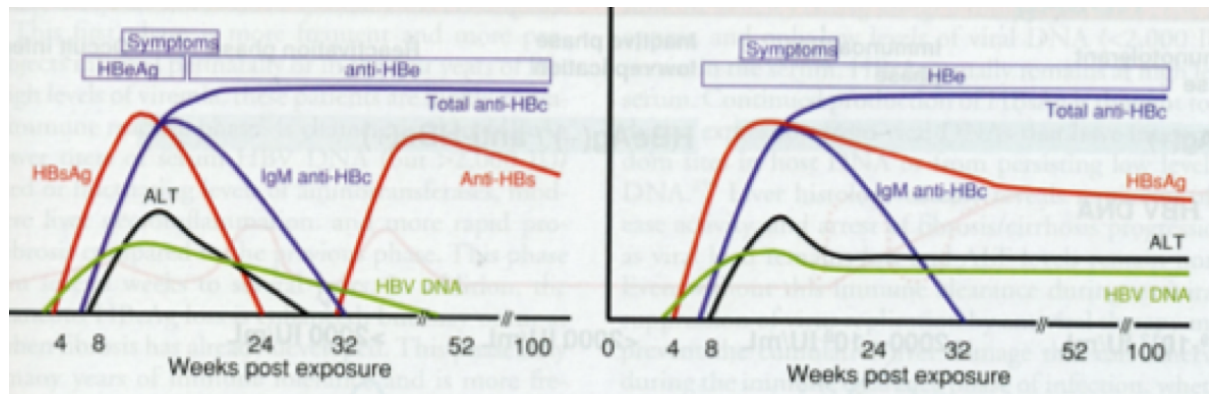
Viruset har en unik replikationscykel.

1. Viruset binder in till hepatocyter, först reversibelt, sedan irreversibelt till två olika receptorer (okända ännu)
2. Därefter sker endocytos eller fusion av viruset. Detta är ännu inte klarlagt.
3. Avklädning av viruset och den virala kapsiden innehållandes delvis dubbelsträngad DNA förs till kärnan med hjälp av mikrotubuli. I detta stadiet kallar man genomet för relaxerat cirkulärt, då det är cirkulärt men inte kovalent bundet pga den del som ej är dubbelsträngad
4. Den del av DNA som är enkelsträngad repareras med viralt polymeras
5. cccDNA formateras (cirkulärt) som kan läggas sig persisterande i cellkärnan (kan bli kroniskt)



- Transkription av cccDNA sker med hjälp av det cellulära transkriptions maskineriet för att producera virala RNAs för proteinproduktion och viral replikation
- Translation av pregenomiskt RNA (pgRNA)
- Reverserad transkription genom **omvänt transkriptas** av pgRNA för att bilda DNA i de nybildade kapsiden (assembly).
- Egress → antingen förs de nya virala partiklarna ut ur cellen eller så förs de återigen in i cellkärnan.

KRONISK ELLER AKUT?



Vid en akut infektion får vi en adekvat och skyddande immunitet och kan därmed tidigt mäta upp **anti-Hb-c**, samt senare i förloppet **anti-HB-s**. Anti-HB-s är alltså antikroppar mot det strukturella proteinet HB-s som finns på ytan av Hepatit B viruset. Vid en kronisk hepatit har man istället kvarstående HBV DNA i provet.

Om man istället är vaccinerad hade man **enbart mätt upp Anti-Hb-s** eftersom att vaccinet enbart är baserat på ytprotein. Vad mer hade skilt mellan det minnessvar som genereras vid exponering för hepatit B efter vaccinationen och minnessvaret som genereras efter en genomgången hepatit B-infektion? Vid en naturlig infektion med hepatit B aktiveras även cytotoxiska T-lymfocyter, vilket genererar ett immunologiskt minne som även inkluderar cytotoxiska celler. Cytotoxiska T-celler aktiveras inte av ett subenhetsvaccin som hepatit B-vaccin eftersom vaccinationen enbart innehåller ytantigen så att inga celler blir infekterade. Detta resulterar i att MHC 1 ej presenterar vilket leder till en **avsaknad av ett cytotoxiskt svar efter hepatit B-vaccination**. Hepatit B kan även diagnosticeras med hjälp av realtids-PCR, då ett positivt test indikerar förekomst av virus i blodet. Idag används ofta HBV-DNA-kvantifiering, där smittsamheten är stark relaterad till påvisad mängd HBV-DNA. Testet kan även användas för att monitorera antiviral behandling.

Infektionsform	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM
Hepatit B i inkubationsfas	+	-	-	-
Akut hepatit B	+	-	+	+
Kronisk hepatit B	+	-	+	-
Utläkt hepatit B	-	+	+	-
Vaccinerad mot hepatit B	-	+	-	-

OBS! Tidigt i en akut infektion eller om infektionen är kronisk kan realtids-PCR användas som diagnostik. Om den akuta infektionen dock är utläkt kan detta enbart påvisas med hjälp av serologi.

LEVERSKADA VID HEPATIT B

Viruset har en låg cytopatogenicitet, dvs låg andel av leverskadan beror på mekanism 1. Det som orsakar skadorna är förekomsten av CD8+ T-lymfocyter, IFN-gamma (Th1-svar) och TNF-alfa (mekanism 2 och 3). HBV kan ha ett fulminant (snabbt och våldsamt) förlopp → leversvikt. Drabbas man av en kronisk hepatit är även risken för levercancer förhöjd.

En kronisk infektion kan dessutom delas in i persisterande eller latent. **En persisterande** HBV är när en episod lägger sig i kärnan där den fortsatt kan producera virusproteiner. Däremot, genom homolog rekombination, kan viruset DNA integreras i människans DNA och därmed lägga sig **latent**. Detta beror på att de mänskliga cellerna har större kontroll över det egna genomet och kan tysta generna → OBS! Dock större risk för cancer i sådana celler. Oftast är den en blandning mellan dessa två i olika celler i samma person.

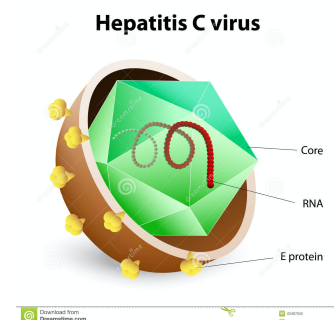
BEHANDLING OCH PROFYLAX

Såväl **vaccin** (mot HBsAG) som **postexpositionsprofylax med Hepatit B-specifikt IgG** finns tillgängliga mot HBV. Dessa antikroppar neutraliserar HBV (blockerar dess infektförmåga) genom att binda till HBs. Behandling av kroniska bärare med **interferon α** eller med **antivirala medel** leder sällan till utläkning av infektionen, men kan minska smittsamheten och risken för senkomplikationer.

HEPATIT C

Hepatit C är den senaste av dem upptäckta virusen. Viruset är känt för att ha en **lång inkubationstid**, från en halv månad upp till 6 månader. Viruset sprids främst via **blod**, men även från andra kroppsvätskor. HCV kan även överföras från mor till barn, där överföringen beror av nivån antiHCV (IgM) och moderns vRNA nivå.

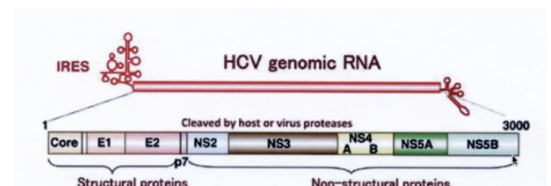
Kronicitetsutvecklingen är **inte lika åldersberoende** som för HBV. Däremot är risken för kronicitet mycket högre. Bara snäppet under 50% blir kroniska smittbärare (av 400 miljoner infekterade).



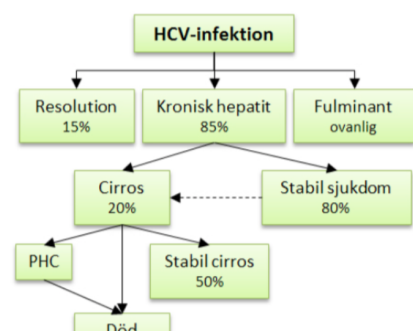
Viruset är ett **höljebärande, +ssRNA virus med ikosaedral kapsid**. Viruset som tillhör **Flavivirus**, genus Hepacivirus. Det finns 6 genotyper.

Viruset kodar för 11 virala proteiner

- **C**=Kapsid - strukturellt protein, som tillsammans med NS2-NS5B har transkriptionsreglerande förmåga → kan påverka transkriptionsfaktorer som p53, Rb och Myc.
- **E1** = Envelope protein. Binder till LDL och vidare till LDL-receptorn på hepatocyter, vilket underlättar dess intrång.
- **E2** = Envelope protein. Binder till CD8
- **NS2-NS5B** hör till de icke-strukturella virala enzymproteinerna → Några av dessa förefaller viktiga för virusets replikation. RNA-polymeras, proteaser osv.



HCV har en stor förmåga att **variera** sina **yttre höljeproteiner E1/E2** och kan därmed **undkomma neutraliserande antikroppar och cytotoxiska T Celler** → svårt att framställa ett vaccin. Dessutom har viruset en **transkriptionsreglering** förmåga.



- ★ Den viktigaste följsjukdomen av HCV är levercancer (HCC).

Hepatit C kan också utvecklas till en kronisk infektion, och för att undersöka om man har en akut eller kronisk infektion gör man **blodanalyser**. Då tittar man efter cirkulerande **Hepatit C RNA** eller HCV antigen som talar för en pågående virusreplikation, dvs smittsamhet. För att säkerställa att HCV är kronisk krävs alltså positivt utslag på testerna samt att sjukdomsförloppet skall ha pågått i mer än 6 månader.

LEVERSKADA VID HCV

Direkt cytopatogen för hepatocyter (mekanism 1). Många drabbas av **ikterus**. Vid histologi kan man finna mild inflammation, cellupprundning samt fläckvisa nekrotiska områden.

RISKFAKTORER FÖR SVÅRARE SJUKDOM

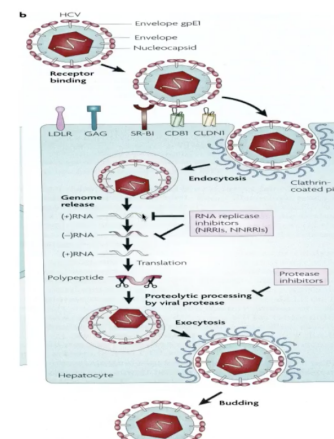
- Ålder
- Alkoholmissbruk
- Manligt kön
- Järnöverskott

REPLIKATION

HCV infekterar främst hepatocyter via receptor-medierad endocytos. Ett antal olika möjliga cellreceptorer har beskrivits och replikationscykeln försiggår uteslutande i cytoplasman och dess organeller (ER och Golgi, används som **virusfabriker**). I de sistnämnda förmodas virionutmognaden (glykosylering och assembly) ske medan frisättningen förmodas ske via virion-vesikel och cellmembranfusion.

I kombination med t ex alkoholöverkonsumtion blir resultatet att hepatocyterna angrips av immunsystemet, något som sannolikt starkt bidrar till utvecklandet av leverskada och HCC. I övrigt är mekanism 1 (cytopatogen) den viktigaste skadan som viruset orsakar.

Viktig virulensfaktor → Hepatit C hämmar cellsignaler för apoptos samt IFN-alfa vilket leder till celldöd.

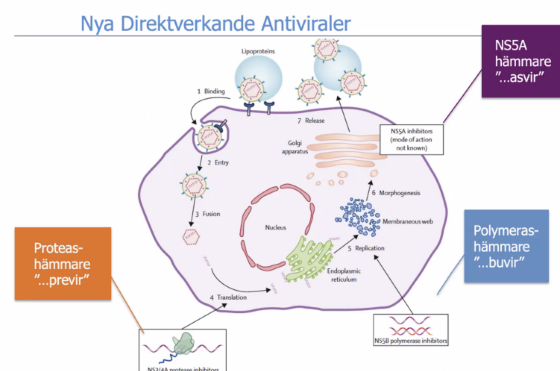


DIAGNOSTIK

Genom serologi går det att påvisa antikroppar mot HCV i blodet, och smittsamheten bedöms efter fynd eller icke-fynd av HCV-RNA (via realtids-PCR) i blodprov.

ANTIVIRALA ANGREPPSPUNKTER

Nyligen introducerades nya kombinationsterapier med antivirala medel mot HCV:s enzymer (NS5B och NS5A). Läkemedlet angriper det **enzym som används för att replikera RNA samt det enzym som trimmar**. Förhindrar dessutom att latens kan utvecklas. Dessa resulterar i betydligt effektivare behandling jämfört med tidigare, även av de mer svårbehandlade HCV-genotyperna

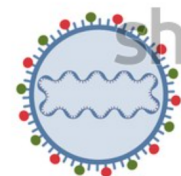


(främst genotyp 1). De är mycket dyra än så länge och erbjuds bara till patienter med fibros minst stadium 2 och hos vilka man kan förvänta sig god följsamhet till behandling. Patienten kan oftast friskförklaras efter 12 veckor ungefär.

- NS5A inhibitorer - hämmar replikation
- Polymeras inhibitorer (NS5B) - nukleotidanalogue
- Proteasinh inhibitorer - förhindrar trimning av virus i translationen

HEPATIT D

Hepatit D är **inte ett komplett virus** utan är en viroid som endast kan överleva i en cell som redan är infekterad av ett annat hepatitvirus. Viroiden är +RNA samt är väldigt kort på 1.7kb. Framförallt hepatit B understödjer hepatit D, varvid man profylaktiskt kan undvika HDV genom att vaccinera sig mot HBV. HDV använder sig av HBVs replikationscykel. Viruset överförs genom blod eller vid sexuell kontakt.

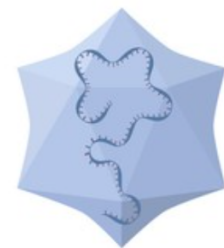


Hepatitis D virus

Hepatit D kan förvärra en hepatit B infektion → dubbelinfektion. Om man först har en HBV, och därpå direkt får en HDV på det (superinfektion). Detta innebär att de inte kommer samtidigt, men summan av dem blir att levern tar stor skada.

HEPATIT E

Hepatit E överförs feko-oralt och dess familj, Hepevirus, är lik den virusfamiljen som orsakar vinterkräksjukan (Calici). Även detta virus är +RNA och har en längre längd på 7.5 kb precis som hepatit A. Infektionen kan drabba en genom kontaminerad föda, vatten, blod samt nära kontakter. **Sjukdomen är självbegränsande och akut.**



Hepatitis E virus

Den akuta sjukdomen leder till massiv levernekros och död i ca 7% av observerade fall med underliggande sjukdom. Immunmedierad skada ser ut att dominera (CD8+ mekanism 3). Symtom som mild feber, reducerad aptit och illamående kan pågå under några dagar. Även gula ögon, mörkt urin förekommer.

Om man som kvinna får en hepatit E infektion samtidigt som hon är gravid är det allvarlig fara för både barnet och mamman. Infektionen blir mycket svår.

Antalet fall i Sverige per år är väldigt få, 25-30 st. Dock mer relevant pga **jägare** kan drabbas av detta genom att fått blod från djur på sig.

Finns idag inga antivirala läkemedel mot detta.

BEHANDLING/PROFYLAX

Framförallt är hepatit A och E självläkande utan större besvär. B och C är värre och kan ge upphov till kronisk, långvarig infektion. Om HCV och HBV ej behandlas kan det leda till cirros och levercancer. Problemet ligger i att det är svårt att veta när man bli infekterad, samt att det kan utvecklas under 10 tals år. Idag finns effektiva vacciner mot HAV och HBV.

UPPFÖLJNING

Om patienten drabbats av leverfibros som konsekvens av hepatiten kan detta bedömas genom en non-invasiv metod kallat **lever-elastografi (fibroscan)**. Den mäter elasticiteten/stelheten i levervävnaden genom att registrera hur snabbt vibrations vågorna passerar genom levern. Ju mer fibros, desto snabbare passerar vågorna genom parenkymet. Resultatet återges i kPa (ju högre siffra desto mer fibros). Tabell finns för omvandling till fibrostadium enligt Batts och Ludwig i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros.

En mer invasiv metod är så klart att ta en leverbiopsi. Jämfört med en frisk person skulle en patient med uttalad hepatit C ha ett prov med störd grundstruktur, där den normala strukturen med hexagoner av portazoner (gallväggar, leverartär och portaven) med en centralven i mitten istället har ersatts av en regenerationsnodul omgivna av bindvävsstråk.

För att bedöma leverfunktionen skall man beställa ett par blodprover vilka är följande:

- PK-INR --> förhöjt om levern ej kan bilda koagulationsfaktorer
- Albumin
- Bilirubin.

OBS!! ASAT, ALAT och ALP är direkt felaktiga svar då de snarare normaliseras när leverfunktionen försämras. Detta beror på att dessa förhåller sig direkt till cellernas mående, då dessa enbart förhöjs vid lysering av cellerna och inte reflekterar funktionen av levern som helhet.

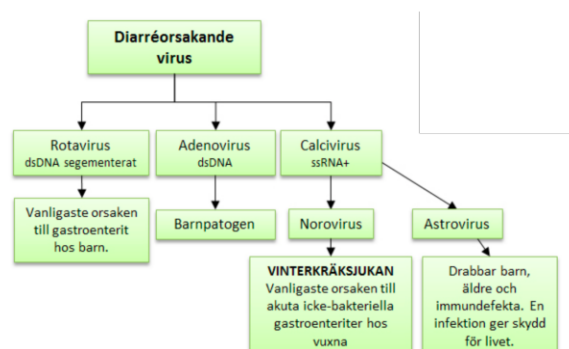
KOMPLIKATIONER

Stegrat okonjugerat bilirubin i kombination med låga trombocyter talar för begynnande kronisk leversvikt. De leverrelaterade komplikationer som kan uppstå är ascites, blödande esofagusvaricer och leverencefalopati.

AKUTA VIRALA GASTROENTERITER

Akuta diarrésjukdomar orsakar 20% av alla dödsfall bland barn under fem år i utvecklingsländer. Detta kan bero på flera olika patogener, men i huvudsak virus. Dessa infektioner är dock relativt lätta att behandla med elektrolyter och vatten, vilket i första hand görs genom oral beredning. Om det dock inte räcker sätts även dropp. I vissa länder är dock både vatten och elektrolyter en bristvara → svårbehandlat.

För att undersöka om en person är uttorkad nypor man tag i huden och sedan släpper. Blir vecket kvar ett tag innebär det att personen är uttorkad, och desto längre det finns kvar desto mer uttorkad är personen. Även blicken kan tendera att flacka vid uttorkning. Barn brukar även svullna om magen.



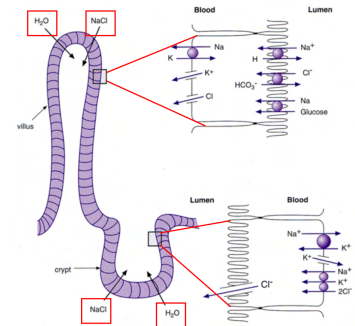
VATTEN- OCH SALTTRANSPORT

Var dagligt intag av vatten ligger omkring 2 liter (mat och dryck), men det är 8-10 liter vatten som dagligen passerar duodenum. Detta beror på att tarmen fungerar som en tvättmaskin, där vatten aktivt utsöndras

(tillsammans med enzymer) från kryptorna för att blandas med maten. Därefter sker en reabsorption där det mesta absorberas i tunntarmen, och ca 1-1,5 liter i colon. Vid ökade mängder vatten i tarmen kan colon öka dess absorption till 4 liter, men skulle detta överskridas → diarré.

ABSORPTION OCH SEKRETION

Väl i duodenum börjar vatten och elektrolyter att absorberas genom enterocyterna i villi. Na^+ absorberas via symporters tillsammans med glukos, eller via antiporters i utbyte mot H^+ → vatten absorberas passivt och följer den osmotiska gradienten, vilken förskjuts när Na^+ absorberas i stor utsträckning. Av just dessa anledningar består behandlingen mot uttorkning av vatten, salt och socker.



Samtidigt som absorptionen sker i villi, sker även en utsöndring av både NaCl och vatten från kryptorna. Detta styrs av en kloridjonkanal, där Cl^- pumpas ut i tarmlumen och bildar NaCl med Na^+ → vatten utsöndras. Skulle denna kloridjonkanal vara muterad har man cystisk fibros, vilket är en genetisk sjukdom. Kommer inget Cl^- ut, då bildas inget NaCl → ingen vattenutsöndring. Tarmen blir då torr och orsakar lättare förstoppning.

OBS! Cystisk fibros kan även drabba luftvägarna, där det lättare uppkommer en bakteriell infektion. Detta beror på att även luftvägarna blir torra → cilierna får svårare att röra på sig.

TARMENS UPPBYGGNAD

ENTERISKA NERVSISTEMET (ENS)

Det finns fullt med nerver kring tunntarmen och kolon, vilka tillsammans benämns som det enteriska nervsystemet. ENS fungerar frigående från CNS och kontrollerar mekanismer som:

- **Vatten- och salttransport**
- **Motilitet**
- **Exokrin och endokrin sekretion** - Innefattar både matspjälkningsenzymer samt hungerhormoner
- **Mikrocirkulation** - När vi ser mat kommer tarmen att börja röra sig, samtidigt som blodflödet till tarmen ökar.

ENS påträffas i två stycken plexan i tarmväggen. **Meissners plexa** ligger i submucosan och styr upptag av näringsämnen och sekretion av hormoner. **Auerbachs plexa** hittas i muscularis externa och styr tarmens rörelser, vilka ökar när man både har mat i magen samt när man är hungrig. Vissa läkemedel kan hindra diarré genom att kortsluta dessa nerver → tarmen går i viloläge.

DIARRÉ

Diarré uppstår till följd av en obalans mellan vatten och elektrolyter i tunntarmen, och uppkommer då för mycket vatten och salt aktivt transporteras ut i tarmen. Det finns två olika typer av diarré, osmotisk och sekretorisk.

OSMOTISK DIARRÉ

Den "klassiska" typen av diarré. I dessa fall hålls vatten kvar i tarmen av osmotiskt aktiva agens, vilket exempelvis är fallet för bakterier. Patogena bakterier som tagit sig till tarmen, såsom salmonella, förstör de celler av tarmepitelet som i normala fall tar upp vatten och salt från lumen. Utöver detta förstör bakterierna även de enzymer som i normalfallet bryter ned proteiner och fetter → mat blir liggandes i tarmen. Kroppen

känner av detta som att koncentrationen av elektrolyter är högre i lumen än inuti kroppen, varpå vatten passivt flödar ut.

SEKRETORISK DIARRÉ

Dessa kan uppstå utan infektioner, och orsakas istället av kloridsekretion i kryptorna vilken gör att mer vatten åker ut i tarmen → diarré. Detta stimuleras av ENS → skickar ut VIP som binder till rec i kryptorna som aktiverar adenylcyklas → ökar cAMP → kloridkanalen CFTR öppnas → vatten åker med Cl ut i tarmen. Detta kräver att bakterierna går in i cellen, eller har toxin som gör de. **OBS!** Detta som sker vid kolerainfektion

VIRUS SOM ORSAKAR GASTROENTERITER

ROTAVIRUS

Detta virus är den vanligaste orsaken till akut diarré, OAVSETT i vilket land eller område du bor då dessa virus inte går att hindra med bättre hygien. Rotavirus drabbar främst barn under fem år, och mest frekvent drabbade är barn i afrika och södra asien. Viruset är sällan dödligt med behandling (vatten och elektrolyter), men vid avsaknad av detta riskerar barnen att dö till följd av uttorkning. 40% av alla gastroenteriter hos små barn beror på rotavirus. 95% av alla barn i världen har infekterats med rotavirus innan de är 3-5 år gamla → rotavirus drabbar ALLA!

Rotavirus infekterar endast de fullt mogna enterocyterna, och enbart i tunntarmen på grund av särskilda receptorer dessa celler uttrycker. Viruset orsakar cellsvullnad, vilket gör att cellerna dör mycket snabbare och behöver ersättas med nya enterocyter.

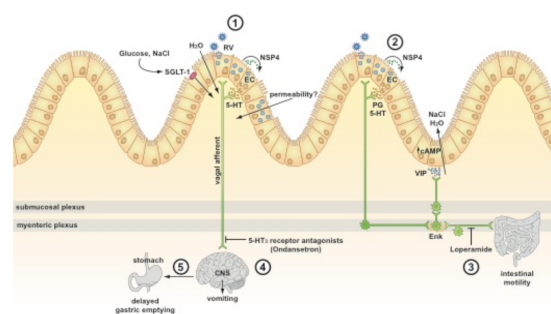
OBS! Idag finns det vaccin mot rotavirus.

HUR ORSAKAR ROTAVIRUS DIARRÉ OCH KRÄKNINGAR?

I tarmepitelet hittas enterokromaffina celler, vilka har i uppgift att utsöndra serotonin (5-HT). De är dock väldigt få i antalet samt utspridda (bilden till höger visar ett snitt där enterokromaffina celler är infärgade). Dessa celler kallas även för sensorceller, och utgör en viktig funktion för signaleringen mellan tarm och hjärna via nerver. Serotonin är en endogen neurotransmittor som är inblandad i flera olika processer i tarmen, såsom GI-motilitet och slemproduktion, men framförallt har det kopplingar till **kräkningar, kemoterapiinducerat illamående och diarré**.



När rotavirus infekterar mogna enterocyter kommer ett virustoxin (NSP4) att frigöras, vilket interagerar med enterokromaffina celler som svarar med att frigöra 5-HT till afferenta nerver i det enteriska nervsystemet. Även olika typer av kemoterapi, vid behandling av cancersjuka patienter, kommer kunna trigga de enterokromaffina cellerna att utsöndra 5-HT → kräkningar, illamående och diarré är vanliga biverkningar av kemoterapi.



- **Kräkreflexen** - Signalerna från ENS övergår till vagusnerven, vilken löper hela vägen upp till CNS. I kräkcentrum i hjärnan översätts signalerna till initiering av en kräkreflex, vilken uppstår genom att

efferenta signaler skickas till magområdet där det finns fullt med muskler och nerver som mottar signalerna.

- **(Sekretorisk) Diarré** - Signalerna från ENS går till tarmens två plexan, där de direkt kopplas om till efferenta signaler. Via Auerbachs plexa ökar **tarmens motilitet** och via Meissners plexa ökar utsöndringen av VIP, vilket binder basalt till kryptceller och på så vis trigger ökad cAMP intracellulärt → ökad frisättning av Cl⁻ via CFTR (själva kanalen) ut i tarmlumen. Stora mängder **vatten sekreteras** nu ut till lumen, vilket orsakar diarré. **OBS!** Detta system är dagligen aktivt och välkontrollerat för att utsöndra 8-10 L. Det virus, toxin eller cytostatika gör är att de vrider man upp volymknappen (mer än vad kroppen kan ta upp) → diarré.

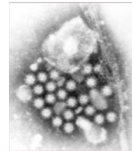
Både kräkningar och diarréer går att hämma, eller åtminstone lindra, med hjälp av 5-HT antagonister.

Loperamide är ett annat läkemedel, en opioidreceptorantagonist som minskar peristaltik och sekretion → bra vid diarré.

Diagnosen Rotavirus ställs med hjälp av PCR genom att påvisa antigen i avföringen.

NOROVIRUS

Dessa virus är ssRNA och tillhör familjen calicivirus. De är den vanligaste orsaken till akuta icke-bakteriella gastroenteriter hos vuxna, och kallas i vardagligt tal för vinterkräksjukan. Det är ett högst variabelt virus, som i och med detta inte går att bli immun mot. Det är även på samma gång oerhört infektiöst, då det endast krävs 10 (!?) viruspartiklar för att smitta en person.

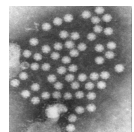


En intressant upptäckt är dock att vissa personer tenderar att vara mer resistenta mot infektionen än andra. Detta beror på en mutation i genen FUT2 (nedärvs autosomt dominant) som kodar för enzymet som adderar fukos och då bildar H-antigen i tarmen (finns även i saliv för att kunna smitta vidare). H-antigen är den funktionella receptorn för vinterkräksjuka, men utan fungerande enzym bildas inga H-antigen i tarmen → inga receptorer norovirus kan binda in till.

En infektion av norovirus kännetecknas av kort inkubationstid, och att symtomen sedan varar i 24-96 timmar. Det diagnostiseras vanligen genom PCR. Både för att påvisa samt typa Norovirus-RNA i faeces eller kräkningar.

ASTROVIRUS

Bland de minsta virusen med ett genom bestående av ssRNA. De påträffas i hela världen året om, men är vanligast under vintermånaderna. 70% av alla barn har antikroppar vid skolstart, och troligen innebär en infektion ett skydd för resten av livet. Dessa virus ger i vanliga fall endast milda diarréer.



ADENOVIRUS

Står under Humanpatogena Virusfamiljer. Denna familj kan också ge upphov till en gastroenterit och ger ofta samtida luftvägsbesvär.

PATOFYSIOLOGI GASTROENTERITER PARASITER

HUMANPATOGENA PARASITER

Vi kommer att fokusera på humanpatogena parasiter som i detta sammanhang avser **eukaryota mikroorganismer**, som är **protozoer**. Några egenskaper som är viktiga att hålla koll på när det kommer till protozoer är att det är ett samlingsnamn för **encelliga mikroorganismer**, vanligtvis heterotrofa (konsumerar organiska ämnen). De har en **cellkärna** men saknar **cellvägg**. Att de saknar cellvägg är viktigt att komma ihåg då det berättar för oss att de är känsliga mot uttorkning och är fysiskt bräckliga. De har ofta en komplicerad livscykel där de kan leva frilevande eller parasitiskt. Dock kräver parasiterna en värdorganism för sin förökning, till skillnad från bakteriella parasiter som ibland kan försöka sig utanför en värdorganism.

Värdorganismen fungerar som en reservoar för parasiten (på samma vis som det kan göra för en bakterie), vilket gör att parasiter klassificeras som en **zoonos**.

OBS! Det är viktigt att särskilja mat/vatten-associerad infektion via mikroorganismer, och matförgiftning via kemikalier, toxiner eller bakteriella toxiner. När det kommer till parasiter gäller det förstnämnda.

GASTROINTESTINALA PARASITER

De tre grupperna av gastrointestinala parasiter som togs upp på föreläsningen. Dessa har aldrig dykt upp på tentor but here you go;

1. **Giardia lamblia** - Synonymt med G. Intestinalis och G. duodenalis orsakar giardiasis (namnet på infektionen)
2. **Entamoeba histolytica** - orsakar amöbadysenteri
3. **Cryptosporidium hominis/parvum** - orsakar cryptosporidieinfektion.

Alla dessa tre har diverse saker gemensamt. Dock trycker föreläsarna på att det är just för dessa tre parasiter och inte alla gastrointestinala parasiter.

Livscykeln är lite spännande då den kan delas upp i flera olika stadier av celltyper:

- **Trofozoiter** - vegetativa celler som försöker sig i värden, men är ofta väldigt känsliga mot uttorkning och värme. Dessa rackare kan ta sig ut i avloppsvattnet där de kan leva och frodas några dagar.
- **Cystor/oocyter** - ett vilostadium som är mer resistent mot uttorkning och värme. Däremot kan man inte luras av att de ligger och vilar, utan de är i denna form parasiterna är smittsamma.

Infektionen sprids alltså via cystor/oocyter till människan vanligen via faeces-kontaminerade livsmedel, där både vatten och fast föda inkluderas, samt även genom direktkontakt och sexuellt. Få celler krävs, ofta mellan 2-100, är tillräckligt för att bli infekterad.

Ofta har parasiterna en form av **specificitet** av värd som de infekterar ex kossor eller människor. Detta hänger samman med att ett steg i livscykeln är beroende av en viss celltyp eller receptor som dessa värdar är utrustade med. Dock är det svårt att identifiera specifika toxiner eller virulens strategier som faktiskt ger upphov till den symtombild vi ser.

GIARDIA LAMBLIA

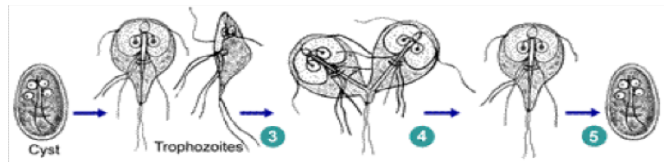
UPPBYGGNAD



Giardiasis lamblia som orsakar **giardiasis** är en sjukdom som drabbar de övre delarna i duodenum där vi ej har så rik normalflora. Mekanismen bakom infektionen är dock inte känd men det sker en adhesion till tarmslemhinnan. Det finns flera olika genotyper, varav enbart typ A och B infekterar människan. Parasiten är dock **inte vävnadsinvasiv**.

SPRIDNING

Vi får i oss cystor via kontaminerad föda eller vatten, varvid parasiten tar sig ned till duodenum. Bilden visar Giardia lamblia i sin vegetativa form (**trofozoit**), vilka cystorna kan omvandlas till. Trofozoiten har små utskott, vilka man kan tro är flageller men så **inte** är fallet. Dessa är dock viktiga för protozoen (encellig organism) att ta sig framåt i flöden. Från avföringen utsöndras cystor, vilka kan smitta direkt från person till person.



SYMPTOM

De vanligaste symptomet är diarré ofta i samband med magkramper, trötthet och viktnedgång. Patienter med kraftiga diarréer får ofta en mindre urinproduktion, vilket är en bra indikation för att söka vård. När en patient inkommer med dessa besvär skall man kolla dehydrering, blodstatus, leverstatus (om de varit utomlands), vitalparametrar. Om patienten även haft feber skulle man genomföra en blododling. I ett fall hade patienten varit på Madagaskar och Mauritius.

LABB

Protozoer ger inget utslag på CRP, vilket kan vara en bra vägledning för att särskilja från bakterier och virus.

KLINIK

Den långsamma livscykeln speglar den långa inkubationstiden på 7-10 dygn. En obehandlad infektion kan pågå länge, månader till år, varav att det är viktigt att ta en god reseanamnes. Många smittade kan ha en asymtomatisk infektion, dock fortfarande smittsamma. Enligt smittskyddslagen är den klassad som allmänfarlig och skall alltid anmälas → **smittspårningspliktig**.

DIAGNOSTIK

Förstahandsvalet vid diagnostik idag är **molekylär diagnostik (PCR)** → A och O, där man screenar för de vanligaste parasiterna, bakterierna och virus. Har man absolut ingen aning om vad det kan vara skall man absolut göra en odling. Eftersom smittsamheten hos cystorna är hög krävs det speciell teknik för att kunna påvisa endast ett fåtal celler. Dessutom är det extra svårt då protozoer kräver en värdorganism. Vanligtvis görs detta genom fecesprov. Därefter genomförs mikroskopisk diagnostik → både direktmikroskopi och immunmorfologi.

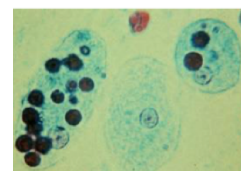
BEHANDLING

Behandlas med antimikrobiotika → antibiotikabehandling **Metronidazol** i 6 dygn. Vid kraftig diarré ger man 3 liter vätska under första dygnet. Patienter drabbade av detta sjukskrivs en period.

ENTAMOEBAS HISTOLYTICA

SPRIDNING/LIVSCYKL

I tarmen förekommer parasiten i en vegetativ form, trofozoit (bild 1), och lämnar kroppen som en cysta (bild 2) som är mer tålig och smittsam, där enbart ett fåtal är tillräckligt för infektion. Även denna får vi i oss via kontaminerat vatten eller föda. Inkubationstiden är ännu längre än föregående, 2-4 veckor. Asymtomatiskt bärarskap



kan förekomma under mycket lång tid och smittsamheten kan obehandlad vara i flera år.

SYMPTOM

Man (född 1966) inkommer med magkramper, diarré och trötthet och har varit i Borneo varvid han insjuknar på vägen hem efter en månads bortavistelse. Besvären är intensiva under en vecka och därefter kvarstår illamående och aptitlöshet. Ingen viktnedgång och afebril och söker vård efter 3 veckors symtom. Entamoeba histolytica orsakar **amöbadysenteri → smärtsamma tarm sammandragningar, blodiga diarréer samt påverkat allmäntillstånd**. Däremot så orsakar parasiten oftast enbart lindrig diarré.



DIAGNOSTIK

För att diagnostisera gör man en **direktmikroskopi** för att påvisa Entamoeba histolytica. Även vid **PCR-diagnostik** påvisar man detta. Finns risk för överdiagnostisering vid mikroskopering då den ej morfologiskt kan särskiljas från en apatogena A. Dispar. Levern kan påverkas, varav man gör en blodprovstagning för påvisande av antikroppar. Finns även specifika antigen test för faeces.

KLINIK

Enligt smittskyddslagen är parasiten **anmälningspliktig**.

BEHANDLING

Behandlas med antimikrobiotika. Bör göras kontrollprov.

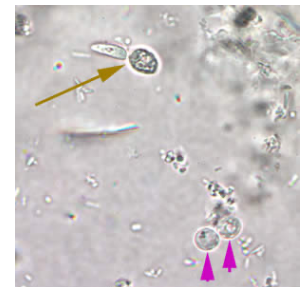
CRYPTOSPORIDIUM SPP

BAKGRUND

Det finns flertal patogena arter beskrivna: *C. Parvum* och *C. Hominis* finns hos människan, varav den sistnämnda är uteslutande human vilket man hör på namnet. Livscykeln är mycket komplicerad.

SPRIDNING

Det krävs en mycket liten infektionsdos av oocyter med en inkubationstid på ca 7 dygn. Oocyten har en tjock vägg som vi får i oss via kontaminerat vatten eller föda. I tunntarmen genomgår den sin asexuella livscykel innan den utsöndras som tjockväggig oocyst varvid de kan kontaminera badvatten exempelvis.



SYMPTOM

Framförallt ger det upphov till vattnig diarré, ibland förenat med buksmärta, illamående, huvudvärk och feber. Patienten som kommer in med detta har ej varit utomlands och har infektionsprover utan anmärkning.

DIAGNOSTIK

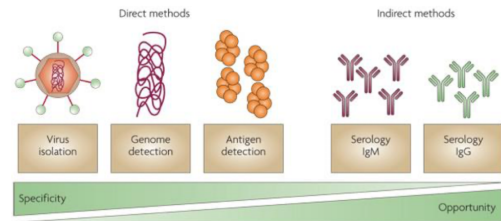
Diagnos ställs genom oocyst påvisning i faeces med konfirmerande PCR-analys.

BEHANDLING

Om symtomatisk ger man dropp och följer dryck och urinmätning. Är man immunsupprimerade löper man högre risk, annars är man oftast sjuk i en vecka och blir sedan bra. Idag finns det ingen bra riktad behandling.

INFEKTIONSDIAGNOSTIK

Infektionsdiagnostik kan delas upp i två undergrupper, **indirekt** respektive **direkt metodik**. Direkt metodik har högre specificitet, då antikroppar kan vara ospecifika och korsreagera. Att antikroppar korsreagerar är dock gynnsamt för oss människor, men det försvårar diagnostiken. Den direkta metodiken kan dock endast användas under ett visst tidsfönster på patogenen påträffas i kroppen, medan antikroppar förblir kvar i kroppen under längre tid.



OBS! Det finns ingen universell diagnostisk metod, utan vilket test som ska användas beror på typ av infektion. För hur länge sedan insjuknade patienten? Undersöks kronisk eller akut infektion?

INDIREKT METODIK

Den indirekta metodiken går ut på att påvisa infektion UTAN att direkt påvisa den faktiska patogenen. Detta kan göras på två sätt:

SEROLOGI

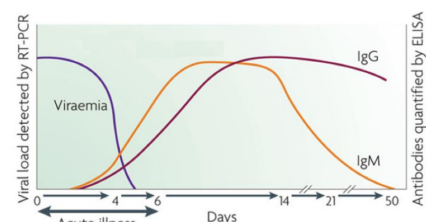
Identifiering av antikroppar riktade mot specifika antigen i vanligast serum. En virusserologi går att utföra på flera olika sätt:

- **ELISA** - Specifikt antigen binds till en plastyta (i botten på en brunn). Patientens serum späds och inkuberas med antigen. Eventuella antikroppar kommer då att binda till antigen. Därefter tillsätts enzymkonjugerade antikroppar som är specifika för humant immunglobulin som binder till patientens antikroppar. Därefter tillsätts substrat för det enzym som är konjugerat till anti-humanglobulinet, vilket leder till ett färgomslag. Styrkan på färgomslaget är proportionell mot mängden antikroppar och kan kvantifieras. **OBS!** ELISA är en objektiv metod som både detekterar samt kvantifierar mängden antikroppar.
- **IFA** - Detekterar antikroppar med hjälp av fluorescens → subjektiv metod

Fördelar: Enkel, snabb och relativt billig.

Nackdelar: Risk för korsreaktioner och svårt att särskilja på en aktiv och tidigare infektion.

I bilden till höger ses ett typiskt utseende för en virusinfektion, där den viremiska fasen anger hur länge och i vilken mängd virus finns kvar i blodbanan. Bilden visar även hur antikropsproduktionen dröjer några dagar innan den kommer igång → serologisk diagnostik kan inte utföras de första dagarna av en infektion.



KLINISK BILD

Anamnes och undersökning är det enda som krävs för att kunna diagnostisera en patient. Exempelvis får patienter med borrelia det karakteristiska erythema migrans → antibiotika skrivs ut direkt, utan att prover tas.

DIREKT METODIK

Den direkta metodiken går ut på att direkt påvisa den patogen som infekterar patienten. Detta kan göras på tre sätt varav två är med mikroskop. Patogenen enklast påvisas genom elektronmikroskopi, och **odling**, där patogenen odlas i en cellkultur. För att virus ska kunna växa krävs det alltid närvaro av celler, medan bakterier kan växa och koloniserar självständigt i både fasta och flytande medium. Fördelaktigt med odling är att det endast påvisar viabla bakterier (levande).

MIKROSKOPI (direktmikroskopering)

Fördelar: Kan hitta nya agens

Nackdelar: Kräver avancerad teknisk utrustning och tränad personal

ODLING (mikroskopering efter odling)

Fördelar: Starkt bevis på infektion

Nackdelar: Långsam och okänslig (vilken bakterie är sjukdomsframkallande?) metod

MOLEKYLÄRBIOLOGISK DIAGNOSTIK

Den tredje direkta metoden går ut på att detektera gener eller genfragment, och hit hör i sin tur:

- **Konventionell PCR** - "Vanlig" PCR som avslutas med separation i gelelektrofores (K1).
- **Realtids-PCR** - Kommer mer nedan
- **Microarray** - Genotypning och studier om genuttryck
- **DNA-sekvensering** - Bestämmer ordningen på kvävebaser i genomet

Fördelar: Snabb och känslig metod, som dessutom möjliggör multiplex (screena mot flera olika virus samtidigt).

Nackdelar: Kan inte särskilja på levande eller döda organismer. Dessa metoder är även känsliga för kontamination.

"NY" MOLEKYLÄRGENETISK METODIK

- **Next generation sequencing** → kan ta en infekterad vävnad och sekvensera ALLT i vävnaden
- **Whole Genome Sequencing** - Kan bestämma vilken art i och med att den kan se skillnader för varje bas
- **Metagenomik** - När man inte vet vad man letar efter så kan man göra en NGS analys av allt genetiskt material i prov. Går att göra på både bestämda målsekvenser men även okända. Ovanligt idag.

Vilken metod som används beror på frågeställning, typ av provmatris, kostnader, tillgång till utrustning, akutprov, relation snabbhet i analys och säkerhet i provsvar.

REALTIDS-PCR (qPCR)

PCR står för Polymerase Chain Reaction och är en process där man **amplifierar** och **detekterar** målsekvenser på nukleinsyror. Vid realtids-PCR **mäts även mängden** av en viss målsekvens i ett prov, och kallas därmed även för kvantitativ realtids-PCR (qPCR). Idag är realtids-PCR standardmetoden för de allra flesta virusinfektioner.

Vid design av realtids-PCR är det av stor vikt att välja en bra målgen. Detta är en gen som patogenen kännetecknas av samt INTE har benägenhet till att mutera (→ primers att binda in).

HUR GÅR PCR TILL?

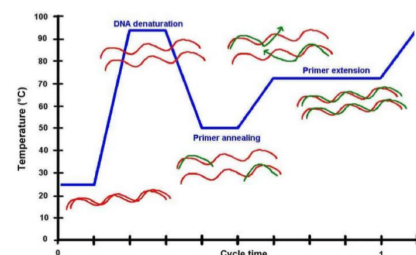
PRE-PCR

Innan påbörjandet av själva analysen måste bakterier, virus eller parasiter **lyseras/förstöras** → blottlägger nukleinsyror. Därefter **renas** nukleinsyror fram (tar bort onödiga proteiner) och till sist tillsätts nödvändiga **reagens**. Exempel på reagens är:

- **Templat** - Måste finnas två motsvarande sekvenser. DNA fungerar precis som det är (då det oftast är dubbelsträngat), medan RNA (oavsett minus- eller pluspolariserat) behöver reverse transkriptas för att bilda cDNA (komplementärt DNA).
- **Två eller fler primers** - komplementära till den målsekvens du vill amplifiera
- **Nukleotider** - dNTP = byggstenar)
- **DNA-polymeras** - vid PCR används Taq, då det tål hetta

PCR

1. Lösningen med nukleinsyra och reagens hettas upp → dubbelsträngen dissocierar
2. Temperaturen sjunker → primers binder in
3. Temperaturen stiger till 72°C → Taq-polymeraset fungerar som bäst (elongering)
4. Upprepa 35-40 ggr



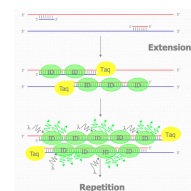
POST-PCR

Det är i detta steg som konventionell PCR och realtids-PCR skiljer sig från varandra. Vid konventionell PCR verifieras produkterna med gelelektrofores.

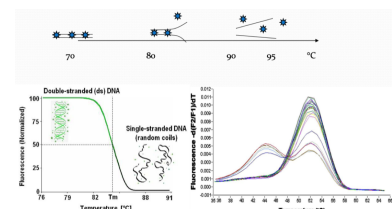
REALTIDS-PCR

En typ av PCR där detektionen PCR-produkterna sker direkt i PCR-röret, och att amplifieringen kan följas i realtid. Vid denna diagnostiska metod sker detektionen av PCR-produkter med hjälp av fluorescerande molekyler, vilket ökar känsligheten (mer precis) i jämförelse med konventionell. De fluorescerande molekyler som används är vanligen en av de två nedanstående:

- **SYBR green** - Molekyler som binder in till dubbelsträngat DNA och avger ljus när de bestrålas. Mer ljus innebär således fler amplikon.

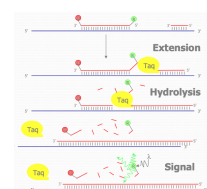


Efter utförd realtids-PCR görs även en smältkurvsanalys, där temperaturen successivt höjs. Detta kommer få fler och fler av det dubbelsträngade DNA:t med inbundet SYBR green att denaturera → fluorescensen minskar och det går att utläsa en smältpunkt då det sker som mest denaturering. Denna temperatur kallas smältpunkt, och är specifik för respektive DNA-segment.



Fördelar: Billig, känslig och inkluderar smältkurvsanalys

Nackdelar: Ospecifik! Detekterar alla PCR-produkter, även primer dimers (primer som binder in till varandra).



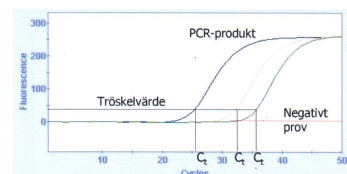
- **TaqMan probe** - En prob är en komplementär sekvens bestående av en fluorofoer på ena kanten (även kallad reporter) samt en quencher på andra. Reportern sänder konstant ut ljus, vilket quencher dock absorberar allt av när både sitter bundna till proben. Under elongeringsfasen bryter Taq-polymeraset ned proben, vilket gör att reporter och quencher skiljs åt → reporter avger ljus som nu kan detekteras. Mer ljus innebär således fler nedbrutna prober, där en prob motsvarar en amplifiering. Under samma undersökning kan flera olika prober, med olika ljus, tillsättas → går att detektera flera olika typer av virus.

Fördelar: Mer specifik och går att använda multiplex

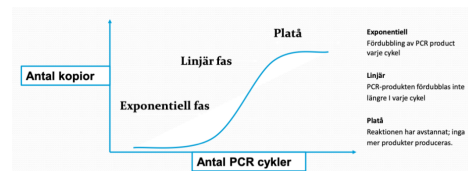
Nackdelar: Dyr, svår design och inkluderar ingen smältkurvsanalys

OBS! Vid multiplex används fluorofoerer i olika färger på ex. proben → screena för flera olika patogener samtidigt.

Fluorescenssignalen som bildas är proportionell mot mängden amplifierat DNA i reaktionen, vilket medför att man kan kvantifiera nukleinsyrainnehållet i ursprungsprovet. Vid en realtids-PCR-analys erhålls en amplifieringskurva för positiva PCR-reaktioner (se bild till höger). I analysen lägger man in eller har förprogrammerat ett tröskelvärde, vilket motsvarar den fluorescensnivå som tillväxtkurvan ska passera för att tolka provet som **positivt**. Vid den punkt där amplifieringskurvan skär tröskelvärdet kan man på x-axeln avläsa cykeltröskelvärdet (**Ct-värde**) för det positiva provet, och för att förstå vad Ct-värdet faktiskt innebär jämför man den bildade amplifieringskurvan med en **standardkurva** bestående av en spädningsserie där antalet gener från början är känt (kallat **absolut kvantifiering**). Vid kvalitativ analys vill man påvisa eller inte påvisa sökt nukleinsyra. Ett lägre Ct-värdet innebär att det finns mer starttemplat (DNA/RNA) i ursprungsprovet (ex. blod eller nasofarynx).



Antalet ampikon ökar exponentiellt till en början (1 → 2, 2 → 4 osv.), för att sedan övergå till en linjär fas (2 → 4, 4 → 6 osv.) och till sist nå en platåfas (avstannad reaktion). Platåfasen kan nås av flera anledningar, som exempelvis att Taq-polymeraset är förbrukat eller att de fria nukleotiderna tagit slut.



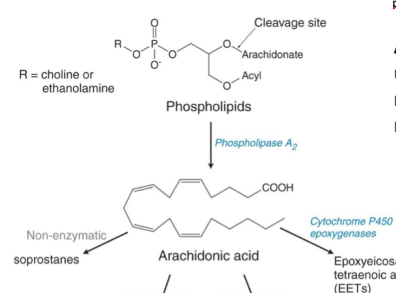
PROSTAGLANDINER OCH INFLAMMATION

Prostaglandiner är en grupp av inflammatoriska mediatorer som sägs vara de allra viktigaste. Andra mediatorer som samverkar är ex. cytokiner, komplement, ROS, leukotriener etc. men de har vi ju redan någorlunda koll på.

Prostaglandiner lagras inte, utan bildas när de behövs. Detta gör att dessa mediatorerna medför halvtaskig sekund till sekund signalering, vilket beror på att de är väldigt flyktiga ämnen med kort halveringstid. I och med detta så verkar prostaglandiner framförallt parakrint eller autokrint → lokal effekt. Däremot ser man en biologisk aktivitet av låga koncentrationer vid framförallt inflammation, men även vid kardiovaskulär reglering och njurfunktion.

SYNTES

Prostaglandiner bildas framförallt från arakidonsyra (AA), vilket är en molekyl som i sin tur bildas från fosfolipider i cellmembranet (finns esterifierad i fosfolipider). För att kunna bilda AA krävs dock den essentiella



fettsyra **linolsyra** (prekursor till AA), som till skillnad från AA är biologiskt inaktiv. Fosfolipas A2 spjälkar sedan loss AA från den linolsyra innehållande fosfolipiden vid uppreglering av ex. inflammatoriska cytokiner, PKC eller tillväxtfaktorer. Fosfolipas A2 är alltså det hastighetsbegränsande steget för prostaglandinkaskaden som helhet och kan också hämmas av lipocortiner (glukokortikoider).

AA kan sedan göras om till en grupp ämnen kallade **prostanoider**, vilket är ett samlingsnamn för tromboxaner, prostacyclin och prostaglandiner. Processen är en tvåstegsprocess som drivs av PGH syntas; **AA** → **PGG2** → **PGH2**.

PGH2 kan sedan användas som substrat i flera olika reaktioner där olika syntas nyttjas för att omvandla till önskad prostanoid.

PGH SYNTAS

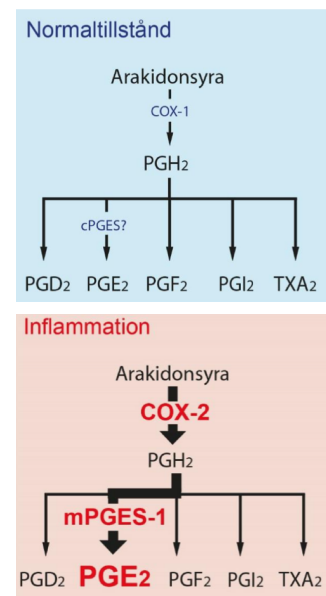
Som tidigare nämnt så sker reaktionen i en tvåstegsprocess med hjälp av enzymet PGH syntas. Syntaset består av två katalytiska delar;

1. COX (cyklooxygenas)
2. Peroxidas

I det första enzymatiska steget drivs reaktionen av COX för att bilda PGG2. I det andra steget nyttjas peroxidas för att bilda PGH2.

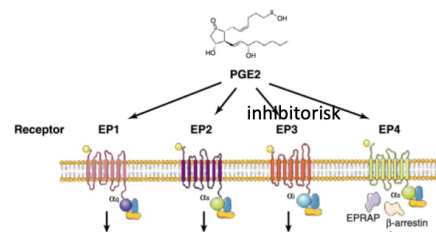
Det finns två isotyper av enzymer innehållandes COX1 eller COX 2.

- **COX 1** → har ett relativt högt konstitutivt uttryck och kan bildas från i princip alla celler i kroppen och klassas därmed som ett "basal-state-enzym"
- **COX 2** → har ett lågt basaluttryck på de flesta ställen. Får vi däremot en inflammatorisk aktivering i form av PAMPs, TNF, IFN eller IL-1, kommer enzymet att bildas i mycket höga mängder



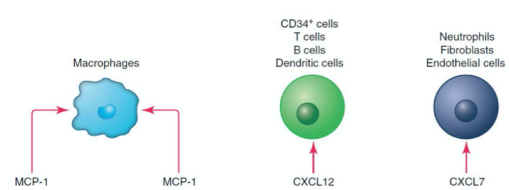
Den röda bilden visar aktiviteten vid en inflammation, där en ökad mängd AA spjälkas till PGH2 till följd av en ökad produktion av COX2. Vid en samtidig ökad produktion av, i detta fall PGE-syntas, ökar produktionen av PGE2 (prostaglandiner).

Prostanoider binder sedan in till G-proteinkopplade receptorer som är s, i eller q kopplade vilken innebär att de kan vara stimulatoriska, inhibitoriska eller Gq-kopplade.



PROSTAGLANDINER OCH LOKAL INFLAMMATION

Vad triggas bildningen? Det snabbaste sättet är att en immuncell som aktiverats av PAMPs uppreglerar bildningen av enzymer som leder till en produktion av prostaglandiner. I nästa våg kommer samma immunceller att bilda cytokiner och mediatorer varav cellerna runt i kring kommer att svara på dessa. Därmed kommer omgivande celler också börja bilda prostaglandiner. Prostaglandinbildningen kommer alltså att triggas direkt och indirekt.



Och vad har de för effekt? Jo, prostaglandinerna kan indirekt dessutom öka den inflammatoriska processen genom att **potentiera viss cytokinbildning** → IL-1, IL-6, IFN-γ samt IL-10 (för att hålla inflammationen inom kontroll). Dessutom kan de attrahera immunceller genom **kemotaxi (se bild)** **Nettoeffekten** blir alltså en potentiering av inflammatoriska cytokiner.

Prostaglandinernas direkta funktion lokalt handlar om en ökad kärlpermeabilitet till följd av en vasodilatation. Detta leder till de klassiska inflammation symtomen som **rodnad** och **ödem**. Det sker också en sensitisering av smärtfibrer (**hyperalgesi**) som ger en sänkt smärtröskel. Även detta är ett typiskt inflammatoriskt symptom.

Ibland kan prostaglandiner verka **antiinflammatoriskt och pro-regenerativt** och kan därmed vara bra för att få en snabb resolution av inflammationen i den sena processen. Finns en hypotes om att det eventuellt är fördelaktigt att hämma prostaglandiner i ett tidigt skede av inflammationen för att sedan i ett senare skede utöva sin regenerativa funktion.

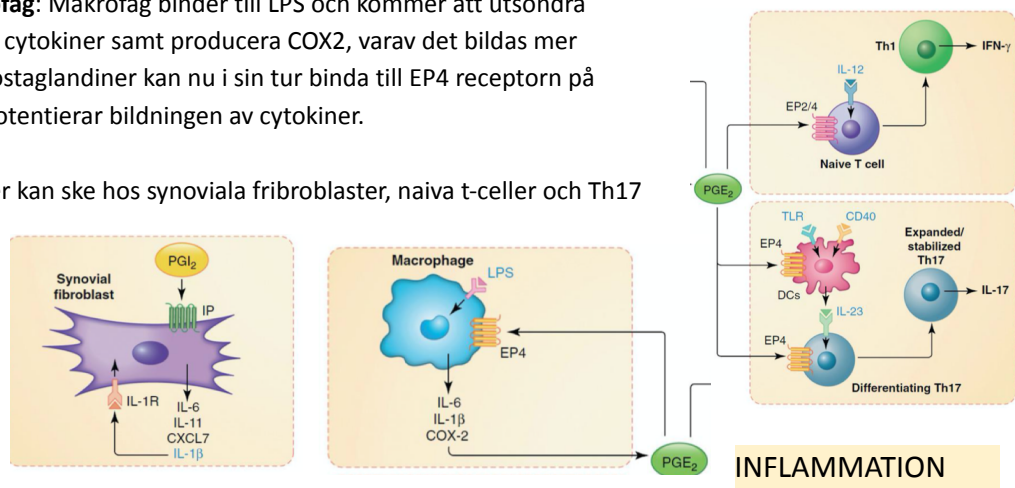
Ovan har funktionerna presenterats i korthet, nedan kommer inzoomningar på en punkt som ansågs viktigast.

CYTOKINFÖRSTÄRKARE

Bild med blå makrofag: Makrofag binder till LPS och kommer att utsöndra proinflammatoriska cytokiner samt producera COX2, varav det bildas mer prostaglandiner. Prostaglandiner kan nu i sin tur binda till EP4 receptorn på makrofager vilket potentierar bildningen av cytokiner.

Liknande procedurer kan ske hos synoviala fibroblaster, naiva t-celler och Th17 celler, se bilder.

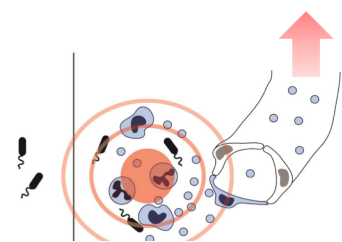
SYSTEMISKA SVAR PÅ



Vid en inflammation finns det några typiska systemiska svar som trötthet, feber, ökat CRP och sänka. Men hur kommer det sig att vi får ett systemiskt svar?

Snabb recap: Vi har ett första linjens försvar bestående av hud, slemhinna (barriär mot omvärlden) som håller elaka mikroorganismer borta.

- OBS i alla andra situationer brukar man kalla det medfödda försvaret som första linjens försvar men det gör ju självklart inte denna föreläsare utan här kör vi på att barriären mellan yttre och inre är första linjens och att andra linjens försvar är medfödda och sv adaptiva.



Ibland tittar dock något oönskat ändå in, vilket gör att vi får en aktivering av andra linjens försvar som kommer att attackera det oönskade agens, kemokiner uppregleras, cytokiner utsöndras samt adhesionsmolekyler uttrycks. Allt detta resulterar i ett lokalt svar samt rubor, tumor, dolor, calor och functio laesa.

Blir inflammationen stor nog kommer cytokiner att frisättas i sådana mängder att de kommer ut i cirkulationen. Det sker då en rad olika processer som redovisas nedan:

AKUTFASPROTEINER

Det sker en tillverkning av nya proteiner som vi inte använder under basala betingelser i form av akutfasproteiner. Hur sker aktiveringen av tillverkningen? Mekanistiskt är detta enkelt genom att vi har cirkulerande interleukiner som binds till receptorer på hepatocyter. Inbindningen leder till en omställning av hepatocyterna → börjar producera en massa nya proteiner (se bild).

Men varför bildar man hepcidin nu igen? Jo, det kommer att hämma transportörer (ferroportin) för järn, vilket gör att vi får en lägre tillgång av järn i plasma. Detta tros göras för att svälta ut vissa patogener som, precis som oss, behöver järn för sin överlevnad.

Akutfasprofilen ser olika ut beroende på vilket patogen vi anträffar. Vid bakteriella infektioner ser vi exempelvis ett högt IL-6 samt CRP, medan vid en virusinfektion har vi en hög andel interferoner (hämmar CRP).

Det är bildningen av fibrinogen som ger den höga sänkan.

Men vad är sänkan nu igen? Fibrinogen ökar vid systeminflammation vilket i sin tur ökar myntrullebildningen. SR mäter erythrocyters sedimentationshastighet i plasma vilken är beroende av täthetskillnaden mellan blodkroppar och plasma, blodkroppar storlek och viskositet. Myntrulle bildningen är alltså aggregat av erythrocyter och ökar därmed sedimentationshastigheten.

METABOL OMSTÄLLNING

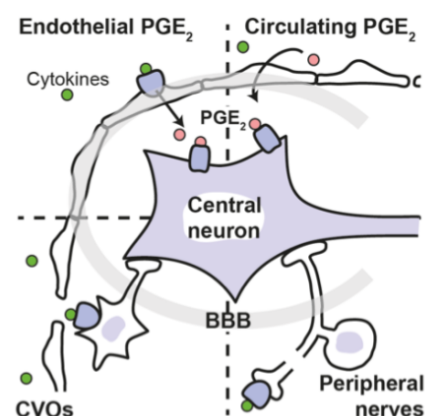
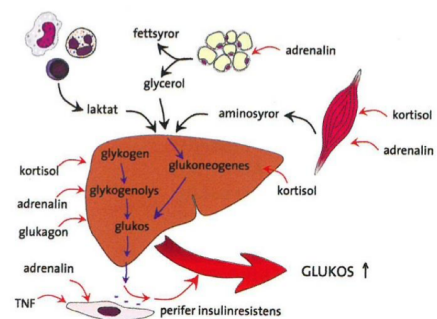
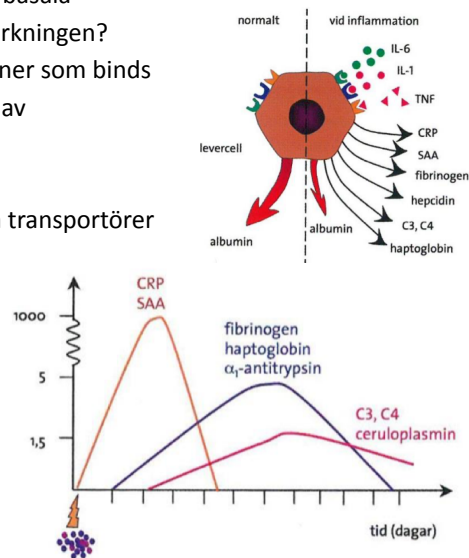
Vi en infektion sker också en metabol omställning där kroppen går in i ett katabolt tillstånd för att kunna nyttja mer energi. Bilden visar hur olika hormoner stimulerar nedbrytning av fett (glycerol) och muskelvävnad, som sedan går in i glukoneogenes samt glykolys för att bilda mer glukos → höjt blodsocker. Däremot kommer adrenalin samt TNF leda till en perifer insulinresistens, vilket i sin tur orsakar att celler ej tar upp sockret. Egen tolkning är att detta skulle kunna bero på att gynna immunceller för att de skall få energi genom att se till att periferin ej tar upp det.

Dessutom kommer blodfetter att förändras där TG går upp och kolesterol ned, men i dagsläget vet man inte vad det står för.

CENTRALNERVÖSA INFLAMMATIONSSYMTOM

För lever, fett och muskelceller är det inte så svårt att tänka sig att ett cirkulerande cytokin kan förändra dess signalering. Men hur kan cytokiner påverka CNS när vi har en blodhjärnbarriär i vägen? Cytokiner är ganska stora ämnen, så de ska normalt sett inte kunna komma åt dessa nervceller. Men det finns några **teorier** om hur detta kan komma sig;

1. Cytokiner binder till perifera nerver



2. CVO (cirkum ventrikulära organ) - dvs områden i CNS som ej är begränsade av blodhjärnbarriären
3. Cytokiner binder in till endotel som i sin tur kan utsöndra mediatorer "på rätt sida"
4. Vissa mediatorer kanske kan ta sig in? (låga bevis)

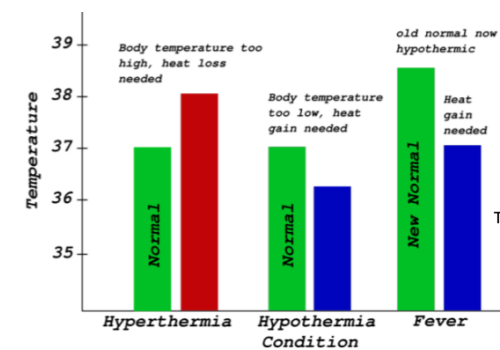
Vilka av dessa används då? Förmodligen alla, men i olika syften och beroende på vilka inflammationssymtom vi tittar på. Detta ger oss oönskade symtom rent kliniskt, men förmodligen finns det en anledning till varför det rent evolutionärt är fördelaktigt att få ett systemiskt svar. I dagsläget ser man dock ingen nackdel med att dämpa feber genom COX-hämmare, då minskningen av cytokinfrisättningen perifert i inflammationshärden är minimal i jämförelse med den symtomlindring (sänkt feber osv.) som fås... men det kan självklart komma att ändras.

I de flesta fallen står PGE₂ för signaleringen. Detta innebär att prostaglandiner är viktiga vid den lokala inflammationen, men förmodligen ännu viktigare som signalmolekyl för att aktivera ett systemiskt svar (centralnervösa inflammationssymtom).

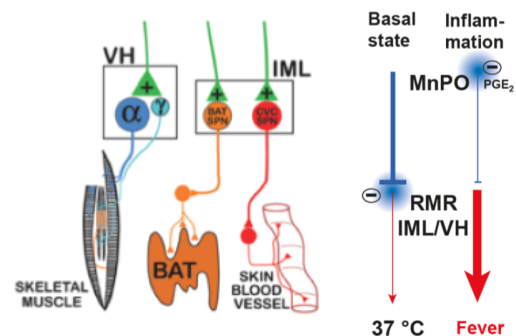
FEBER

Feber är ett begrepp som används som markör för sjukdom och innebär en förhöjd balanspunkt i kroppens termostat. Viktigt att särskilja detta mot annan hypertermi, där vi har en kroppstemperatur som är varmare än önskat enligt kroppens termostat → att bli riktigt varm efter ett träningspass innebär inte feber.

Detta ses extra tydligt vid medicinering. När det nya förhöjda normala ställer in sig börjar man först frysa, detta ses på bilden. När balanspunkten väl ställer in sig, vi tar tempen och ser att den är förhöjd så tar vi febernedsättande. På det sättet sänker man balanspunkten igen fast med en fortsatt varm kropp → vi börjar svettas.



Vad är verkningsmekanismen bakom feber? Cirkulerande cytokiner, IL1 ex, binder till hjärnans endotelceller vilket leder till en bildning av PGE₂ som binder till EP3 receptorer i Warm-sensitive neurons i preoptiska kärnan i hypotalamus (MnPO). Detta leder till att balanspunkten för temperatur i kroppen förändras, vilket vid infektion gör att den stiger. Normalt ligger nervcellerna i preoptiska kärnan och hämmar det sympatiska påslaget via en hämning av Raphe Pallidus (RMR) i hjärnstammen.



Om hämningen av RMR dock försvinner, som det gör vid en tillräckligt stor inflammation, kommer RMR ha en stimulerande effekt på sympatiska motorneuronen IML samt alfa och gammamotorneuron (huttera) i ryggmärgen. Detta leder allt som allt till en aktivering av termogenes → vasokonstriktion, nedbrytning av brun fettväv, och frossa.

Raphe Pallidus har en stimulerande effekt på sympatiska motorneuron (IML) (non shivering) samt på vanliga alfa och gammamotorneuron (shivering).

ÖVRIGA CENTRALNERVÖSA INFLAMMATIONSSYMTOM

HYPERALGESI - Prostaglandiner påverkar perifera nerver, men kan även ha en spinal effekt. Sker en frisättning som gör att vi sänker smärtröskeln även på spinal samt cerebral nivå. Framförallt medierad vid PGE2 och PGI2

APTITLÖSHET - Till stor del prostaglandinberoende, vilket ofta märks när man tar en COX hämmare. Oklar mekanism.

OBEHAG - Mekanistiskt tros detta bero på prostaglandiner som binder in till EP1 receptorer i belöningssystemet → känner sig piggare om man tar en COX-hämmare.

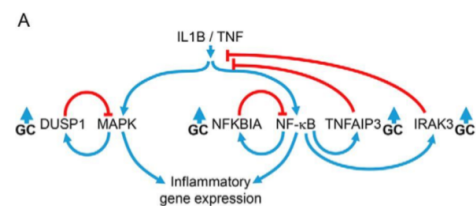
CNS- ÅTERKOPPLING TILL IMMUNSYSTEMET

Nu har vi diskuterat hur immunsystemet kommunicerar upp till CNS samt vilka svar man kan få i form av systemiska inflammationssymtom. Men hur återkopplar CNS till immunsystemet mer i detalj?

I korta drag får vi en aktivering av HPA-axeln, feber, parasympatisk signalering och sympatisk signalering. Detta är samma mekanismer som kan aktiveras UTAN primär inflammation, ex stress eller belöning. Hur detta hänger ihop med det psykiska måendet återkommer senare.

GLUKOKORTIKOIDER OCH INFLAMMATION

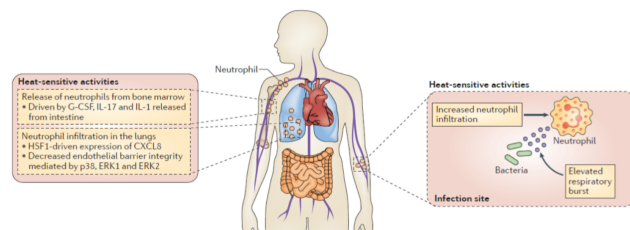
Vid en inflammation frisätts glukokortikoider som binder till glukokortikoidreceptorer som finns i nästan alla celler. Receptorn är en nukleär receptor som vid inbindning dimeriserar och både binder till DNA (TF) samt andra transkriptionsfaktorer. Huvudsakligen har det en hämmande effekt genom att glukokortikoiderna inducerar transkription av hämmande faktorer som normalt utövar negativ feedback i de intracellulära signalsystem (se bild).



Så cytokiner som leder till aktivering av intracellulära signalsystem, som i sin tur aktiverar bildningen av cytokiner, NF-KB och prostaglandiner → inflammation på G. Men då kommer glukokortikoider och bildar negativa reglerare som hämmar bildningen av dessa mediatorer vilket gör att inflammationen får ett hämmat uttryck.

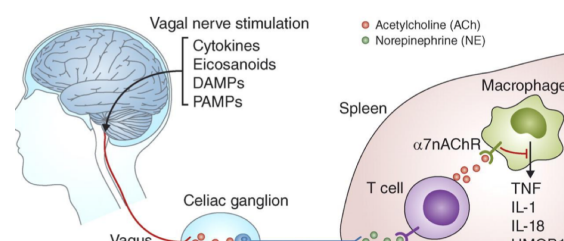
FEBER - EFFEKT PÅ IMMUNSYSTEMET

Feber har en **potentierande effekt på immunförsvarets aktivitet**, och har en direkt tillväxthämmande effekt på bakterier. Hur då? Det sker en ökad frisättning av fria radikaler och ökad fagocytos, vilket ytterligare gör kroppen mer rustad för att verka bakteriedödande. Med en ökad frisättning och expression av cytokiner sker en inflammationsökning. Även NK-celler får en ökad cytotoxicitet. Bilden menar även att det sker en ökad frisättning av immunceller från benmärg och dessutom en ökad infiltration i vävnad.



ANTIINFLAMMATORISKA REFLEXEN

Den antiinflammatoriska reflexen är kopplad till N. Vagus och aktiveras vid perifer inflammation. Receptorn är



kolinerg, men det som sticker ut är att gangliet inte kopplar om nära målorganet, utan istället kopplar om till ett sympatisk ganglion.

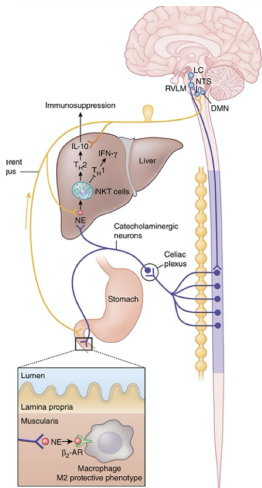
I det sympatiska gangliet frisätts acetylkin som aktiverar ett adrenergt neuron som vidare medlar signalen till mjälten via noradrenalin. Noradrenalin i sin tur binder till T-celler, vilka frisätter acetylkin. Acetylkinet binder till nikotinergera receptorer på makrofager som hämmar frisättningen av cytokiner som TNF, IL 1, osv. På detta viset får man en hämning av inflammationen.

Denna reflex hoppas man kunna nyttja framöver vid behandling av inflammatoriska sjukdomar, genom en pacemaker som skall stimulera vagusnerven.

SYMPATISK SIGNALERING

CNS kan även kommunicera med immunsystemet genom att aktivera sympatikus. Denna aktivering verkar dock proinflammatoriskt eftersom det leder till en ökad cytokinfrisättning i blodet samt ökar immuncells-responsivitet genom att mobilisera immunceller från benmärg/blod till andra vävnader.

Dock kan en sympatikusaktivering även ha en antiinflammatorisk effekt genom att aktivera M2 makrofager i mag-tarm, men även genom aktivering av iNKT celler som utsöndrar antiinflammatoriska cytokiner.

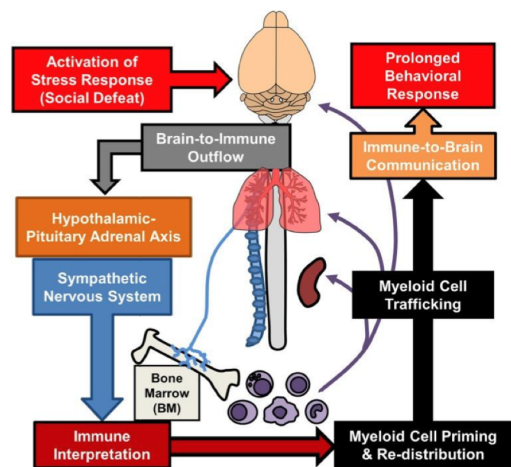


PSYKET OCH IMMUNSYSTEMET

Vid akut psykogen stress sker en förhöjning av cytokinhalter i blod samt en ökad aktivitet hos immunceller. Vid kronisk stress får man förhöjda nivåer kortisol initialt, men vilka sedan med tiden sakta blir lägre och lägre → sannolikt ger detta en försämrad immunfunktion. När man undersöker patienter med depression ser man ofta en förhöjd inflammatorisk signalering. Än har man dock inte testat något hos människor, men man kan se att immunhämmande behandling kan lindra depressionssymtom i djurmodeller.

Detta för oss vidare till hjärna-immun-hjärna signalering vid depression (se bild)

1. Vi utsätts för stress, trauma eller kronisk stress
2. Det sker en aktivering av hjärnans stresssystem genom att HPA axeln och sympatikus.
3. Det sker en förändring i immunsystemet, detta är tydligast ffa vid kronisk stress
4. Mediatorer som frisätts av immunceller tros nu kunna gå tillbaka till hjärnan och aktivera de centran som gör att vi upplever att vi är trötta, inget är kul, och apatilöshet. Dvs. samma symtom som upplevs vid en inflammation.



KLINISK MYKOLOGI

EN JÄMFÖRELSE MELLAN BAKTERIER OCH SVAMPAR

Bakterier	Svampar
-----------	---------

Prokaryota	Eukaryota
Kromosom(er) i cytoplasman	Kromosom(er) i cellkärnan
Saknar organeller	Innehåller organeller
Cellväggen består bl.a. av peptidoglykan	Cellväggen kan bestå av betaglukan eller galaktomannan
Förökar sig genom delning	Förmåga till sann sexuell fortplantning → ny individ
Ej dimorfism	Dimorfism förekommer (kan ändra dess morfologi)

INDELNING AV SVAMPAR

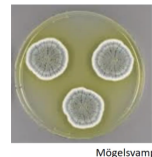
MÖGELSVAMPAR

- *Aspergillus* spp → systemisk mykos (svamp i blodbanan, kliniskt viktig)
- Zygomyceter
- *Scedosporium*

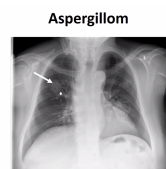
INFEKTIONER

Aspergillusläktet är mest patogena, och därmed kliniskt viktigast. De kan i princip överallt (i luft, jord och vatten), och kan därigenom påträffas i allt från ventilationssystem och vattenledningar till blomkrukor och svartpeppar. Vanligt är att vi andas in mindre mängder aspergillusporer → insjuknar dock sällan av detta. Exempel på sjukdomstillstånd aspergillusläktet kan förorsaka är:

- Svår och snabbt förlöpande lunginflammation, vilka tenderar att uppkomma om patienten lider av en granulocytopeni. Dessa kan även sprida sig vidare via stora kärl till andra organ i kroppen → livshotande.
- Vid predisponerande anatomiska förhållanden, såsom vid hålrum i lungan efter en tuberkulosinfektion (se bild), kan det bildas ett aspergillom. Ett aspergillom är en "svampboll", som kräver kirurgisk behandling.



Mögelvamp



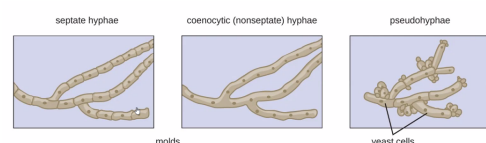
Aspergillom

I övrigt kan mögelsvampar även orsaka kronisk sinuit och allergiska symtom.

HUDSVAMPAR (dermatofyter)

- *Trichophyton rubrum*
- *Epidermophyton floccosum*
- *Microsporum canis*

Hudsvamparna, tillsammans med mögelsvamparna, utgör gruppen **trådsvampar** (bildar långa trådar). Dessa typer av svampar är **flercelliga** och kan bilda **hyfer** (trådliknande strukturer). Ett stort nätverk av hyfer kallas för **mycel**, och genom sammansmältning av två svampars mycel framkommer **sexuell förökning**. De kan även förökas asexuellt via sporer kallade **conidier**.



OBS! Dermatofyterna kan orsaka kutan mykos.

INFEKTIONER

Trichophyton rubrum utgör >90% av alla hudsvampar i Sverige. De livnär sig på keratinet i hud, hår och naglar → orsakar oftast fot-, hand- och nagelmykos.



JÄSTSVAMPAR

- *Candida albicans* → samtliga candida-arter kan orsaka systemisk mykos
- *Candida glabrata*
- *Candida krusei*
- *Saccharomyces cerevisiae*
- *Malassezia furfur* → yttlig hudmykos

Dessa svampar är **encelliga**, förökas genom **asexuell kärndelning** och orsakar främst **slemhinnemykos**. Vid tillväxt på agarplattor bildar de bakterieliknande kolonier. *C. albicans* är ett exempel på en dimorf svamp, som i och med detta kan befinna sig i två olika stadier (jäst- och hyfstadium). När *C. albicans* är i sitt hyfstadium anses den vara som mest patogen, och hyferna består av proteaser som kan penetrera värdcellen.

INFEKTIONER

Candida-arter utgör >90% av alla invasiva svampinfektioner i Sverige, och den vanligaste patogenen är *Candida albicans* (70-80% av fallen). Den ingår i humana normalflora i mun/svalg, tarm och vagina, där det i normalfallet ska råda en balans mellan aeroba och anaeroba bakterier samt svamp. Exempel på typiska infektioner orsakade av candida-arter är:

- **Oral candidos** - Är en vanlig infektion i munhålan som vanligtvis uppkommer till följd av nedtryckt bakterieflora (ex. på grund av antibiotika). Symtomen utgörs av rodnad, sveda och vit beläggning på slemhinnan.
- **Vaginit** - En vanlig infektion som majoriteten av alla kvinnor drabbas av någon gång. Symtomen utgörs av vit flytning, sveda, rodnad samt vit beläggning.
- **Balanit** - Inflammation/infektion på ollonet, orsakad av en överväxt av svamp och/eller bakterier.
- **Disseminerad candidos** - En candidemi (*Candida* i blodet) kan övergå i akut **disseminerad candidos**, varvid metastatiska infektioner med små abscesser i olika organ bildas, t ex i öga, njure och lunga. Farligt tillstånd, som bland annat kan uppkomma på grund av intravasala katetrar som suttit förlänge.



Malassezia furfur är en liten dimorf svamp som förekommer i hudfloran kan orsaka yttlig hudmykos genom att bilda mycel → pityriasis versicolor, vilket innebär att svampen ändrar färg beroende på vilken typ av hud den växer på (se bild).



versicolor = ändrad färg

PRIMÄRPATOGENA SVAMPAR

Dessa svamparter är ovanliga i Sverige.

- *Histoplasma capsulatum*
- *Penicillium marneffe*

PNEUMOCYSTIS

- *Pneumocystis jiroveci* (enda arten inom denna gruppering)

INFEKTIONER

Pneumocystis jiroveci är den enda arten i sin grupp. De smittar mellan människor, och de allra flesta har antikroppar mot denna svampart. Kan orsaka opportunistisk pneumoni vid T-cellsdefekt (ex. vid AIDS).

BASIDIOMYCETER

- Hattsvampar
- *Cryptococcus neoformans*

SVAMPDIAGNOSTIK

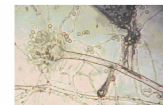
Att diagnostisera en svampinfektion kan göras på flera olika sätt:

MORFOLOGI

- Makroskopiskt → kolonityp
- Mikroskopiskt → mycel- och conidietyper



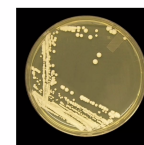
Candida albicans



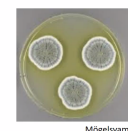
Aspergillus fumigatus

ODLING

Vid odling kräver olika svampar olika **inkuberingstemperatur** samt **inkuberingstid**.



Candida albicans



Mögelsvamp



Trichophyton rubrum

MALDI-ToF

Mikrobkolonier blandas med en matrixlösning, vilken sedan beskuts med en laser → förångar molekyler. Dessa molekyler separeras sedan genom ett elektromagnetiskt fält, vilket registreras som ett särskilt mönster i en spektrofotometer. Varje mönster är specifikt för olika mikrober.

VITEK

Testar svampen biokemiskt på flera olika sätt (ex. förmåga att jäsa sockerarter) i olika brunnar. Varje mönster är specifikt för olika svampar.



ANTIGENPÅVISNING

I serum eller cerebrospinalvätska kan antingen betaglukan (vid invasiv mykos) eller galaktomannan (vid aspergillos) påvisas.

ANTIFUNGALA MEDEL

Hud	Trådsvamp	Substans	Mekanism
Lokal behandling	Dermatofyter	Terbinafin Azolkräm Amorolfinalack	Hindrar cellväggssyntes
Systemisk behandling	Dermatofyter	Terbinafin	Hindrar syntes av cellvägg/cellmembran
Slemhinna	Jästsavamp	Substans	Mekanism
Lokal behandling	<i>Candida</i> -arter	Azolkräm Amfotericin B Nystatin	Skadar cellmembran

Mögel	Substans	Mekanism
Aspergillus	Vorikonazol Caspofungin Amfotericin B Itrakonazol	Hämmar cellväggssyntes (ergosterol) Hämmar cellväggssyntes (betaglukan) Skadar cellväggen Hämmar cellväggssyntes (ergosterol)
Zygomyceter	Amfotericin B Posakonazol	Skadar cellväggen Hämmar cellväggssyntes (ergosterol)
Scedosporium	Vorikonazol	Hämmar cellväggssyntes (ergosterol)
Jäst	Substans	Mekanism
<i>Candida</i> -arter	Flukonazol (ej <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>)	Hämmar cellväggssyntes (ergosterol)
Alla <i>Candida</i> -arter	Caspofungin Amfotericin B	Hämmar cellväggssyntes (betaglukan)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amfotericin B + 5-fluorocytosin	Skadar cellväggen + stör DNA-syntesen

RESISTENS MOT ANTIFUNGALA MEDEL

Naturlig resistens kan påträffas hos exempelvis *Candida glabrata*, vilka har en nedsatt känslighet mot flukonazol. När det gäller **förvärvad resistens** kan detta uppkomma efter upprepad periodisk behandling (likt hos bakterier), och vissa svampar har även förmåga att uppreglera gener involverade i efflux av antimykotika.

LYMFOM OCH LEUKEMI

BENMÄRGEN

Kroppens livligaste organ, som dagligen producerar 300 miljarder vita och röda blodkroppar. Detta får hematopoesen att stå för 86% av den totala cellproduktionen/dygn. Blodbildningen sker hos vuxna individer i det centrala skelettet, vilket innefattar:

- Bäcken
- Kotpelare
- Bröstben

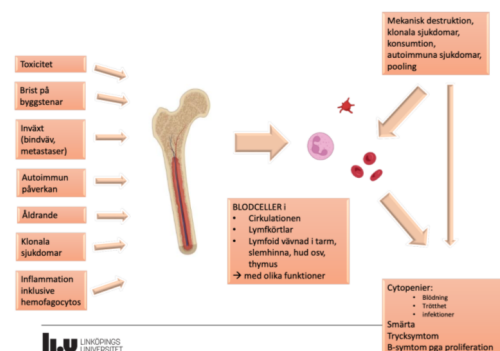
För barn kan blodbildning ske i hela skelettet, och hos foster sker den ÄVEN i **mjälte** och **lever**. Vid sjukdom i skelettet kan blodbildningen hos en vuxen individ flyttas tillbaka till mjälte och lever, vilket kallas för **extramedullär hematopoes** (bildning och utveckling av blodceller utanför benmärgen). Vid förflyttad blodbildning till mjälten kan denna förstöras → kan palperas vid undersökning och patienten kan uppleva symtom som "tidigare" mättnadskänsla.

BLODCELL	LIVSLÄNGD
Erytrocyter	100-120 dagar
Neutrofiler	6h till några dygn
Trombocyter	5-10 dagar
Lymfocyter	Kan leva ett helt liv (minnesceller)

VAD PÅVERKAR BENMÄRGEN?

Likt bilden till höger visar kan en mängd olika faktorer påverka benmärgen och hematopoesen, och för att ta några exempel kan toxicitet (alkohol/cytostatika), autoimmunitet samt konsumtion (blödning) påverka blodbildningen. Vid påverkad benmärg kan resultatet bland annat bli:

- **Cytopenier** - Låga värden blodceller
- **Smärta**
- **B-symtom** pga proliferation



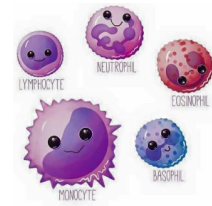
BENMÄRGENS SPEGELBILD

Till stor del är blodbild och benmärg speglade (dock inte alltid), och detta gäller framförallt den vita blodbilden i perifert blod. Bakom leukocytantalet döljer sig fem grupper av vita blodkroppar (se nedan), men ofta bortser

man till monocyter, eosinofiler och basofiler då de dels är få till antalet samt att ytterst få sjukdomar drabbar dessa.

I normalt blod utgör:

- Neutrofiler knappt $\frac{2}{3}$ av alla leukocyter
- Lymfocyter $\frac{1}{3}$
- Monocyter 6%
- Eosinofila 2%
- Basofila 1%



Vad ger avvikelser i LPK (leukocytantal)?	
Tillstånd	Påverkan
Lymfocytos > 5,0	• KLL • Infektioner hos barn
Neutrofili > 7,5	• Infektion • Stress • Rökning
Lymfopeni	• Virusinfektioner (HIV och CoV-19) • Mb Hodgkin (tumör i lymfoid vävnad → lymfocyterna försöker hantera denna, och tar sig därmed inte ut i cirkulationen) • Anti-CD20 (behandling mot B-celler)
Neutropeni	• Benmärgssvikt vid hematologiska maligniteter • Toxicitet • Vitaminbrist

OBS 1! Antalet neutrofiler är vanligast påverkat. Detta beror på att de (1) tillhör första försvarslinjen, (2) svarar på cytokiner (stress, inflammation, infektion) samt (3) produceras i stor utsträckning och lever kort tid → hög omsättning.

OBS 2! Akuta leukemier kan ge både leukopeni, normalt LPK och leukocytos.

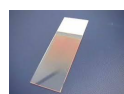
DIFFERENTIALRÄKNING

Att blodstatus påvisar leukocytos säger egentligen inte så mycket → behöver göra en **diff. räkning** för att förstå det avvikande värdet.

Först görs en **maskinell differentialräkning**, även kallat **venös diff**, på perifert blod. Blod förs då in i en maskin som sorterar cellerna efter storlek och innehåll av granule. Skulle det förekomma omogna/avvikande celler larmar maskinen och utredningen måste fortgå till nästa steg.



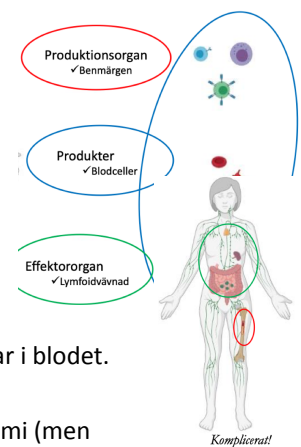
Skulle den maskinella diffen ge utslag går man vidare med en **manuell differentialräkning**, även kallat **kapillär diff**. Denna undersökning är betydligt dyrare än den maskinella, då denna kräver utstryk med manuell räkning i mikroskop (utfört av en person) → morfologisk bedömning.



INTRO TILL MALIGNA BENMÄRGSSJUKDOMAR

Lymfom och leukemi är hematologiska maligniteter som kan drabba dess produktionsorgan (benmärgen), dess produkter (blodceller) eller dess effektororgan (lymfoid vävnad). Viktigt att ha med sig är att detta område är **komlicerat!**

- **Leukemi** - Blodmalignitet som utgår från benmärgen. Begreppet leukemi betyder "vitt blod". Leukemier kan vara kroniska eller akuta och delas dessutom in efter om de är lymfoida eller myeloida beroende på var i det hematopoetiska trädet leukemin utvecklas.
- **Lymfom** - Samlingsnamn för olika tumörsjukdomar med ursprung i lymfoid vävnad.
- **Leukemisering** - När lymfomceller tar sig ut i blodet → tumörceller cirkulerar i blodet.
- **Leukemoid reaktion** - En blodbild hos perifert blod som liknar den vid leukemi (men inte är det). Omogna celler svämmas ut från benmärgen, vilket kan uppstå som en fysiologisk respons på stress eller infektion.

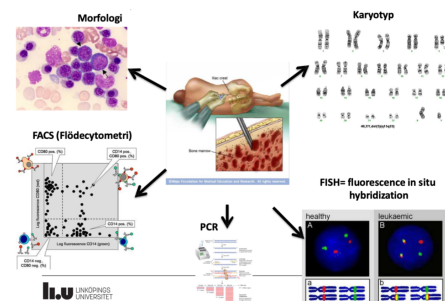


OBS! Leukemier kan vara av antingen **lymfatiskt** eller **myeloiskt** ursprung, medan lymfom ALLTID har lymfatiskt ursprung.

HEMATOLOGISK DIAGNOSTIK

Den hematologiska diagnostiken bygger idag på flera olika metoder:

- **Karyotyp** - Tittar på kromosomuppsättningen, och kallas även cytogenetisk diagnostik
- **FISH** - Letar efter specifika kromosomavvikelser (snabbare metod är karyotyp, men man missar det man inte letar efter)
- **Morfologi** - Tittar på utseendet via benmärgsaspiration eller -biopsi
- **Flödescytometri (FACS)** - Studerar cellernas fenotyp, vilket innebär deras uttryck av ytantigen.
- **PCR** - Undersöker kända mutationer



B-SYMTOM

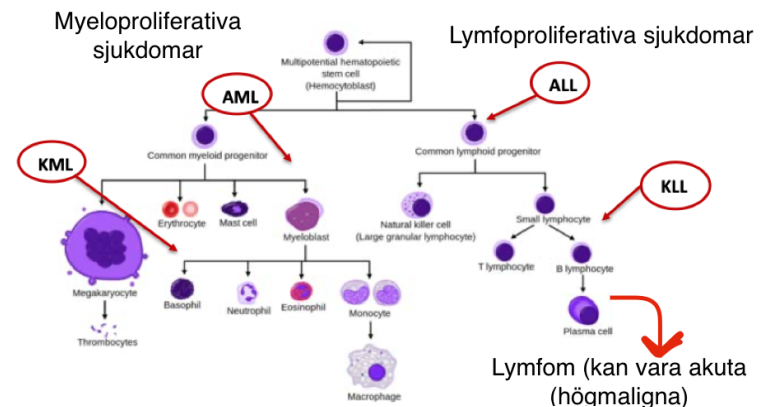
B-symtom är en väldigt etablerad term som syftar till allmänna symtom som uppstår vid en sjukdom. Symtom är alltså för sjukdomen och dess utbredning **ospecifika eller allmänna symtom**.

- Viktnedgång > 10% på tre månader
- Nattnliga svettningar
- Återkommande feber utan påvisad infektion

AKUT VS KRONISK LEUKEMI

Akuta leukemier har ett snabbt sjukdomsförlopp och karakteriseras av en ansamling av omogna blaster. De drabbar främst benmärgen och leder till kraftig hämning av den normala blodbildningen: anemi, trombocytopeni, neutropeni. Symtom som trötthet, återkommande infektioner, blödning och blåmärken tala starkt för en akut leukemi. **OBS!** kriteriet för akut leukemi är 20% blaster i **BENMÄRGEN**.

Kroniska leukemier har ett långsamt förlopp (ofta många år) och kännetecknas av ökad produktion och ansamling av mer differentierade/mogna blodkroppar (lymfo/leukocyter) och kan se normala ut. Här föreligger oftast ett bekymmer med upphävs apoptos = programmerad celledöd → ex Bcl2.



Akuta leukemier
Pat söker med tecken till benmärgssvikt
Anemi
Neutropeni
Trombocytopeni
→ Pancytopeni med eller utan leukocytos

Lymfom
Pat söker pga lymfadenopati
Smärta
B-symtom
→ Ofta normalt blodstatus

KLL
Upptäcks oftast en passant
Pat kan söka pga lymfadenopati
B-symtom
Symtom relaterade till benmärgssvikt
→ Lymfocytos

KML
Pat söker oftast pga trötthet
B-symtom
Tidig mättnadskänsla pga splenomegali
→ Uttalad leukocytos, ibland trombocytos, ofta anemi

AKUTA LEUKEMIER

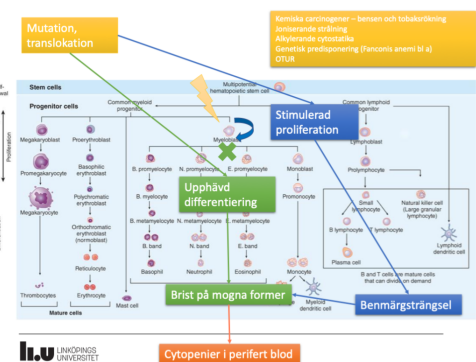
De akuta leukemierna (AML och ALL) drabbar **stamcellsnära celler med delingsegenskaper**. Dessa sjukdomar är ofta högmaligna och därigenom livshotande, men på grund av deras höga delningshastighet är de lättare att behandla med cytostatika. Utöver de två akuta leukemierna hör även **högmaligna lymfom** till de akuta sjukdomarna. För att det skall vara en akut leukemi förväntas **20% av cellerna i benmärgen vara blaster**.

Tidigt i det hematopoetiska stamträdet, i någon av de tidiga progenitorcellerna, uppkommer en mutation eller genetisk förändring, vilket leder till en **upphävd differentiering** hos den omogna cellen. Den upphävida differentieringen leder i sin tur till en **brist på mogna cellformer**, då de omogna cellerna har i uppgift att fortsätta dela sig och på så vis ge upphov till differentierade celler (bildas inga celler nedströms) → leder till cytopenier i perifert blod.

Utöver ovan nämnt kommer genetiska förändringar även kunna orsaka en **stimulerad proliferation** av stora och klumpiga omogna celler, vilka i normalfallet är väldigt få i antal. Detta kan leda till att de till slut tar upp hela benmärgen → **benmargsträngsel**. Kombinationen av upphävd differentiering och benmargsträngsel leder till en uttalad **benmärgssvikt** med cytopenier i perifert blod.

Sammantaget leder genetiska förändringar till att kopplingen mellan proliferation och differentiering upphör. På detta sätt orsakar leukemi en klonal expansion av celler med bibehållen förmåga till delning och överlevnad, men med samtidig avstannad differentiering.

Vanliga orsaker till uppkomst av genetiska förändringar är kemiska carcinogener (ex. tobaksrök) och joniserande strålning, men i de allra flesta fallen beror det endast på ren otur.



OBS! Vid ALL, då en lymfoblast ska bli en lymfocyt, blir det inte samma konsekvenser vid avsaknad av differentiering. Detta beror på att differentieringen fortsätter på den myeloiska sidan (de allra flesta cellerna) till dess att ALL tar så mycket plats i benmärgen att det blir brist i produktionen av de andra cellinjerna.

KLINISKT

Patienten söker oftast VC på grund av **infektionssymtom, feber** och/eller **blåmärken**. I blodstatus ses ofta en **pancytopeni** (enligt nedan, trilinjär), och vid fortsatt utredning med venös och kapillär diff. påträffas **blaster** i perifert blod.

- Neutropeni → infektion
- Trombocytopeni → blödning, hematom, petekier
- Anemi (lågt Hb) → trötthet

Definitionen av en akut leukemi är **förekomst av >20% blaster i benmärgen**, och i normala fall har man mellan 1-5%. I och med detta kan diagnosen **akut leukemi** enbart ställas med hjälp av en benmärgsundersökning. Vid 6-19% blaster i benmärgen benämns tillståndet **MDS** (myelodysplastiskt syndrom) och beror oftast på benmärgens normala åldrande. På sikt finns risk för övergång till AML.

Från dess att en patient kommer till hematologen dröjer det endast ett par dagar innan hen läggs in och startar behandling. Det snabba vårdförloppet kan vara livsavgörande då dessa maligniteter kan vara oerhört snabbt förlöpande.

BEHANDLING

- **AML-patienter** behandlas som regel väldigt standardiserat med 4 cytostatikakurer, där varje kur är 28 dagar.
- **ALL-patienter** behandlas med stora doser kortison (lymfocyter är känsliga för kortison) och med kortare intensiva cytostatikakurer.
- **Vid högrisksjukdom** (väldigt odifferentierade maligniteter eller en återkommande akut leukemi) planeras istället en allogen stamcellstransplantation tidigt i förloppet.

Vid en **allogen stamcellstransplantation** erhåller en patient en annan människas stamceller, vilket kan bilda en ny benmärg hos patienten och har immunologisk effekt på leukemin → uppfattar cancercellerna som kroppsfrämmande och är med och bekämpar den.

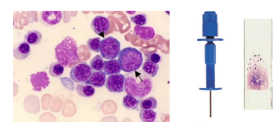


Ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppstå (dock ovanligt) vid dessa typer av transplantationer är Graft Versus Host (GVH), vilket är den avstöttningsreaktion det nya immunförsvaret kan utsätta patienten för.

OBS! Viktigt att kunna skilja mellan allogen och autolog hematopoetisk stamcellstransplantation. Allogen innebär att mottagaren får (blod) stamceller från en donator, medan autolog innebär att mottagaren får tillbaka sina egna (blod) stamceller som renats fram vid ett tidigare tillfälle.

HUR SKILJER MAN MELLAN AML OCH ALL?

Morfologiskt är det svårt att skilja på blaster av olika ursprung → använder sig av **flödescytometri** och **immunhistokemiska färgningar** för att skilja mellan en myeloisk och lymfatisk leukemi. För att kunna utföra dessa undersökningsmetoder krävs det dock

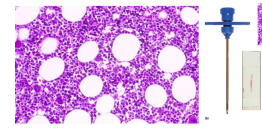


provmaterial från benmärgen, vilket antingen kan tas genom benmärgsaspiration eller -biopsi.

ASPIRATION

Fördelar: Snabbt, enkelt och minimalt invasivt

Nackdelar: Vävnadsstrukturer kan inte histologisk bedömas → ger bara svar på cellernas morfologi.

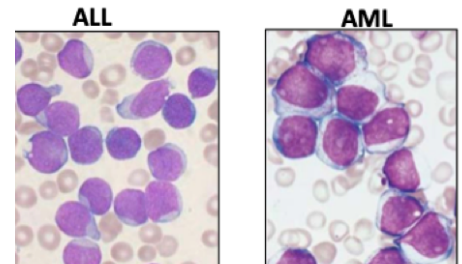


BIOPSI

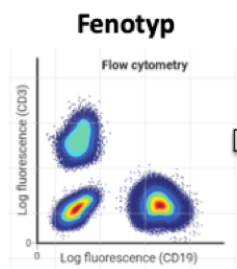
Fördelar: Vävnadsstrukturer KAN bedömas, vilket bland annat är nödvändigt vid lymfomdiagnostik. Kan bedöma hur någonting växer i benmärgen.

Nackdelar: Mer invasivt och ger desto mindre information om cellernas morfologi.

Generellt drabbas barn i högre utsträckning av ALL, pga hög aktivitet när immunsystemet håller på att mogna, och vuxna av AML, pga att långt liv i kombination med en omfattande celledelning ökar risken för mutationer.



Utöver att undersöka morfologin undersöker man **fenotypen genom flödescytometri** från de celler man tagit fram genom biopsi/aspiration.



AML: Myeloida antigen (t.ex. CD13, CD15, CD33) och stamcells-antigen (C-Kit, CD34)
ALL: B cells-typ: CD19, CD34, CD79a, TdT
T cells-typ: CD3, CD7

OBS! Auerstavar (ansamling av granule, vilket inte kan ske i lymfoblaster) är patognomont för AML.

CASE

Maria, 38 år, söker VC på grund av **trötthet** och **långdragen luftvägsinfektion** (haft ont i halsen till och från i tre veckor samt känner sig febrig). Vid hjärtstatus noteras ett blåsljud från hjärtat. Läkaren tar därigenom **blodstatus:**

- Hb 96 (120-170) → anemi
- LPK 49×10^9 (3-9) → leukocytos
- TPK 70×10^9 (150-350) → trombocytopeni

Vid påverkan på samtliga blodceller bör misstanke riktas mot problematik i benmärgen. Läkaren går därför vidare med en **venös diff.**, vilken påträffar omogna celler. I och med detta går man vidare med en **kapillär diff.** som påvisar:

- Leukocytos med fördelning enligt bilden
- 76% blastceller
- Alla monocyter har atypiskt utseende

Providentitet: 45 6997 5134

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
LB-Diff (Leukocyttyp.)	55.6 *	$\times 10^9/L$	3.5-8.8
B-Leukocyter	<0.01	$\times 10^9/L$	<0.5
LB-Neutr stark gr	0.8 *	$\times 10^9/L$	1.6-5.9
LB-Eosinofila gr	0.28	$\times 10^9/L$	<0.5
LB-Basofila gr	<0.01	$\times 10^9/L$	<0.1
LB-Lymfocyter	0.5 *	$\times 10^9/L$	1.1-3.5
LB-Monocyter	0.89 *	$\times 10^9/L$	0.2-0.9
LB-Plasmaceller	<0.01	$\times 10^9/L$	<0.1
LB-Blastceller	42.27 *	$\times 10^9/L$	<0.01
LB-Myelocyter	0.28 *	$\times 10^9/L$	<0.01
LB-Metamyelocyter	0.28 *	$\times 10^9/L$	<0.01

Klinisk kemi	2007-09-12	2008-01-04	2008-07-31	2008-09-20	2008-09-20
Bilodstatus	124	129	75 *	67 *	67 *
B-Hb (hemoglobin)	0.36	0.38	0.21 *	0.19 *	0.19 *
B-Erytrocyter	42	44	24 *	22 *	22 *
B-MCV	87	86	87	87	87
Eröb-MCH	30	29	31	30	30
Eröb-MCHC	344	337	352	347	347
B-Leukocyter	48	119 *	112 *	63 *	63 *
B-Thrombocyter	222	162	3 *	5 *	5 *
B-Neutrofila gr					

Maria är ett ypperligt exempel på att akuta leukemier kan gå snabbt, då hon bara på tre veckor gick från normala värden till kaosartade.

ALL och AML måste skiljas genom en benmärgsundersökning.

KRONISKA SJUKDOMAR

De kroniska sjukdomarna drabbar **slutdifferentierade celler** (längre ned i stamträdets). Tur i oturen är de oftast **lågmaligna**, däremot **icke botbara**. Detta beror bland annat på att celler som inte delar sig inte är lika känsliga mot cytostatika.

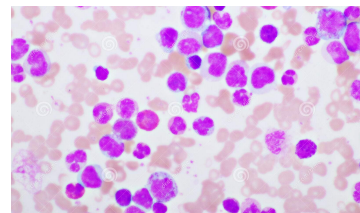
Precis som akuta leukemier delas de kroniska sjukdomarna in utifrån var i det hematopoetiska trädets som sjukdomen träder in. De **myeloproliferativa sjukdomarna** drabbar slutstadierna av den myeloida linjen; basofiler, neutrofiler, monocyter, eosinofiler (granulocyter) och trombocyter, och de **lymfoproliferativa sjukdomarna** drabbar lymfocyterna, B- och T- cellerna.

Utifrån denna gruppering tittar man på ytterligare indelningar mer specifikt i trädets där felaktigheter uppstått.

KRONISK MYELOISK LEUKEMI (KML)

Typiska labbsvar vid en KML är att man får utslag för "lite allt möjligt", men ffa en **uttalad leukocytos** där hela **granulocytpoesen ökar i mängd**. 50% har dessutom en trombocytos.

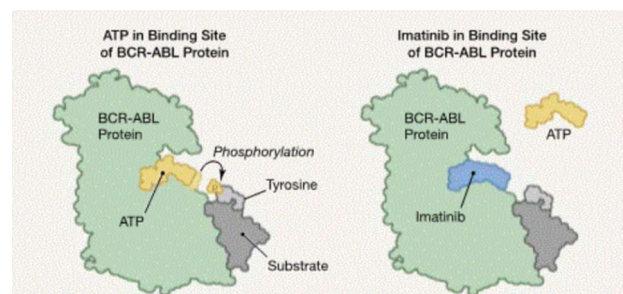
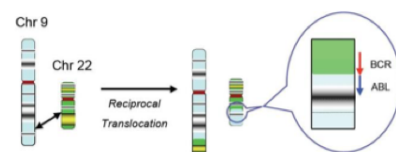
Symtommässigt lider många av; B-symtom, fullnadskänsla i buken, skelettömheter och ögonbottenblödningar.



Diagnos kan sättas genom att identifiera BCR/ABL1 fusionsgenen genom PCR samt en typisk labbsvarsbild.

BCR/ABL1 FUSIONSGEN

Sjukdomen uppstår vid en translokation mellan kromosom 9 och 22 → "Philadelphia kromosomen", där generna Bcr och Abl blir grannar och således bildar en fusionsgen. ABL är en protooncogen som är inblandad i celltillväxt, och dess aktivitet kan i normalfallet både skruvas upp och ned utifrån cellens behov. Det sker nu alltså en förändring i fler signalvägar som reglerar celldöd och proliferation, vilket skapar ett konstitutivt aktivt tyrosinkinase, som således konstant sänder proliferationssignaler. Detta leder till en **expansion av omogen hematopoies** (myelocyter samt metamyelocyter pga vänsterförskjutning, mekanism inte fokus) med en samtidig **utdifferentierad granulopoies**. Anledningen till expansionen av de omogna cellerna tros bero på att myelopoiesen blir så kraftigt stimulerad att dessa celler "spiller ut" i blodet → kallas vänsterförskjutning. Mutationen Bcr/Abl tros även hämma cellernas apoptos, vilket gör att vi kommer få en ansamling även av utdifferentierade granulocyter i blodet (leukocytos) → oförmögna att genomgå apoptos.



Detta kinas kan dock hämmas av läkemedlet **Imatinib**, vilket i sin tur hämmar tillväxt och överlevnad av leukemiceller. Likt bilden till höger visar så kan inte Bcr-Abl-kinaset fosforylera sin tyrosindel, efter att Imatinib bundit in. Fördelen med Targeted Therapy är att detta ger väldigt få biverkningar.

- Resistens utvecklas dock snabbt mot Imatinib, vilket beror på att Bcr-Abl kinaset förändrar sin struktur (genom mutationer), vilket har tvingat oss till att utveckla nya, snarlika läkemedel.
- Finns andra tyrosinkinashämmare vid namn dasatinib, nilotinib. Alla är en tablettbehandling som används tills vidare. Morfologisk och cytogenetisk analys av benmärg görs tills remission, och därefter PCR på translokationsgenen i perifert blod tills dess att man har en molekylär transmission (under 0.1%). *Hur relevant detta är för oss är oklart, men kanske av kuriosa för framtiden.*

OBS! 51% av patienterna får återfall inom 2 år om man avbryter Imatinibbehandlingen, men vid återupptagen TKI-behandling (tyrosinkinasinhibitor) uppnår de allra flesta på nytt molekylär respons. Ett avbrytande av Imatinib-behandling är möjlig för de patienter som under en längre tid varit i stabil molekylär remission (PCR har INTE uppvisat mutationen i blodet).

CASE (Taget från seminarium)

Kent är 73 år gammal. Han har senaste månaden upplevt smärta som kommer "inifrån benen". I status hittas inget avvikande och heller ingen palpationsömheter kring benen.

Labbsvaren visar dock:

- Förhöjda leukocyter
- Förhöjda trombocyter
- Kraftigt förhöjda neutrofila granulocyter
- Förhöjda basofiler
- Förhöjd sänka
- Normalt P-CK
- Normalt CRP

Analys	Resultat	Referensvärde	Enhet
BLODSTATUS			
B-hemoglobin	148	134-170	g/L
B-erytrocyter	4,8		
B-leukocyter	21,3*	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-trombocyter	373*	140-350	$\times 10^9/L$
B-MCV	94	82-98	fL
ErC(B)-MCH	31		
ErC(B)-MCHC	327		
B-DIFF (Leukocyttypning)			
B-neutrofila granulocyter	14,3	1,7-7,5	$\times 10^9/L$
B-eosinofila granulocyter	0,5	0,04-0,36	$\times 10^9/L$
B-basofila granulocyter	0,9	<0,2	$\times 10^9/L$
B-lymfocyter	2,1	1,1-4,8	$\times 10^9/L$
B-monocyter	1,3	0,1-1	$\times 10^9/L$

Trombocyter förhöjs då IL-6 som ofta stimuleras vid en inflammation, kommer att stimulera trombocyt produktionen.

Det vi direkt kan konstatera är att det inte skett någon undanträngning i benmärgen → hade resulterat i -penier av slutdifferentierade celler → förmodligen inte en akut leukemi. Detta samstämmer med det faktum att Kent inte haft ett akut insjuknande.

Men för att bredda lite tittar vi på **diffdiagnoser**. Mycket pekar på att det skulle kunna vara en **infektion**, men i och med att **CRP är normalt** utesluts det. **Muskelsjukdom** kanske? Därför tittar man på **P-CK** som är kreatinkinas som är en allmän markör för sönderfallande muskler. Neutrofilerna är kraftigt förhöjda, vid infektion kan de vara förhöjda, men inte så här mycket.

Vidare undersökning blir att följa upp med provtagning om 3 månader för att se om det sker någon utveckling. Dessa provresultat visar då en fördubbling av leukocyter (ffa neutrofiler har ökat). Vid en venös diff larmas det om omogna celler, vilket gör att man genomför en kapillär-diff. Här visas en andel **myelocyter** och **metamyelocyter**, men däremot inga blastceller. Omogna celler är inte patognomont för en malignitet, utan kan även vara en vänsterförskjutning av andra skäl (ex. vid svår sjukdom såsom vid sepsis). En vänsterförskjutning innebär att benmärgen stimuleras av diverse signalmolekyler, som



bland annat kan produceras vid infektion, kirurgi eller annat trauma → omogna celler tar sig ut i cirkulationen. Men i och med att detta inte är aktuellt i Kents fall, pekar detta mot en malignitet.

Man ser även till att göra en MR på Kents rygg då han haft en ökad trötthet, gått ned i vikt, smärta i ryggen samt fort blir mätt. På MR ses diffusa patologiska signalförändringar i samtliga kotor. Detta kan tros vara skelettmetastasering, men i dessa fall ska man tänka ett steg när man dessutom vet att det finns en aktivitet i benmärgen som är avvikande. Därmed tror man att detta är en extramedullär blodbildning, som kan ske vid en väldigt aktiv benmärg eller hos små barn. Mätthetskänslan beror på en **förstorad mjälte** som också beror på extramedullär hematopoies.

PCR används nu för att titta på specifika mutationer så som BCR/ABL som tillsammans med typiska provsvar kan sätta diagnosen KML.

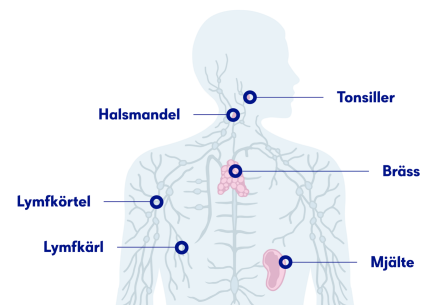
LYMFOM - MALIGNITET MED URSPRUNG I LYMFOIDA SYSTEM

Lymfom är det övergripande namnet för en grupp tumörsjukdomar som utgår från en del av immunförsvaret, det lymfatiske systemets celler, lymfocyterna. Tumörerna utgår alltså ifrån lymfoidvävnad, men som även kan engagera benmärgen. Oftast sätter sig tumörerna i lymfknotor, men kan i enstaka fall sätta sig i hud, slemhinna, tarm eller lungor. Detta leder till en ganska bred symtombild med förstorade lymfkörtlar, B-symtom och smärtor.

Till detta räknas exempelvis; diffust storcelligt B-cellslymfom, KLL samt Hodgkins lymfom. Detta är en **MYCKET heterogen grupp** av maligniteter varav man måste ta en biopsi från det drabbade körteln för att kunna urskilja vilken sjukdom det är → undersöker genom flödescytometri för att studera cellerna fenotyp genom immunohistokemi. Om man tar en aspiration kan man enbart titta på morfologin och ej sätta diagnos och därmed ej bestämma behandling.

- Lymfocyter (andel i kroppen normalt) → T-lymfocyter (60-80%), B-lymfocyter (10-20%), NK-celler (6-20%)

Som vid all cancer sker en ackumulering av genetiska aberrationer som bidrar med överlevnadsfördelar för den maligna klonen. I och med att lymfom patienter klarat sig bra med behandling så finns inget incitament att förstå tumörbiologin. Läs lite K2 om *germinalcentrat och isotypswitch* för att recap. Eftersom att T-celler inte genomgår samma utveckling med somatisk hypermutation och class-switch så utvecklas inte T-cellslymfom i samma utsträckning som B-cellslymfom.



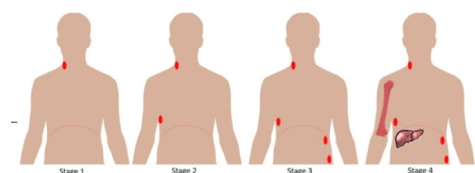
OBS! Lymfompatienter behöver inte ha en påverkad blodbild, utan det är vid en leukemisering som lymfocytos uppstår. För diagnos av lymfom krävs lymfknota eller vävnad som via immunhistokemi kan undersökas efter olika CD uttryck.

STADIEINDELNING

För att stadieindela lymfom krävs en DT - hals, thorax och buk.

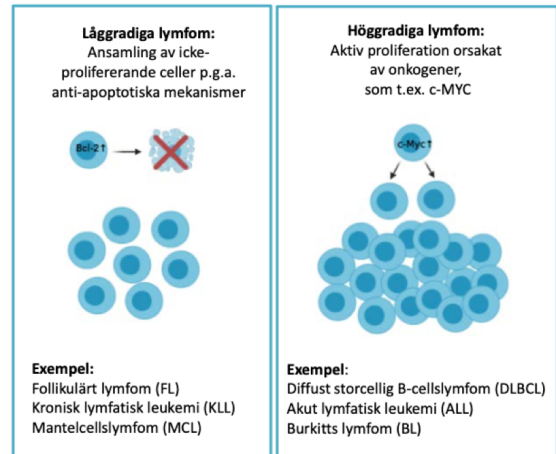
Stadieindelningen används i prognostiska syften. **STADIE:**

1. Engagemang av lymfkörtelregion
2. Engagemang av 2 eller flera lymfkörtelregioner på samma sida diafragma.



- Engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor diafragma.
- Diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extranodala organ/vävnader, med eller utan lymfkörtelengagemang.

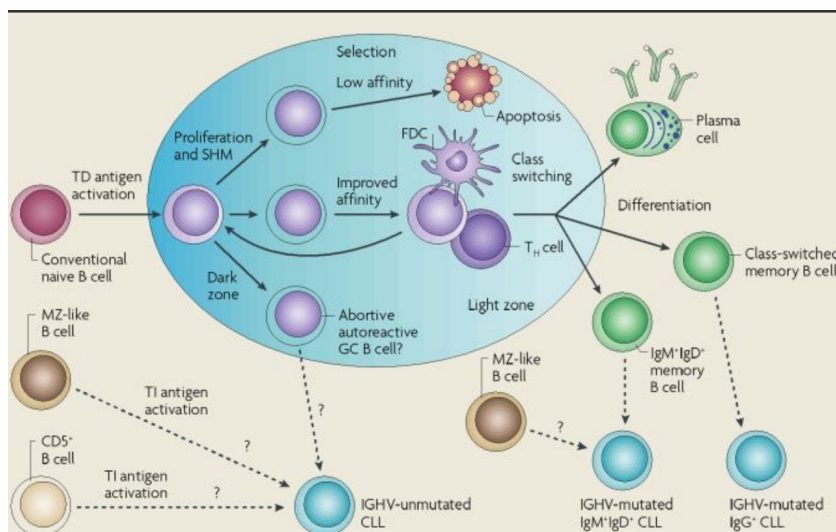
Man brukar också dela in det efter lågradiga och höggradiga lymfom som beskrivs enligt bilden.



LÅGMALIGNA/INDOLENTA LYMFOM

Vid lågmaligna lymfom ser man en klonal expansion av utmognade celler, ofta på grund av en upphävd apoptos. Därmed är detta inte botbart med enbart cytostatika. Sjukdomarna har ofta **benmärgsengagemang** vilket innebär att **B-cellerna tar sig tillbaka till benmärgen och tar plats** → kan hämma bildningen av andra celler → -penier.

Finns många olika typer; Follikulära lymfom, MALT lymfom, Mb Waldenström, KLL.

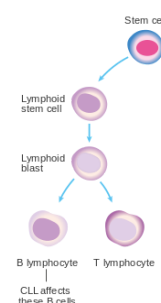


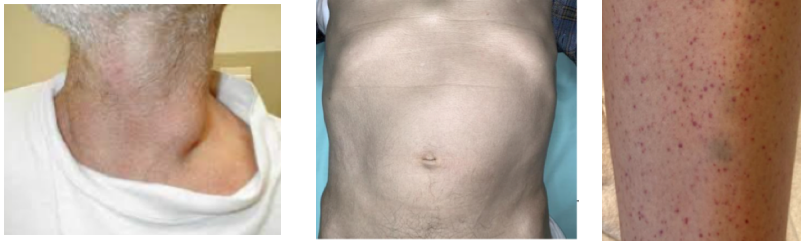
Bilden visar också hur IGHV, både muterade och omuterad kan ge upphov till KLL. Omuterad IGHV är heavy chain på immunoglobuliner vilket är innan cellen gått in i germinalcentrat. Även muterade IGHV som bildats från mantelzonsceller kan ge upphov till KLL. Man vet inte varför, men muterad IGHV har kopplat med en bättre prognos.

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp är en hematologisk malignitet tillhörande lågmaligna lymfom med lymfocytos (leukemisering) i blodet.

KLL karaktäriseras av en ansamling i blodet av små lymfocyter. Det är den vanligaste leukemin i västvärlden. KLL är en heterogen sjukdom med ett variabelt förlopp från en passiv sjukdom (med muterade IGHV-gener) till en aggressiv sjukdom (med omuterade IGHV-gener) med hög dödlighet. IGHV-mutationer undersöks genom NGS.





CASE

Lennart kommer in till vårdcentralen efter några veckors tilltagande trötthet efter ett vasalopp. I ljumskarna palperas två **lymfknutor**. Är dessa oömmade och hårda bör man misstänka metastas eller lymfom.

Han har upplevt samma trötthet vid tidigare lunginflammationer. Lunginflammationen i sig kan ha uppstått pga grund av, KLL då hans B-celler ej fungerar som de ska. Detta kallas för **hypogammaglobulinemi** (B-celler kan ej producera rätt mängd immunoglobulin). Detta i kombination med att han drabbas av neutropeni som dessutom försämrar första linjens försvar. Det är allmänt känt att KLL ger en ökad risk för pneumonier orsakade av pneumokocker. Infektionen i sig kan ge upphov till skov av AIHA (återkommer senare hur det kommer sig). AIHA i sin tur ger upphov till anemi vilket kan orsaka trötthet. Efter labbrover upptäcker man just detta:

- Anemi - kan orsaka tröttheten
- Trombocytopeni - kan orsaka blödningar, vilket förklarar hans petekier
- Splenomegali - tidig mättnadskänsla
- Infektioner - neutropeni ger ett minskat första linjens försvar samt att B-cellerna ej fungerar som de ska (hypogammaglobulinemi)
- Lymfocytos

1/3 av patienterna får inga symtom av sin sjukdom utan den upptäcks accidentellt i samband med sjukvårdskontakt av annan anledning. Man har även studerat att behandling i tidiga stadier av sjukdomen inte visat någon påverkan på överlevnaden.

Penierna beror på benmärgsengagemanget som gör att normal produktion i märgen ej fungerar som det skall.

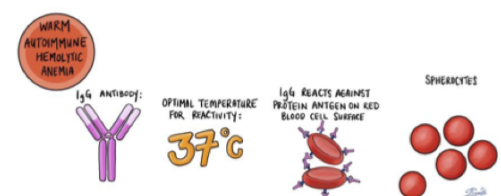
Splenomegali beror på att blodproduktionen flyttar med det immunlogiska minnet till mjälten, då vi under fostertiden bildar blod i mjälten (extramedullär hematopoies).

Anemin kan orsakas av två anledningar:

1. Vid hög halt av sjuka KLL-celler i benmärgen hämmas normal hematopoies
2. Autoantikroppar pga den maligna klonen undertrycker normala T-celler och deras funktion. Detta kan leda till polyklonal autoantikroppsutveckling mot erythrocyter och trombocyter. Patienten i detta fall hade uppvisat **positivt DAT**. Antikropparna orsakar hemolys → **autoimmun hemolytisk anemi**. Vid KLL ses ofta **varm AIHA**, som beror på en utveckling av IgG autoantikroppar mot Rh-antigen på erythrocyter. 50% av varm AIHA är sekundär och beror på läkemedel, KLL eller andra lymfom. *Föreläsaren berättade även om Kall AIHA, men är ej kopplat till fallet, läs K3.*

När man misstänker hemolytisk anemi skall man ta följande prover:

- LD - Högt värde tyder på sönderfallande erythrocyter
- Bilirubin - Stiger pga nedbrytning av heme



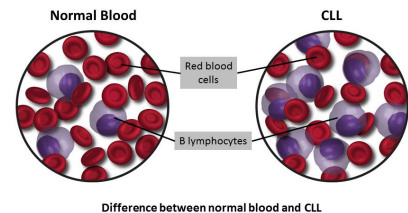
- Fritt haptoglobin sjunker - upptaget med transport av hemoglobin
- Retikulocyter stiger (ej vid intramedullär hemolys)

Lennart hade ett positivt DAT, vilket gör att man kan diagnostisera varm AIHA. Repetera gärna hur DAT går till i K3 kompendiet.

DIAGNOS

Diagnosen KLL kan som regel ställas med enkla medel varvid följande krävs för diagnos (**samtliga punkter bör uppfyllas**).

1. Lymfocytos i blod med B-lymfocyter $> 5,0 \times 10^9/L$.
Monoklonalitet.
2. Flödescytometri på blod uppvisar fenotypen: CD5+, CD19+, CD23+ samt uttryck av kappa eller lambda på ytan.
3. Morfologisk bild i blod eller benmärg med övervägande små, mogna lymfocyter.



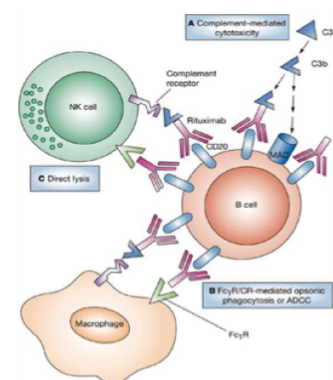
BEHANDLING

I symtomgivande stadier ger man cytostatika samt rituximab (läs mer om behandlingen nedan).

HÖGMALIGNA LYMFOM

Högmaligna lymfom är snabbväxande lymfom och ger ofta mycket symptom. Dessa kan vara livshotande om inte behandling kommer till fort. Den vanligaste sorten är DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) där 60% botas. Om högmaligna T-cellslymfom uppstår är prognosen inte så god, däremot är det väldigt få som drabbas. Mutationen sker inuti **germinalcentrat** vilket förklarar den massiva delningshastigheten

Behandling av högmaligna lymfom ska behandlas skyndsamt. Stommen är cytostatika och om det är ett B-cellslymfom används även rituximab. **Rituximab** binder till membranantigenet CD20, vilket hittas både på normala och maligna B-lymfocyter → mängden B-celler minskar i kroppen. Behandlingsintensiteten är hög med kurer varannan vecka.



SAMMANFATTNING FRÅN SEMINARIUM

Akuta leukemier

Pat söker med tecken till benmärghsvikt
Anemi
Neutropeni
Trombocytopeni

→ Pancytopeni med eller utan leukocytos

Lymfom

Pat söker pga lymfadenopati
Smärta
B-symtom

→ Ofta normalt blodstatus

KLL

Upptäcks oftast en passant
Pat kan söka pga lymfadenopati
B-symtom
Symtom relaterade till benmärghsvikt

→ Lymfocytos

KML

Pat söker ofast pga trötthet
B-symtom
Tidig mättnadskänsla pga splenomegali

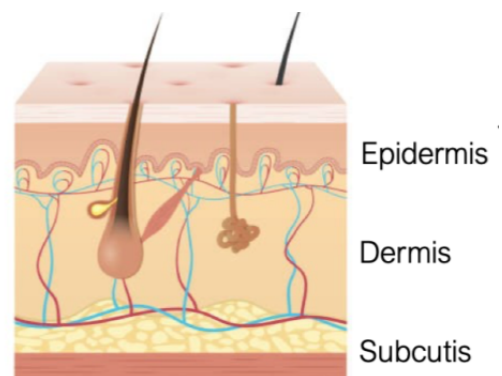
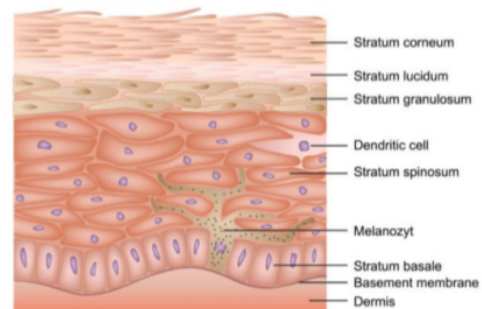
→ Uttalad leukocytos, ibland trombocytos, ofta anemi

IMMUNOLOGISKA TYPREAKTIONER I HUDEN

ALLMÄN INTRODUKTION HUDEN

Följande är taget från K2 kompendiet, för att snabbt repetera hudens uppbyggnad. Huden består av tre lager:

1. **Epidermis (överhud)** – är det översta hudlagret och utgörs till största del av **keratinocyter**. Utöver dessa celler finns även **melanocyter** och **Langerhans celler**.
 - **Stratum corneum** – Hornlagret (keratiniserat) kan variera i tjocklek och består bara av döda celler. Cellerna består av det intracellulära fettet och vid hydrolys av desmosomer skapas det en deskvamation (avfällning), vilket sker i samma takt som den basala nyproduktionen.
 - **Stratum lucidum** – Hittas bara i tjock hud och färgas rosa av HE-färgning.
 - **Stratum granulosum** – 1-3 lager tjockt och färgas mörklila av HE-färgning. Dessa innehåller granula (små korn), vilka hittas i immunceller. Sista lagret levande celler.
 - **Stratum spinosum** – Flera lager celler som delar sig och rör sig uppåt för att kunna ersätta de slitna översta cellerna.
 - **Stratum basale** – Ett lager, hudens stamceller. Tillväxtlagret. Keratinisering: Cellerna fylls av keratin när de vandrar uppåt. Tjockare hud, ex. handflator och fotsulor → mer slittåliga.
2. **Dermis (läderhud)** – Utgörs av blod- och lymfkärl, nerver, hårfolliklar samt eccrina och apocrina körtlar. Dermis huvudsakliga funktion är att skapa stadga och motståndskraft mot trauma. Vanligaste cellen i detta lager är fibroblasten (bindvävscell), vilka består av:



- Kollagenfibrer som består av fibriller, glycinrika spiral polypeptidkedjor
- Reticulin-fina kollagenfibrer som skapar eftergivlighet
- Elastin-elastiska fibrer som bidrar med elasticitet. Dessutom kommer matrix att binda vattnet (GAG) som ger stöddämpning.

3. **Subcutis (underhud)** - Binds ihop med dermis av ett rikt nät av blodkärl. Subcutis består mestadels av adipocyter.

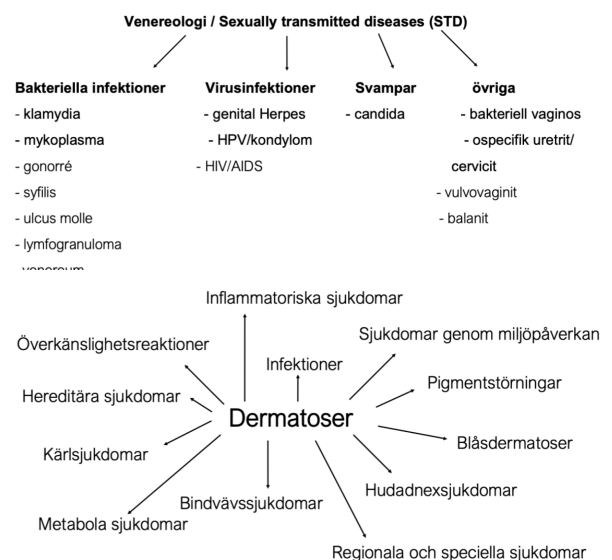
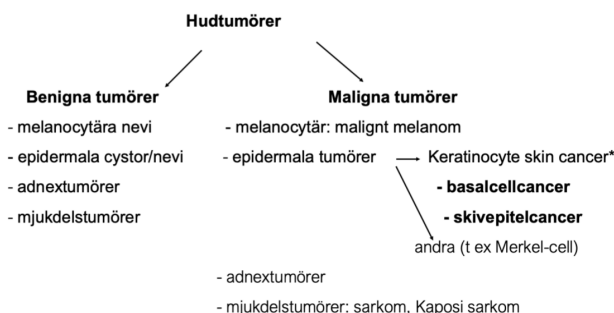
HUDENS VIKTIGASTE FUNKTIONER

Huden agerar inte bara en **skyddande fysisk faktor** som hindrar att patogener tar sig in i kroppen eller att kroppsegna ämnen tar sig ut. Dessutom skyddar huden mot UV-ljus, överhettning och trauma. Huden innehåller även **immunceller** och tillhör därmed det medfödda immunförsvaret. De utgör även en **kemisk barriär** bestående av tårar, saliv och svett som innehåller ämnen som kan verka bakteriedödande. På så vis verkar huden som ett **vätske- och energi förråd** för kroppen. Dessutom har huden en hel arsenal av **sensoriska egenskaper**, såsom smärt- och klådsignal, temperatur samt känselupplevelse.

DERMATOLOGI

Venereologi är den del av hudsjukdomar som rör de sexuellt överförbara infektionerna; STI/STD.

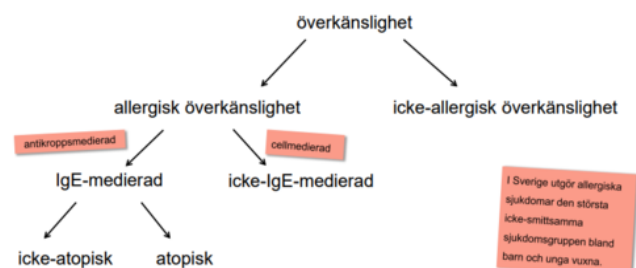
Dermatologi syftar till läran om hudsjukdomar där hudtumörer och dermatoser räknas in.



ÖVERKÄNSLIGHET

Definition överkänslighet: Skadliga och överskjutande immunreaktioner mot ett antigen som leder till vävnadsskador kallas för överkänslighetsreaktioner.

Det finns överkänslighetsreaktioner mot kroppsfrämmande antigen och mot kroppsegna (autologa) antigen. Reaktion mot kroppsegna antigen kallas också autoimmuna reaktioner.



I Sverige utgör allergiska sjukdomar den största icke-smittsamma sjukdomsgruppen bland barn och unga vuxna.

Överkänslighet kan delas in i:

1. Specifik allergisk överkänslighet
2. Ospecifik icke-allergisk överkänslighet

ALLERGISK ÖVERKÄNSLIGHET

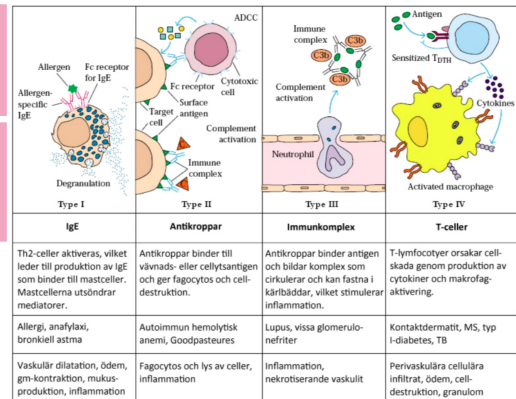
Enligt Coombs och Gell så kan det ske fyra olika immunologiska reaktionstyper, och vanligast sker en kombination av dessa. Dessa typ-reaktioner är viktiga att ha i åtanke även vid autoimmuna sjukdomar som vi återkommer till.

Camillas kom-ihåg version 1:
Hypersensitivitetsreaktioner: "ACID"

Typ I A nafylaktisk/Atopisk (IgE-medierad)
Typ II C ytotoxisk (ak ger fagocytos)
Typ III I mmunkomplex
Typ IV D elayed hypersensitivity

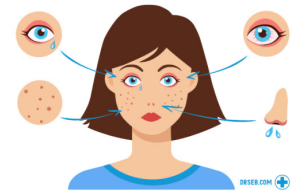
Camillas kom-ihåg version 2:
Hypersensitivitetsreaktioner: "I AKT"

Typ I I gE
Typ II A ntikropp
Typ III K omplex
Typ IV T -cellsmedierad



SYMPTOM

Ögon: allergisk konjunktivit
Luftvägar: allergisk rinit, sinuit, allergisk astma
Hud: Urtikaria, allergisk kontakteksem
Mag-tarm: diarre, illamående
Allmänt: trötthet, sömnsvårigheter
Anafylaktisk reaktion: Allergi typ 1 (och 3)



TYP REAKTION 1 - ANAFYLAKTISK, IgE

Definition: Förvärvad överkänslighetsreaktion mot **kroppsförämmande ämnen** som sker via en sensibiliserande- och en effektorfas. Det är samma reaktioner som är fysiologiska vid ändamålsenliga immunreaktioner, men överskjutande (kraftigare) vid allergi. Reaktionen är IgE-medierad och aktiverar därmed det **specifika immunförsvaret**.

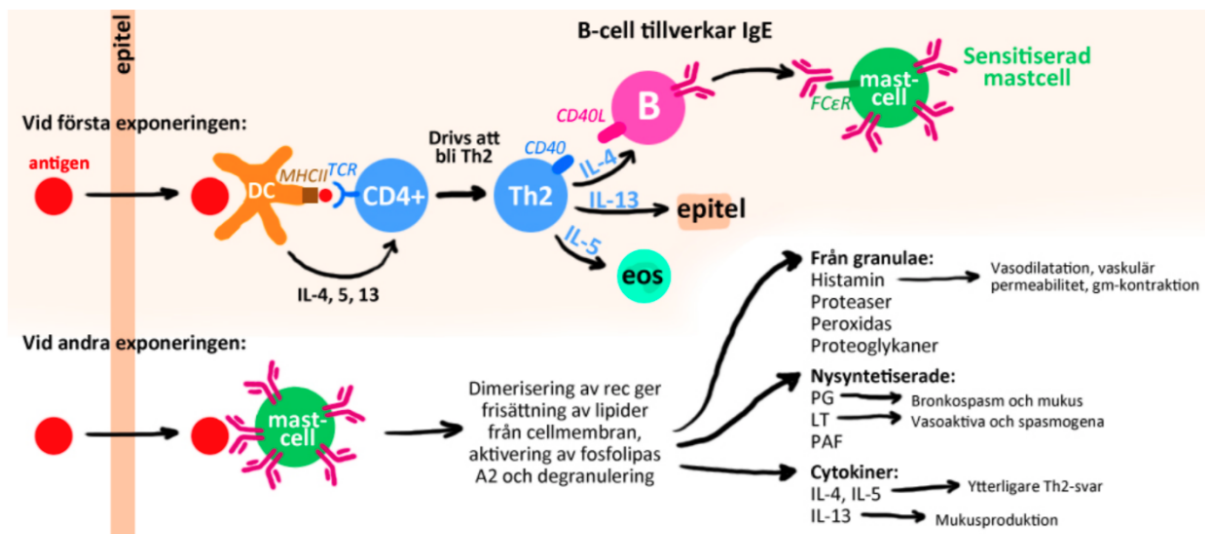
Det är viktigt att **särskilja mellan sensibilisering och allergi**. Sensibilisering innebär att man får ett positivt utslag på ex. pricktest, vilket innebär att det har skett det första steget vid en utveckling av en allergisk reaktion. Däremot, som vi kommer djupdyka i lite senare, är definition av en allergi att man måste ha en effektorfas också, vilket i denna situation innebär att man måste ha **kliniska symptom** av sensibiliseringen.

Sensibiliseringen sker genom att antigenpresenterande celler fångar upp ett allergen, och sedan transporterar allergenet till lymfkörtlarna där aktivering av T-hjälparceller (Th2) sker. Dessa Th2-celler, specifika för allergenet, stimulerar på olika sätt immunsystemet → bland annat produceras allergenspecifika antikroppar av **IgE-typ**. Antikropparna binds till receptorer på mastceller och basofiler redo för att binda till allergen vid ny exponering.

Effektorfasen uppstår vid en förnyad allergenexponering. Då sker en **korsbindning** mellan allergenet och två stycken IgE-molekyler, vilka är bundna till mastceller via FcE-receptorn. Om tillräckligt många sådana bindningar bildas sker frisättning av mediatorer däribland histamin, eikosanoider (prostaglandiner och leukotriener) samt proinflammatoriska cytokiner.

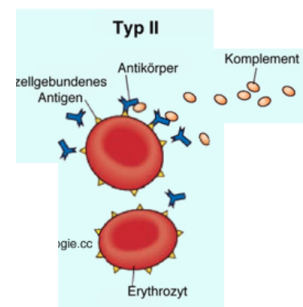
Den IgE-medierade allergin kännetecknas av en **snabb reaktion**, som oftast inträffar inom 10–20 minuter efter kontakt med allergenet. Denna reaktion går oftast snabbt tillbaka och kan följas av en senreaktion som beror på invandring av inflammatoriska celler, framför allt eosinofila granulocyter, i det drabbade organet. Senreaktionen inträffar 6–8 timmar efter allergenexponering. De frisatta mediatorerna ger upphov till

kontraktion av glatt muskulatur i bronker, vasodilatation, ökad vaskulär permeabilitet och nervstimulering.



TYP REAKTION 2 - CYTOTOXISK ANTIKROPPSMEDIERAD

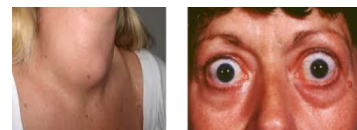
IgG och IgM som bundits till antigen på celler ger komplementmedierad cellskada. Aktiveringen av komplementprodukter kommer dessutom att attrahera fagocyter. IgG kan via inbindning till Fc-receptorer orsaka cellmedierad cytotoxicitet. Antikroppar kan även påverka cellfunktioner, exempelvis via hormonreceptorer.



Exempel på detta är hemolytisk anemi på grund av en allergisk reaktion mot ett läkemedel → följden kan bli blodbrist. Detta är dock en väldigt sällsynt reaktion. Det som sker är alltså att läkemedlet först fastnar på membranstrukturer på en erythrocyt, vilket sedan följs av att IgG eller IgM binder till läkemedlet. På detta sätt aktiveras komplementsystemet som bildar porer i erythrocyterna → hemolys. Hemolysen aktiverar fagocyterande celler → AIHA

Exempel på andra sjukdomar (som kan vara bra att ha koll på övergripande):

- **The Goodpasture antigen** (Anti-GBM disease, läs K3)
- **Graves sjukdom** - Antikroppar mot **TSH-receptor**, leder till överproduktion av tyreoidhormon T4. Organspecifik sjukdom.
- **Myastenia gravis (har i enkla drag kommit på tenta)** - Antikroppar mot **Ach-receptor** som blockeras. Får en störd neuromuskulär transmission som leder till muskulär uttrötthet → kan bli väldigt trötta av att ex gå och handla (tenta exempel). Sjukdomen är organspecifik. För att behandla sätts det in en acetylkolinesterashämmare för att hindra acetylkolinets nedbrytning och på så vis möjliggöra en vidare signalering till mottagarcellen. För friska människor räknas samma hämmare istället som nervgift, då det kan ge en lång och utmattande stimulering av mottagarcellen. Tymektomi leder (borttagande av tymus) till markant förbättring av myastenia gravis, men man vet inte varför.
- **Antikroppsmedierad blåsdermatoser**



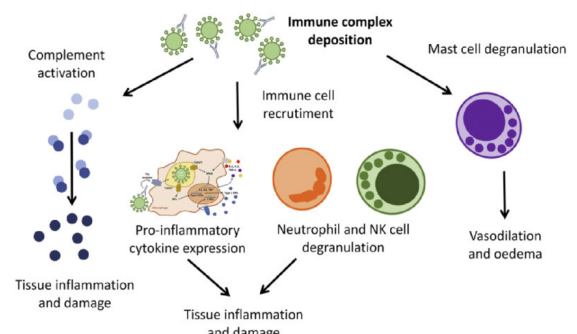
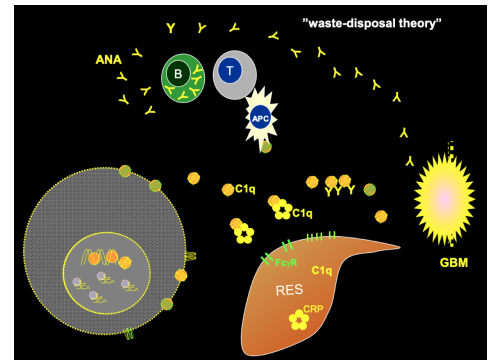
TYP REAKTION 3 - IMMUNKOMPLEX, IgG, IgM

Immunkomplex förekommer normalt, men om elimineringen av immunkomplex eller om produktionen blir för stor kan man utveckla en typ 3 reaktion. Detta orsakar komplement och Fc-medierad inflammation. Ett typexempel är deponering i njurens basalmembran vid SLE.

Komplexen cirkulerar i blodet och kan även fastna, utöver i glomeruli, i hud och lungors kapillärbädd. Deponeras komplexen i kärlväggen kan patienten råka ut för allergisk vaskulit (IgG).

Det finns en teori om hur denna reaktion uppkommer som kallas "Waste-disposal theory". Vid en apoptos, som är en naturlig del av cellcykeln, kommer cellen att skrupna och de intranukleära antigenerna kommer att röra sig mot ytan av cellen. De fragmenterade delarna av kärnan läcker tillsist ut vilket skall tas om hand av komplementsystemet och CRP. Dessa skall binda till Fc receptorer i det retikuloendoteliala systemet i lever och mjälte.

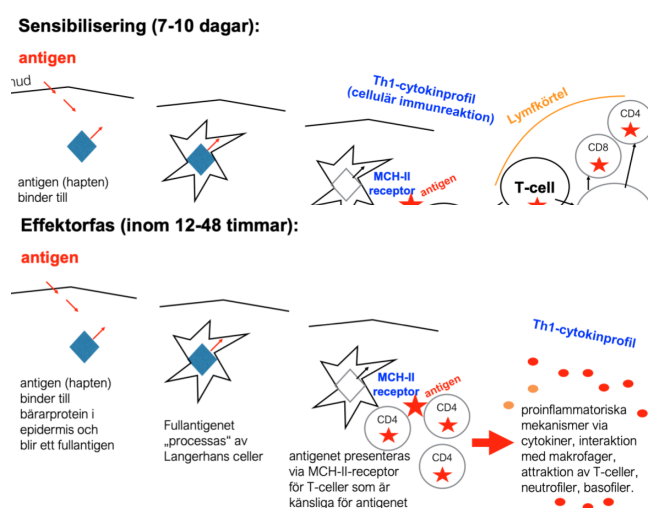
Om man inte klarar av att binda upp kärnmaterialet riskerar man att antikroppar mot dsDNA bildas, om immunkomplexen börjar deponeras där de ej hör hemma. Om de deponeras i basalmembranet kan komplement binda in och locka till neutrofiler vilket accentuerar inflammationen och leder till vävnadsskada. **OBS!** Endast skapandet av immunkomplex ger inte hypersensitivitet, utan de måste produceras i stora mängder och deponeras till vävnader. Se bild ovan.



TYP REAKTION 4 - CELLFÖRMEDLAD, T-CELLSMEDIERAD

Cellmedierad reaktion (**fördröjd** överkänslighetsreaktion) där vävnadsskada orsakas av makrofager som aktiverats av cytokiner från Th1-hjälparceller (allergenspecifika CD4+) eller är orsakad av cytotoxiska T-celler. Antigenen är ofta lågmolekylära ämnen (haptener, ex metaller och läkemedel) som blir fullantingen med ett bärarprotein. Langerhanska Cellerna kommer att presentera MHC-II för T Celler.

Exempel på sjukdomar som är T-cellsmedierad är Typ 1 diabetes, hashimotos tyreoidit och MS. Läs mer om dessa under *autoimmuna sjukdomar*.



Reaktionen klassas som en allergi, och kan kallas för en sensibilisering. Läs under *lapptest* hur diagnostisering sker.

ICKE-ALLERGISK ÖVERKÄNSLIGHET

Hit räknas ämnen som drar igång det medfödda försvaret, och har någon form av påverkan oss samtliga. Brännässlor kan ge urtikaria, samtidigt som viss stark tvål kan ge eksem.

Överkänslighet med okänd bakomliggande mekanism, tex elkänslighet ska kallas **hyperreaktivitet/känslighet** och ska INTE klassificeras under överkänslighet.

SYMPTOM

Ögonen: Irritativ konjunktivit

Luftvägar: Icke-allergisk rinit, -sinuit, -astma

Hud: Icke-allergiskt kontakteksem, - urtikaria (ex brännässlor)

Mag-tarm: Diarre, illamående

Allmänt: trötthet, sömnsvårigheter

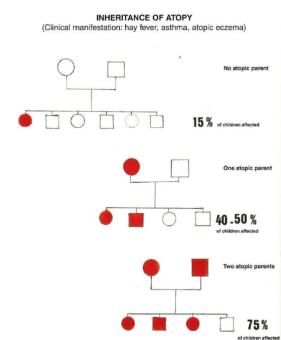
Anafylaktoid reaktion: Ex röntgenkontrastmedel. Kan komma vid första gången man stöter på ett ämne. Dock vid tentafrågor räknas detta som en **allergisk reaktion typ 1**.

ATOPI

Atopi är en individuell/familjär tendens (ärfdig benägenhet) att bli sensibiliserad och producera IgE-antikroppar som svar på låga doser av allergener, oftast proteiner, och att utveckla typiska symtom som eksem, astma eller rinokonjunktivit (hösnuva). Bilden till höger anger sannolikheten att barn blir atopiska. Om man har två föräldrar som är atopiker så är risken 75% för dess barn att drabbas. Läs mer under *den atopiska marchen*.

OBS! Atopi (hereditet för allergisk sjukdom) är den viktigaste riskfaktorn för allergi.

TENTAFRÅGA.



URTIKARIA

Urtikaria är en grupp av mastcellassocierade sjukdomar som har ett gemensamt karakteristisk reaktionsmönster i huden → utveckling av klåda och kvaddlar/angioödem. Patogenesen till mastcell aktiviteten är heterogen och inte helt klarlagd. Urtikaria är en variant av typ 1 av de fyra olika immunologiska reaktionstyperna när man tittar på allergisk överkänslighet, när den är akut. Akut urtikaria kan ofta ses hos barn med infektioner, samt vid reaktioner på pälsdjur eller födoämnen. Kronisk urtikaria beror mycket sällan på allergi.



OBS! Vid alla urtikaria, förutom akut urtikaria, består behandlingen av (1) eliminera/undvika stimuli samt (2) symptomatisk farmakologisk behandling.

Urtikaria definieras av **kvaddel** och angioödem. Kvaddel är en **ytlig svullnad av dermis**, oftast med **erytem** (rodnad) och utan epidermalt engagemang. Kvaddel kommer med **klåda** och ibland en brännande känsla. Typiskt tecken för urtikaria är en **flyktighet** av symtomen där de försvinner från en plats, men sedan dyker upp på ett annat ställe inom 1-24 timmar.



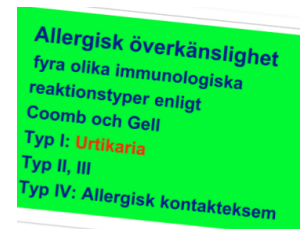
Angioödem är en akut djupare och oftast hudfärgad svullnad av både **dermis och subcutis**. Ibland är det **smärtsamt**, men sällan har man klåda. Angioödem involverar oftast hudnära slemhinnor och tar längre tid innan symtomen avtar (**upp till 72 timmar**).

VANLIG (IDIOPATISK) URTIKARIA

Vanlig urtikaria kan vara av akut eller kronisk typ där symtomen antingen håller i sig under eller över 6 veckor. Det är alltså enbart tiden som bestämmer dess klassificering.

AKUT URTIKARIA

Kan vara en allergisk överkänslighetsreaktion typ 1 och föreligger vid ungefär 50% av patienter med urtikaria. De vanligaste orsakerna är övre luftvägsinfektioner och läkemedel. Om det är infektionsutlöst urtikaria, dvs inte en allergisk, utreds och behandlas infektionen enbart. Om det istället är en IgE-förmedlad allergi så kan det föreligga födoämnesallergi eller allergi mot penicillin. **Behandling är antihistaminer** eller ev orala steroider i 5-7 dagar, men är oftast självbegränsande.



KRONISK URTIKARIA

Kronisk urtikaria är en uteslutningsdiagnos som kräver en grundlig anamnes. Mest sannolikt är detta INTE en allergisk åkomma. Däremot kan det eventuell vara en icke allergisk överkänslighet. En undersökning bör inkludera dermatografism-test där man river på huden och ser om den är överkänslig. Dessutom rekommenderar man basal blodundersökningar, utvidgad provtagning enl anamnesen. I 50% av fallen hittar man ingen orsak. Hos 30% av patienterna föreligger en autoimmun process (allergisk reaktion typ 2).

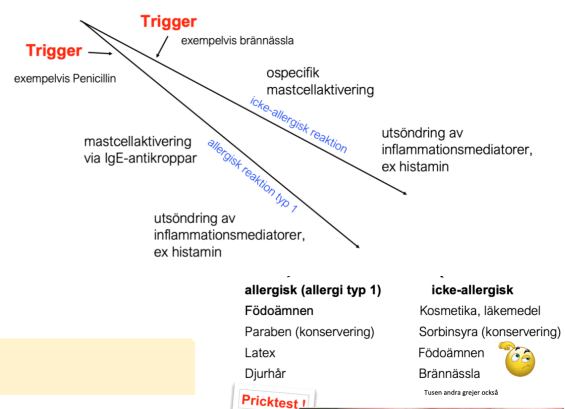
FYSIKALISK URTIKARIA

Man kan också dela in det efter fysikalisk urtikaria, dvs om det är orsakat av tryck, ljus, värme, köld, eller kliande. Patienten vet oftast vad som triggar igång reaktionen, och här är det viktigast att undvika den stimulinen.

ANDRA URTIKARIA TYPER

Andra typer av urtikaria kan vara aquagen, kolinerg (efter träning), eller kontakturtikaria. Kontakturtikaria kan vara allergisk eller icke-allergisk. Typisk icke-allergisk urtikaria är kontakt med brännässlor. Reaktionen är snabb.

Om man misstänker att det är en allergisk urtikaria, dvs typ 1 reaktion, så skall man göra ett pricktest för att diagnostisera.



EKSEM

Eksem är ett samlingsnamn för en grupp hudsjukdomar med en likartad morfologi och som kännetecknas av en T-lymfocytdriven inflammation (**typ 4**) i dermis och epidermis och en barriärskada (filagrinbrist). Patogenesen är exogen (sjukdomsgenes kommer utifrån), endogen (sjukdomsgenes kommer inifrån) eller en kombination av dessa. Synonymt med ordet eksem används oftast dermatit. Begreppet dermatit är dock mer ospecifikt. Eksem kan vara **akuta eller kronisk** där båda definieras av klåda. Mer **akuta eksem** (övre bilden) karakteriseras av erytem, papler, vesikler, fjällning samt att huden oftast är ödematös och vätskande. **Vid**



kroniska eksem (nedre bilden) har man en lichenifiering (hudlinjerna blir tjockare och torra) samt fjällning.

Hos små barn uppkommer eksem vanligtvis på bålen, sträcksidor på armar och ben och beror hos barn yngre än 6 månader allra vanligast på ägg- eller mjölkallergi (födoämnesallergi). **TENTAFRÅGA.**

Eksem är den **mest vanliga hudsjukdomen**. För vuxna uppkommer eksem vanligast i veck och man hittar sällan orsaken till varför de uppkommit.

Brakar **behandlas** med kortison samt mjukgörande. Vissa mjukgörande krämer innehåller karbamid, vilket är vattenbindande och på så vis bidrar till normalisering av torr hud.

KONTAKTEKSEM

Ett kontakteksem är den klassiska typen av **exogent eksem**.

Eksemreaktionen är framkallad genom icke-infektiös, immunologisk, kemisk eller fysikalisk agens. Det finns två typer av kontakteksem, ett allergiskt (mestadels typ 4 reaktion) och ett icke-allergiskt (irritativt) kontakteksem. Kliniskt är det oftast inte möjligt att skilja mellan de två typerna, dessvärre förekommer det en kombination av allergiska och irritativa mekanismer.

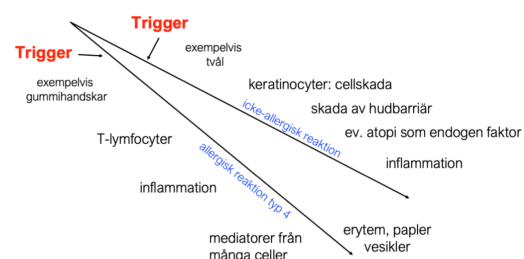


- Kontakteksem kan utlösas av allergen som nickel, parfym, plåster eller gummi och benämns då *allergiska kontakteksem*.
- När kontakteksemet orsakas av en direkt kemisk effekt som stark tvål, lösningsmedel, kallt väder, mekanisk retning, födoämnen kallas det *irritationseksem/icke-allergiskt*.

Kontakteksem är en **långsam reaktion** till skillnad från kontakturtikaria.

ALLERGISKA KONTAKTEKSEM

Allergiska kontakteksem tillhör **typ 4** av de olika reaktions typerna. Sensibiliseringen sker efter flera års kontakt med allergen. Hos en sensibiliserad individ uppkommer eksemet vanligen efter 1-2 dagar. Vissa ämnen är mer potenta allergen än andra, där färre än 50 ämnen ger upphov till 75% av kontaktallergierna. Totalt finns det ca 3000 olika allergen. Allergin kan också utlösas genom korsallergi då sekundära allergen är kemiskt närbesläktade med det primära allergenet. Det är oftast händer och armar som drabbas.



Vid utredning krävs en ingående sjukhistoria där tidigare hudsjukdomar, debut lokalisering, förlopp, tidigare arbeten mm bör kartläggas. Man utför även ett lapptest, även så kallat epikutantest.

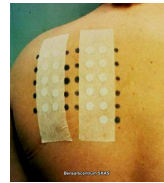
ICKE-ALLERGISKT KONTAKTEKSEM

Vid långvarig och upprepad exposition för svagt toxiska ämnen i vår omgivning kan hudbarriären och underliggande keratinocyter skadas. Initialt kan man även ha torrhet och små sprickor, vilket ökar risken. Atopiker är benägna att få icke-allergiskt kontakteksem.



EPIKUTANTEST / LAPPTEST

Vid en **typ 4-reaktion**, utförs ett lapptest där man lägger allergenet på huden och täcker med en liten plastkopp och plåster under 48 timmar. Vid avläsning efter 72 timmar från start ser man vid en positiv reaktion ett litet "minieksem" med rodnad, papler och vesiklar. Sverige använder man 30 olika allergener.



BEHANDLING

Först och främst vill man eliminera stimuli/undvika triggers. Lokalt kan man ge kortisonkräm. Även mjukgörande kräm under behandlingen och flera månader efter läkningen kan vara effektivt för att minska risken för återfall.

SKILJ PÅ URTIKARIA OCH KONTAKTEKSEM

Urtikaria är:

- klåda
- kvaddel/angioödem
- ingen epidermal reaktion
- övergående (timmar)
- allergi?
- typ-1-allergi: pricktest
- finns icke-allergiska orsaker
- antihistaminika

Kontakteksem är:

- klåda
- papler, vesikler, fjällning, erosion
- epidermalt engagemang
- långvarig (dagar-veckor)
- allergi?
- typ- 4-allergi: epikutantest
- finns icke-allergiska orsaker
- kortison

BEHANDLING

Antihistamin - binder H1 receptorer i vävnader och hämmar därmed vasodilatation och påverkan på nervändar (klåda)

Kortison - läs under *glukokortikoider*.

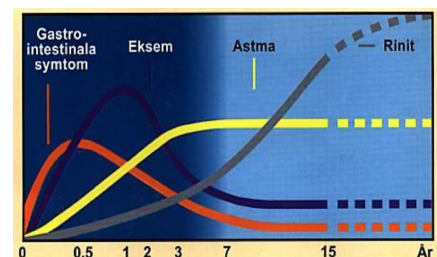
ATOPISKA SJUKDOMAR

IgE upptäcktes 1967 och lade då grunden för ökad kunskap om de allergiska reaktionerna och dess patofysiologi. Anledningen till varför IgE var den antikropp som upptäcktes allra sist beror på att dess koncentration i blodet är många ggr lägre än andra antikroppar.

DEN ATOPISKA MARSCHEN

Det naturliga förloppet av atopiska sjukdomar kallas för "den atopiska marschen". Atopiskt eksem är oftast den första kliniska manifestationen, följt av födoämnesallergi, astma och slutligen rinit (pollenallergi) i den turordningen. Några av sjukdomarna kvarstår flera år, medan andra går i remission med stigande ålder. Hos små barn är IgE-sensibilisering mot födoämnen vanligast. Successivt avtar sedan IgE-sensibilisering mot födoämnen och ersätts med stigande förekomst av IgE-sensibilisering mot luftburna allergener.

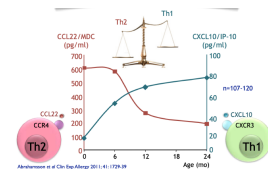
- **Eksem** från 1-2 månader
- **Födoämnesallergi** framträder 1:a eller 2:a året
- **Urticaria** debuterar när eksemen lokaliseras till böjvecken.



- **Pollensnuva** är vanligt under skolåldern, men blir allt vanligare att uppkomma tidigt från 2-3 års ålder.
- **Astma** kan utvecklas hela livet men sällan efter 35-40 års ålder.
- **Handeksem** ökar i prevalens hos vuxna.

Barn som i tidig ålder uppvisar sensibilitet mot födoämnen löper högre risk för att senare i barnaåren följa den atopiska marschen och då drabbas av först astma och sedan hösnuva. Av denna anledning är immunförsvaret den första levnadstiden viktig och även graviditeten har visat sig ha påverkan.

Under graviditeten kommer barnet att uttrycka olika molekyler (från pappan) som mamman i vanliga fall hade reagerat på, men för att förhindra avstötning sänks nivåerna av IFN- γ samtidigt som Th2- och antiinflammatoriskt svar ökar. Detta får många regulatoriska celler att ansamlas i moderkakan, vilket förhindrar avstötning av fostret. Till dessa celler hör speciella NK-celler (ej cytotoxiska), inflammationsdämpande makrofager samt Treg.



Efter födseln sjunker sedan Th2-svaret successivt, i takt med att Th1 ökar. Allergiska barn har ofta en försämrad förmåga att nedreglera Th2 efter födseln → blir lättare sensibiliserad.

PREVENTION

Ökad risk för att utveckla allergi:

- Passiv rökning och luftföroreningar ger mer obstruktivitet
- Fuktskador
- Hygienhypotesen
- Stress (ex. barn som tränar 7/7 dagar i veckan)

Minskad risk för att utveckla allergi:

- Äldre syskon
- Kreatur
- Pälsdjur (ffa hund)

Ingen påverkan av risken för att utveckla allergi:

- Vaccination

ALLERGI

De senaste decennierna ökar de allergiska sjukdomarna bland barn och ungdomar.

ANAMNES ALLERGI

Om en patient berättar att denne reagerat allergiskt följer nedan ett **bra typfall**;

Ann-Marie berättar att hon i ungdomen reagerade allergiskt i samband med en penicillinkur. Nämn fyra följdfrågor du ställer för att fastställa om det kan ha rört sig om en allvarlig IgE-medierad typ 1 allergi mot penicillin.

Hur snabbt kom reaktion, kliande utslag, andningssvårigheter, svullnad i ansikte, sjukhusvård etc

För att få en uppfattning om orsaken till Axels hudutslag vid tidigare penicillinbehandling, frågar du Axels mamma om hon minns tidsförloppet mellan Axels penicillinintag och hudutslagen. Varför är denna

information relevant? (2 p) Svarsförslag: Reaktioner som uppkommer inom en timme efter allergenexponering bedöms som omedelbara reaktioner och är ofta IgE-medierade, vilket medför risk för allmänpåverkan och anafylaxi.

FÖDOÄMNESÖVERKÄNSLIGHET

Det går i princip att bli överkänslig/allergisk mot alla olika sorters födoämnen, och i huvudsak de som innehåller proteiner. De första månaderna domineras allergi mot mjölk eller ägg. Jord- och trädnötter samt vete är även de vanliga födoämnen att reagera på, men då i lite äldre åldrar. En födoämnesallergi kan ge anafylaxi, där en anafylaxi är en akut, svår och snabb insättande systemisk överkänslighetsreaktion från **minst två olika** organsystem som dessutom är potentiellt livshotande. De vanligaste organsystemen som drabbas vid anafylaktisk reaktion är; cirkulationssystemet, luftvägar, hud och magtarmkanal. Anafylaktisk reaktion är **reaktionstyp 1**.

Det har länge talats om luftburna allergier, och i största utsträckning mot nötter. På senare år har man dock höjt ögonbrynen gällande detta och i dagsläget kommit fram till att **ytterst få** har en luftburen allergi.

PÄLSDJURSALLERGI OCH ANNAN DJURALLERGI

Pälsdjur ger ofta besvär från luftvägarna, men även kvalster kan ge liknande besvär. Ett ovanligt sammanträffande är att patienter allergiska mot kvalster även tenderar att vara allergiska mot råka.

DIAGNOSTISERING ALLERGI

IgE I SERUM

Vid misstanke om en allergi vill man **påvisa IgE i serum**, för ökad total IgE-nivå tyder på stimulering av IgE-systemet. IgE-antikroppar kan bildas av främst två anledningar, parasiter eller allergen, där parasiter är ytterst ovanligt i Sverige. Här är ofta orsaken atopi eller sensibilisering mot ett eller flera allergen.

Mängden IgE mot olika typer av livsmedel kan svänga rejält, likt bilden till höger visar. Ena månaden är de höga, för att nästa månad ej vara påträffbara. I dessa lägen är det viktigt att följa upp patienten och se hur det utvecklas.

Allergi	4 mån	6 mån	6,5 mån
☒ S-Morot-ak			0,24
☒ S-Potatis-ak		92 *	
☒ S-Havremjöl-ak		29 *	
☒ S-Vete-ak	84 *		
☒ S-Majs-ak		0,98 *	
☒ S-Ärt-ak		74 *	
☒ S-Komjöl-ak	4,5 *		9,4 *
☒ S-Äggvita-ak	92 *		
☒ S-Torsk-ak	0,15		
☒ S-Lax-ak	0,13		
☒ S-Sojaböna-ak	0,53 *	70 *	
☒ S-Mandel-ak			57 *
☒ S-Kokosnöt-ak			29 *
☒ Provtransport kyl	släckt		släckt
☒ S-Immunglobulin E(IgE)			3200 *

PRICKTEST

Pricktest eller SPT (skin prick test) med allergenlösning ger en snabb allergisk reaktion. **Fördelar** med denna diagnosmetod är att den är enkel och snabb (15 min) att utföra. Det är även billigare än IgE i serum (angivet ovan). En **nackdel** är dock att klåda kan uppkomma på underarmen efteråt, då klåda är typiskt för IgE-medierade reaktioner. Det kan även, trots att risken är minimal, ge anafylaxi → måste ALLTID finnas en adrenalinpenna i närheten.



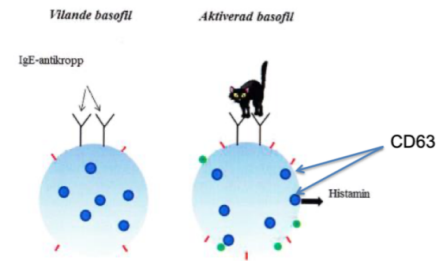
TILLVÄGAGÅNGSSÄTT

Vid pricktest används oftast färdiga lösningar med allergenet. Man sätter en droppe av allergenlösningen på underarmens insida och sticker en liten lansett igenom droppen och genom huden. Därefter torkar man upp resterande del av droppen, avvaktar **15 minuter** varefter den ev upphöjda urticans (kvaddel) storlek avläses. Förutom allergen av olika typer har man två kontroller. En positiv kontroll

bestående av en histaminlösning, där man alltid ska ha en minst 3x3 mm (helst 5x5 mm) stor urtica och en negativ kontroll, alltså utan aktiv substans (NaCl) som inte ska ge något utslag. **OBS!** Får inte ha tagit antihistamin på flera dagar.

CD-SENS

CD-sens är en analys där man mäter i vilken grad basofiler i blod aktiveras vid stimulering med ett specifikt allergen in vitro. När basofiler påträffar ett allergen aktiveras dem genom korsbindning av IgE, vilket kommer få CD63 att exponeras på cellytan. CD-sens anger den allergenkonzentration som krävs för att ge 50% av maximal CD63-uppreglering.



Vid behandling med anti-IgE (omalizumab) kommer en mindre mängd IgE finnas i cirkulationen → mindre IgE bundet till basofiler. Vid påträffning av ett allergen är det färre basofiler som aktiveras → lägre CD-sens värde. **TENTAFRÅGA.**

BEHANDLING ALLERGI

ADRENALINPENNA

En adrenalinpenna är en säkerhet att ha för alla personer som någon gång haft anafylaxi, då denna ger en snabb effekt som både förstärker cirkulationen och ventilationen. Uppkomna urtikaria försvinner även redan efter några minuter. Vid anafylaxi trycks pennan in i låret, då det inte går några ytligt stora blodkärl där.



Genom stimulering av alfa-receptorer reverserar adrenalin perifer vasodilatation, vilket förbättrar bl a blodtrycket. Stimulering av beta2-receptorer leder till ökad intracellulär cAMP i mastceller och basofiler, vilket i sin tur leder till minskad frisättning av inflammatoriska mediatorer. Beta-2 receptorer finns även i bronkerna vilket gör att konstriktionen släpper. Beta-1 finns i hjärtat vilket leder till ökad inotropin och kronotropin.

POLLENALLERGI

Antihistamin i näsa och ögon eller i tablettform är vanligt vid pollensäsong. Det går även att ta **kortison** nasalt.

ALLERGEN IMMUNTERAPI (AIT)

Vid AIT kommer immunförsvaret att styras om till ett mer tolerant immunförsvaret mot det allergiframkallande ämnet. Allergenspecifika immundämpande regulatoriska T-celler ökar, tillsammans med en ökning av ett Th2-motverkande Th1-svar (paradigmet). Halten av blockerande IgG- och IgA-antikroppar, vilka kan motverka bindning mellan IgE och allergenet ökar också. **TENTAFRÅGA!**

Behandlingen kan ges subkutant (**SCIT**), oralt (**OIT**) eller sublinguallt (**SLIT**) men alla är typer av AIT.

OBS! SCIT är även känt som allergivaccination (hyposensibilisering), kan hjälpa mot flera korsallergier samt mot de allra värsta allergisymtomen.

ASTMA

Astma är en sjukdom med många varianter, men som karakteriseras av **kronisk luftvägsinflammation** (läker aldrig helt ut). Olika luftvägssymtom som kan uppstå är **pip i luftrören**, **snabbandning**, **täthet i bröstet** och

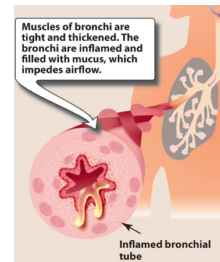
hosta, och viktigt att hålla koll på är att astma varierar över tid och i intensitet → luftflödesbegränsningen på **utandningen** varierar. Skulle det inte vara variabelt misstänks KOL. Skulle luftflödesbegränsningen uppkomma på inandningen istället, misstänks krupp. Prevalensen av astma är 5% hos förskolebarn och 8% hos tonåringar.

Vid astma kan man ofta finna eosinofiler samt uppmäta högre koncentration NO i luftvägarna vid allergisk inflammation, och just den ökade koncentrationen NO är en viktig biomarkör för astma. NO korrelerar väl med inflammationsgraden, och höga värden talar för en **eosinofil astma**. Detta mäts med hjälp av FENO. Kortisonbehandling, kan redan vid låga doser sänka NO.

MORFOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR

Vid astma sker en del morfologiska förändringar i luftrören:

- **Ökad slemproduktion** → obstruktion
- **Epitelskada** → orsakar hyperreaktivitet
- **Vaskulär permeabilitet** → exsudat från blodkärl läcker ut och bildar ödem, som bidrar till obstruktion.
- **Glatt muskelhypertrofi**
- **Infiltration av inflammatoriska celler**



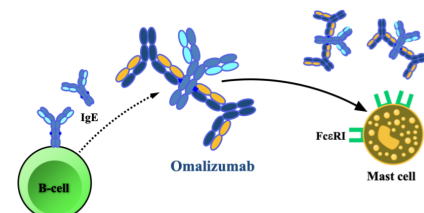
BEHANDLING

Det kan ta riktigt lång tid innan man blir helt bra i sin astma. Ibland krävs även kortison preparat för att få bort inflammationen.

Astma behandlas vanligen via inhalation med **adrenerga β_2 -agonisterna**, såsom SABA eller LABA, eller/tillsammans med **glukokortikoider**. Det går även att behandla med **leukotrienreceptorantagonister** eller **antikolinergika**. För de allra minsta barnen kan det dock vara svårt med inhalator, och därför finns det spacer, vilket är en andningsbehållare där läkemedlet sprayas in i behållare och stannar där så att patienten kan andas in detta i egen takt. Man kan även erbjuda mycket små barn adrenalin genom spruta eller inandning.

Vid eosinofil astma och/eller atopisk dermatit kan man även ge IL-5, IL-4, IL-13 hämmare.

En ny behandlingsmetod för svår allergisk astma är **anti-IgE terapi**, vilket har börjat erbjudas patienter med kvarvarande symtom trots optimal nuvarande standardbehandling. Den allergiska kaskaden stoppas med hjälp av **omalizumab**, som är en antikropp mot IgE. De förhindrar således inbindning av IgE till både mastceller och basofiler.



MEKANISMER VID ALLERGI

ALLERGISK ELLER INTE?

Det finns tre huvudfaktorer som är avgörande för om en person blir allergisk, och dessa är:

- **Ärftlighet** - Ökad risk vid atopi i familjen
- **Tid och dos för exponering** - Hur mycket utsätts man och när utsätts man för allergener.
- **Adjuvantfaktorer** - Ämnen i miljön som inte är allergiska i sig, men är en predisponerande faktor. Tobaksrök är inte en allergen, men i kombination med kattallergen ökar risken för kattallergi.

Nedan går vi igenom dem mer i detalj.

ALLERGENER (TID OCH DOS FÖR EXPONERING)

Inte alla ämnen kan vara allergener, utan dessa molekyler har särskilda egenskaper:

- **Proteiner** - De allra flesta allergenerna är proteiner, där Th2 direkt kan reagera med peptidfragment av proteinerna, men inte alla. Vid en penicillinallergi har det skett en haptенreaktion → penicillin har bundit till bärarprotein i kroppen (ex. albumin), och det är detta Th2 istället reagerar på.
- **Tillträde till immunsystemet** - Alla allergen är **vattenlösliga**, så de exempelvis kan komma i kontakt med slemhinnan.
- **Enzymatisk aktivitet** - Inte helt klarlagt ännu.
- **Stabilitet** - Ett allergen måste kunna påträffas i kroppen under en viss tid för att en reaktion överhuvudtaget ens ska kunna ske.

INOMHUS

Dessa allergener påträffas inomhus och är på så vis **INTE** säsongsbetonade.

- Katt - Allergenet påträffas i kattens saliv, men hamnar på pälsen när katten tvättar sig.
- Hund - Finns en mängd olika hundallergener.
- Kvalster - Globalt sett är kvalster det vanligaste att vara sensibiliserad mot.



UTOMHUS

Dessa allergener påträffas utomhus och är därigenom säsongsbetonade.

- **Björkpollen** - Det vanligaste allergenet kallas för Bet v 1, och speciellt med detta allergen är att många födoämnen har liknande struktur. Vanligt att björkallergiker även reagerar på hasselnötter, äpple och körsbär, vilket kallas för **korsallergi** (allergisk mot ämnen med liknande struktur). Korsallergi brukar inte ge svåra besvär som anafylaxi. Björkpollen brukar börja kännas av i april.
- **Gräspollen** - Denna pollensäsong kommer ofta senare än björkpollen → genom att ta hänsyn till årstid kan man få en misstanke om vilken sorts allergi en patient har.
 - Timotej
 - Rajgräs

FÖDOÄMNINGEN

Allergi mot mjölk och ägg är vanligt de första levnadsåren (enligt den atopiska marschen), men växer vanligtvis bort.

- **Ägg**
- **Mjölk**
- **Jordnöt** - Det finns flera olika typer av allergener mot jordnöt, där graden av allergi beror på vilket allergen en person blivit sensibiliserad för. Vissa ger svår allergi, med hög risk för anafylaktisk reaktion, medan andra ger milda symtom som lite klåda i munnen. Ett exempel på ett sådant allergen är ett med liknande struktur som björkpollen → vanlig korsallergi.
- **Fisk** - Denna allergi uppkommer ofta senare än de tre ovannämnda, och växer mycket sällan bort.

OBS! Tolerans mot jordnötter utvecklas lättast om barnet utsätts för jordnötter. Dagens rekommendationer är att alla barn ska försöka äta och introduceras till "samtliga" födoämnen under första året.

GENOTYP (ÄRFTLIGHET)

Det finns ett flertal gener som är inblandade i utvecklande av atopiska sjukdomar. Bland annat ökar vissa HLA-typer risken för allergiutveckling samt att vissa Fcε-receptorer får mastcellerna att reagera kraftigare. Även gener för Th2-cytokiner (IL-4, -5 och -13) har påverkan.

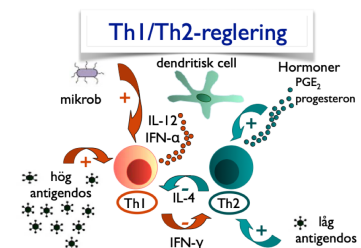
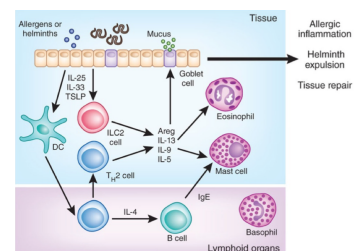
TH1/TH2-PARADIGMET

När en APC påträffar en **intracellulär mikrob** kommer de, genom IL-12, få Th-celler att differentiera till Th1. Dessa kommer i sin tur utsöndra IFN- γ → aktivering av makrofager och T-celler, samt får B-celler att genomgå isotypswitch till IgG (komplementaktiverande och opsoniserande antikroppar). Skulle dock inte Th1-svaret regleras på rätt sätt finns risk för autoimmuna sjukdomar (immunförsvaret reagerar på kroppsegna antigen).

När en APC istället träffar på en **parasit** kommer de, genom IL-4, få Th-celler att differentiera till Th2. Dessa kommer i sin tur utsöndra IL-4, -5 respektive -13 → aktivering av eosinofiler och mastceller. De får även B-celler att genomgå isotypswitch till IgE. Att Th2-svar även kan induceras av allergen kan liknas med att Th1 kan reagera på kroppsegna antigen → det blir fel helt enkelt.

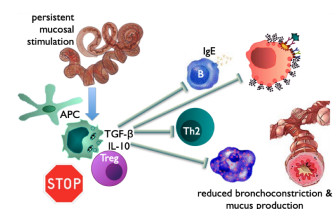
OBS! Utöver Th2 finns det ytterligare en celltyp som kan aktivera mastceller och eosinofiler, och dessa kallas för ILC2. Till skillnad från T-celler saknar dessa TCR → aktiveras av cytokiner från skadad vävnad istället för antigen presenterade på MHC II. Detta sker tex vid icke-allergisk astma som kan aktiveras av rök, avgaser eller mikrober. Se K3.

Det som menas med **Th1/Th2-paradigmet** är att dessa olika T-cellssvar motverkar varandra. Exempelvis kan samtidig närvaro av IFN- γ (Th1), IL12 (APC) motverka B-cellernas isotypswitch till IgE, precis som IL4 motverkar isotypswitch till IgG. Vid närvaro av TGF- β (Treg) eller IL-10 (Treg, APC) motverkas isotypswitchen till både IgE och IgG, då denna cytokinmiljö indikerar ett mer anti-inflammatoriskt tillstånd. Även dosen av antigen är avgörande för de två olika typer av Th-svar, då det krävs högre dos antigen för att ett Th1-svar ska dras igång i kroppen i jämförelse med Th2. Tillsammans med detta kan även vissa hormoner, såsom prostaglandiner och progesteron gynna uppkomst av Th2-svar.



HELMINTH INDUCERAD IMMUNREGLERING

Helminth är det engelska ordet för masksjukdomar (parasiter), och att de kan inducera immunreglering innebär att de efter intrång i en värd har förmåga att få immunsystemet att ställas om till Treg → hämning av Th2, isotypswitch till IgE samt inaktivering av mastceller och eosinofiler. På detta sätt ökar parasiten dess möjlighet att inte bli bortrensad av immunförsvaret, men också att dämpa en pågående allergisk reaktion.



ADJUVANTFAKTORER

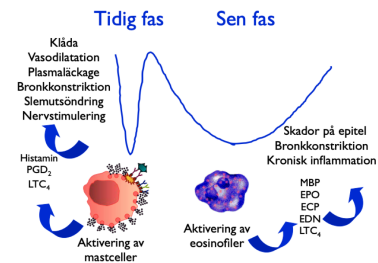
FRISKFAKTORER

- Många äldre syskon
- Trångboddhet

- Tidig barnomsorg
- Bo på bondgård
- Rik tarmflora → ökad oral tolerans och minskad risk för sensibilisering

ALLERGISKA REAKTIONENS TVÅ FASER

En allergisk reaktion delas in i två faser, den tidiga samt den sena. Den **tidiga fasen** uppkommer snabbt och ger direkt en försämring som sedan går tillbaka. Den **senare reaktionen** sker mellan 2-24h efter exponering och kan kvarstå i flera dagar. Detta skall INTE blandas ihop med sensibilisering och effektorfasen som går att läsa under de olika typ-reaktionerna.



TIDIGA FASEN

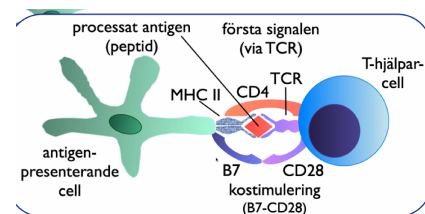
När en mastcell träffar på ett allergen som kroppen blivit sensibiliserad för kommer två IgE på cellytan att korsbinda med varandra (allergen binder två antikroppar samtidigt), vilket är viktigt för att en signal ska kunna vidareförmedlas in i cellen → granule frisätts. Denna utsöndring är oerhört snabb, då histamin redan är producerat och ligger lagrat i vesiklar intracellulärt redo att frigöras. Mastcellen börjar även vid allergenbindning att producera leukotriener (LTC₄) och prostaglandiner (PGD₂), vilka utsöndras efter några minuter.

- Histamin → klåda och mukusutsöndring
- Prostaglandin → vasodilatation och utträde av exsudat (plasmaläckage)
- Leukotriener → bronkkonstrigerande

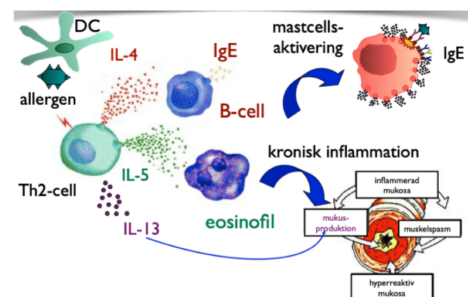
OBS! I den tidiga fasen dominerar mastceller.

SENA FASEN

När allergenet påträffas kommer detta tas upp av APC i vävnaden, vilka sedan rör sig till en lymfkörtel för att presentera detta på MHC II för Th-celler. Detta görs genom interaktion mellan MHC II och TCR, där CD4 stabiliserar interaktionen. Samtidigt uttrycker APC även B7, som interagerar med CD28 på Th-cellen, och på så vis signalerar att det rör sig om något farligt. Via IL-4 från APC differentieras Th-cellen till en Th2-cell, som i sin tur via **IL-4** får B-celler att genomgå isotypswitch till IgE.



Isotypswitchen kräver även en interaktion mellan CD40 och CD40L. De bildade IgE tar sig sedan ut i cirkulationen och letar upp en mastcell (alternativt en basofil) att binda in till. Th2 producerar även **IL-5** som aktiverar eosinofiler och gör dem mer långlivade och aggressiva, vilket orsakar skador på mukosa och epitel genom frisättning av leukotriener och andra eosinofilspecifika cytotoxiska proteiner såsom MBP och EPO (→ **kronisk inflammation**). IL-13 är ytterligare en cytokin som Th2 kommer utsöndra, vilket leder till ökad mukusproduktion samt ökad konstriktion av glatt muskulatur.



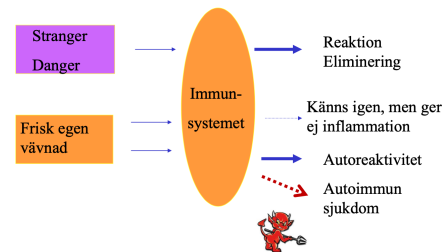
Under den sena fasen dominerar eosinofiler, vilka utsöndrar mängder av cytotoxiska proteiner (såsom leukotriener) → skador på epitel, bronkkonstriktion samt kronisk inflammation.

AUTOIMMUNA SJUKDOMAR

Autoimmunitet är immunförsvarets angrepp med autoantikroppar på kroppens egen vävnad, vilket kan yttra sig i sjukdomar eller bortstötning av organ vid transplantation. Alla människor har en viss grad av autoimmunitet och behöver därigenom inte alltid vara patogen, men om den inte regleras och orsakar skada blir den det.

Immunförsvaret har således en svår uppgift i att kunna skilja på främmande och kroppsegna peptider, och ännu svårare när dessa även tenderar att likna varandra. Vid påträffande av en peptid behöver immunförsvaret ta ställning till om denna ska **toleras** → ingen initiering av immunologiskt svar eller om denna ska **elimineras** → initiering av immunologiskt svar med tillhörande inflammation och vävnadsskada. I vissa fall gör immunsystemet en felbedömning, vilket då kan resultera i:

- **Autoreaktivitet** - Immunförsvaret reagerar på frisk kroppsegen vävnad, men inte orsakar vävnadsskada.
- **Autoimmun sjukdom** - Detta kallas det först då autoreaktiviteten börjar orsaka vävnadsskada.



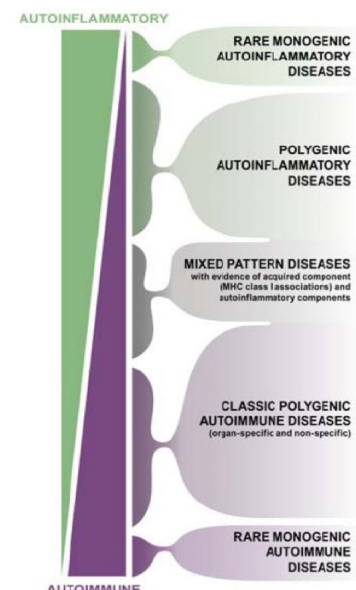
OBS! Exempel på autoreaktivitet kan vara vid utveckling av ACPA, men som inte orsakar RA för stunden.

AUTOINFLAMMATION VS AUTOIMMUNITET

Sjukdomarna som klassificeras som en autoimmunsjukdom eller autoinflammatorisk rör sig oftast över ett spektrum. **Autoinflammation** innebär ett sjukdomstillstånd som inte involverar det adaptiva immunförsvaret utan **enbart det medfödda**, då med en primär aktivering av **inflammationen**. Hit hör många ovanliga febersjukdomar. Den mest autoinflammatoriska sjukdomen vi tar upp under denna termin är gikt. Celler som är viktiga är makrofager samt granulocyter.

När vi sedan rör oss mot de autoimmuna hittar vi något slags blandning varvid vi ser sjukdomar som Psoriasis, ankyloserande spondylit ex.

Mer mot det **autoimmuna** hållet hittar vi de sjukdomarna som primärt aktiverar det **adaptiva immunförsvaret** varvid vi hittar RA, Sjögrens syndrom, SLE ex. Här finner man antikroppar, immunkomplex, B och T celler.



REPETERA K2 (LÄS IGENOM)

- B- och T-cellsreceptorer
- Antigenpresentation (inkl. MHCs uppbyggnad)
- Mognad och selektion av B- och T-celler
- Hematopoetiska cellträdet
- Medfödda immunförsvaret + komplementsystemet
- TLR-signalering
- Central och perifer tolerans
- Adaptiva immunförsvaret, från APC till plasmacell

TILLÄGG TILL CENTRAL OCH PERIFER TOLERANS

CENTRAL TOLERANS

I thymus uttrycks AIRE, vilket är en transkriptionsfaktor som får vävnadsspecifika autoantigen att visas upp i thymus under utmognaden av T-celler. Vid defekt AIRE-gen är thymus oförmöget att uppvisa autoantigen, vilket skulle leda till att den negativa selektionen av autoreaktiva T-celler skulle utebli → brett spektrum av autoimmunitet. Denna gendefekt är ytterst ovanlig, och kallas för **APS** (autoimmune polyglandular syndrome type I). Kännetecken för personer med detta syndrom är:

- ALLA (100%) har svampinfektion på tungan, till följd av bildning av autoantikroppar mot IL-17 (viktig cytokin vid Th17-svar, som arbetar vid svampinfektioner)
- 87% får hypoparatyreoidism

PERIFER TOLERANS

En sällsynt gendefekt, som visat sig ha betydelse för den perifera toleransen, är en mutation i Foxp3. Foxp3 är en transkriptionsfaktor i regulatoriska CD4 T-celler, och vid defekt gen uppstår ett brett spektrum av autoimmunitet, kallat IPEX:

- Immundysreglering - oförmåga att nedreglera immunförsvaret
- Polyendokrinopati - sjukdom i endokrina körtlar
- Enteropati - sjukdom i tarm
- X-bundet syndrom

VAD KAN ORSAKA AUTOIMMUNA SJUKDOMAR?

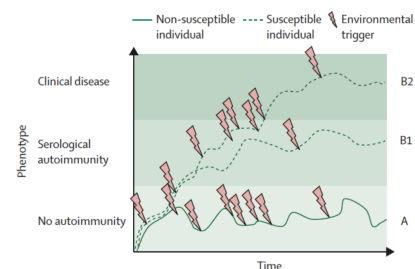
Autoimmuna sjukdomar är oftast multifaktoriella (beror på mer än en sak), och för att nämna några orsaker så kan det uppstå på grund av:

- **Ärftlig vulnerabilitet** - vissa personer ärver en predisposition, vilket sällan endast är en gen utan flera flera stycken. Likt vid vissa artrittsjukdomar tros särskilda HLA-gener ha betydelse. Undantag för monogena sjukdomar är APS och IPEX.
- **Infektioner**
- **Miljöfaktorer** - ex. UV-ljus och rökning
- **Stress**
- **“Bad luck”** - I de allra flesta fallen tror man dock det beror på otur.

AUTOIMMUNITET VS. AUTOIMMUN SJUKDOM

För att lättare förstå detta använder vi oss av bilden till höger. I bilden ses tre olika individer; A, B1 och B2.

- **Individ A** är INTE ärftligt predisponerad för autoimmunitet. Detta gör att denna individ, trots ett flertal exponeringar för miljöfaktorer med hög risk för att utveckla autoimmunitet, inte aktiverar några autoreaktiva T-celler eller utvecklar några autoantikroppar.
- **Individ B1** är ärftligt predisponerad för autoimmunitet, vilket resulterar i utveckling av serologisk autoimmunitet (ex. ANA) på grund av ett fåtal exponeringar för miljöfaktorer med hög risk. Denna individ ser dock till att i största möjligaste mån undvika dessa exponeringar, vilket gör att individen inte får kliniska besvär trots autoantikroppar i blodet.

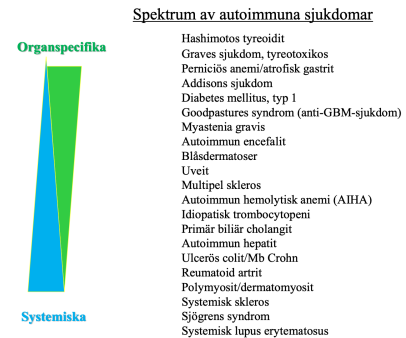


- **Individ B2** är också ärftligt predisponerad för autoimmunitet, vilket resulterar i utveckling av serologisk autoimmunitet. Denna individ är dock inte lika försiktig när det gäller exponering för riskfyllda miljöfaktorer, vilket leder till att denna individ utvecklar en klinisk autoimmun sjukdom → får besvär.

VAD ÄR SKILLNADEN MELLAN AUTOIMMUNITET OCH AUTOIMMUN SJUKDOM

Autoimmuna sjukdomar uppstår vid aggressiva, uttalade och kvarstående autoimmuna reaktioner som leder till vävnadsskada och kan drabba de flesta organ i kroppen. Sjukdomarna kan vara organspecifika som ex Hashimotos tyreoidit eller helt systemiska som SLE där immunkomplex deponeras lite överallt. Även diabetes mellitus typ 1 är en autoimmun sjukdom där den immunologiska reaktionen pågår i betacellerna.

Immunreaktionerna som sker i de olika sjukdomstillstånden delas upp efter Coombs and Gell, vilket går att läsa under *Allergi*. Kom ihåg att modellen är grov och att det vid många sjukdomar pågår flera reaktioner samtidigt.



HUR VET MAN OM EN SJUKDOM ÄR AUTOIMMUN?

Det finns kriterier för att en sjukdom ska vara autoimmun. Kriterierna baseras på vilken **typ-reaktion** som sker och driver på sjukdomen.

AUTOANTIKROPPSMEDIERAD (typ 2 reaktion)

- Definierat autoantigen finns (ex. AchR vid myastenia gravis)
- Autoantikroppar finns
- Passiv överföring av t.ex. IgG, från ex mor till foster inducerar sjukdom
- Experimentell modell (kan överföra en sjukdom → tar antikroppar från ett djur och ge till ett annat som blir sjukt)
- Effekt av immunsuppressiv behandling

Exempel på autoantikroppsmedierade sjukdomar är:

- Goodpastures syndrom (anti-GBM)
- Graves sjukdom
- Myastenia gravis

T-CELLSMEDIERAD (typ 4 reaktion)

- Autoantigen (ex myelinprotein)
- Autoreaktiva T-celler
- Passiv överföring av T-celler *inducerar ej* sjukdom pga MHC-restriktion
 - Dess MHC kommer ej behöva uppreglera B7 och presentera för T-celler
- Experimentell modell (Exp. autoimmun encefalit överförs med Th1 celler och får en T-cellsmedierad EAE.
 - Behöver ingen andra aktivering
- Effekt av immunsuppressiv behandling

Exempel på T-cellsmedierad sjukdomar är:

- Diabetes typ 1
- Hashimotos
- MS

OBS! En liten kuggis på tentor är att SLE inte klassas som någon av de ovanstående, utan istället är en **immunkomplexmedierad sjukdom**.

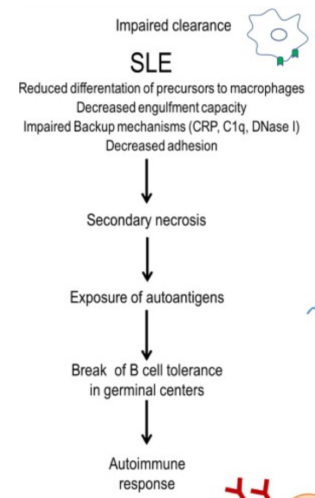
SLE

SLE, Systemisk Lupus Erythematosus, är en autoimmun sjukdom som påverkar flera organ genom typ III reaktion och ger oftast hudproblem. SLE är en kronisk reumatisk systemsjukdom som kännetecknas av

inflammation/förstörelse, och kan drabba i stort sett alla organ i kroppen. Typiskt är alltså att ha symptom från fler än ett organsystem.

Inflammationen vid SLE är typiskt medierad av **immunkomplex-depositioner** i de drabbade vävnaderna och orsakar komplement och Fc-medierad inflammation. Immunkomplex förekommer normalt, men om elimineringen av immunkomplex eller om produktionen blir för stor, utvecklas en typ 3 reaktion. Komplement kan opsonisera komplex vid aktivering via den klassiska vägen, vilket gör att en fagocyter försöker destruera komplexen. Komplement verkar också inflammatorisk och rekryterar andra celler genom kemotaxi.

Bilden säger att den bristande elimineringen av antigenet, på grund av försämrade nivåer C1, CRP och minskad mängd makrofager leder till ökad risk för SLE.



RISKFaktorER

Sjukdomsorsaken är okänd, men man har sett att många saker spelar in – såsom: Genetiska faktorer, främst gener associerade till HLA klass II komplexet (HLA-DR 2 och 3), men också polymorfism i komplement- och TNF gener. Miljöfaktorer såsom:

- Vissa LM ökar risken
- Solljus via UV-strålning → kärnantigen deponeras vilket gör att immunkomplex kan bildas
- Kvinnliga könshormoner som östrogen och progesteron
- Rökning
- Virus – så som EBV

Dvs genetiken är inte allt, man kan ha anlag för att utveckla en sjukdom (enäggstvillingar), men beroende på miljöfaktorer behöver den inte bryta ut.

Vid SLE är det **IFN-alfa** som är den viktiga drivern i sjukdomsförloppet genom att driva B-cellerna till att bilda mer antikroppar. Vid virusinfektioner stiger detta interferon också. Observera bilden nedan och läs mer om *Typ reaktion 3*.

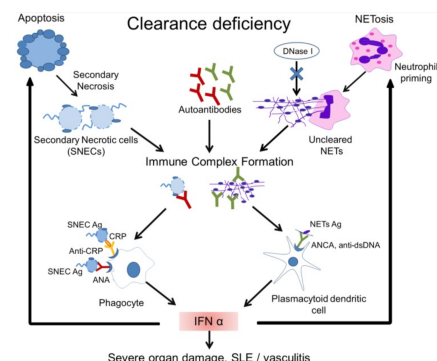
CASE

Marika 24 år kommer in till vårdcentralen med ledvärk (flera), stelhet, trötthet sedan två månader tillbaka. Hon är rökare och känner av **raynauds fenomen**. Dock vanligt bland kvinnor rent generellt, utan att vara patologiskt. Möjliga diffdiagnoser är RA, spondylartriter och SLE. Hon får dessutom solutlösta utslag. På vårdcentralen gör man akuta provet i form av blodstatus, infektionsprover och urinsticka. Urinstickan gör man för att utesluta njurpåverkan.

LABB

Proverna visar lätt förhöjt CRP, LPK, högt krea och lågt Hb. **Urinstickan**

visar utslag på erythrocyter och protein vilket får oss att misstänka njurpåverkan. Anemin tros bero på stegring av hepcidin vid inflammation som utlöser en relativ järnbrist. Vid blodprov ser man minskade mängder C3 och C4, vilket tyder på en förbrukning av komplementfaktorer (klassiska vägen, repetera detta från K2).



Hur går man vidare med utredningen? Man vill visa autoantikroppar varvid man tar ytterligare prover:

Positivt utslag på; ANA (hep-2), Anti-dsDNA, Anti-kardiolipid, ACPA (kan ha dessa vid fler tillfällen än RA).

Man misstänker här efter SLE med njurpåverkan. Man behandlar detta idag med **IFN-alfa hämmare** vilket är väldigt väldigt nytt.

RAYNAUDS FENOMEN

Raynauds fenomen är ett symtomkomplex som karakteriseras av episodiska attacker av initialt bleka och därefter cyanotiska, kalla fingrar eller tår efter köldprovokation eller psykisk stress. Oftast åtföljs den vasospastiska fasen av en hyperemisk fas med rodnad, svullnad och bultande smärta.

- Sekundärt Raynaudfenomen (ca 10 % av fallen) är symtom som uppkommer till följd av en bakomliggande sjukdom. Det finns ett flertal olika etiologier till sekundära Raynaudfenomen, t ex sklerodermi, SLE, myeloproliferativ sjukdom, ocklusiv artärsjukdom och vibration-/förfrysningsskador.
- Primärt Raynaudfenomen förekommer i mer eller mindre uttalad form hos omkring 20 % av Sveriges kvinnliga befolkning och 2 % av männen.

BUTTERFLY RASH

Det typiska röda, fjärilsformade utslaget över näsroten och kinderna, även kallat fjärilsexantem är typiskt vid SLE.

Lupus erythematosus



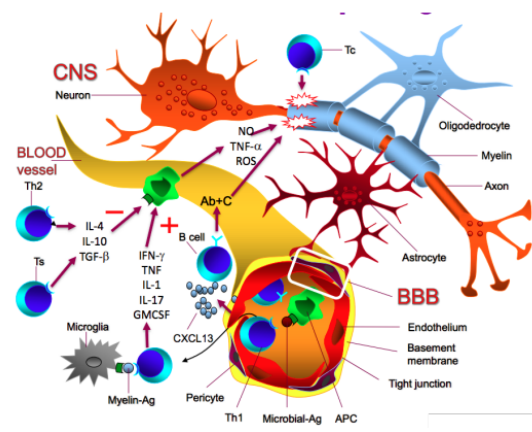
ÖVRIGA SYMPTOM

- 3 tidiga missfall eller 1 sent

MULTIPEL SKLEROS - TYP 4 REAKTION

Är en kronisk inflammatorisk sjukdom i CNS (hjärna och ryggmärg), där myelin och axon angrips av immunsystemet, vilket man förmodar har en autoimmun genes. Detta leder till en demyelinisering med axonskada och slutligen nervcellsdöd. Hela immunsystemet är involverat, men det som driver sjukdomen är T-cellerna.

När en APC träffar på ett ag (hypotes om EBV-peptid) tar de sig till T-celler i lymfan och får dessa att bli Th1. Dessa aktiverade T-celler börjar nu patrullera kroppen, och tar sig således även över blod-hjärnbarriären. På denna sida träffar Th1 sedan på mikroglia, vilket är CNS egna makrofager (en APC cell) med förmåga att presentera dess upphittade antigen. I vissa fall kan det ske en korsreaktion som leder till att T-cellen aktiveras och börjar producera inflammatoriska cytokiner → aktivering av makrofager, vilka utsöndras vävnadsskadande ämnen som bryter ned myelin. Även B-celler kan aktiveras och börja producera antikroppar på mot myelin. bla.

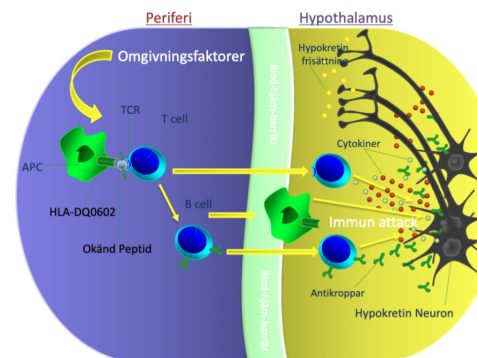


Multipel skleros drabbar oftast personer mellan 20 och 40 år, och det är tre gånger fler kvinnor än män drabbas.

NARKOLEPSI - TYP 4 REAKTION

Vid narkolepsi förstörs orexininnehållande nervceller (hypokretin neuron) i perifornikala hypothalamus. Processen har bevisats vara autoimmun. De nervceller som förstörs tros framförallt ha en roll i stabiliseringen av sömn och vakenhet, det vill säga de konsoliderar både sömn och vakenhet och minskar risken för att vi ska vakna när vi sover och somna när vi är vakna. Förlusten av dessa celler leder således både till dagliga sömnattacker och uppsplittrad nattsömn.

VID VACCIN: Personer med en viss HLA-typ, som tog svininfluensa-vaccinet, drabbades av narkolepsi. Detta berodde på att HLA genen gjorde så T-och B-celler attackerade de delar i hypothalamus som styr sömn/vakenhet.



STRESS

Kronisk stress kan försämra autoimmun sjukdom, men inte ensamt orsaka den.

DEN ARTRITISKA LEDEN

Artrit är en **ledinflammation** som utseendemässigt karakteriseras av **svullnad** (specifikt), vilket är lätt att både se och känna (vätskefyllt). För att lättare synligt kunna urskilja svullnad är ett **bra tips** att jämföra båda sidor (likt bilderna till höger). Mer ospecifika symtom är:

- **Värmeökning** - Kan ibland vara svårt att känna, exempelvis i höftleden.
- **Rodnad** - Vissa har det, men långt ifrån alla. Vid ilsken rodnad misstänks septisk artrit eller kristallartrit.
- **Smärta** - Ledsmärta är oerhört vanligt och därmed väldigt ospecifikt. Det finns fler ledvärkspatienter än artritpatienter.
- **Funktionsnedsättning**



En artrit kan antingen vara **inflammatorisk** eller **infektiös** (även kallad **septisk**), vilket beror på vad som orsakat artriten. Vid en inflammatorisk artrit uppkommer inflammation i leden och orsakar besvär, medan vid en infektiös artrit har mikroorganismer (bakterier, virus, svamp eller parasiter) nått en led, oftast via blodet → besvär.

OBS! Svullen led är inte alltid artrit. Klämmer man på lederna och dessa är hårda → artros. Artros är ärftligt, och i bilden till höger ses ett typexempel på en småledsartros.

REUMATOID ARTRIT

Reumatoid artrit, även kallat RA eller ledgångsreumatism, förekommer hos drygt 0,5% av befolkningen i Sverige. Det är en kronisk sjukdom som i dagsläget inte går att bota. Den kliniska definitionen är att en patient med klinisk **synovit** (**svullnad**) i minst en led utan annan förklaring. RA tenderar att drabba symmetriskt → ex båda händerna eller fötterna är drabbade.

I störst utsträckning drabbas kvinnor (3:1-förhållande), men könsskillnaden minskar med åldern. RA uppkommer **ALDRIG** innan 18 års ålder → vid ledinflammation under 18 år kallas det för **juvenil idiopatisk artrit** (barnreumatism).

BAKGRUND

Vid alla sjukdomar där det råder stora könsskillnader misstänks en hormonell påverkan, vilket idag dock ej är klarlagt. Denna misstanke stärks av att kvinnor med RA ofta blir bättre under graviditet, respektive sämre post menopausen. Livsstilsfaktorer som visat sig minska risken är även amning och P-piller. Det finns även andra livsstilsfaktorer som har betydelse:

ÖKAD RISK

Rökning (VIKTIGAST)

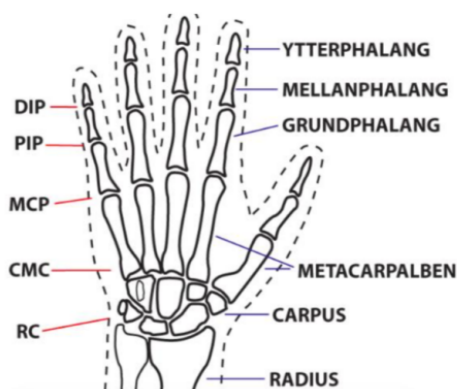
Stendamm (tsm med rökning → luftvägsirritanter)
Övervikt
Ärftlighet - Gener har betydelse men är inte den viktigaste riskfaktorn.

MINSKAD RISK

Hög SES
Alkoholkonsumtion (på något märkligt sätt)

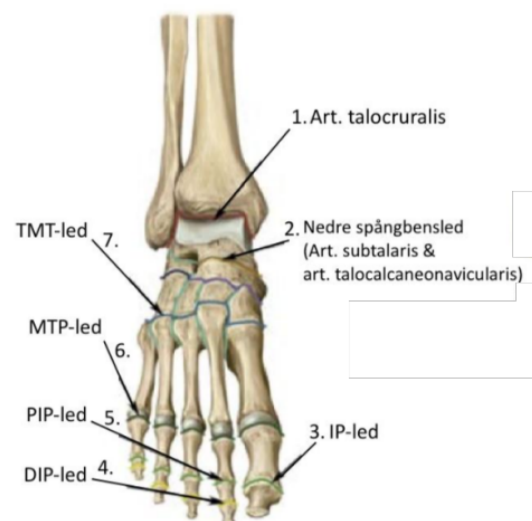
OBS! Den absoluta risken för personer med ett syskon med RA är 2-4% (=låg risk), men i jämförelse med gemenema, kallat den relativa risken, så är risken för dessa personer hög (4-8 ggr högre än 0,5%).

REPETITION AV LEDER



Höftled – art. coxae

Knäled – art. genu



ANTIKROPPAR VID RA

Vid undersökning görs, utöver palpation av samtliga perifera leder (i första hand tårnas och fingrarnas grundleder samt fingrarnas mellanleder) även serologi för antikroppar vanligt förknippade med RA.

REUMATOID FAKTOR (RF)

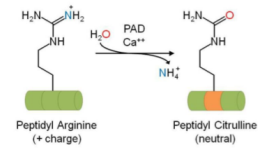
RF är en antikropp, ofta av IgM-typ, som är riktad mot immunoglobuliner av IgG-typ (Fc-delen) → kan binda upp flera ACPA, så att ett stort immunkomplex bildas. Den påträffas hos $\frac{2}{3}$ av patienter hos nydiagnostiserade RA-patienter → ej obligat (alla patienter med RA behöver inte ha dessa). Förr mättes enbart RF, men i dagsläget bör analys av enbart RF undvikas. Detta då det finns bättre analyser, likt den som nämns nedan. **RF potentierar affekten av ACPA.** I och med att RF är av IgG typ



kommer det att aktivera makrofager genom ett TH1 svar framförallt. Därmed kan man se en mycket större mängd makrofager när patient har RA.

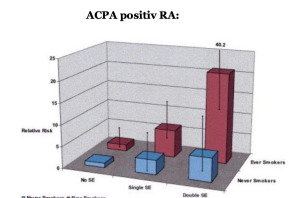
ACPA

Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) är en familj av autoantikroppar som binder citrullinerade proteiner. Dessa antikroppar är i huvudsak av IgG-typ, och har **>95% specificitet för RA. Detta innebär en 60-80% sensitivitet.**



Citrullinering är en posttranslationell modifiering av proteiner (kodas ej för i genen, utan läggs på i efterhand) som har stor betydelse för proteiners struktur och funktion. Själva reaktionen ses till höger, och är beroende av stora mängder kalcium. Själva citrullineringen är dock inte specifikt för RA, utan ökar generellt i kroppen vid apoptos och inflammation. **Kort förenkling:** Citrullinering sker i hela kroppen hela tiden, men vid ex. inflammation ökar citrulleringen. Hos en RA-patient råder kronisk inflammation i en led → hög citrullinering, och om patienten dessutom är ACPA-positiv kommer dessa antikroppar binda in till proteinerna och initiera vävnadsdestruktion.

ACPA mäts med hjälp av anti-CCP test. Detta test mäter IgG-antikroppar mot en påhittad peptid (med citrullinerade peptider). Detta är ett ypperligt test för att påvisa ACPA, men säger INGENTING om vilka kroppsegna proteiner dessa antikroppar faktiskt är riktade mot.



Ett observandum är att ACPA kan uppträda lång tid (år) innan debut av polyartrit (10% av RA-patienter har ACPA 10 år innan sjukdom). Inte alla personer med ACPA utvecklar RA, men patienter med polyartikulär ledvärk och positiv anti-CCP löper ökad risk att utveckla destruktiv ledsjukdom. Även dessa personer bör remitteras till reumatolog och informeras om risk för utveckling av RA och uppmanas till förändrad livsstil, framförallt ev rökstopp. Gener och livsstilsfaktorer samverkar → HLA-DRB1 är en riskfaktor, och är man homozygot för denna HLA-typ ökar risken ytterligare. Detta beror på att HLA-DRB1 presenterar citrullinerade antigen mer effektivt → ökad risk för T-cellssvar med antikropsutveckling (ACPA). Är patienten samtidigt rökare ökar risken exponentiellt (se bild). OBS! Detta gäller endast för de RA-patienter som är ACPA-positiva. För ACPA-negativa RA-patienter ses ingen ökad risk vid vare sig HLA-DRB1 eller rökning.

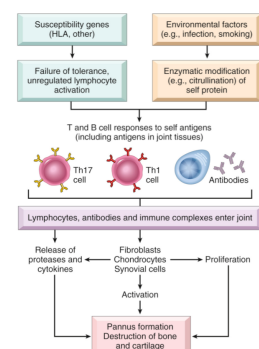
Varför bildar man ACPA? Genen HLA-DRB1 som är en riskfaktor för utveckling är alltså en typ av MHC klass 2-receptor, om du nu har glömt det Siri. Denna MHC kommer att binda till citrullinerade proteiner mycket mer effektivt vilket gör att immunförsvaret kan bli presenterade för dessa proteiner mer effektivt → bilda ett antikroppssvar mot dem. Däremot förklarar som sagt inte generna allt.

Begrepp kopplat till HLA som kan komma upp är **shared epitope**, vilket syftar på några enstaka aminosyror som kan uttryckas på HLA-DRB1. Denna sekvens är den som orsakar den ökade risken att drabbas för RA, då det är denna sekvens som "möjliggör" uppvisning av citrullinerade peptider → kan aktivera det adaptiva.

Epitopspridning är ett annat bra begrepp att känna till, och det syftar på att immunförsvaret börjar känna igen citrullinerade antigen. Med tiden lär sig immunförsvaret att känna igen fler sites, så att det med tiden svarar på en bredare variation av de citrullinerade antigenerna.

SJUKDOMSMEKANISMER

Orsaken till RA är okänd - dvs inflammationen vet man inte VARFÖR den uppstår, men uppstår den och man har autoantikroppar orsakas skadan som karakteriserar RA.

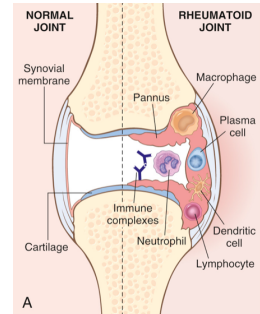


ACPA förekommer oftast före artrit, vilket får forskare att tro att sjukdomen börjar utanför lederna. En rimlig lokalisering för sjukdom att börja skulle vara vid lungorna slemhinna, då rökning påvisats vara en såpass viktig riskfaktor då det leder till ökad citrullinering i just lungan.

Bilden till höger visar de övergripande processerna som är involverade i patogenesen vid RA. Riskfaktorer som **känslighetsgener** ökar risken för misslyckad tolerans och oreglerad lymfocyttaktivering och **miljöfaktorer**, såsom rökning, ökar den enzymatiska modifieringen av kroppsegna antigen (där citrullinerade proteiner löper hög risk att bli presenterade som något farligt). Sammantaget kan detta primärt leda till ett T- och B-cellssvar mot dessa kroppsegna antigen i ex. lungslemhinnan. Vid ett senare skede skulle dessa antikroppar sekundärt reagera på antigen som uppkommer vid ledinflammation.

Vid en senare ledinflammation (efter utveckling av både T- och B-minnesceller mot det kroppsegna antigenet) kommer citrullineringen att öka → lymfocyter och antikroppar entrar leden. De patologiska förändringarna som uppstår vid RA är främst medierade av **autoantikroppar** samt av **inflammation** som induceras av cytokiner, huvudsakligen utsöndras av de aktiverade CD4+ T-celler. Dessa cytokiner stimulerar i sin tur, likt vid all inflammation, andra inflammatoriska celler → vävnadsskada. Exempel på särskilt viktiga cytokiner i inflammerade leder är:

- **IFN- γ** - utsöndras från Th1 och leder till aktivering av makrofager, vilka i sin tur triggar till ökad angiogenes → gynnar inträde av fler lymfocyter in i synovian. Även synoviocyter (lokaliserade i ledhinnan som avgränsar leden) kommer att aktiveras och börja proliferera → svullnad.
- **IL-17** - utsöndras från **Th17** → rekrytering av neutrofiler, vilka i störst utsträckning påträffas i ledvätskan och ledhålan.
- **TNF- α** och **IL-1 β** - utsöndras från makrofager och stimulerar synoviocyter att sekretera proteaser som förstör det hyalina brosket.



På båda bilder nämns begreppet **pannus**, vilket är resultatet av en immunologisk reaktion i en led. Pannus utgörs av ett ödematöst synovium, innehållandes inflammatoriska celler, granulationsvävnad och fibroblaster. Med tiden växer pannus in över ledbrosket och orsakar ytterligare erosion av det. Så småningom, när ledbrosket är borta, når pannus det underliggande benet. Vid inflammation i leder uttrycker T-celler RANKL-ligand på deras yta → stimulerar osteoklaster att genomföra benresorption (nedbrytning). Resulterar till sist i en urgröpnig av benet, likt pilen på bilden pekar på.



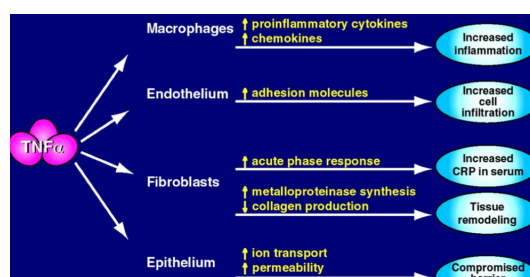
ACPAs ROLL

ACPA orsakar skada i leden genom att bilda immunkomplex med de citrullinerade proteinerna. Denna bildning kan sedan i sin tur aktivera makrofager som finns i ledhinnan samt neutrofilerna i ledvätskan genom bindning till deras Fc-receptorer. Detta leder till en kraftigt ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner (IL-1, IL-6 samt TNF) och matrix metalloproteinaser vilket bidrar till vävnadsskada.

En annan patogen mekanism är att immunkomplexen aktiverar komplementsystemet. Vid samtidig närvaro av reumatoid faktor (RF), som binder humant IgG, bildas större och mer proinflammatoriska immunkomplex (ACPA potentieras). **Kort och gott:** Immunkomplexen orsakar en allergisk överkänslighetsreaktion typ 3. Läs mer under Immunologiska typreaktioner.

TNF-ALFAS ROLL I RA

TNF is a pivotal cytokine in the pathogenesis of RA
Mediates pathologic inflammation
Mediates joint destruction
Mediates systemic, extra-articular symptoms of inflammation
Regulates levels of adhesion molecules responsible for



SPONDYLARTRITER

Spondylartrit är en paraplyterm för mer eller mindre starkt HLA-B27 associerade tillstånd. Till skillnad från RA kan dessa artrit ha inslag av besvär från rygg (axiala symtom), och vid perifera besvär är dessa oftast asymmetriska och entesit-dominerade (muskelfästesinflammation, likt bilden visar). Hit hör bland annat:

- Psoriasisartrit
- Reaktiv artrit (går över inom 6 månader, till skillnad från reumatoid artrit som är kronisk)
- Ankyloserande spondylit (AS)
- IBD-associerad artrit



En ytterligare skillnad från reumatoid artrit är att dessa sjukdomar är betydligt mindre B-cellsdrivna (autoantikroppar är ovanliga). I dessa fall är även Th17-celler med tillhörande cytokiner IL-17 och -23 av mest betydelse.

GIKT

Gikt är den vanligaste artritsjukdomen och tenderar att drabba fler män än kvinnor. Precis som andra sjukdomar ökar prevalensen för gikt med åldern.

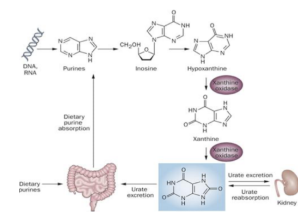
För många många år sedan identifierades att uratkristaller har betydelse för utvecklingen av gikt. Urat är (hos människan) slutstadiet i purinmetabolismen, då vi till skillnad från andra arter inte har enzymet urikas som kan bryta ner urat. Häpnadsväckande är att serumnivåerna hos en frisk individ ligger oerhört nära mättnadsvärdet, vilket innebär att det inte krävs en särskilt stor knuff för att urat ska börja läcka ut från blodet.



Personer med övermättat blod kommer få en uratutfällning, vilket kommer inducera bildningen av spetsiga kristaller i vävnaden när urat möter natrium. Detta ska enligt föreläsaren göra "svinont" (bland det mest smärtsamma man kan drabbas av), vilken orsakar rodnad i huden (diff. diagnos är erysipelas/rosfeber). Vanligaste lokaliseringen för gikt är i första MTP-leden och kallas för portvinstå.

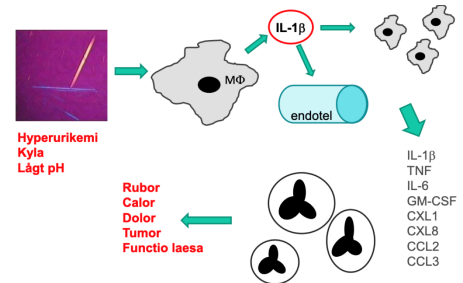
URATMETABOLISM

Under uratmetabolismen bryts nukleinsyror ned till puriner, vilka sedan fortsätter brytas ned (i några steg) till urat (samma sak som urinsyra). Det hastighetsbegränsande steget i denna process är **xantinoxidas** → vid behandling påverkar man detta enzym. Den största delen av allt urat som finns i kroppen kommer från kroppen självt, från våra celler, och ytterst lite från maten. Livsstilsråd är bra i alla lägen, men har begränsad påverkan gällande urattmängd i kroppen. Njurfunktionsnedsättning är en betydande riskfaktor för giktutveckling, då urinen är vårt enda sätt att bli av med urat.



HUR INITIERAS EN GIKTATTACK?

Likt ovan nämnt kommer ett mättat blod (hyperurikemi) leda till uratutfällning → bildning av uratkristaller i kroppsvävnad. Dessa kristaller kommer kännas igen av vävnadsmakrofager som något farligt (DAMP), vilket triggar dess utsöndring av **IL-1** → fler makrofager rekryteras och endotel börjar i större utsträckning att uttrycka adhesionsmolekyler. Detta leder i sin tur till att ännu fler immunceller kan extravasera till vävnaden, i huvudsak neutrofiler, och bilda en cytokinkaskad → inflammation med alla fem kännetecken (rubor, tumor, calor, dolor och functio laesa).

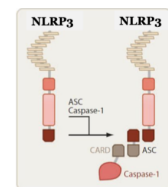


Kort förenkling: Makrofagen är således den cell som initierar det immunologiska svaret genom IL-1 som kan klyvas från proform vid en aktivering av inflammasomen. Men det är neutrofilerna som orsaka själva inflammationen med efterkommande cytokinkaskad.

Giktattacker är ofta väldigt korta och går oftast över självmant inom en vecka. Varför gikt uttrycks i attacker vet man inte. Gikt resulterar INTE i någon brosk eller bennedbrytning → skiljer sig på så vis från RA.

IL-1 PRODUKTION VID GIKT

IL-1 produceras av ett intracellulärt proteinkomplex, kallat NLRP3-inflammasomen, som bland annat påträffas i makrofager. Komplexet aktiveras av olika typer av farosignaler (PAMPs och DAMPs) → två stycken kaspas 1 dimeriserar (aktiveras) och kan då klyva pro-IL-1 till dess aktiva form (en av de tre mest proinflammatoriska cytokiner vi har).



Vid gikt specifikt, utöver inflammasomaktivering, kan även TLR på makrofagytan signalera till ökad produktion av pro-IL-1. Kristaller kan även tas in i makrofagerna genom endocytos, vilket triggar till ökad katepsinaktivering. Katepsiner kan, likt inflammasomen, också klyva pro-IL-1 till aktivt IL-1 (dock inte lika effektivt, men neutrofiler har stora mängder av dessa enzymer). Dessutom kan fria syreradikaler öka vid inflammation vilket ökar inflammasomens funktion.

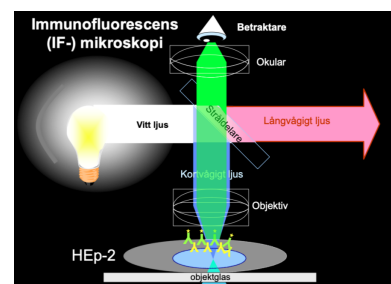
ANA-LABORATION

ANA är antikroppar mot många olika antigener i cellkärnan eller i dess membran, och kan idag användas för att är diagnostisera vissa systemsjukdomar (såsom SLE). ANA ska därigenom beställas **vid misstanke om inflammatorisk systemsjukdom ELLER utredning av oklar leverpåverkan**.

HUR ANALYSERAS ANA?

Denna analys görs med hjälp av IF-mikroskopi samt särskilda celler som antikroppar lätt kan ta sig in i (förutsättning för att de ska kunna binda in till dess antigen. Metoden går sedan till likt ELISA:

1. Patientens serum (innehållandes eventuella ak) tillförs till ett objektglas med celler.
2. Ett florokrommärkt anti-humant IgG tillförs till objektglaset "med inbundna ANA".
3. I ett IF-mikroskop, som bestrålar objektglaset med ljus, kommer de ev. inbundna florokrommärkta antikropparna ge ifrån sig ljus → positiv undersökning.

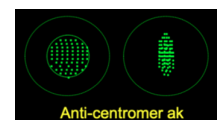
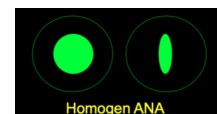


4. Utöver att kolla huruvida undersökningen är positiv/negativ, studeras även mönster och antikropparnas specificitet (vad de binder in till).
5. Vid positivt utslag brukar även mängden antikroppar kvantifieras, där ökad mängd autoantikroppar är förenligt med svårare tillstånd (vid SLE ökad risk för nefritutveckling).

MÖNSTER

Det finns fyra typer av ANA-mönster som kan ses vid positivt utslag i IF-mikroskop, där de två översta är de klart vanligaste. Olika mönster tyder på olika antigen som antikropparna bundit in till. Det viktigt att känna till att en vilande cell har intakt kärnmembran, medan en delade cell har ett upplöst → intranukleära proteiner läcker ut i cytoplasman under delningsfasen:

- **Homogen ANA (vanlig)** - binder till kromatinassocierade antigener, vanligast till dsDNA. I vila färgas hela kärnan in jämnt, medan vid delning ses enbart en stav i mitten. ANA mot dsDNA tyder på SLE, oftast SLE-nefrit.
- **Kornig ANA (vanlig)** - binder till extrakromosomala kärnantigener, alltså till antigen som finns i kärnan men inte är direkt kopplade till kromatinet (ex. RNP). I vila ses en "kornig" kärna och vid delning färgas hela cellen in kornigt, utöver en stav i mitten. Kornig ANA kan tyda på ex. SLE och Sjögrens syndrom.
- **Anti-centromer ak** - binder till centromerprotein
- **Nukleär ANA** - binder in till kärnmembranet, vilket gör att dessa enbart kan detekteras i vilande celler.

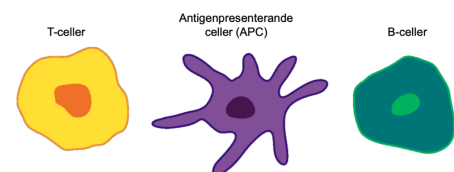


IMMUNOSUPPRESSIV BEHANDLING

Vid inflammatoriska sjukdomar som RA, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, Chrons, MS, SLE, gikt och astma etcetc medicinerar man med immunsuppressiva läkemedel. Idag används immunsuppressiva läkemedel i stor utsträckning där **metotrexat** skrivs ut i absolut störst utsträckning.

Som vi vet finns det tre huvudtyper av immunceller som man på olika sätt kan påverka:

1. **T-celler** som samordnar övergripande immunsvaret och frisätter cytokiner
2. **Antigenpresenterande celler** som presenterar antigen från T-celler och frisätter cytokiner.
3. **B-celler** som också har en APC funktion samt tillverkar antikroppar



Vid immunmodulering gör man en grov indelning av de olika moduleringarna för att förenkla inläringen → ospecifik, selektiv och icke-selektiv immunomodulering.

IMMUNMODULERING

Följande uppdelning är däremot inget man ser i läroböcker utan tolkar detta som en förenkling för oss studenter.

OSPECIFIK IMMUNMODULERING

- Kortikosteroider/Glukokortikoider - Påverkar många olika organ
- Cellhämmande medel - utvecklas för att vara ett cellgift, men används i lägre doser för dess immuneffekter
- Plasmaferes - ges vid antikroppsmedierade sjukdomar (byter ut sjukt plasma mot friskt)
- Intravenöst immunglobulin - tillför framrenade antikroppar
- Joniserande strålning - påverkar cellernas delning

Dessa läkemedel påverkar hela kroppen, allt från sockernivåer, till insulinnivåer, till produktion av proinflammatoriska celler och har en generell dämpande effekt på immunsystemet.

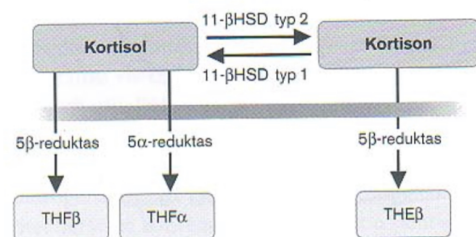
KORTIKOSTEROIDER

Stress → CRH i hypotalamus → ACTH i hypofysen → kortisol i binjurebarken (glandulae suprarenales cortex, zona fasciculata)

Kortison är en term man använder för läkemedel som är väldigt lika människans endogena kortisol. Detta är lite lurigt då kroppen faktiskt bildar eget kortison också vid en omvandling via 11- β -hydroxysteroiddehydrogenas, som inte har någon effekt i kroppen då kortison ej kan binda in till glukokortikoidreceptorer. 11BHSD kan hämmas av lakrits. När man talar om läkemedel, syftar man alltså på att läkemedlet kortison är hydrokortison, vilket är synonymt med kortisol.

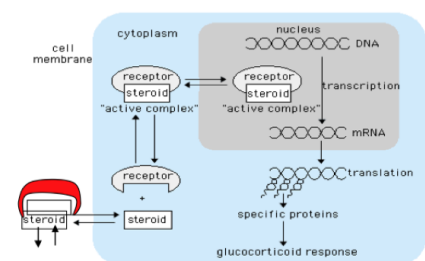
Den naturliga dygnsrytmen ser ut som följande;

- Morgon - högt
- Lågt på kvällen
- Lågst vid midnatt
- Ökar vid måltid och träning
- Påverkas vid stress



Naturliga kortikosteroider har en påverkan på glukosreglering, metabolism av kolhydrater, benmetabolismen, delar av CNS aktivitet samt vår förmåga att klara av stressituationer.

Hur verkar steroiderna? De är fettlösliga och kan därmed passera genom cellmembranet och in i cytoplasma där det binder till dess receptor. Därefter kan det passera kärnmembranet som ett komplex till genomet där det kan påverka transkriptionen av gener. Framförallt ökar antiinflammatoriska gener som IL-10 och TGF- β och en minskning av proinflammatoriska.



Vad behandlar vi med? jo, det är ett derivat av hydrokortison som även kallas prednison eller prednisolon. Generellt sätt har de effekter på metabolismen, vatten och elektrolytbalans, men även antiinflammatoriska effekter → minskar prostaglandiner, histamin, IL-1, TNF och aktivering av komplementsystemet ex.

Framförallt RA behandlas med detta och ger stora effekter. Idag vill man nyttja den "snabba delen" för att minska inflammation och sedan trappa ut och ge en annan underhållsmedicin. Detta för att undvika biverkningar som tunn hud, benskörhet, ödem, grön starr etc. Dessutom behandlar man astma, allergisk rinit, organtransplantationer, eksem etc.

Vad man måste komma ihåg vid behandling med kortison är att man får en effekt på det endokrina systemet genom att den ökade dosen ger en ökad negativ feedback till den hypotalamiska axeln. Det medför att ACTH som stimulerar bildning av glukokortikoider kommer att minska. Detta i sin tur medför att vid en längre behandling måste kortisonet trappas ut för att låta kroppens endogena bildning av kortison hinna vakna igen.

Biverkningar: Osteoporos, tillväxthämning av barn, ökad infektionskänslighet.

CYTOTOXISKA MEDEL

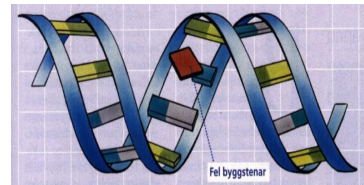
ALKYLERANDE MEDEL - såsom **cyklofosfamid** kan ges vid SLE, njursvikt och övriga akuta tillfällen med risk för svikt.

CYKLOFOSFAMID

Är ett cellgift egentligen. En prodrug som omvandlas till aktiva metaboliter i kroppen. Ett alkylerande LM (binder till DNA och hindrar celldelning) som påverkar de celler som delar sig ofta och verkar alltså som en proliferationshämmare. Vid t.ex. en vaskulit där B och T-celler delar sig är därför detta läkemedel effektivt. Påverkar även antikroppsbildningen genom att påverka B-celler. Påverkar även cellförmedlad immunitet och inflammatoriska reaktioner – såsom att man har svårare att utveckla t.ex. feber eller CRP.

Även vid SLE där en klon av antikroppar mot dsDNA prolifererar aktivt kan hämmas med cyklofosfamid.

Biverkningar: ganska ovanliga men leukemi, sterilitet (ganska vanligt, främst för kvinnor i 40 års åldern).



ANTIMETABOLITER

Påverkar T-cellsnöd i olika steg i celldelningen beroende vilket LM de är – vilket ger hämning av olika immunreaktioner.

AZATIOPRIN (IMUREL)

Är en prodrug som omvandlas till antimetabolit vilken går in i DNA och ersätter guanin och bryter strängarna varvid syntes av purin hämmas. Används vid: inflammatoriska tarmsjukdomar och kombineras oftast med steroider. Biverkningar: vid för höga doser så kan man få benmärgstoxicitet (låga vita) och levertoxiskt. Kan ge svåra biverkningar tillsammans med Allopurinol.

METHOTREXAT (METOTAB)

Mest använda anti-reumatiska läkemedlet – och används mot: RA, spondylartrit, psoriasisartrit.

Ger en kraftfull antiinflammatorisk effekt och är även utvecklad mot ALL. Vid artrit ger man dock bara 1/10 av dosen. Det verkar genom att hämma enzymet folsyreduktas, vilket har i uppgift att omvandla folsyra till tetrahydrofolsyra → hämmar nukleotidsyntes, och därmed även DNA-syntes samt celldelning.

Verkningsmekanismen bakom dess goda effekter på inflammatoriska ledsjukdomar är dock inte klarlagt ännu, och då inte dess cytotoxiska effekt som beskrivits ovan utan den faktiska cytotoxiska effektens verkan. Det har lagts fram en hel del förslag på hur methotrexat faktiskt verkar, och det man tror allra mest på i dagsläget är dess funktion kopplat till adenosinsignaler (kroppsegen antiinflammatorisk substans). Eventuella biverkningar är att det kan verka benmärgstoxiskt, lungtoxiskt och levertoxiskt.

SELEKTIV IMMUNMODULERING

Är en grupp läkemedel som växer och är speciellt effektiva vid reumatiska sjukdomar.

CIKLOSPORIN (SANDIMMUN)

Är en cyklisk polypeptid som ej är cytotoxisk. Den verkar genom att hämma produktionen av IL-2, vilket i sin tur hämmar T-cells aktivering och T-cellsberoende immunreaktioner. Har ett **smalt terapeutisk fönster** → kan ge upphov till biverkningar som nefrotoxicitet, leverdysfunktion, anorexi ex. Detta är dock väldigt individuellt.

Användningsområden: organtransplantationer, benmargstransplantationer och vid autoimmuna sjukdomar såsom svår psoriasis, dermatit och aktiv RA. Kan ges som tillägg till **metotrexat**. Kan ges även om man är gravid. Ger en snabb effekt pga. hög plasmakoncentration. Har snabb halveringstid – vilket är bra om man vill ta bort de snabbt för att kunna ge annan immunbehandling för att stärka immunförsvaret också (t.ex. vid svår infektion).

MYKOFENOLAT (CellCept)

Utvecklas för organtransplantation för njure, hjärta och lever – men har nu även kunnat användas vid allvarlig SLE. Används även för att förebygga återfall. Påverkar inosin mono fosfatdehydrogenas (IMPDH) och har en relativ "snäll" påverkan på T- och B-celler. Ger inte så mycket biverkningar. Ingen påverkan på benmärgen eller njure.

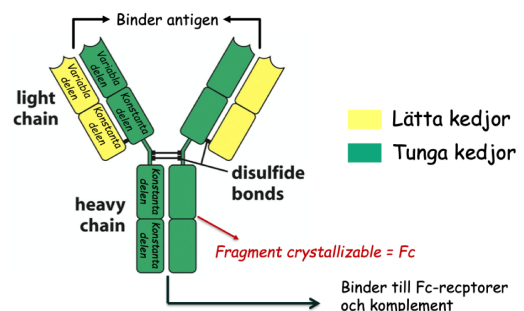
SIROLIMUS (Rapamune)

Nytt läkemedel som används vid transplantation, men även vid SLE om patienten inte svarar på annan behandling. Verkar genom att hämma T-cells aktivering.

ÖVRIGA LÄKEMEDEL SOM HAN EJ GICK IGENOM: Takrolimus, Leflunomid

BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

En grupp inom de selektiva immunmodulerande. De LM som hittills har nämnt är huvudsakligen tabletter – medan dessa är proteiner som ges IV eller subkutant. För att förstå hur dessa läkemedel fungerar är det viktigt att först veta hur IgG ser ut för dessa läkemedel. Vi har den antigenbindande delen (s.k. Fab2) samt Fc delen som binder till Fc-receptorer och komplement. Mitten av antikroppen, där disulfidbryggor påträffas, kallas för **hinge**.



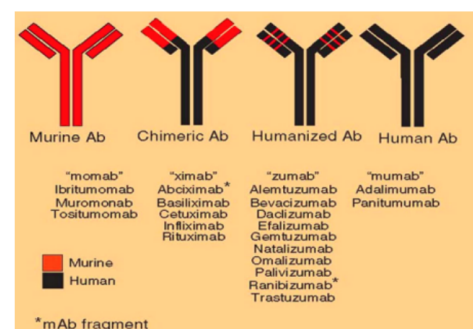
Tidigt upptäckte man att TNF-alfa var med i många reumatiska sjukdomar, varvid man ville bromsa cytokinet. För att göra detta utvecklade man LM bestående av antikroppar. Observera bilden och ändelserna på de olika antikropparna. Antikroppar består av humana och icke humana delar av en antikropp, varvid man såg att kilerade-antikroppar som är 25% icke-humant fungerar.

- Mo, xi, zu, mu

INFLIXIMAB (REMICADE)

Är en human-mus antikropp som både binder TNF cellbundet och i cirkulation (chimeric Ab där antikroppsbindade är från mus). Ges i dropppform.

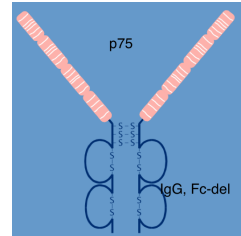
Behandling av RA (i kombination med metotrexat), aktiv Crohns sjukdom, ulcerös colit, pelvospondylit, psoriasisartrit och psoriasis.



OBS! ska inte ges om en patient har latent tuberkulos – för då kan den väckas till liv och ge livshotande sjukdom. Så screena alltid för detta före man ger LM. Dessutom löper man högre risk för opportunistiska infektioner.

ETANERCEPT (ENBREL)

Receptorn för TNF består av två proteinenheter p75 och p55 vilka diminserar och ger stimuli → intracellulär kaskad. För att utnyttja detta system har man konstruerat en receptor som ser ut som en antikropp, men är inte riktigt det. Det man gör är att man tar p75 och kopplar en Fc-del från en IgG antikropp och bildar en löslig receptor. På detta viset kommer molekylen man skapat att konkurrera med TNF-alfa receptorerna om inbindning, vilket medför att cytokinet får mindre effek då inbindningen till etanercept ej fortleder en intracellulär signal.



Ges subkutant. Används om RA (tillsammans med metotrexat), psoriasis och olika reumatiska sjukdomar. Världens mest använda biologiska läkemedel.

ADALIMUMAB (HUMIRA)

Helt humana antikroppar (hörs på namnet) mot TNF och har väldigt lite problem med allergiska reaktioner. Ges subkutant. Ges ofta i kombination med metotrexat.

NATALIZUMAB (TYSABRIN)

Är ett biologiskt LM som inte används vid reumatiska sjukdomar, utan mot svår MS. Är en selektiv adhesionsmolekyl hämmare som hämmar leukocyterna migration in i hjärnparenkymet. Gör detta genom att blockera interaktion mellan cellens MadCAM-1 och integriner på endotelet. Detta är effektivt vid MS då sjukdomens lesioner tros uppkomma när aktiverade T-lymfocyter passerar blod hjärnbarriären. Dock en del obehagliga biverkningar.

ICKE-SELEKTIV IMMUNMODULERING

- Anti-lymfocyt globulin och antitymocyoglobulin
 - Polyklonala antikroppar mot T och B lymfocyter
- Orthoclone (OKT 3)
 - Monoklonal antikropp mot lymfocyter

Dessa är inte lika viktiga då de används i liten utsträckning idag. LM påverkar ett cellsystem.