



**Vak**

2.B.1

**Samenvatting**

Vaardigheidsonderwijs week 3

# Vaardigheidsonderwijs

## VO1 en 2: RELATIE MENS à MICRO-ORGANISMEN, INFECTIE I EN II

Het **ontstaan van een infectieziekte** hangt af van een balans tussen microbiële virulentie en gastheer respons. Er bestaan diverse vormen van **diagnostiek bij infecties**. De eerste vier zijn voorbeelden van methoden die direct micro-organismen uit lichaamsmaterialen isoleren om het te karakteriseren. Een infectie kan ook op indirecte wijze worden aangetoond, daar is de laatste methode een voorbeeld van:

- Lichtmicroscopie of elektronenmicroscopie: liquor, sediment, sputum. Er kan onderzocht worden op bacteriën, Gram positief of negatief, de vorm, of er gisten zijn en of er leukocyten aanwezig zijn.
- Kweek: belangrijk voor de identificatie van bacteriën en de gevoeligheid voor antibiotica onderzoeken.

§ Bacteriën en fungi op media (zonder cellen), dit gebeurt door middel van reïnstriek: hierbij worden cellen verder uitgewreven, zodat kolonies de volgende dag goed zichtbaar zijn.

§ Virussen op cellijnen

- Biochemisch: identificatie op basis van een specifiek enzymenpakket
- Moleculair biologisch (PCR)
- Immunologisch: identificatie met behulp van specifieke antistoffen

§ (bij slecht kweekbare bacterie) aantonen van antigenen, vroeg in de infectie, ook geschikt voor patiënten met een verlaagde weerstand.

§ aantonen van antistoffen, laat in de infectie, niet geschikt voor patiënten met een verlaagde weerstand, want die zijn niet in staat om antistoffen te maken. Een antigeen is altijd aanwezig, waardoor het handiger is om een antigeen aan te tonen dan een antistof. Antistoffen moeten eerst gevormd worden.

Men gebruikt **gepaarde plasma monsters**: van diverse tijdstippen materiaal uit de patiënten, bijv. met twee weken ertussen. Als de titer is gestegen, dan is er een acute infectie. Als de titer daalt is de infectie al afnemend.

Er bestaan verschillende manieren om antigenen of antistoffen aan te tonen:

1 **Agglutinatie** (geschikt voor antigenen en antistoffen)

- Je zorgt ervoor dat er agglutinatie plaatsvindt tussen deeltjes beladen met antigeen of antistof met bacteriën, latex bolletjes of rode bloedcellen (haemagglutinatie). Bij een positieve test zie je de agglutinatie (klontering)

2 **Immuunprecipitatie** (geschikt voor antigenen en antistoffen)

- Dit is toepasbaar met antigeen in opgeloste vorm, waarbij bij de juiste verhouding tussen antigeen en antistoffen ze binden en er precipitatie zichtbaar wordt door antigeen-antistofcomplexen (precipitatielijntje).
- Er bestaan twee vormen: **passieve immunodiffusie** en **electro immunodiffusie**, elektro immunodiffusie is van deze twee het snelst.

3 **Fluorescentie** (geschikt voor antigenen en antistoffen en de cytologische lokalisatie vaststellen):

- **Direct fluorescentie van antigenen** doordat antistoffen met een fluorochrome er aan binden
- **Indirecte fluorescentie van antistoffen** doordat eerst de antistoffen uit het patiëntenmateriaal eraan binden en vervolgens anti-humane immunoglobulines met fluorochrome weer aan deze antistoffen binden.

4 **ELISA = enzyme linked immunosorbent assay** (geschikt voor antigenen en antistoffen)

- Hier bindt een antistof, waaraan een enzym gekoppeld is, aan antigeen-

antistofcomplexen in het patiëntenmateriaal. Daarna voeg je substraat toe. Hoe meer substraat wordt omgezet (let op de kleur), des te meer antigeen is er aanwezig. Dit wordt gedaan in microtiter plaatjes. Het is een gevoelige en nauwkeurige methode.

- 5 **Immunoblot**, ook wel Westernblot genoemd (alleen geschikt voor antistoffen)
- Je past elektroforese toe op het eiwit antigeen
  - Daarna blotten = transfer naar membraan
  - Daarna incubatie met patiënten plasma en je ziet de banden oplichten
  - Hiermee kun je vaststellen of bijvoorbeeld alle patiënten op een afdeling met MRSA elkaar besmet hebben (zelfde banden)

### **Microbiële virulentiefactoren**

Virulentie is een kenmerk van micro-organisme dat aangeeft hoe waarschijnlijk en in welke mate die stam ziekteverschijnselen bij de gastheer kan veroorzaken. Mechanismen van microbiële virulentie:

- besmetting, hechting, kolonisatie
- invasie van cellen en weefsels
- handhaving en vermeerdering

Wanneer deze eerste barrières door het micro-organisme genomen zijn zal het micro-organisme geconfronteerd worden met de interne afweermechanismen van de gastheer, en zal de ontstekingsreactie op gang worden gebracht. Er zijn een aantal eigenschappen die de bacterie meer virulent maakt.

### **Het kapsel**

Bij verschillende bacteriesoorten (zowel gram-positief als gram-negatief) is nog een laag aanwezig buiten om de celwand: het kapsel, meestal bestaande uit polysacchariden. Het kapsel heeft drie functies:

- maakt de bacterie resistent tegen fagocytose.
- belangrijk bij de adhesie van bacteriën aan oppervlakken
- helpt tegen uitdroging van de bacterie

Het kapsel kleurt niet, daarom wordt het kapsel zichtbaar gemaakt door een negatieve kleuring. De achtergrond en de bacterie worden gekleurd, en het kapsel blijft wit.

### **Flagellen**

Flagellen zijn eiwitpolymeren die golvende draden vormen, vaak veel langer dan de bacterie zelf. Sommige bacteriesoorten hebben deze flagellen, waardoor zij zich actief kunnen voortbewegen. Het aantal flagellen per bacteriecel kan sterk variëren. Actief bewegen door middel van flagellen is een voordeel voor bacteriën, want:

- ze kunnen naar een voedingsstof toe bewegen
- ze kunnen van een giftige stof vandaan bewegen
- rol bij hechting van bacteriën aan cellen

Het "hangende-druppel preparaat" kan de beweeglijkheid d.m.v. flagellen zichtbaar maken. Levende bacteriën kunnen hierin vrij bewegen. Een voorbeeld van een bacterie met flagellen is de *Proteus vulgaris*. Bacteriën die onbeweeglijk zijn, maken als gevolg van de Brownse beweging slechts trillende bewegingen in een willekeurige richting.

### **Katalasevorming door bacteriën**

Als bacteriën door fagocyterende cellen opgenomen zijn, worden ze aan mechanismen blootgesteld in de fagocyterende cel om de bacterie te doden. Mechanismen kunnen zuurstofafhankelijk of zuurstofonafhankelijk zijn. Via het zuurstofafhankelijke mechanismen worden zuurstofmetabolieten gevormd, waarvan waterstofperoxide (bacteriedodend) er een is. Sommige pathogene bacteriesoorten kunnen een katalase vormen. Dat is een enzym dat waterstofperoxide in water en zuurstof splitst ( $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ ), waardoor de bacterie ongevoelig is voor deze vorm van intracellulaire killing. Hierdoor is er een betere overleving van de bacterie. *Staphylococcus* zijn altijd katalase positief, *Streptococcus* zijn altijd katalase negatief.

## **Gastheerrespons**

### **Ontstekingsreactie**

Een ontstekingsreactie heeft als doel de bacteriën te remmen in groei en ze te doden. Een ontstekingsreactie zorgt voor verhoogde aanvoer van antistof en complement, fagocyten en lymfocyten. De producten van de ontstekingsreactie kunnen ook zelf juist ziekteverschijnselen veroorzaken.

### **Specifieke afweer door antistoffen**

Wanneer de externe gastheer-afweerbarrières, dat zijn de intacte huid en slijmvliezen, genomen zijn, worden de micro-organismen geconfronteerd met de interne afweermechanismen van de gastheer. (humorale en cellulaire afweer). De aspecifieke afweer speelt hierbij in de vroege fase een rol, de specifieke afweer (immunologische) in de late fase.

Treponema pallidum is de verwekker van Syfilis. Voor de diagnostiek moeten antistoffen in het serum aangetoond worden. De diagnostiek van Syfilis is gecompliceerd. Het micro-organisme is erg klein en kan dus moeilijk met LM worden aangetoond. Door middel van donkerveld microscopie (DMV) kan Treponema waargenomen worden, maar dit is niet specifiek, want niet elke Treponema is een Treponema pallidum. Ook is Treponema pallidum niet kweekbaar. Het stellen van de diagnose is dus afhankelijk van het opsporen van antistoffen in het serum van de patiënt.

TPPA (Treponema pallidum partikel agglutinatie) is een agglutinatiereactie. Gelatine bolletjes gecoat met T. pallidum antigeen gaan, als er in het serum antistoffen tegen T. pallidum aanwezig zijn, agglutineren. Door dit experiment uit te voeren bij verschillende serumverduunningen, kan men de antistoftiter bepalen. Partikel agglutinatie is zichtbaar als een netwerk-vormige neerslag van gelatinepartikels langs de wand. Als de gelatinepartikels uitgezakt zijn op de bodem van het cupje, dan is dat er geen agglutinatie. Heeft het serum in de verduunning van 1:60 aanleiding gegeven tot agglutinatie, dan wordt het serum als zijnde positief afgegeven.

### **Laboratoriumdiagnostiek van infectieziekten**

Diagnostiek in het medisch microbiologisch laboratorium heeft tot doel de identiteit van de ziekteverwekker vast te stellen en de gevoeligheid voor anti-microbiële middelen vast te stellen. Zo kan de diagnose met zekerheid gesteld worden en kan de behandeling op rationele basis plaatsvinden.

Er zijn verschillende manieren om een ziekteverwekker in het laboratorium aan te tonen:

- Direct:
  - o Microscopisch onderzoek van het materiaal van de patiënt.
  - o Kweek: wanneer patiëntmaterialen afkomstig zijn van plaatsen waar residente flora aanwezig is, is het soms moeilijk de aanwezigheid van de ziekteverwekker tussen een veelheid van andere micro-organismen aan te tonen. Hierbij is belangrijk:
    - § Kweken door middel van reinstrijk (materiaal via een bepaalde wijze van uitstrijken verdunnen) om losse kolonies te creëren.
    - § Speciale selectieve of electieve voedingsbodems
      - Selectieve voedingsbodems: bepaalde bacteriën groeien goed, terwijl residente flora wordt onderdrukt
      - Electieve voedingsbodems: bepaalde bacteriën kunnen zich onderscheiden door een bijzondere biochemische reactie in of rond hun kolonies
  - o Isolatie van virussen door viruskweek op juiste gastheercellijn
  - o Aantonen van microbieel DNA of RNA d.m.v. van PCR
  - o Cytopathisch effect (CPE) van virussen. Dit is het effect van virusrepletie op de gastheercellijn. Dit effect geeft informatie over de aard van het virus.
- Indirect:
  - o Aantonen van specifieke antistoffen in het bloed van de patiënt. Meerdere technieken

- o kunnen hierbij worden toegepast.
- o Aantonen van microbieel antigeen. Dit is vooral bij immunogecompromitteerde patiënten van groot belang omdat deze een verminderde antistofvorming hebben.

Identificatie is de naamgeving van micro-organismen, kan op diverse manieren gebeuren:

- morfologie
- kleuring
- groei-behoefte
- specifiek enzym pakket waarmee ze bepaalde substraten kunnen omzetten
- CPE (biochemische typering)

### **Polymerase Chain Reaction**

Tegenwoordig gebruikt men echter vooral PCR. PCR is een techniek waarbij aan de hand van de genetische sequentie van een micro-organisme het DNA hiervan specifiek te vermenigvuldigen. De PCR cyclus bestaat uit 3 onderdelen:

- denatureren van DNA
- hechten van de synthetische stukjes DNA (primers) aan het DNA van het micro-organisme
- synthese van DNA met behulp van nucleotiden en DNA polymerase

De cyclus wordt een aantal keer herhaald, wat leidt tot exponentiële toename. Bij real time PCR kan men in een gesloten circuit direct het resultaat bekijken (geen vervuiling met ander DNA meer mogelijk). Door een in vitro vermeerdering van een specifiek stukje target DNA of RNA, is het in principe mogelijk om één enkel micro-organisme in patiëntenmateriaal aan te tonen.

Moleculaire diagnostiek gebruikt men in vier gevallen:

- voor tijds-winst, bijvoorbeeld bij mycobacteriën (sneller gerichte therapie)
- voor moeilijk of niet kweekbare micro-organismen
- voor virussen
- indien er geen goede serologische testen beschikbaar zijn, bijvoorbeeld bij HPV

Anders gebruikt men gewoon de microbiologische diagnostiek (kweek), want die is dan goedkoper.

De betrouwbaarheid van PCR wordt bepaald door de sensitiviteit en de specificiteit:

- Sensitiviteit is de kans dat de test positief is, indien de infectie ook echt aanwezig is.
- Specificiteit is de kans dat de test negatief is, indien de infectie ook echt niet aanwezig is.
- Positief voorspellende waarde (PPV) is het percentage van de mensen met een positieve test die ook echt de ziekte heeft.
- Negatief voorspellende waarde (NPV) is het percentage van de mensen met een negatieve test die ook echt de ziekte niet heeft.

### **Moleculaire diagnostiek van antivirale resistentie**

Eén van de grootste problemen bij HIV patiënten is de ontwikkeling van resistentie tegen de antivirale middelen. Met behulp van moleculaire diagnostiek (PCR) kunnen we twee dingen bepalen. De moleculaire diagnostiek van antivirale resistentie bij HIV vindt op twee niveaus plaats: (1) indirect door de bepaling van het aantal DNA kopieën per ml bloed (virusgehalte), na en gedurende de behandeling met antivirale middelen en (2) direct door de bepaling van relevante mutaties:

- **Virusgehalte** : het aantal DNA kopieën per mL bloed. Dit is een zeer belangrijke indicator voor ziekteprogressie en dus de overleving van de patiënt. Met behulp van PCR is er een kwantitatieve bepaling van het virusgehalte mogelijk. Bij resistentie zal het aantal viruskopieën toenemen.
- **Relevante mutaties** door middel van detectie van mutaties in het HIV genoom m.b.v. PCR.

Identificatie van mutaties in het genoom wordt gedaan door het amplificeren van het reverse transcriptase gen en het protease gen. Na gensequentie kunnen de mutaties bepaald worden. Dit

kan leiden tot aanpassing van het therapiebeleid en mogelijk ook tot de ontwikkeling van nieuwe antivirale middelen.

### **Biochemische typering van bacteriën**

Soms is nadere determinatie of identificatie van bacteriën noodzakelijk. Dit kan gebeuren door gebruik te maken van specifieke antistoffen tegen de bacteriën of specifieke biochemische eigenschappen van de bacteriën. Vaak is het enzymenpakket van een bacterie zo specifiek, dat dit gebruikt kan worden voor de identificatie. Daarvoor wordt de bacterie geënt in een aantal verschillende media waaraan een indicator is toegevoegd om de omzetting van een substraat of vorming van een stofwisselingsproduct zichtbaar te maken. Wij gebruiken een API 10S-systeem voor de identificatie van gram-negatieve staafjes. De API strip bestaat uit 10 schoentjes (microvaatjes) met daarin gedroogde substraten. In deze schoentjes doe je de onbekende gram-negatieve bacterie en eronder doe je wat water voor een vochtige omgeving. Afhankelijk van de reactie veroorzaakt door de bacterie verandert het substraat van kleur. Aan de hand van de diverse kleurveranderingen in de 10 schoentjes bepaal je de identiteit van de bacterie.

### **Moleculaire diagnostiek voor bacteriologie, virologie en parasitologie**

Al kunnen we al heel veel diagnosticeren in een laboratorium, blijven zeer langzaam groeiende bacteriën en niet of moeilijk kweekbare micro-organismen nog steeds een uitdaging. Hiervoor hebben we tegenwoordig moleculaire diagnostiek. De definitie van moleculaire diagnostiek is: Detectie en identificatie van ziekteverwekker(s) door het aantonen van species-specifieke (unieke) DNA fragmenten in klinisch materiaal met behulp van amplificatie processen.

Met behulp van direct hybridisatie testen kan de aan- of afwezigheid van microbiële nucleïnezuur worden aangetoond. Hiervoor moet men eerst DNA isoleren. Hiervoor vindt er eerst homogenisatie plaats en dan lysis, zodat het DNA vrij komt. Vervolgens voegt men metaalbolletjes toe waaraan het nucleïnezuur hecht en deze bolletjes aan trekken met een magneet. Daarna wordt het nucleïnezuur weer van de bolletjes losgemaakt.

Bij PCR wordt gebruik gemaakt van primers. Een primer is een relatief kort stukje enkelstrengs DNA (<50 nucleotiden) dat kan hybridiseren met een template DNA streng om zo een startpunt voor de DNA replicatie te vormen. Het specifieke doel van PCR is het selectief vermeerderen van een gekozen DNA fragment t.o.v. alle andere fragmenten.

Er zijn twee vormen van PCR: de conventionele en de real-time PCR. De conventionele PCR wordt niet meer gebruikt. Hierbij wordt met behulp van binden van een probe aan het DNA en Southern blotting het DNA aangetoond. Het probleem hierbij is dat het een open systeem is, waarbij gemakkelijk contaminatie kan ontstaan.

De real-time PCR werkt als volgt:

- Hitte zorgt voor de denaturatie van het dubbelstrengs DNA
- Primers hybridiseren met het enkelstrengs DNA
- DNA polymerase zorgt voor DNA replicatie
- Zo'n cyclus meerdere keren herhalen

Wanneer een product boven een bepaalde drempel komt noemen we die cyclus de cycle of threshold (Ct). De voordelen van real-time PCR ten opzichte van de conventionele PCR zijn dat het een real-time analyse van het PCR product is (wordt d.m.v. fluorescentie gemeten), het multiplex is (meerdere targets en interne controle), gesloten systeem (minder kans op contaminatie) en er mogelijkheid is tot (semi-)kwantificeren, met behulp van de Ct. DNA replicatierichting is altijd van 5' naar 3'. Dat wil zeggen dat DNA polymerase hecht aan een 3' uiteinde van het DNA en loopt naar het 5' uiteinde, zodat de nieuwe streng van 5' naar 3' gesynthetiseerd wordt. Met behulp van PCR kun je een stukje template DNA repliceren in een reageerbuis.

Doel van epidemiologische typering:

- uitbraakstudie, bijvoorbeeld op een ziekenhuisafdeling

- pathogenese onderzoeken
- surveillance van infectieziekten op de lange termijn (inter)nationaal
- populatie structuur analyse van het micro-organisme

Belangrijkste beperkingen van moleculaire methoden:

- Detectie van genetische informatie zegt niets over het fenotype. Het fenotype is het gevolg van de interactie tussen en regulatie van genen.
- Te hoge sensitiviteit
  - Theoretisch mogelijk één enkele kopie te ampliceren: alles is overal te detecteren (contaminatie!)
  - Interpretatieproblemen met commensalen:
    - § Is dit altijd het etiologisch agens?
    - § Kwantitatieve drempelwaarde nodig: wanneer kolonisatie en wanneer infectie?
- Te hoge specificiteit
  - We vinden alleen wat we testen
  - Niet mogelijk om 'alles in één keer' te vangen (gedwongen tot combinatie's van assay's en multiplex)

### **VO 3: Acute en chronische ontsteking**

Een ontsteking is een reactie op problemen die schade geven: toxisch, trauma, infectie, post-ischemie of auto-immuun. Deze schade geeft exogene of (veranderde) moleculen die worden herkend door of de aangeboren afweer, of de adaptieve afweer. Dit bij elkaar zorgt voor een acute ontsteking. Schade mediators zijn op te delen in plasma factoren (stollings- en fibrinolyse cascade, complement-, kinine-cascade) en in cel factoren (cyto- en chemokines, neuropeptiden, kleine moleculen zoals NO, ROS, PAF, amines, arachidonzuur metabolisme). Deze schade leidt tot een vasculaire en cellulaire respons.

Schade (van al deze aspecten komen in dit vaardigheidsonderwijs voorbeelden):

- Acute ontsteking
  - Resolutie: "gunstig geval"
  - Pus/abces → fibrose
  - Fibrose
  - Chronische ontsteking
- Chronische ontsteking
  - Fibrose
  - Metaplasie → maligne ontaarding

### **Myocard ontsteking na infarct**

Een ontsteking van het myocard na een infarct is een steriele ontsteking. Er is geen sprake van een infectie want er is geen micro-organisme aan te pas gekomen.

Als je in een preparaat (fig.1) kijkt 24 uur na het insult zie je rode gebieden. Deze zijn ontstaan door erythrocyten die uit de bloedbaan getreden zijn. Dit komt doordat er vaatwandschade is opgetreden door het infarct. In het preparaat is ook een infiltraat te vinden, deze bestaat voornamelijk uit neutrofiële granulocyten, te herkennen aan een gelobde kern. Dit klopt, want we spreken hier nog van een primaire ontstekingsreactie en daar spelen neutrofiële granulocyten een rol bij. Deze hebben vier tot acht uur nodig om de plaats te bereiken. Deze cellen worden ook gemobiliseerd bij een bacteriële infectie, maar hier is er sprake van een steriele ontsteking.

In een preparaat (fig.2) van een myocard infarct 7 dagen na een insult is veel bindweefselvorming te zien. Ook zie je **macrofagen** (kernen hebben deuken) en **lymfocyten** (donkere kogelvormende kern).

Macrofagen kunnen worden aangekleurd met **CD68 antistoffen** tegen scavenger receptoren en endotheelcellen met **CD 31 antistoffen**. Je ziet aankleuring vooral in de membraan van lysosomen maar ook op de celmembraan.

Macrofagen hebben in dit stadium van het ontstekingsproces twee hoofd taken:

- Opruimen: fagocyteren
- Uitscheiden van cytokinen die fibroblasten stimuleren tot het maken van collageen, wat gebruikt wordt voor weefselherstel.

In het infarctgebied zijn ook bloedvaten te vinden. Het endotheel kan worden aangekleurd met CD31. Er worden veel jonge bloedvaten gevormd, als een soort voorstadium voor het ontstaan van littekenweefsel. Dit type weefsel is granulatie weefsel: weefsel in de herstelfase. Dit verschilt van een granuloom, want dat is een opeenhoping van macrofagen. Littekenweefsel heeft een negatieve invloed op de functie van het hart: de contractie verslechterd waardoor decompensatio kan optreden.

### **Endotheelactivatie tijdens ontsteking**

Veel experimenteel onderzoek naar de reactie op infecties vindt plaats in de muis. Als je muizen intraveneus infecteert met de bacterie *Listeria monocytogenes* leidt dit tot sepsis en infectie van de primaire doelwitorganen, de lever en de milt. Leukocyten infiltreren vervolgens de geïnfecteerde organen, als eerste de neutrofiele granulocyten. Daarna komen de macrofagen.

Om leukocytinfiltratie mogelijk te maken moet het endotheel in de betreffende organen geactiveerd zijn, zodat de cellen hieraan kunnen hechten. Door de systemische cytokinestorm wordt echter ook endotheel in niet-geïnfecteerde organen geactiveerd. De verzamelnaam voor de adhesiemoleculen waarmee de leukocyten binden aan ICAM-1 en VCAM-1 (induceerbare moleculen op endotheel die als liganden fungeren voor de moleculen op de leukocyten waarmee zij hechten aan het endotheel) is integrinen. Deze spelen een rol bij het rollen en de adhesie fasen in het proces van transmigratie. Behalve het activatie van het endotheel zijn chemokinen nodig om leukocyten te laten transmigreren. Het proces waarbij de leukocyten migreren, gestuurd door een chemische gradiënt noemen we chemotaxis.

### **Bacteriële gastritis**

Bij een preparaat waar een maagzwaar te zien is zie je geen glandulaire structuren in het aangetaste gedeelte. Deze zijn aangetast door lymfocyten, die je juist veel ziet. Het infiltraat bevindt zich in de lamina propria. We kunnen spreken van een chronische actieve ontsteking: lymfocyten zijn pas wat later bij een ontsteking en het epitheel wordt aangetast. De bacterie die een maagzweer veroorzaakt is de *Helicobacter pylori*.

Je ziet in zo'n preparaat ook hoogcilindrisch epitheel in plaats van het normale slijmnapitheel. Je ziet veel slijmbekercellen in het midden van de coupe, minder glandulaire structuren, meer bindweefsel en je ziet verder ook panethcellen. Dit verschijnsel heet intestinale metaplasie: epitheel in de maag is darmepitheel geworden: basischer milieu, dat houdt de *Helicobacter* iets beter tegen. Dit kan overgaan in adenocarcinoom. Typisch zijn anisonucleose, kernheterochromaise en kernpolymorfie. De cellen zijn ongevoeliger voor normale prikkels en daarom ontwikkelen ze zich sneller tot een carcinoom.

Een tweede langetermijn gevolg van de infectie is het optreden van MALT lymfoom: mucosa associated lymfoïd tissue lymfoom. Door chemotaxis zijn er B-cellen aangetrokken en door de continue stimulatie zijn ze maligne geworden.

### **Virale hepatitis**

Hepatitis kan worden veroorzaakt door verschillende agentia, waarvan virale infectie de meest voorkomende is. De prikkel voor de ontstekingsreactie is in alle gevallen schade aan hepatocyten, waarna ontstekingscellen worden gerekruteerd. Het histopathologische beeld is voor de verschillende oorzaken vrij vergelijkbaar wat de diagnose soms lastig maakt. Bij infectie met een hepatitis virus kan de hierop volgende immuunrespons leiden tot verschillende uitkomsten:



- Eliminatie van het virus en volledig herstel
- Dragerschap zonder symptomen
- Acute hepatitis, die kan leiden tot herstel of ontaarden in een (mogelijk dodelijke) fulminante hepatitis
- Chronische hepatitis, die ook kan herstellen of zich ontwikkelt tot cirrose en eventueel hepatocellulair carcinoom.

Bij een hepatitis B infectie bevinden de ontstekingscellen zich voornamelijk in het portaal gebied, tussen de lobben. Je ziet hier voornamelijk lymfocyten, geen neutrofiële granulocyten. De hepatocyten zijn afwijkend: apoptotisch, stervend (kleine kernen en vacuolen) en je ziet ook ground glass hepatocyten. Dit laatste is zeer typisch voor een HBV infectie. Uit onderstaande afbeelding blijkt dat er meer T-cellen aanwezig zijn, wat duidt op een virale infectie. Verder zijn er vooral CD4-cellen, die macrofagen aansturen tot herstel.