

Acute en chronische ontsteking

Docenten dr. P.J.M. Leenen, dr. W.A. Dik, C.J. Vissers, dr. K.H. Lam

1 Toelichting

1.1 Achtergrondinformatie

Met een ontstekingsreactie reageert het lichaam op beschadiging van weefsel. Dit kan worden veroorzaakt door infecties, maar ook door mechanische of chemische prikkels. Deze week maak je in diverse colleges en zelfstudieopdrachten kennis met verschillende aspecten van acute en chronische ontstekingsreacties. In dit practicum worden de diverse ontstekingsvormen, die ontstaan als gevolg van schade door bijvoorbeeld een steriele prikkel of een bacteriële infectie, nader geïllustreerd. De nadruk ligt hierbij op het identificeren van de overeenkomsten en de verschillen tussen deze ontstekingen op histopathologisch niveau. Deze hangen samen met de specifieke kenmerken van het aangetaste weefsel, de tijd die verstreken is na het insult, de aard van de initiërende prikkel en de effectiviteit van de primaire respons op die prikkel.

Dit practicum vormt een geheel met het overzichtscollege en de ZO's over acute en chronische ontsteking, en over ontstekingsmediatoren in deze week. Daarnaast is kennis van de basale aspecten van m.n. bindweefsel, epitheel en de leukocyten onontbeerlijk.

Als voorbeelden van ontstekingen gaan we kijken naar de steriele ontsteking die volgt op een myocard infarct en de gastritis veroorzaakt door *Helicobacter pylori* infectie. Hierbij ligt dus niet zozeer het accent op de aantasting van het functionele weefsel, maar op de histopathologie van de ontstekingsprocessen. Ook zal kort worden stilgestaan bij een mogelijk gevolg van een langdurige ontsteking, zoals het ontwikkelen van een maligniteit.

1.2 Literatuur

- Robbins Basic Pathology (10th ed.), Ch.3 – Inflammation and repair, p.57-95

1.3 Overige informatie

Dit practicum wordt gegeven in de computerzaal, gebruik makend van virtuele microscopie (Digimic).

Studiebelasting

Het volgen van dit practicum neemt twee uur in beslag (exclusief voorbereidingstijd).

Vorbereiding

Dit practicum heeft een integrerend karakter; veel aspecten van de acute en de chronische ontstekingsreactie zijn in colleges en zelfstudieopdrachten in theoretische zin aan de orde geweest. Neem daarom de bovenvermelde leerstof uit het boek en de betreffende ZO's tenminste globaal door voordat je naar het practicum komt. Noteer eventuele vragen of onduidelijkheden, zodat je die aan de orde kunt stellen.

Planning

Dit practicum bestaat uit:

- Het bestuderen van microscopische preparaten en foto's van:
 - normaal hartspierweefsel
 - myocard infarct - 24 uur na insult
 - id. - 7 dagen na insult
 - endotheelactivatie bij bacteriële infectie
 - bacteriële gastritis - infectie
 - id. - langetermijneffecten
- De verschillende aspecten van de stof en antwoorden op de vragen zullen door de docenten tijdens en aan het eind van het practicum worden toegelicht.

Bespreek evt. vragen en onduidelijkheden met de aanwezige assistenten in de zaal.

2 Handleiding

2.1 Myocard: normaal en -ontsteking na een infarct

2.1.1 Normaal myocard

[\(prep. Normaal myocard H09-27809 B HE\)](#)

Van een patiënt die kort na een myocard infarct is overleden, zijn van het hart verschillende biopten genomen. Dit eerste preparaat bevat - ter vergelijking - alleen normaal myocard weefsel.

In het blok Systeembioogie heb je kort kennigemaakt met de histologie van hartspierweefsel. Het is een dwarsgestreept spierweefsel met één kern in het midden van de cel (i.t.t. skeletspierweefsel).

- Zoek gebieden op waar de spiervezels in de *lengterichting* of *dwars* zijn aangesneden (resp. onder- en bovenin het rechter deel van het weefsel).
- Bestudeer in beide gebieden, voor zover zichtbaar, de volgende aspecten:
 - de regelmatige rangschikking van de spiervezels
 - de morfologie van de spiervezels: lokalisatie kern, dwarsstreping, verbinding tussen de cellen (zgn. intercalairlijnen)
 - de aanwezigheid van bindweefsel en leukocyten tussen de spiervezels
 - de lokalisatie van capillairen en erythrocyten

Hartspier bevat relatief veel bindweefsel, vergeleken met andere typen spierweefsel.

1 Hoe kun je dit relateren aan de functie van het hartspierweefsel?

2.1.2 Myocard infarct - 24 uur na insult

[\(prep. Infarct 24h H09-27809 A HE\)](#)

Een preparaat van het tweede biopt is uit het gedeelte met het myocard infarct.

- Oriënteer je in het aangedane deel van het weefsel bij lage vergroting. (N.B. laat je niet misleiden door de gaten (artefacten)).

2 Wat zijn de rode gebieden en hoe zijn die ontstaan?

Lokaliseer bij een iets hogere vergroting (5x) het cellulaire infiltraat, links van de rode gebieden en bestudeer dit bij 20x of 40x vergroting. De infiltratie van leukocyten is een teken van ontsteking.

- 3 Welk type leukocyt komt het meest voor in dit infiltraat? Waaraan herken je deze?
- 4 Leg uit of dit klopt met de opgegeven ouderdom van het infarct (ongeveer 24 uur).
- 5 Bij welk type infectie worden deze leukocyten gerekruteerd? Is hier ook sprake van een infectie? Leg uit.

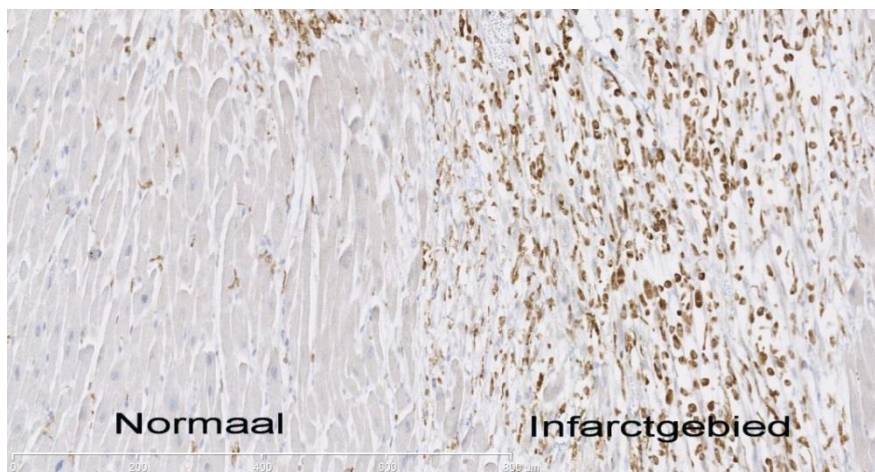
2.1.3 Myocard infarct - 7 dagen na insult

[\(prep. Infarct 7d H10-18119 A HE\)](#)

- Open nu het preparaat van een 7 dagen oud myocard infarct.
- 6 Wat valt al bij lage vergroting op?
(Let op gelijkmatigheid en kleur; vooral zichtbaar in het bovenste preparaat)
- Zoom nu in op de lichter gekleurde gebieden. Dit zijn de ontstekingsinfiltraten.
- 7 Beschrijf de morfologie van de twee belangrijkste typen infiltrerende cellen. Welke cellen zijn dit?

Van hetzelfde biopt zijn ook coupes gekleurd met CD68 antistof (zie Figuur 1).

Het molecuul dat door CD68 antistoffen wordt herkend is één van de zgn. scavenger-receptoren. Het komt m.n. intracellulair voor in de membraan van lysosomen, maar wordt ook op de celmembraan tot expressie gebracht.



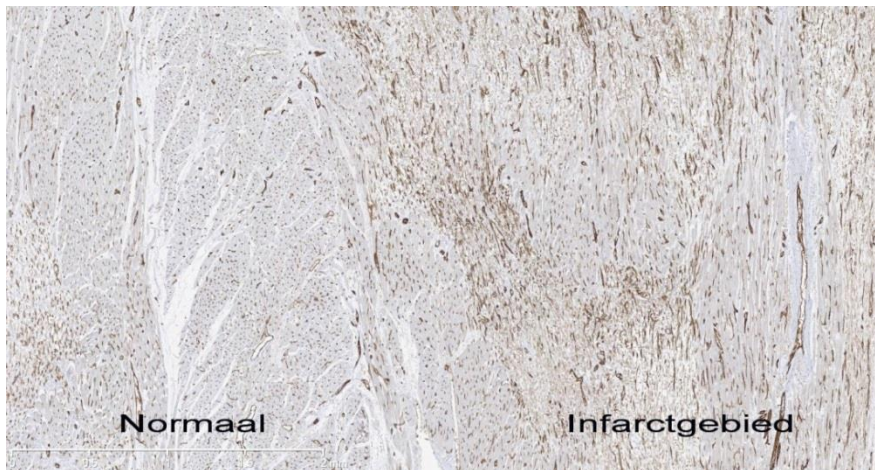
Figuur 1. Myocard infarct, d.7, CD68
Eigendom Erasmus MC, afdeling Pathologie.

- 8 Welke cellen, met veel lysosomen, worden hiermee vooral aangetoond?
- 9 Wat is de belangrijkste rol van deze cellen in dit stadium van het ontstekingsproces? Wat is hun functie enige tijd later?

Een andere opvallende verandering in het infarctgebied is de aanwezigheid van bloedvaten. CD31 kleurt het endotheel van de bloedvaten aan. In Figuur 2 zie je een plaatje van dit gebied gekleurd met CD31.

Blijkbaar wordt er nieuw bindweefsel met veel jonge bloedvaten gevormd. Dit noemen we 'granulatie-weefsel' ('wild vlees') vanwege het korrelige aspect ervan.

- 10 Wat zal de functie zijn van dit granulatiweefsel?



Figuur 2. Myocard infarct, d.7, CD31
Eigendom Erasmus MC, afdeling Pathologie.

2.2 Endotheelactivatie tijdens ontsteking

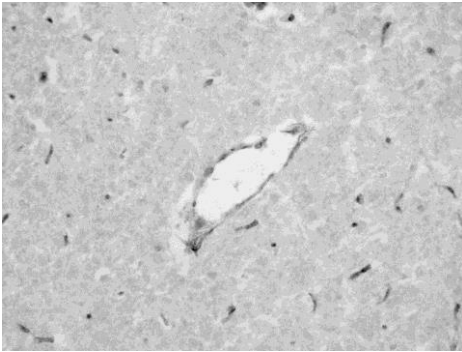
Veel experimenteel onderzoek naar de reactie op infecties vindt plaats in de muis als proefdier. In een experiment zijn muizen intraveneus geïnfecteerd met de facultatief intracellulaire bacterie *Listeria monocytogenes*. Dit leidt tot sepsis en infectie van de primaire doelwitorganen, de lever en de milt. In de ontstekingsreactie die hierop volgt infiltreren leukocyten de geïnfecteerde organen.

- 11 Welke leukocyten zullen als eerste de doelwitorganen infiltreren? Hoelang na infectie begint dit?
- 12 Welke cellen volgen daarna?

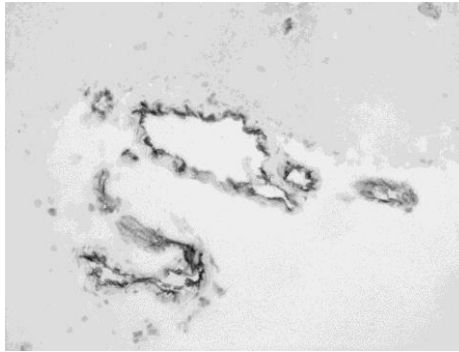
Om leukocyteninfiltratie mogelijk te maken moet het endotheel in de betreffende organen geactiveerd zijn, zodat de cellen hieraan kunnen hechten. Door de systemische cytokinestorm wordt echter ook endotheel in niet-geïnfecteerde organen geactiveerd. In Figuur 3 is endotheel in de hersenen van de geïnfecteerde muis aangekleurd. CD31 toont endotheel aan in geactiveerde en niet-geactiveerde staat. Hiermee kun je het endotheel in de opnamen identificeren. CD54/ICAM-1 en CD106/VCAM-1 zijn induceerbare moleculen op endotheel die als liganden fungeren voor de moleculen op de leukocyten waarmee zij hechten aan het endotheel.

- 13 Wat is de verzamelnaam voor de adhesiemoleculen waarmee de leukocyten binden aan ICAM-1 en VCAM-1 op het endotheel?
- 14 In welke fase van het proces van transmigratie spelen deze moleculen een rol?

controle
CD31



Listeria infectie (d.2)
CD31

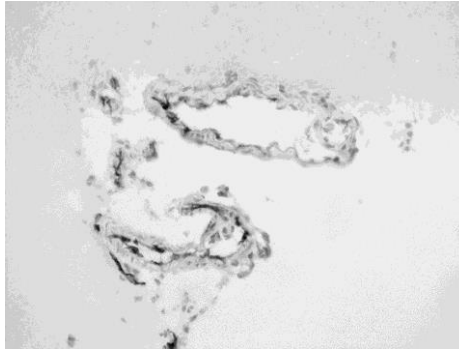


Figuur 3. Expressie van adhesiemoleculen op endotheel in *Listeria* infectie. Eigendom Erasmus MC, afdeling Immunologie.

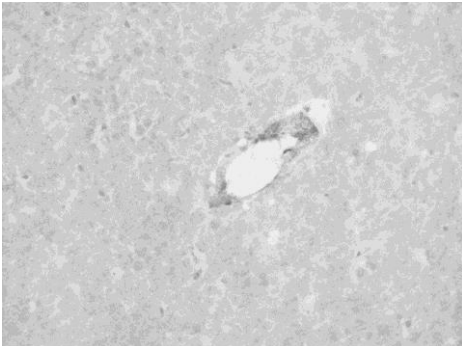
CD54 - ICAM-1



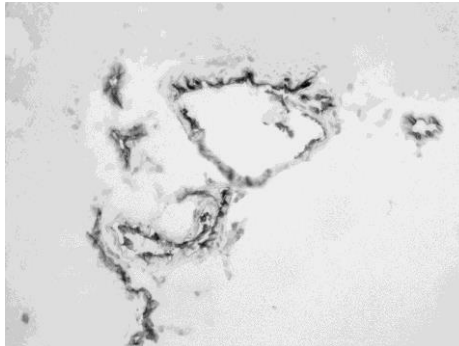
CD54 - ICAM-1



CD106 - VCAM-1



CD106 - VCAM-1



15 Door welk proces in het onderliggende weefsel penetreren de leukocyten vervolgens in dit weefsel? Wat is hiervoor nodig? Hoe heet dit proces?

2.3 Bacteriële gastritis

2.3.1 Bacteriële infectie van de maag

[\(prep. Gastritis_H13-03861_HE\)](#)

Dit preparaat bevat drie keer een doorsnede van drie maagbiopten verkregen met gastroscopie van een patiënt die last heeft van pijn in zijn bovenbuik, vooral na een maaltijd. De pijn houdt soms uren aan. Overgeven verlicht meestal de pijn. Tevens heeft de patiënt last van zuurbranden bij het borstbeen.

- Oriënteer je in het preparaat bij lage vergroting. Bestudeer daarna bij hogere vergroting één van de met de pijl aangegeven doorsneden. Zoek de bekleding met epitheel aan de lumenzijde (in deze scan aan de

onderzijde) van het biopt op. De pijlpunten wijzen op een dunne gladde spierlaag

- 16 Wat voor type epitheel vormt de bekleding aan het oppervlak aan de lumenzijde en de klierbuizen van dit biopt?

Onder het bedekkende epitheel ligt bindweefsel, de zgn. lamina propria. Hierin vind je ontstekingscellen die infiltreren vanuit de bloedbaan.

- 17 Waar zijn ontstekingscellen vooral te vinden (oppervlakkig aan de lumenzijde of juist dieper in het weefsel)?

- Onderscheid de volgende ontstekingscellen (genoemd in frequentie van voorkomen):
 - lymfocyten (klein, ronde kern, weinig cytoplasma)
 - macrofagen (groter dan lymfocyten, met meer cytoplasma en kern met open chromatinestructuur)
 - plasmacellen (ronde kern perifeer in de cel, relatief veel cytoplasma)
 - granulocyten (onregelmatig gevormde kern, cytoplasma met roze-rode gloed)

- 18 Welke ontstekingscellen zie je tussen de epitheelcellen?

- 19 Welke diagnose koppel je aan dit ontstekingsproces op basis van de aanwezige typen ontstekingscellen in het infiltraat? (een actieve (= acute), een chronische, of een chronisch actieve ontsteking?)

De klachten van deze patiënt worden veroorzaakt infectie met een door kromme, staafvormige bacterie, *Helicobacter pylori*. Een andere coupe van het betreffende biopt is gekleurd met een specifieke antistof gericht tegen deze bacteriën.

[\(prep. Gastritis H10-26179 II U16 - IHC\)](#)

- 20 Waar in het weefsel bevinden zich de bacteriën? Hoe kun je dit in verband brengen met de ophoping van ontstekingscellen in de lamina propria?

2.3.2 Bacteriële gastritis - langetermijneffecten

[\(prep. Gastritis LT H10-19681 A HE\)](#)

Dit preparaat is van een patiënt met al langer bestaande bovenbuikklasten, waarbij dezelfde diagnose van bacteriële infectie is gesteld als in de vorige casus.

- Bestudeer de structuur van het maagepitheel in detail. Een deel van de cellen in de klierbuizen verschilt morfologisch van het normale slijmnapitheel dat je hier nog aan de oppervlakte ziet.

- 21 Beschrijf de verschillen tussen het normale maagepitheel en het epitheel dat vooral in het midden van de coupe te zien is. Waar duiden deze verschillen op?

Continue stimulatie van het maagepitheel als gevolg van een chronische ontstekingsreactie kan ook verder strekkende gevolgen hebben.

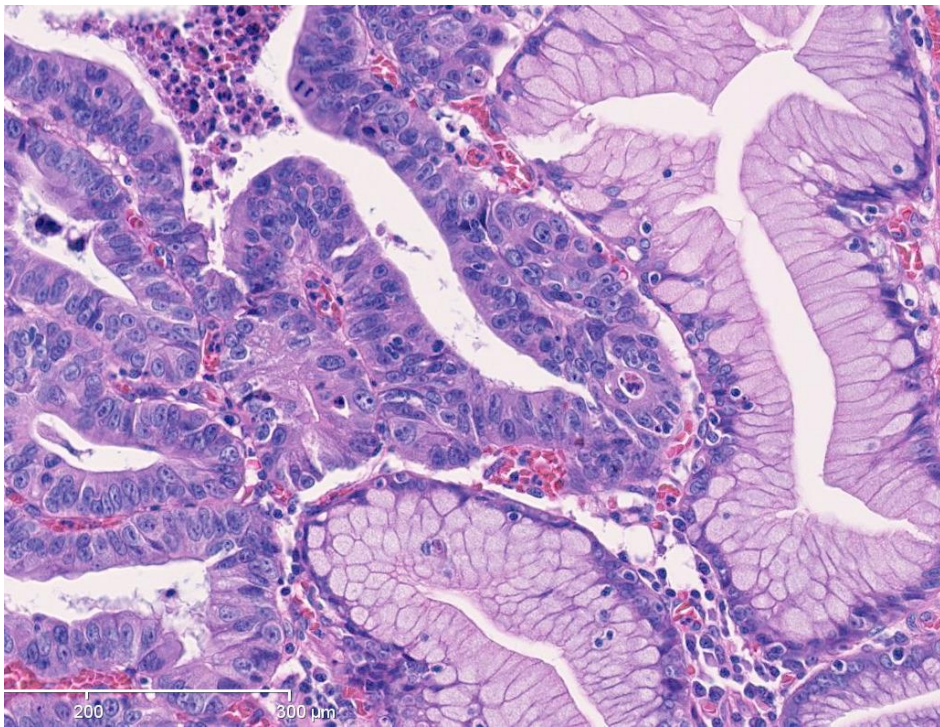
- Bestudeer in Figuur 4 een van de andere gevolgen van chronische stimulatie van het maagepitheel door een ontstekingsreactie.

- 22 Waar in deze foto zijn de afwijkende klierbuizen zichtbaar?

23 Wat zijn de morfologische verschillen tussen de kernen van het afwijkende epitheel en de kernen van het normale epitheel? Wat betekenen deze morfologische veranderingen?

- Identificeer in Figuur 4 ook een mitose en apoptotische cellen.

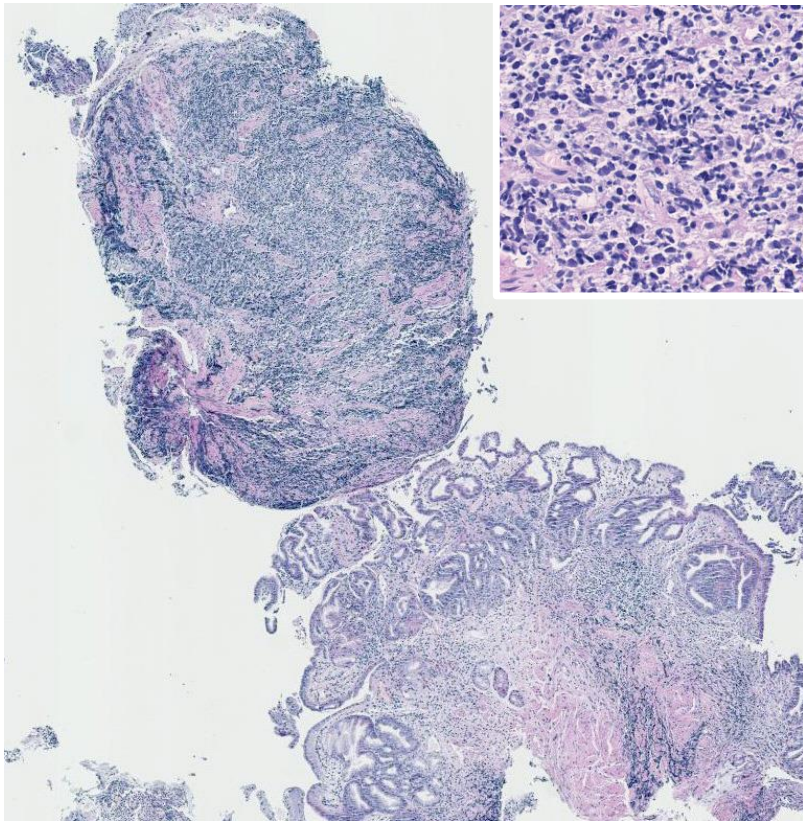
Deze dicht op elkaar liggende, grillige buizen met sterk atypische cellen (= cellen die afwijken van de normale, kenmerkende cellen voor dit weefsel) wijzen op de vorming van een maligniteit, een adenocarcinoom van de maag.



Figuur 4. Maagbiopt, HE
Eigendom Erasmus MC,
afdeling Pathologie.

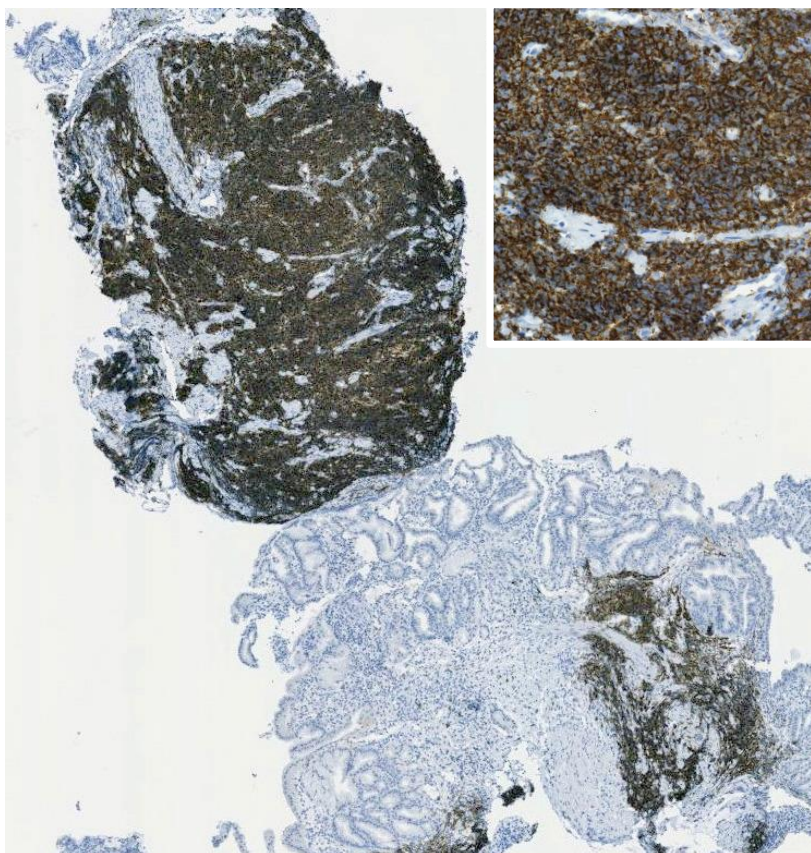
Een tweede langetermijneffect van infectie met deze bacterie dat kan optreden is te zien in Figuur 5.

- Identificeer het biopt dat nog min of meer normale klierbuizen heeft en het ander biopt met vrijwel complete verdringing van klierbuizen door atypische cellen (zie vergrotingen).



Figuur 5a.
Maagbiopt, HE

*Eigendom Erasmus MC, afdeling
Pathologie.*



Figuur 5b
Maagbiopt, CD20

*Eigendom Erasmus MC, afdeling
Pathologie.*

- 24 Wat is de identiteit van de atypische cellen in Figuur 5?
- 25 Wat is de meest waarschijnlijke diagnose voor deze aandoening?