

HYPERPARATYREOIDISM VID NJURSJUKDOM

av

Leif Bergdahl

Med. lic.

Kirurgiska och Urologiska Klinikerna samt Patologiska Institutionen

AKADEMISK AVHANDLING

som med tillstånd av Rektorsämbetet vid Umeå Universitet för avläggande av medicine doktorsexamen kommer att framläggas för offentlig granskning i Sjuksköterskeskolans aula, lördagen den 12 maj 1973 klockan 09.00 fm.

Understödd med anslag från Statens Medicinska Forskningsråd (Projekt Nr. B72-17X-3499-01 och B73-17X-3499-02), Riksföreningen mot Cancer (Projekt Nr. 552-B71-01P och 461-K71-01X), Svenska livförsäkringsbolags nämnd för medicinsk forskning, Helge Ax:son Johnsons stiftelse och Medicinska fakulteten, Umeå Universitet.

Den statistiska bearbetningen har utförts i samarbete med fil. kand. Anders Baudin och fil. kand. Stig Wall, Statistiska Institutionen, Umeå Universitet.

HYPERPARATYREOIDISM VID NJURSJUKDOM

av

Med. lic. Leif Bergdahl

Kirurgiska Kliniken, Umeå Universitet, 901 85 Umeå

Denna avhandling utgör en sammanfattning av följande uppsatser:

- I. Hyperparathyroidism after renal transplantation and long-term hemodialysis
(tillsammans med Lennart Boquist och Lennart Andersson)
Scand. J. Urol. Nephrol. 5:243, 1971.
- II. Secondary hypercalcemic hyperparathyroidism
(tillsammans med Lennart Boquist)
Virchows Arch. Abt. A path. Anat. 358:225, 1973.
- III. Parathyroid morphology in normal dogs
(tillsammans med Lennart Boquist)
Pathol. Europ. Under tryckning, 1973.
- IV. Hyperparathyroidism after bilateral nephrectomy in dogs
(tillsammans med Lennart Boquist, Lennart Andersson och Bengt Fåhræus)
Urol. Res. Under tryckning, 1973.
- V. Hyperparathyroidism and experimental chronic renal failure.
(tillsammans med Lennart Boquist och Lennart Andersson)
Urol. Res. Under tryckning, 1973.
- VI. Hyperparathyroidism in transient experimental renal failure in dogs
(tillsammans med Lennart Boquist)
Pathol. Europ. Under tryckning, 1973.

INTRODUKTION

Hyperparatyreoidism kan uppstå sekundärt till andra sjukdomar, främst i njurar och skelett, men tillståndet kan även ses vid malabsorption av skilda orsaker. Den första beskrivningen av renal sekundär hyperparatyreoidism gavs av Mac Callum (1905). Denne påvisade ett paratyreoideaadenom jämte tre normala paratyreoideaakörtlar vid obduktion av en uremisk patient. Albright *et al.* (1934) ansåg dock att den av Mac Callum rapporterade patienten lidit av primär hyperparatyreoidism, medan däremot Shelling och Remsen (1935) stödde Mac Callums uppfattning. Under de närmast följande decennierna rapporterades ett flertal nya fall av renal sekundär hyperparatyreoidism.

Patienter med renal hyperparatyreoidism har i regel grava, röntgenologiskt påvisbara, skelettförändringar (renal osteodystrofi). Dessa patienter uppvisar ofta metastatiska förkalkningar i mjukvävnader såsom ledkapslar och blodkärl. Ibland förekommer en besvärande klåda, och vissa patienter har även skelettsmärtor. Förutom den nedsatta njurfunktionen har patienterna normalt eller sänkt serumkalcium och förhöjt serumfosfor (Robbins, 1962; Massry *et al.*, 1969). Ett fåtal fall med hyperkalcemi har dock beskrivits (Davies *et al.*, 1968). På grund av skelettförändringarna är de alkaliska fosfataserna stegrade (Robbins, 1962). Parathormonkoncentrationen i serum är i regel högre vid den sekundära än vid den primära formen av hyperparatyreoidism (Potts *et al.*, 1969).

I motsats till vad som gäller vid primär hyperparatyreoidism har man ända fram till helt nyligen ansett att patienter med sekundär hyperparatyreoidism ej bör opereras. Stanbury *et al.* (1960) utförde emellertid en subtotal paratyreoidektomi vid sekundär hyperparatyreoidism i syfte att möjliggöra hög tillförsel av kalcium och D-vitamin, och därigenom få skelettförändringarna att gå i regress, utan att samtidigt riskera en livshotande

hyperkalcemi. Därefter har flera patienter med sekundär hyperparatyreoidism opererats på denna indikation.

Fortfarande råder stora oklarheter om samspelet mellan njurar och paratyreoideakörtlar. Det är sedan länge välbekant att njurfunktionen vid primär hyperparatyreoidism överraskande nog ofta ej förbättrats efter en adekvat paratyreoideaoperation utan i stället försämrats (Hellström & Iwemark, 1962; Ohlsson, 1970). Det har på senare år framkommit att den primära hyperparatyreoidismen är en synnerligen mångfacetterad sjukdom som påfallande ofta uppträder i samband med andra sjukdomar (se Boquist & Bergdahl, 1970) vilka då påverkar den kliniska bilden. Davies *et al.* (1968) fann hos 51 av 181 patienter, som opererats för primär hyperparatyreoidism, att det samtidigt förekom någon annan sjukdom. Reiss & Canterbury (1971) antog, efter studier av parathormon i serum med radioimmunologisk teknik, att "primär" hyperparatyreoidism kan uppstå till följd av långvarig stimulering av paratyreoideakörtlarna betydligt oftare än man tidigare föreställt sig.

Den rådande uppfattningen om genesen till sekundär hyperparatyreoidism baserar sig på en hypotes av Albright & Reifenshtein (1948) enligt följande:

1. Njurinsufficiens
2. Fosfatretention
3. Tendens till ett lågt serumkalcium som följd av ett högt serumfosfor
4. Hyperplasi av paratyreoideakörtlarna för att kompensera kalciumsänkningen

Under de senaste åren har man dock ifrågasatt denna hypotes. Mekanismen för uppkomsten av sekundär hyperparatyreoidism är till sin natur oklar (Potts *et al.*, 1969; Reiss & Canterbury, 1971). Man har även ibland funnit oförklarlig hyperkalcemi hos patienter under dialysbehandling och efter njurtransplantation. O'Riordan *et al.* (1970) fann ingen korrelation mellan

kalciump och parathormon i serum hos obehandlade patienter med kronisk njurinsufficiens. En svårförklarad hyperkalcemi har rapporterats hos flera patienter med akut njurinsufficiens (Gossmann & Lange, 1968; Bütikofer & Molleyres, 1968; Turkington *et al.*, 1968; Leonard & Eichner, 1970; Wu *et al.*, 1972).

Något övertygande djurexperimentellt stöd för Albrights & Reifensteins hypotes går ej att finna i litteraturen. Det finns inget enda arbete där hypokalcemi har kunnat påvisas vid experimentellt framkallad njurskada.

UNDERSÖKNINGARNAS SYFTEMÅL

Avsikten var att med djurexperimentella undersökningar närmare analysera inverkan av akut och kronisk njurinsufficiens på paratyreoideas morfologi och funktion. Dessutom studerades 94 patienter, opererade för hyperparatyroidism, med avseende på om en eventuell njursjukdom (annan än urolithiasis) hade föregått paratyreoideasjukdomen.

VAL AV FÖRSÖKSDJUR

Fastän tumörer med paratyreoidea som sannolik utgångspunkt beskrivits hos flera olika djurarter har en säker primär hyperparatyroidism endast påvisats hos hund (Krook, 1957; Fasnacht & Maksic, 1962; Pearson *et al.*, 1965; Stavrou, 1968; Goulden & Mac Kenzie, 1968). Även sekundär hyperparatyroidism till följd av kronisk nefrit eller renal cortical hypoplasi har rapporterats hos hund (Gratzl, 1941; Hogg, 1948; Platt, 1951; Brodey, 1954; Nielsen & McSherry, 1954; Trevino, 1955; Kretzschmar, 1956; Kaufman *et al.*, 1969). Det är dessutom lätt att framkalla renal hyperparatyroidism hos denna djurart (Highman & Hamilton, 1938). Av dessa anledningar valde vi hunden som försöksdjur för våra experimentella undersökningar.

MATERIAL OCH METODER

Kliniskt material

Samtliga 94 patienter som under åren 1958-70 opererats för hyperparatyreoidism inom Umeå-regionen och Jämtlands län och där man avlägsnat patologiskt förändrade paratyreoideakörtlar medtogs. Journalerna genomgicks och allt tillvarataget histologiskt material efterundersöktes.

Laboratoriemetoder. Standardmetoder, som varierade något mellan de nio olika sjukhusen, användes för bestämning av: serumkalций, serumfosfor, urinkalций, ureakväve, serumkreatinin samt alkaliska fosfataser. Endast hos ett fåtal patienter var analyserna utförda med autoanalyser.

Ljuskopiering. Som fixeringsmedel användes 10 % formalinlösning och för färgning haematoxylin-eosin, van Gieson och PAS.

Elektronmikroskopiering. Paratyreoideakörtlarna fixerades genom immersion antingen i 1 % osmiumtetroxid i 0,34 M veronalacetatbuffert, justerad till pH 7,4, eller i 2,5 % glutaraldehyd i samma buffert med postfixering i 1 % osmiumtetroxid. Fixering i glutaraldehyd utan postfixering användes för påvisande av sura fosfataser. Epon 812 användes för inbäddning, varefter snitten färgades med uranylacetat och blycitrat och studerades i Siemens Elmiskop IA och 101.

Djurexperimentella studier

Försöksdjur. Sammanlagt 29 hundar av olika ras, kön och ålder användes.

Kondrodystrofiska raser (tax, fransk bulldogg, boston-terrier och pekinger) medtogs ej, eftersom dessa hundars paratyreoideakörtlar är större än andra rasers. Hundarna erhöi en köttrik diet i form av minkmat (Västerbotens Slakteriförening AB, Umeå) och hade fri tillgång till vatten. De var friska och hade enligt uppgift ej tidigare lidit av några allvarliga sjuk-

domar. Hundarna tilläts gå fria tillsammans med andra hundar i större burar och/eller i rastgårdar.

Operationsteknik. Hundarna sövdes med i.v. injektioner av 6 % lösning av pentobarbitalum (Mebumal[®], ACO, Stockholm) i en dos av 0,5 ml/kg kroppsvikt. Djuren intuberades vid varje operation. Samtliga operationer förutom då man tillvaratog normalmaterial utfördes under sterila förhållanden och i enlighet med de kirurgiska principer som gäller vid humana operationer. Hundarna i arbete V och VI erhöll intramuskulär tillförsel av 2 ml benzylpenicillin (Suspenin[®], KABI, Stockholm) efter varje operation. Inga postoperativa komplikationer uppstod hos någon av hundarna.

Laboratoriemetoder. Serumkalций bestämdes med en atomabsorptionsfotometer (Unicam SP 90, Unicam Instruments Ltd., Cambridge, England). Serumfosfor, serumkreatinin samt urea-kväve analyserades i en Technicon Autoanalyser SMA 6/60 (Technicon Instruments Corporation, New York, USA).

Ljuskopiering. Som fixeringsmedel användes 10 % formalin. Följande färgningar utfördes: van Gieson, haematoxylin-eosin, PAS, toluidinblått, kongo-rött för påvisande av amyloid och Sudan black B.

Elektronmikroskopiering. Samma metoder som vid "Kliniskt material" användes. Sura fosfataser undersöktes dock ej.

Volumetriska metoder. Chalkleys (1943) "point sampling method" tillämpades. Vid denna metod noteras det antal gånger punkter i okularet sammanträffar med ("hit") vissa strukturer i snitten. Vi använde ett okular med ett rutnät omfattande 121 punkter. Bestämningarna utfördes i ett Zeiss mikroskop med en förstoring på 1000 x. Ett snitt från vardera av en vänster- och en högersidig paratyreoideakörtel studerades, varvid 5 rutnät räknades på varje snitt; totalt bestämdes $10 \times 121 = 1210$ punkter. I föreliggande arbete

beräknades medelvärden av antalet "nuclear hits". Ett ökat antal "nuclear hits" i förening med ökad kärnstorlek tyder på hög aktivitet (Engfeldt, 1950).

Kärnmätningarna utfördes med ett Zeiss mätokular med en förstoring på 800 x. Den största diametern (D_1) mättes hos 25 slumpvis utvalda kärnor i de centrala delarna av vardera snittet. Medelvärdet av produkten $D_1 \times D_2$ uttrycktes i skalenheter.

Statistiska metoder

Resultaten av laboratorieanalyserna i arbete V behandlades statistiskt i datamaskin (Controldata 3200) och man använde "the method of repeated measurements" (Morrison, 1967). Denna metod innebär att för varje hund gjordes en sekvens av observationer som sinsemellan var beroende. Den applicerade metoden är en multivariat variant av det så kallade differenstestet för parade observationer.

För laboratoriedata i arbete IV tillämpades ett differenstest, eftersom materialet kunde antas följa normalfördelningen. För laboratoriedata i arbete VI användes variansanalys med tvåsidig indelning på successiva differenser för varje hund med en observation per cell (Scheffé, 1967).

Volumetriska data i arbete IV, V och VI studerades med ett icke parametriskt test (rangsummetest enligt Wilcoxon-Mann-Whitney), eftersom det var fråga om ett litet antal observationer, samt på grund av materialets snedfördelning.

Dock användes teckenrang-testet för hundarna i grupp A i arbete VI då de jämfördes dag 2 och dag 9. I dessa fall var det frågan om samma hund som observerats vid två olika tillfällen, varför observationerna ej kunde förutsättas vara oberoende. Ett test för parade observationer användes i stället. Vid jämförelse av kärndiametrar och "nuclear hits" i arbete VI mellan grupp A och B användes variansanalys med tvåsidig indelning (Scheffé, 1967).

RESULTAT OCH DISKUSSION

Paratyreoideas morfologi hos normala hundar (III)

Paratyreoideakörtlarna mätte 2-4 x 1-3 x 1-2 mm. De övre körtlarna var något större än de nedre. Mikroskopiskt kunde endast ett fåtal fettceller påträffas, vilket bekräftade vad som rapporterats av Otto (1957).

Ett markant inslag i samtliga undersökta paratyreoideakörtlar var täta parenkymcellsaggregat, bestående av syncytiala celler och små huvudceller. Större delen av parenkymet upptogs av ljusa huvudceller med inströdda mörka huvudceller. Ett fåtal oxyfila celler påträffades. Inga vattenklara celler kunde identifieras. Ultrastrukturellt påvisades även intermediära celltyper. Vid elektronmikroskopisk undersökning kunde även påvisas cilier samt annulära lameller i huvudcellerna. Cilier påträffas i olika endokrina organ och har helt okänd funktion. Annulära lameller har nyligen påvisats i bland annat humant paratyreoideaadenom (Boquist, 1970 a) men har ej noterats i normala paratyreoideakörtlar, vare sig hos djur eller människa. Sannolikt är de annulära lamellerna uttryck för mycket hög aktivitet i de berörda cellerna. I humana paratyreoideaadenom har även iakttagits stora intramitokondriala kroppar (Boquist, 1970 a). Liknande kroppar sågs ultrastrukturellt i de oxyfila cellerna. Den funktionella betydelsen av cellaggregaten är något oklar, men en möjlighet är att dessa cellaggregat representerar regenerativa noduli. De små huvudcellerna kan tänkas representera nybildade och/eller inaktiva huvudceller, som vid behov kan utvecklas till funktionellt aktiva huvudceller. De syncytiala cellerna kan även tänkas ha betydelse för utveckling av nya celltyper. De strukturella förändringarna i parenkymcellerna antyder att det föreligger något varierande funktions-tillstånd i olika celler och att den funktionella aktiviteten är ganska låg eller medelhög i de undersökta djurens paratyreoideakörtlar.

Morfologiska förändringar vid akut och kronisk experimentell njurinsufficiens (III, IV och V)

Akut grav njurinsufficiens framkallades hos 6 hundar genom bilateral nefrektomi. En moderat kronisk njurinsufficiens framkallades hos 10 hundar genom heminefektomi samt en vecka senare nefrektomi på den andra sidan. De båda försöksseriernas längd var två dygn respektive sex veckor. Vid försöksperiodernas slut var paratyreoideakörtlarna förstörade redan vid den makroskopiska undersökningen. De volumetriska bestämningarna visade kärndiametrar på $24,2 \pm 2,5$ hos hundarna med akut njurinsufficiens och $21,1 \pm 1,1$ hos de med kronisk njurskada. Jämfört med normala hundar ($15,6 \pm 1,4$) var ökningarna signifikanta ($p < 0,05$). Antalet "nuclear hits" var vid akut njurinsufficiens $422,5 \pm 24,3$ och vid kronisk uremi $636,4 \pm 31,6$. Jämfört med normala hundar ($321,0 \pm 4,0$) var även dessa ökringar signifikanta ($p < 0,05$).

Vid ljusmikroskopisk undersökning av paratyreoideakörtlarna från hundar med akut njurinsufficiens konstaterades hyperplasi och hypertrofi av parenkymcellerna. Inga fettceller påträffades. Den dominerande celltypen var den mörka huvudcellen. Ibland sågs follikelbildning, något som antages tyda på hög aktivitet (Boquist, 1973). Vid akut njurinsufficiens påvisades elektronmikroskopiskt tecken på hög aktivitet i form av stora kärnor, förstörade Golgi-komplex, välutvecklat endoplasmatiskt retikel, samt mikrovilli och veckbildningar i cellmembranerna. Liknande förändringar har tidigare påträffats i ett högaktivt paratyreoideaadenom hos en patient med akut hyperparatyreoidism (Boquist *et al.*, 1971). Påverkan av paratyreoideakörtlarna sker mycket tidigt efter en experimentell njurskada och redan vid 48 timmar ses en klar hyperplasi och hypertrofi.

Vid mikroskopisk undersökning av paratyreoidea hos hund med kronisk njurinsufficiens fann man hyperplasi och hypertrofi. Hypertrofin var något mindre utpräglad och hyperplasien något mer framträdande än vid akut njurin-

sufficiens. Folliklar innehållande vätska, amorft material eller deskvamerade celler, förelåg påtagligt ofta.

Kalcium-fosforregulationen vid akut och kronisk experimentell njurinsufficiens (IV och V)

Efter bilateral nefrektomi noterades en lätt icke signifikant stegring av serumkalcium ($p > 0,05$) medan en klar hyperfosfatemi ($p < 0,05$) kunde registreras. Våra resultat överensstämmer med Monahan & Freeman (1944). Schönau Jørgensen (1972) fann en kalciumstegring efter 4 timmar hos bilateralt nefrektomerade råttor och en sänkning till värden under det normala efter 24 timmar.

Vid den kroniska experimentella njurskadan registrerades en signifikant hyperkalcemi ($p < 0,01$) och hyperfosfatemi ($p < 0,05$). Produkten $Ca \times P$ var ej konstant utan visade en tendens till stegring under de första postoperativa veckorna för att därefter avtaga. Några tidigare undersökningar där man kontinuerligt följt kalcium och fosfor i serum vid experimentell kronisk njurinsufficiens finns ej redovisade. Man har endast bestämt serumkalcium vid några enstaka tillfällen och har då ej funnit nämnvärda avvikelser från det normala. Rutishauser (1936) fann dock en klar hyperkalcemi hos kanin 90 och 138 dagar efter en experimentellt framkallad nefrit. Endast totalkalcium bestämdes vid våra experimentella undersökningar. Wills & Lewin (1971) har emellertid visat att det hos både normala, hyperkalcemiska och hypokalcemiska individer (oavsett om de har uremi eller ej) finns en klar korrelation mellan totalkalcium och de ultrafiltrabla, jonerade och proteinbundna kalciumfraktionerna. Våra experimentella undersökningar motsäger helt Albrights & Reifensteins mer än 20 år gamla hypotesen är i samklang med flera nyare iakttagelser. Sherwood *et al.* (1969) och Oldham *et al.* (1971) har påvisat att paratyreoideakörtlar i vävnadsodling fortsätter att avge parathormon, fastän man utsätter dessa för hög kalcium-

koncentration. O'Riordan *et al.* (1970) fann ej någon korrelation mellan serumkalciump och parathormonnivån hos obehandlade patienter med kronisk njursvikt. Parathormonhalten bestämdes ej hos våra hundar, eftersom det hos denna djurart föreligger stora svårigheter att framställa lämpligt antiserum (O'Riordan, 1971).

Reiss & Canterbury (1971) ifrågasatte hypokalcemi som den enda stimulatoren till paratyreoideahyperfunktionen vid uremi men redovisade dock inget experimentellt stöd för detta. Våra studier har klart visat att hypokalcemi ej behöver förekomma vid experimentell akut eller kronisk njursinsufficiens för att paratyreoideahyperfunktion skall uppstå. Vi har till och med registrerat en signifikant hyperkalcemi vid experimentell kronisk njursinsufficiens. Andra hittills ofullständigt kända stimulerande faktorer måste således förekomma.

Parathormonet inaktiveras huvudsakligen i proximala njurtubuli av hydrolyserande enzymer och sänkta nivåer av dessa har rapporterats vid experimentell toxisk nefrit (Okano *et al.*, 1971). Reduktion av njursubstansen bör medföra minskad mängd av dessa enzymer, vilket kan vara en av orsakerna till hyperparathyreoidismen i våra hundförsök.

En annan tänkbar orsak till stimulering av paratyreoideakörtlarna är den rubbade D-vitaminmetabolismen. Vitamin D₃ metaboliseras i levern till 25-hydroxycholecalciferol och 25-hydroxyergocalciferol. Därefter metaboliseras 25-hydroxycholecalciferol i njuren till 1,25-dihydroxycholecalciferol som är den starkast aktiva D-vitaminmetaboliten med effekt på både skelettet och den intestinala kalciumabsorptionen. Bildningen av 1,25-dihydroxycholecalciferol stimuleras av parathormon (Avioli, 1972). Vid våra experimentella undersökningar utfördes volymreduktion av njurarna, vilket bör ge minskad produktion av 1,25-dihydroxycholecalciferol. Det kan förmodas att bristen på denna metabolit utgör stimulus till ökad parathormonsekretion.

Inverkan av kortvarig, övergående experimentell njurinsufficiens på paratyreoideas funktion och morfologi (VI)

Bilateral uretärligatur utfördes på åtta hundar, varefter stasen släpptes efter 48 timmar. Vid samma tidpunkt avlägsnades en paratyreoideakörtel från fyra av hundarna (grupp A) för morfologiska studier. Samtliga åtta hundar utvecklade övergående azotemi som snabbt restituerades.

Inga signifikanta ($p > 0,05$) förändringar av serumkalciumpåstod medan däremot en signifikant ($p < 0,05$) hyperfosfatemi med maximum 7,6 mg/100 ml efter 48 timmar kunde registreras. Det förelåg inga signifikanta ($p > 0,05$) skillnader i serumkalciump och serumfosfor mellan hundarna i grupp A och de övriga fyra (grupp B).

Produkten $D_1 \times D_2$ hos hundarna i grupp A var vid 48 timmar $25,0 \pm 1,9$ och antalet "nuclear hits" $490,0 \pm 50,0$. Båda dessa ökningar var signifikanta ($p < 0,05$). Hos hundarna i grupp A påvisades efter nio dygn en signifikant ($p < 0,05$) sänkning av antalet "nuclear hits" ($375,5 \pm 44,7$) medan kärnstorleken ($25,4 \pm 4,3$) var oförändrad ($p > 0,05$). Det förelåg inga signifikanta ($p > 0,05$) volumetriska skillnader mellan hundarna i grupp A och B.

De ljus- och elektronmikroskopiska fynden var väsentligen lika vid 48 timmar och 9 dygn. Det förelåg hypertrofi och hyperplasi av paratyreoideakörtlarna med tecken på hög cellulär aktivitet.

Baker (1945) fann en något mindre ökning av parathyreoideavolymen efter bilateral uretärligatur än efter bilateral nefrektomi hos råttor. Vi kunde dock ej påvisa några volumetriska eller morfologiska skillnader vid liknande försök hos hund. Holick *et al.* (1972) fann även markanta skillnader i kalciumomsättningen hos råttor hos vilka njurinsufficiens framkallats genom bilateral nefrektomi jämfört med de som genomgått bilateral uretärligatur. Dessa författare fann att de kvarvarande njurarna trots att de icke fungerade ingrep i D-vitaminmetabolismen.

Hyperparatyreoidism efter njurtransplantation och långvarig haemodialys (1)

Två manliga patienter, 23 och 29 år gamla, med kronisk glomerulonefrit och njurinsufficiens behandlades med haemodialys och njurtransplantation. Hos båda patienterna skedde avstötning av njurarna efter kort tid, varefter dessa avlägsnades. Patienterna behandlades därefter åter med haemodialys. Under denna dialys uppträdde tecken på hyperparatyreoidism med skellettförändringar i form av demineralisering samt frakturer. Hos båda patienterna uppstod även hyperkalcemi. Subtotal paratyreoidektomi utfördes på båda patienterna och de avlägsnade paratyreoideakörtlarna undersöktes ljus- och elektronmikroskopiskt. Ljuskroskopiskt fann man avsevärd paratyreoideahyperplasi, huvudsakligen omfattande huvudcellerna. Hos den ene av patienterna fanns en tendens till follikelbildning. Ultrastrukturellt förelåg det tecken på hög aktivitet i form av förstörade Golgi-komplex, mikrovilli samt vidgade intercellularrum. Det endoplasmatiska retiklet var välutvecklat och företedde ofta virvelbildning. Dessutom påträffades ett stort antal cytoplasmatiska "dense bodies". Dessa kroppar innehöll surt fosfatas och representerar sannolikt lysosomer, som kan tänkas ta hand om överblivna eller inaktiva sekretgranulae eller andra eventuellt skadade cellorganeller. Liknande kroppar med tillsynes liknande funktion har även påvisats i endokrina pankreas (Boquist, 1970 b). Orsaken till att lysosomala kroppar tar upp sekretgranulae eller andra cellorganeller kan vara att dessa på något sätt är skadade; vidare kan toxiska produkter i samband med uremין inverka.

Orsaken till hyperkalcemin hos patienter som behandlats med haemodialys eller som genomgått njurtransplantation är oklar. Hos båda våra patienter uppstod hyperkalcemin efter det att patienternas egna njurar hade avlägsnats. Dessa njurar kan givetvis fortfarande ha producerat 1,25-dihydroxycholecalciferol trots att de fungerat dåligt. Ett totalt bortfall

av denna produktion kan ha bidragit till ökad parathormonproduktion samt hyperkalcemi. Man kan vidare förmoda att de hyperplastiska paratyreoideakörtlarna även efter en framgångsrik transplantation fortsatt med en hög produktion av parathormon. Detta kan vara en förklaring till hyperkalcemin, vilket framhållits av Grimelius *et al.* (1972). Även om en transplanterad njure fungerar tillfredsställande kan man förmoda att det skall ta lång tid innan paratyreoideafunktionen normaliseras. Goldsmith *et al.* (1973) har hos patienter som genomgår kronisk haemodialys påvisat två immunoreaktivt olika former av parathormonet, nämligen iPTH-9 och iPTH-7. De erhöll hos samtliga patienter sänkning av iPTH-9 efter kalciuminfusion medan sänkning av iPTH-7 i regel uteblev. Förskjutningar av de olika parathormonfraktionerna kan även tänkas ha spelat en roll för uppkomsten av hyperkalcemin hos de här redovisade patienterna.

Sekundär hyperkalcemisk hyperparatyreoidism (II)

Av sammanlagt 92 patienter (förutom de två tidigare redovisade) opererade för hyperparatyreoidism hade 22 anamnestiska hållpunkter för långvarig njursjukdom av annan natur än urinvägskonkrement. Denna njursjukdom hade uppstått långt innan patienterna fick symptom på hyperparatyreoidism. Samtliga dessa patienter (19 kvinnor och 3 män) hade diagnosticerats lida av primär hyperparatyreoidism; dock hade hos en av patienterna diagnosen sekundär hyperparatyreoidism även övervägts. Skelettröntgen samt alkaliska fosfataser var oftast normala i denna grupp. Hyperkalcemi påvisades hos samtliga patienter och 12 av dessa hade hypofosfatemi. Av de 22 patienterna utvecklade 16 efterhand urolithiasis. Hos 7 av patienterna fann man adenom och hos de återstående 15 hyperplasi som orsak till hyperparatyreoidismen. Postoperativt normaliserades serumkalcium hos 9 av patienterna, medan kvarstående eller recidiverande hyperkalcemi påvisades hos 13 (59 %). Hos de återstående 70 patienterna noterades postoperativ hyperkalcemi hos 29 %.

Vid genomgång av litteraturen har vi funnit 22 patienter (12 kvinnor och 10 män) med sekundär hyperparatyreoidism där hyperkalcemi registrerats vid någon tidpunkt. Denna hyperkalcemi diskuterades i regel ej i dessa arbeten utan nämndes helt kort. De rapporterade 22 fallen skiljde sig från våra genom att de hade grav njurfunktionsnedsättning, hyperfosfatemi och ofta avancerade skelettförändringar med stegrade alkaliska fosfataser. Ingen av dessa patienter hade urinvägskonkrement.

Hos våra 22 patienter noterades en hög frekvens av kronisk pyelonefrit, vilket är i överensstämmelse med vad man tidigare funnit vid sekundär hyperparatyreoidism (Pollak *et al.*, 1959). Frekvensen av kvinnor:män var högre (6,3:1) bland de 22 patienterna med sekundär hyperparatyreoidism än för de återstående 70 patienterna (2,0:1). Eftersom pyelonefrit är mycket vanligare hos kvinnor än hos män, är även detta faktum ett indicium för att hyperparatyreoidismen hos våra 22 patienter verkligen var sekundär.

Den höga frekvensen av kvarstående eller recidiverande postoperativ hyperkalcemi hos de patienter som veterligen tidigare haft njursjukdom gör det starkt misstänkt, att denna njursjukdom utgjorde en stimulerande faktor för paratyreoideae. Dessa fynd stämmer väl överens med den hyperkalcemi som vi fann efter experimentellt framkallad kronisk njurinsufficiens hos hund. De resterande 70 patienterna har senare studerats med avseende på förekomst av samtidig annan sjukdom. Man kunde urskilja en grupp på 13 personer med tyreotoxicos eller malign sjukdom som företedde likheter med de ovannämnda 22 patienterna vad beträffar könsfördelning, paratyreoideas morfologi samt frekvens av postoperativ hyperkalcemi. Denna höga hyperkalcemifrekvens gör det misstänkt att det även i dessa fall förelegat någon eller några hittills helt okända stimulerande faktorer och att hyperparatyreoidismen även hos dessa patienter var sekundär. Fortsatta studier är nödvändiga för att kunna avgöra om samtliga patienter med sekundär hyperkalcemisk hyperparatyreoidism bör opereras.

GENERAL SUMMARY AND CONCLUSIONS

There is still great uncertainty as to the physiological and pathophysiological interrelationships between the kidneys and the parathyroid glands. Albright & Reifstein (1948) hypothesized that hypocalcemia is the main stimulating factor in the development of secondary hyperparathyroidism. This hypothesis has been generally accepted for many years, but recent observations in patients with acute or chronic renal disease are contradictory to this hypothesis. Hypercalcemia has been found both in patients with acute renal insufficiency and in those with chronic renal disease, who have been subjected to renal transplantation or chronic hemodialysis. In experimental and clinical studies on the interaction between renal disease and parathyroid function and morphology the following observations have been made:

1. Light and electron microscopic examinations of parathyroid glands from 5 normal dogs disclosed light and dark chief cells, and oxyphil cells. Cilia, annulate lamellae and intramitochondrial dense bodies were found in the parenchymal cells.
2. Acute severe renal insufficiency was induced in 6 dogs by bilateral nephrectomy. In 10 dogs chronic renal insufficiency was elicited by unilateral heminephrectomy, one week later followed by removal of the contralateral kidney. In both these experiments hypertrophy and hyperplasia developed in the parathyroid glands. Hypertrophy was mainly observed in acute renal insufficiency.
3. In dogs with acute severe renal insufficiency a significant hyperphosphatemia was observed. No significant changes could be found in the serum calcium level of these dogs. In chronic renal insufficiency, however,

a significant hypercalcemia and hyperphosphatemia developed. Hypocalcemia was not recorded either in acute or chronic renal insufficiency.

4. Transient severe uremia was induced by bilateral ureteral ligation in 8 dogs. The ligatures were removed after 48 hours, when also one parathyroid gland was extirpated from 4 dogs. Examination of these glands disclosed the same volumetric and light and electron microscopic changes as after bilateral nephrectomy. One week after removal of the ligatures, the renal function was almost normal whereas the morphologic changes persisted. The serum calcium level remained normal during the experimental period, whereas a significant, transient hyperphosphatemia was found.

5. Two bilaterally nephrectomized patients suffering from glomerulonephritis were treated with long-term hemodialysis and renal transplantation. The transplanted kidneys were removed because of rejection. After renal transplantation and during chronic hemodialysis, signs of hyperparathyroidism developed with both hypercalcemia and bone changes. Subtotal parathyroidectomy was performed in both patients. Morphologic examination disclosed hyperplasia of the parathyroid glands. Numerous lysosomal dense bodies were found in the cytoplasm of the chief cells.

6. Ninety-two patients who had been operated upon because of "primary" hyperparathyroidism were studied, mainly with the aim to see whether any renal disease had preceded the onset of the hyperparathyroidism. In 22 patients there was evidence that a moderate renal disease (not urolithiasis) had preceded the development of hyperparathyroidism. Sixteen of these patients later developed urolithiasis. Postoperative hypercalcemia was found in 59 per cent of these patients, but only in 29 per cent of the other 70 patients. Hyperplasia of the parathyroid glands was recorded in 15 of the 22 patients.

In a review of the literature, 22 patients were found who had secondary hyperparathyroidism with associated hypercalcemia. However, these patients differed from those mentioned above, mainly in that the former suffered from severe renal insufficiency, pronounced hyperphosphatemia, bone changes and metastatic calcifications.

The results of the experimental studies denote that in cases with renal insufficiency hyperfunction of the parathyroid glands may develop in the presence of a normal or elevated calcium level. These findings are contradictory to the opinion that hypocalcemia plays a major role in the development of secondary (renal) hyperparathyroidism. This is emphasized by the clinical studies in which hyperparathyroidism seems to develop in the absence of hypocalcemia. The findings in the series of patients with renal and parathyroid disease disclose that secondary hyperparathyroidism may develop in the presence of only slightly or moderately impaired renal function and that many patients with secondary (renal) hyperparathyroidism previously, erroneously have been believed to suffer from primary hyperparathyroidism.

REFERENSER

- Albright, F., Baird, P.C., Cope, O. & Bloomberg, E.: *Am. J. Med. Sci.* 187:49, 1934.
- Albright, F. & Reifenshtein, E.C.: *The parathyroid glands and metabolic bone disease.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
- Avioli, L.V.: *Kidney Internat.* 2:241, 1972.
- Baker, B.L.: *Anat. Rec.* 93:125, 1945.
- Boquist, L.: *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 6:234, 1970 a.
- Boquist, L.: *Horm. Metab. Res.* 2:166, 1970 b.
- Boquist, L. & Bergdahl, L.: *Cancer* 26:104, 1970.
- Boquist, L., Bergdahl, L. & Andersson, Å.: *Ann. Surg.* 173:593, 1971.
- Boquist, L.: *Lab. Invest.* I tryck, 1973.
- Brodey, R.S.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* 124:275, 1954.
- Bütikofer, E. & Molleyres, J.: *Schweiz. med. Wschr.* 98:961, 1968.
- Chalkley, H.W.: *J. Nat. Cancer Inst.* 4:47, 1943.
- Davies, D.R., Dent, C.E. & Watson, L.: *Brit. Med. J.* 3:395, 1968.
- Engfeldt, B.: *Acta Endocr. Suppl.* 6, 1950.
- Fasnacht, D.W. & Maksic, D.: *Modern Vet. Pract. (Santa Barbara)* 43:38, 1962.
- Goldsmith, R.S., Furszyfer, J., Johnson, W.J., Fournier, A.E., Sizemore, G.W. & Arnaud, C.D.: *J. Clin. Invest.* 52:173, 1973.
- Gossmann, H.H. & Lange, H.: *Ann. Int. Med.* 69:1322, 1968.
- Goulden, B.E. & MacKenzie, C.P.: *N. Z. Vet. J.* 16:131, 1968.
- Gratzl, E.: *Wien Tierärztl. Mschr.* 28:225, 1941.
- Grimelius, L., Johansson, H., Lindquist, B. & Wibell, L.: *J. Path.* 108:23, 1972.
- Hellström, J. & Ivemark, B.I.: *Acta Chir. Scand. Suppl.* 294, 1962.
- Highman, W.J. & Hamilton, B.: *Arch. Path.* 26:1029, 1938.

- Hogg, A.H.: Vet. Rec. 60:117, 1948.
- Holick, M.F., Garabedian, M. & DeLuca, H.F.: Science 176:1146, 1972.
- Kaufman, C.F., Soirez, R.F. & Tasker, J.P.: J. Am. Vet. Med. Ass. 155:1679, 1969.
- Kretzschmar, C.: Tierärztl. Umsch. 11:12, 1956.
- Krook, L.: Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 122, 1957.
- Leonard, C.D. & Eichner, E.R.: JAMA 211:1539, 1970.
- Mac Callum, W.G.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 16:87, 1905.
- Massry, S.G., Coburn, J.W., Popovtzer, M.M., Shinaberger, J.H., Maxwell, M.H. & Kleeman, C.R.: Arch. Int. Med. 124:431, 1969.
- Monahan, E.P. & Freeman, S.: Am. J. Physiol. 142:104, 1944.
- Morrison, D.F.: Multivariate statistical methods. McGraw-Hill, New York, 1967.
- Nielsen, S.W. & McSherry, B.J.: J. Am. Vet. Med. Ass. 124:270, 1954.
- Ohlsson, L.: Acta Endocr. 63:161, 1970.
- Okano, K., Fujita, T., Orimo, H., Ohata, M. & Yoshikawa, M.: Endocr. Jap. 18:327, 1971.
- Oldham, S.B., Fischer, J.A., Capen, C.C., Sizemore, G.W. & Arnaud, C.D.: Am. J. Med. 50:650, 1971.
- O'Riordan, J.L.H., Page, J., Kerr, D.N.S., Walls, J., Moorhead, J., Crockett, R.E., Franz, H. & Ritz, E.: Quart. J. Med. 39:359, 1970.
- O'Riordan, J.L.H.: Personligt meddelande, 1971.
- Otto, H.: Über die histologischen Unterschiede und Erkennungsmerkmale der Epithelkörperchen von Hund und Pferd. Vet. Med. Diss. München, 1957.
- Pearson, P.T., Dellmann, H.-D., Berrier, H.H., Case, A.A. & Collier, B.L.: J. Am. Vet. Med. Ass. 147:1201, 1965.
- Platt, H.: J. Comp. Path. 61:188, 1951.
- Pollak, V.E., Schneider, A.F., Freund, G. & Kark, R.M.: Arch. Int. Med. 103:200, 1959.

- Potts, J.T., Reitz, R.E., Deftos, L.J., Kaye, M.B., Richardson, J.A.,
Buckle, R.M. & Aurbach, G.D.: Arch. Int. Med. 124:408, 1969.
- Reiss, E. & Canterbury, J.M.: Am. J. Med. 50:679, 1971.
- Robbins, S.L.: Textbook of pathology with clinical application, sid. 1010,
Saunders, Philadelphia & London, 1962.
- Rutishauser, E.: Ann. d'Anat. Path. 13:999, 1936.
- Scheffé, H.: The analysis of variance. McGraw-Hill, New York, 1967.
- Schönau Jørgensen, F.: Acta Endocr. 69:60, 1972.
- Shelling, D.H. & Remsen, D.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 57:158, 1935.
- Sherwood, L.M., Herrmann, I. & Bassett, C.A.: Arch. Int. Med. 124:426, 1969.
- Stanbury, S.W., Lumb, G.A. & Nicholson, W.F.: Lancet 1:793, 1960.
- Stavrou, D.: Dtsch. Tierärztl. Wschr. 75:117, 1968.
- Trevino, G.S.: Southwest. Vet. 8:338, 1955.
- Turkington, R.W., Delcher, H.K., Neelon, F.A. & Gitelman, H.J.: Clin Endocr.
28:1224, 1968.
- Wills, M.R. & Lewin, M.R.: J. Clin. Path. 24:856, 1971.
- Wu, B.C., Pillay, V.K.G., Hawker, C.D., Armbruster, K.F.W., Shapiro, H.S.
& Ing, T.S.: S. Afr. Med. J. 46:1631, 1972.

