



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Hyperparathyroidism och pseudohyperparathyroidism hos hund

Marie Petersson

*Uppsala
2018*

Hyperparathyroidism och pseudohyperparathyroidism hos hund

Hyperparathyroidism and pseudohyperparathyroidism in dogs

Marie Petersson

Handledare: *Elina Andersson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Stina Ekman, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:67

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord *Hyperparathyroidism, pseudohyperparathyroidism, hund, kalciummetabolism*

Keywords: *Hyperparathyroidism, pseudohyperparathyroidism, dog, calcium metabolism*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|--|-----------|
| Sammanfattning | 1 |
| Summary | 2 |
| Inledning | 3 |
| Material och metoder | 3 |
| Litteraturoversikt..... | 3 |
| <i>Parathyroidea – anatomi, struktur samt fysiologi.....</i> | <i>3</i> |
| <i>Kalciummetabolismen.....</i> | <i>4</i> |
| <i>Hormonreglering av kalcium.....</i> | <i>5</i> |
| <i>Primär hyperparathyroidism.....</i> | <i>7</i> |
| <i>Sekundär hyperparathyroidism.....</i> | <i>8</i> |
| <i>Pseudohyperparathyroidism.....</i> | <i>10</i> |
| Diskussion | 12 |
| Litteraturförteckning | 14 |

SAMMANFATTNING

Parathyroidea är ett endokrint organ som består av fyra körtlar. Dessa körtlar är parvist placerat tillsammans med thyroidea, bilateralt om trachea. Körtlarna består av huvudceller som producerar paratyreoideahormon (PTH), vars funktion är att motverka låga kalciumnivåer genom att indirekt öka upptaget av kalcium i tarmen, minska utsöndring av kalcium i urinen samt öka resorptionen av benvävnad för att utvinna kalcium från skelettet. Parathyroideas huvudceller uttrycker kalciumkänsliga receptorer som kalciumjoner kan binda in till. Vid låga koncentrationer av kalciumjoner i serum kommer mindre kalcium binda in och då ökar produktionen av PTH. Vid höga koncentrationer binder mer kalcium in och PTH-produktionen inhiberas. PTH-produktionen påverkas även av hormonet kalcitriol, vars funktion är att öka upptaget av kalcium i tarmen. Kalcitriol bildas ur vitamin D i njurarna och syntesen av kalcitriol stimuleras av PTH. Parathyroideas huvudceller uttrycker receptorer som kalcitriol kan binda till och när det sker inhiberas syntesen av PTH och proliferationen av huvudceller.

Hyperparathyroidism innebär att en hyperplasi av funktionella huvudceller sker i parathyroidea, vilket leder till en ökad produktion och utsöndring av PTH. Primär hyperparathyroidism orsakas av hyperplasi eller neoplas i en eller flera körtlar och leder till en hyperkalcemi. De neoplastiska huvudcellerna uttrycker färre kalciumkänsliga receptorer som dessutom är mindre känsliga för kalcium. Samtidigt uttrycker cellerna färre vitamin D-receptorer som kalcitriol kan binda till. Sammantaget leder detta till att syntesen av PTH samt proliferation av huvudceller inte inhiberas.

Sekundär hyperparathyroidism kan uppstå vid kronisk njursvikt. Vid njursvikt förlorar njuren sin förmåga att utsöndra fosfat, vilket ger en hyperfosfatemi i blodet. Fosfat kan sedan komplexbinda till kalciumjoner i serum varpå hypokalcemi uppstår. Njurskada leder också till minskad förmåga hos njuren att bilda kalcitriol. Detta resulterar i en hyperplasi av samtliga parathyroideakörtlar och ökad produktion av PTH. Den ökade mängden PTH resulterar i ökad resorption av benvävnad, vilken istället ersätts med bindväv. Detta tillstånd kallas *osteodystrofia fibrosa*, vilket ger försvagat skelett och risk för patologiska frakturer.

Pseudohyperparathyroidism är ett tillstånd där maligna tumörer, oftast lymfom eller analsäckskarinom, producerar paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTHrP). Detta resulterar i en hyperkalcemi. Då PTHrP kan binda in till PTH-receptorer påverkar det kroppens celler på samma vis som PTH gör, genom att öka utsöndring av fosfat via urinen, minska utsöndring av kalcium via urinen och öka benresorptionen. Tumörerna kan även påverka kalcitriolproduktionen vilket ger höga nivåer av kalcitriol, trots hyperkalcemin. Vid pseudohyperparathyroidism ses även bilateral atrofi av parathyroidea då hyperkalcemin ger negativ feedback till huvudcellerna som minskar sin PTH-produktion.

Mycket skiljer primär och sekundär hyperparathyroidism åt. Den ökade produktionen av PTH är den enda likheten, och *osteodystrofia fibrosa* som gemensam följd. Primär hyperparathyroidism och pseudohyperparathyroidism har en likartad etiologi, då båda kan bero på neoplas. Dessutom leder båda tillstånden till en hyperkalcemi, vilket sekundär hyperparathyroidism inte gör.

SUMMARY

The parathyroid glands are four endocrine glands located in pairs together with the thyroid glands. The glands consist of chief cells that produces parathyroid hormone (PTH), a hormone that maintains calcium levels in serum by indirectly increasing calcium absorption in the gastrointestinal tract, decreasing excretion of calcium in urine and increasing resorption of bone tissue. The chief cells express calcium sensitive receptors which ionized calcium binds to. When the concentration of ionized calcium is low less calcium will bind to the receptors, and the production of PTH will increase. When the concentration of ionized calcium is high more calcium will bind to the receptors, and the production of PTH will decrease. The production of PTH also depends on the concentration of calcitriol, a hormone that increase the absorption of calcium in the intestine. Calcitriol is formed from vitamin D in the kidneys and the synthesis of calcitriol depends on PTH. The parathyroid glands chief cells express receptors that are sensitive to calcitriol and when calcitriol binds to the receptors, the production of PTH and the proliferation of the chief cells is inhibited.

Hyperparathyroidism is a condition characterized by hyperplasia of functional chief cells, which leads to an increased production of PTH. Primary hyperparathyroidism is caused by hyperplasia or neoplasia of one or more glands, resulting in hypercalcemia. The neoplastic chief cells express less calcium sensitive receptors, which are also less sensitive to calcium. At the same time, the cells express less vitamin D receptors that calcitriol binds to. Consequently, there is no inhibition of the synthesis of PTH and proliferation of the chief cells.

Following chronic renal failure, secondary hyperparathyroidism may develop. During renal failure the kidney loses its ability to excrete phosphate, which results in hyperphosphatemia. Following this, phosphate may form complexes with calcium in serum, whereupon hypocalcemia develops. In renal failure, the ability of the kidneys to synthesize calcitriol will also decrease. These factors result in hyperplasia and increased production of PTH in all parathyroid glands. The increased concentration of PTH in serum results in increased resorption of bone tissue, which will be replaced by connective tissue. This condition is called *osteodystrophia fibrosa*, which leads to weakening of bones, with a risk for pathologic fractures.

Pseudohyperparathyroidism is a condition that occurs when malignant tumors, commonly lymphoma or anal sac adenocarcinoma, produce parathyroid hormone related peptide (PTHrP). This results in hypercalcemia. Because PTHrP can bind to PTH-receptors, PTHrP will affect the cells in the same way as PTH does, by increasing the excretion of phosphate in urine, decreasing excretion of calcium in urine and increasing resorption of bone. The tumors affect the production of calcitriol, which leads to high levels of calcitriol, despite the hypercalcemia. During pseudohyperparathyroidism the parathyroid glands might undergo bilateral atrophy, because the hypercalcemia signals to the chief cells to decrease the production of PTH.

There is a lot that differs primary and secondary hyperparathyroidism from each other. The only similarity is the increased production of PTH with *osteodystrophia fibrosa* as a consequence. Pseudohyperparathyroidism and primary hyperparathyroidism has a similar

etiology, as both conditions may develop from neoplasia. Both conditions also leads to hypercalcemia, as opposed to secondary hyperparathyroidism.

INLEDNING

Parathyroidea är ett endokrint organ som har i uppgift att upprätthålla kalciumhomeostasen genom att motverka hypokalcemi. Detta gör organet genom att producera och utsöndra peptidhormonet paratyreoideahormon (PTH). Hormonet minskar reabsorptionen av fosfat i njurens distala tubuli samtidigt som det ökar reabsorptionen av kalcium. PTH kan också öka osteoklastaktiviteten i skelettet vilket ökar resorptionen av benvävnad, och därmed ökar kalciumkoncentrationen i serum. Hormonet har även en indirekt verkan på upptaget av kalcium i tarmen då det medverkar i syntesen av kalcitriol, ett hormon som produceras i njurarna och som ökar upptaget av kalcium i tarmkanalen. (Greco. 2012).

Hyperparathyroidism karaktäriseras av hyperplasi av parathyroideas huvudceller, vilka producerar PTH. Detta tillstånd kan antingen vara primärt eller sekundärt. Den primära hyperparathyroidismen beror på en hyperplasi av huvudcellerna vilket ger hyperkalcemi som följd (Zachary, 2017). Sekundär hyperparathyroidism uppstår istället vid bland annat progressiva njursjukdomar, som ger en hypokalcemi med efterföljande hyperplasi av huvudcellerna (Foster, 2016). En störd kalciumhomeostas kan också bero på ett tillstånd som kallas pseudohyperparathyroidism; ett tillstånd som uppstår när maligna tumörer orsakar hyperkalcemi (Schenck et al. 2012).

Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra etiologi, patogenes samt fysiologiska effekter mellan primär och sekundär hyperparathyroidism hos hund, med njursvikt som utgångspunkt för den sekundära hyperparathyroidismen. Syftet är även att redogöra för etiologier och patogenes för pseudohyperparathyroidism och undersöka vad som skiljer tillståndet från hyperparathyroidism.

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till studien erhöles från databaserna Pubmed, Google Scholar och Web of Science. Sökord som använts är (Primary hyperparathyroidism OR Chronic renal disease OR Parathyroid hormone related peptide) AND (Calcium metabolism). Dessa har sedan kombinerats med (Dogs OR Keeshound). Utöver databaserna har veterinärmedicinsk facklitteratur använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Parathyroidea – anatomi, struktur samt fysiologi

Parathyroidea är ett endokrint organ av epitelialt ursprung lokaliserat tillsammans med thyroidea, kaudalt om larynx. Organet består av totalt fyra körtlar som ligger parvis placerade,

bilateralt om trachea. De parvisa körtlarna består av en intern och en extern del. Hos hund är de interna körtlarna inbäddade i mittdelen av vardera thyroidealob, medan de externa körtlarna återfinns i den kraniala halvan av thyroideas kapsel (König et al. 2014).

Främst de externa körtlarna är omgivna av en tunn bindvävskapsel, men även de interna kan vara inkapslade. Parenkymet består av ansamlingar av så kallade huvudceller som, beroende på aktivitet, är mörka eller ljusa till färgen. Mörka huvudceller är mindre till storlek med en acidofil cytoplasma och en mörk kärna. Ljusa huvudceller är mer inaktiva jämfört med mörka huvudceller och har en ljusare cytoplasma och kärna (Bacha et al. 2000). Parathyroideas huvudceller producerar peptidhormonet paratyreoideahormon (PTH), vars funktion är att motverka låga kalciumnivåer i serum genom att indirekt öka upptaget av kalcium i tarmen, minska utsöndring av kalcium via urinen samt öka resorptionen av benvävnad för att utvinna kalcium från skelettet (Greco. 2012).

Kalciummetabolismen

Kalcium har en viktig roll i flera av kroppens fysiologiska processer. Kalcium bidrar bland annat till normal muskelkontraktionsförmåga, överföring av nervimpulser, exocytos av hormoner, blodkoagulation, stabilitet i cellmembran och aktivering av enzymer (Greco. 2012). Kalcium är även viktigt för upprätthållande av normal ben- och tandstruktur. 99 % av kroppens kalcium återfinns i skelettet i form av hydroxylapatitkristaller, vilka består av kalcium, fosfat och vatten (Greco. 2012; Schrier. 2007). Övriga reservoarer för kalcium finns extracellulärt eller intracellulärt, där det intracellulära oftast är bundet till proteiner (Greco. 2012). Hälften av serumkalcium är joniserat och 10 % är bundet i komplex med citrat, fosfat, bikarbonat och laktat. Resterande 40 % av serumkalcium är bundet till plasmaproteiner, mestadels albumin och globulin (Schrier. 2007). Serumkoncentrationen är ca 2,25 mmol/L, det vill säga ca 1,25 mmol/L är joniserat och resterande del är bundet till komplex eller proteiner. Det är enbart den joniserade fraktionen som är biologiskt aktiv och kan regleras (Sjaastad et al. 2010).

Den intracellulära koncentrationen av kalcium är låg jämfört med den extracellulära koncentrationen. Kalcium tas in i cellen genom spänningsberoende kalciumkanaler, där de går med gradienten från hög koncentration till en lägre koncentration. När kalciumet tagits in kan det lagras i cellen eller användas för att initiera olika cellulära processer (Catterall. 2011). Den intracellulära kalciumkoncentrationen hålls på en låg nivå genom ATP-beroende kalciumpumpar som fosforyleras av ATP för att aktivt pumpa ut kalciumjoner ut ur cellen. I cellmembranet finns även pumpar som pumpar in natriumjoner in i cellen i utbyte mot kalciumjoner (Sjaastad et al. 2010).

I gastrointestinalkanalerna kan kalcium tas in via diffusion och aktiv transport över enterocyternas cellmembran. Kalcitriol är ett hormon som produceras i njurarna i syftet att öka upptaget av kalcium i tarmkanalen. Vid aktiv transport förflyttas kalcium in i enterocyterna via kalcitriolberoende kanaler. Väl inne i enterocyterna förflyttar kalciumbindande transportproteiner kalciumet genom cytoplasman. Kalcitriol stimulerar även till uppregleringen

av aktiva membranpumpar i enterocyternas cellmembran, vilka pumpar ut kalcium till närliggande blodkärl lokaliserade basolateralt om enterocyterna (Christakos et al. 2014).

Kalcium utsöndras från kroppen via njurarna och urinen. 98 % av kalciumet som passerar genom njurarna reabsorberas (Greco. 2012). Ca 60 % av kalciumet reabsorberas i proximala tubuli tillsammans med natrium och vatten, resterande 40% reabsorberas i Henles slynga och distala tubuli. I Henles slynga sker reabsorptionen av kalcium, främst genom passiv, transport i den tjocka ascenderande delen. I distala tubuli kan också hormoner påverka reabsorptionen av kalcium (Jeon. 2008).

Kalciumhomeostasen kan även regleras genom remodulering av skelettets benvävnad. Benvävnad består av tre celltyper; osteoblaster, osteocyter och osteoklaster. Osteoblasten bildar osteoiden, den organiska komponenten som bildar benmatrix, samt initierar mineraliseringen av osteoiden. Vid benformation omsluts osteoblasten av mineraliserad osteoid och differentierar därefter ut till en osteocyt. Osteocytten har direkta effekter på formationen och resorptionen av benvävnad genom att bilda bland annat receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) och fibroblast growth factor 23 (FGF23). RANKL ökar benresorptionen genom stimulering av prekursor-osteoklaster och FGF23 ökar utsöndringen av fosfat från njurarna till urinen vilket påverkar fosfathomeostasen och indirekt kalciumhomeostasen. Prekursor osteoklasterna uttrycker receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK) vilken liganen RANKL kan binda in till. Detta leder till differentiering till mogna osteoklaster. Dessa celler bryter ner hydroxylapatitkristallerna i benvävnaden, vilket frisätter kalcium och fosfat ut i blodet. Efter att osteoklasten fullföljt resorptionsfasen kommer den gå in i apoptos (Craig et al. 2015).

Hormonreglering av kalcium

Paratyreoideahormon (PTH)

Parathyroidea producerar polypeptidhormonet paratyreoideahormon (PTH). Det korniga endoplasmatiska retiklet (rER) i parathyroideas huvudceller syntetiserar prehormonet, medan golgiapparaten klyver prehormonet till PTH. Hormonet kan sedan utsöndras via exocytos till blodet, där det har en kort halveringstid på 5 till 10 minuter innan det metaboliseras i lever och njurar (Greco. 2012). Parathyroideas huvudceller uttrycker kalciumkänsliga receptorer, vilka extracellulära kalciumjoner kan binda till. När kalciumkoncentrationen i serum minskar, binder en mindre mängd kalciumjoner in till receptorerna, vilket leder till en ökad produktion av PTH att öka. Vid en högre kalciumkoncentration i serum kan fler kalciumjoner binda in till receptorerna, vilket inhiberar produktionen av PTH. Därmed verkar koncentrationen av kalciumjoner i serum på PTH-nivåerna genom negativ feedback (Wysolmerski. 2018).

Då koncentrationen av PTH i serum ökar kommer skelettet stimuleras till att mobilisera kalcium. Detta sker via två mekanismer. Vid den första mekanismen släpps lösligt kalcium ut från benvävnaden vilket kan passera genom blod-benbarriären i benvävnaden utan att öka fosfatnivåerna i serum. Vid den andra mekanismen sker en remodulering av benvävnaden då

osteoklasterna bryter ner hydroxylapatitkristallet vilket frisätter både kalcium och fosfat. Därmed ökar koncentrationen av både fosfat och kalcium i blodet (Greco. 2012).

PTH utövar sin verkan på skelettet genom att binda till receptorer på osteoblaster och på så vis öka uttrycket av cytokinerna *Receptor* (RANKL) och *Osteoprotegerin* (OPG) från osteoblaster. RANKL binder till (RANK) på prekursorer för osteoklaster vilket ökar differentiering, överlevnad, proliferation samt aktiviteten hos osteoklaster. OPG inhiberar RANKL-inducerad benresorption genom att binda till RANKL och hindra cytokinen från att binda in till sin receptor. Osteoklastgenesen styrs av balansen mellan RANKL och OPG. PTH ökar även uttrycket av *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) hos osteoblaster. MCP-1 är ett kemokin som ökar kemoattraktionen av prekursor-osteoklaster och därmed rekryteringen av osteoklaster, samt ökar RANKL-inducerad osteoklastgenes. Vid kontinuerligt höga nivåer av PTH kommer de höga nivåerna av MCP-1 favorisera benresorptionen över benformationen. (Silva *et al.* 2015).

PTH utövar också sin verkan genom att stimulera resorptionen av kalcium från distala tubuli i njurarna, vilket leder till att mindre kalcium lämnar kroppen via urinen. Detta sker genom att PTH ökar uppregleringen av de jonkanaler som resorberar kalcium från tubulilumen tillbaka till kroppen. PTH blockerar också resorptionen av fosfat i proximala tubuli, vilket gör att en ökad mängd fosfat utsöndras med urinen. Detta sker eftersom både kalcium och fosfat frisätts vid PTH-inducerad benresorption, vilket leder till att även fosfatkoncentrationen stiger i blodet. PTH inverkar slutligen också på aktivering av vitamin D till hormonet kalcitriol i njurarna, vilket indirekt leder till ökad absorption av kalcium i magtarmkanalen (Potts. 2005; Jeon. 2008).

Kalcitriol

Hudens epitel producerar prekursorer för vitamin D från acetat, och när epitelet exponeras för ultraviolett ljus klyvs prekursorer för vitamin D till vitamin D. Vitaminen kommer sedan transporteras från huden till levern, där sker en första hydroxylering. Därefter transporteras produkten till njuren där nästa hydroxylering sker, varpå den aktiva formen av vitamin D, 1,25-(OH)₂-vitamin D, bildas. Detta hormon kallas även för kalcitriol och syntesen av hormonet styrs av paratyreoideahormon (PTH). Vid låga kalciumnivåer i serum stimuleras PTH-sekretionen och syntesen av kalcitriol ökar. Kalcitriol ökar absorptionen av kalcium i magtarmkanalen genom att stimulera den aktiva transporten över enterocyternas cellmembran. Hormonet ökar också transporten av lösligt kalcium i benvävnaden till blodet samt förstärker effekten av PTH på benmetabolismen. Syntesen av kalcitriol minskar vid ökade fosfatnivåer i serum och vid negativ feedback från kalcitriol (Greco. 2012). Kalcitriol påverkar även parathyroideas huvudceller genom att reglera syntesen och sekretionen av PTH. Kalcitriol har förmågan att inhibera syntesen av PTH och kan öka syntesen av huvudcellernas kalciumkänsliga receptorer (Schenck *et al.* 2012).

Primär hyperparathyroidism

Etiologi

Primär hyperparathyroidism hos hund innebär ökad hormonell aktivitet i parathyroidea, sekundärt till funktionell hyperplasi eller neoplasi. Oftast ses solitära adenom hos hundar, men karcinom eller hyperplasi av parathyroideas huvudceller förekommer. Den bakomliggande orsaken till neoplasin eller hyperplasin hos hund är fortfarande oklar (van Vonderen, I.K et al. 2003). Ett antal raser är genetiskt predisponerade för adenom med ursprung från parathyroideas huvudceller, främst gäller detta rasen keeshound. Hos keeshound är det en autosomal dominant nedärvning och sjukdomen orsakas av enbart en mutation som troligen påverkar tumör-suppressorgener eller regulatoriska gener. Det är möjligt att denna mutation också finns hos andra drabbade raser som golden retriever och taxar (Goldstein, R et al. 2007).

Generellt sett är det enbart en av parathyroideas körtlar som drabbas vid adenom. Vid adenom bildas nodulära formationer på upp till en centimeter i diameter, vilka är välavgränsade, delvis till helt inkapslade i bindväv, och som utövar tryck på omgivande parenkym (Zachary, 2017). Nybildningarna består av neoplastiska huvudceller vilka, om de är funktionella, producerar paratyreoideahormon (PTH). Det leder till att hyperkalcemi uppstår. De kvarvarande friska huvudcellerna blir atrofiska på grund av hyperkalcemin, då kalcium ger negativ feedback till dessa huvudceller, och därmed kommer de friska körtlarna att bli mindre i storlek (Zachary, 2017).

Karcinomen har en tendens att bli större än adenomen, med förmåga att invadera närliggande vävnad, samt ibland också metastasera till regionala lymfknutor och lungor. Dessa neoplastiska huvudceller uppvisar mer cellatypier och ökad mitosaktivitet, jämfört med adenomen. Primär hyperplasi kan skiljas från adenom då hyperplasin oftast visar sig som multipla nodulära formationer utan kapsel (Zachary, 2017).

Patogenes

Studier gjorda på humansidan visar på att adenom av huvudcellerna i parathyroidea leder till minskad känslighet för kalciumjoner hos de neoplastiska huvudcellerna. Det innebär att en högre koncentration av kalciumjoner krävs för att inhibera syntesen och utsöndringen av paratyreoideahormon (PTH) från huvudcellerna genom negativ feedback, jämfört med hos en frisk parathyroidea. Samma studie pekar på att de neoplastiska huvudcellerna även uttrycker kalciumkänsliga receptorer i lägre utsträckning än i frisk vävnad, vilket kan bero på nedsatt syntes eller sämre stabilitet hos receptorerna. Det innebär att den negativa feedbacken blir dysfunktionell, då kalcium saknar receptorer att binda in till (Corbetta et al. 2000).

Hormonet calcitriol kan binda till Vitamin D receptor (VDR) som finns i huvudcellernas cellmembran. VDRs funktion är att inhibera sekretionen av PTH och proliferation av parathyroideas huvudceller. Dessa receptorer uttrycks i mindre utsträckning vid adenom jämfört med i normal parathyroideavävnad. Det innebär att antalet huvudceller kommer att öka samtidigt som sämre känslighet för negativ feedback via kalciumjoner och sämre inhibering av

PTH föreligger. Sammantaget leder detta till ökad syntes av PTH hos de neoplastiska huvudcellerna (Carling et al. 2000).

Kliniska symtom vid primär hyperparathyroidism

Vid primär hyperparathyroidism utsöndrar parathyroidea mer paratyreoideahormon (PTH), vilket resulterar i ökad serumkoncentration av totalt serumkalcium samt joniserat kalcium. Samtidigt ses en normal till ökad koncentration av PTH i serum samt minskad till normal serumfosfatkoncentration (Schaefer & Goldstein. 2009).

Medelåldern för hundar som diagnostiseras med primär hyperparathyroidism är ca 11 år, och ingen könspre disposition föreligger. Vanliga symtom är polyuri, polydipsi samt problem vid urinering som svårt att kissa samt blod i urinen. Urolithiasis och urinvägsinfektioner är vanligt i samband med primär hyperparathyroidism (Schaefer & Goldstein. 2009). Polyuri beror på att hyperkalcemin inaktiverar adenylat cyklas och därmed minskar syntesen av cAMP. Natriumpumpar i nefronet är beroende av cAMP och kommer därför inte kunna reabsorbiera natrium från urin. Mer vätska kommer då genom osmos dras ut i tubulilumen och ut med urinen. Hyperkalcemin kommer även påverka ADH-receptorerna i samlingsrören negativt, så att vätska från samlingsrörens lumen inte kan resorberas, vilket ökar mängden vätska som utsöndras med urinen. Polyuri leder till kompensatorisk polydipsi på grund av förlusten av vätska. Långvarig hyperkalcemi kan leda till mineralisering av hela nefronet, vilket kan orsaka obstruktion av tubuli och slutligen förlust av nefron, vilket ger njurinsufficiens som resultat (Craig et al. 2015). Urolithiasis beror på ökade mängder kalcium i urinen till följd av hyperkalcemin. Urinstenarna kan bestå av kalciumoxalat eller kalciumfosfatas. Urinstenar predisponerar för sekundära bakteriella urinvägsinfektioner. (Kruger et al. 1996).

Övriga symtom är svaghet, letargi, hjärtarytmier, muskelskakningar och krampanfall. Anorexia, kräkningar och förstoppning är också symtom som ses i samband med primär hyperparathyroidism, lika så hälta och patologiska frakturer (Schaefer & Goldstein. 2009). Hyperkalcemi kan ge anorexia, kräkningar och förstoppning genom minskad stimulering av den glatta muskulaturen i gastrointestinalkanalen och direkta effekter på CNS. Även letargi och svaghet kan bero på hyperkalcemi då det ger minskad neurologisk stimulering till skelettmuskulatur, vilket resulterar i generell svaghet (Chew & Carothers. 1989). Frakturerna och hälta kan förklaras i den ökade osteoklastaktiviteten i skelettet som leder till resorption av benvävnaden som ersätts med fibrös bindväv, vilket försvagar skelettet (Schaefer & Goldstein. 2009).

Sekundär hyperparathyroidism

Etiologi

Vid sekundär hyperparathyroidism sker en hyperplasi av parathyroideas huvudceller sekundärt till annan patologi, exempelvis kronisk njursvikt eller nutritionell obalans. Hyperplasin är oftast diffus och påverkar alla fyra parathyroideakörtlar. Histologiskt ses diffus hyperplasi av huvudcellerna. Oavsett orsak till den sekundära hyperparathyroidismen, så uppstår hyperplasin

i syfte att öka syntesen av paratyreoideahormon (PTH) för att höja kalciumkoncentrationen till normal nivå (Zachary, 2017).

Sekundär hyperparathyroidism till följd av kronisk njursvikt

Kronisk njursvikt är ett slutstadium som uppstår till följd av en primär njurskada. Skadan har inte kunnat läka ut, vilket resulterar i förlust av nefron och minskad glomerulär filtrationshastighet samt fibros av njurvävnaden (Zachary, 2017). Kronisk njursvikt leder bland annat till att njurarna förlorar sin förmåga att utsöndra fosfat, med hyperfosfatemi i blodet som följd. Samtidigt som fosfatkoncentrationen ökar minskar koncentrationen av kalciumjoner i serum på grund av komplexbildning med fosfat. Hypokalcemin som uppstår stimulerar till produktion av paratyreoideahormon (PTH) i parathyroideas huvudceller. Vid kronisk njursvikt kan njurarna inte svara på de ökade nivåerna av PTH vilket leder till minskad utsöndring av fosfat samt en minskad resorption av kalcium. Fosfatkoncentrationen förblir hög och koncentrationen av kalciumjoner låg, och hypokalcemin resulterar i en kronisk stimulering av parathyroideas huvudceller. Detta resulterar i sin tur i hyperplasi av huvudcellerna i syfte att öka syntesen av PTH. Renal sekundär hyperparathyroidism kan också förklaras av ett underskott av kalcitriol, eftersom skada på nefronets proximala tubuli ger minskad syntes av kalcitriol. Då kalcitriol har direkt effekt på syntesen av PTH genom att minska produktionen kommer ett underskott av kalcitriol leda till en öka produktion av PTH i parathyroidea (Stillion et al. 2009).

Vid renal sekundär hyperparathyroidism kan den totala kalciumkoncentrationen i serum vara låg, normal eller förhöjd, vilket varierar från fall till fall. Koncentrationen av kalciumjoner i serum varierar från låg till normal medan PTH oftast är förhöjd. Koncentrationen av kalcitriol varierar mellan normal till låg som en följd av njursvikten (Schenck et al. 2012).

Benresorption till följd av renal sekundär hyperparathyroidism

PTH stimulerar osteoklastaktiviteten i benvävnaden genom att öka syntesen av (RANKL) i osteoblaster vilket ökar proliferation, överlevnad samt aktiviteten hos osteoklaster (Silva *et al.* 2015). Detta leder till att utsöndringen av kalcium till blodet ökar för att motverka hypokalcemin. Vid långvarig stimulering, som vid kronisk njursvikt, kan det leda till en renal osteodystrofi, vilket innebär att förändringar i benvävnadens morfologi till följd av njursvikt. Benresorption medierad av PTH kan ge både fokal eller generell förlust av benvävnaden och kan utvecklas till *osteodystrofia fibrosa*, en form av osteodystrofi där benvävnaden ersätts av bindväv. Vid *osteodystrofia fibrosa* hos hund är det oftast mandibula och maxilla som påverkas. Då bindväven ersätter benvävnaden kan deformationer i ansiktet med mjukt skelett uppstå, även kallat rubber jaw (Foster, 2016).

En följd av benresorptionen är ökade koncentration av kalcium och fosfat i serum. Det kan leda till mineralisering av mjukdelar då kalcium och fosfat komplexbinder till varandra. Komplexen kan bland annat leda till förkalkning i myokardiet och hjärtklaffar, vilket kan resultera i systemisk hypertension, pulmonär hypertension samt ökad risk för kardiovaskulära komplikationer (Foster, 2016).

Pseudohyperparathyroidism

Paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTHrP)

Hos vuxna individer produceras paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTHrP) av normal vävnad så som hudens epitelceller, endokrina körtlar, all typ av muskulatur, lakterande mjölkkörtlar, placenta, skelett, hjärna och lymfocyter. Hos friska individer är PTHrP en autokrin, parakrin eller intrakrin cellregulator som cirkulerar i blodet i låga koncentrationer. PTHrP binder och stimulerar PTH-receptorer i benvävnad och njurar med samma affinitet som PTH. Hos hundar med humoral maligna tumörer kan de neoplastiska cellerna producera PTHrP, vilket utsöndras till blodet. På så vis agerar PTHrP som ett systemiskt kalciumreglerande hormon som hämmar PTHs effekt hos dessa hundar (Schenck et al. 2012).

Humoral hyperkalcemi vid malignitet (HHM)

Humoral hyperkalcemi vid malignitet (HHM) är en sjukdom som associeras med många olika tumörer hos djur och beror på produktion av paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTHrP) i de neoplastiska cellerna. Då PTHrP binder in till PTH-receptorer i njurar och skelett ses en ökad utsöndring av fosfat i njurarna, en ökad reabsorption av kalcium i njurarna samt ökad benresorption i skelettet. I vissa former av HHM ökar även serumkoncentration av kalcitriol, vilket ökar absorptionen av kalcium i tarmarna. Maligniteter som oftast associeras med HHM hos hundar är T-cells lymfom och adenokarcinom med ursprung från apokrina körtlar i analsäckarna. Överdriven utsöndring av biologiskt aktivt PTHrP utgör en stor del i patogenesen för hyperkalcemin vid de flesta former av HHM, men även cytokiner som IL-1, TNF- α , TGF- α och - β eller kalcitriol kan ha en synergisk eller kooperativ effekt tillsammans med PTHrP. PTHrP stimulerar adenylat cyklas och ökar intracellulärt kalcium i skelett och njurar genom att binda till och aktivera PTH-PTHrP receptorer i cellmembran. Kliniska fynd vid HHM är hyperkalcemi, hypofosfatemi, hyperkalciuri, hyperfosfaturi och ökad osteoklastisk benresorption samt ökad koncentration av PTHrP i serum (Schenck et al. 2012).

Pseudohyperparathyroidism vid lymfom

De flesta hundar med lymfom och hyperkalcemi har humoral hyperkalcemi vid malignitet (HHM) på grund av ökad benresorption. Oftast är lymfomet av T-cellstyp med en ökad produktion av paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTHrP). Tillsammans med PTHrP, är troligen cytokinerna IL-1 och TNF viktiga för att inducera HHM hos hundar med lymfom. Vissa hundar med lymfom och hyperkalcemi har förhöjda serumkoncentrationer av kalcitriol, vilket kan bidra till hyperkalcemin. Vissa lymfocyter producerar ett enzym som likar det i njurarna som omvandlar prekursor till vitamin D till kalcitriol. Därmed kan lymfom som ökar syntesen av kalcitriol öka upptaget av kalcium i tarmarna och utveckla hyperkalcemi (Schenck et al. 2012).

Pseudohyperparathyroidism vid analsäckskarcinom

Analsäckskarcinom är en tumör som utgår från den apokrina körtelvävnaden i analsäckarna och drabbar generellt hundar runt tio års ålder. Kliniskt ses vanligt förekommande tecken på hyperkalcemi, så som polyuri, polydipsi, anorexia och svaghet. Knölar i perineum, sublumbare regionen eller metastaser kan också förekomma. Hundarna med denna tumör har ofta hyperkalcemi, hypofosfatemi, låg koncentration av paratyreoideahormon (PTH), ökad utsöndring av kalcium, fosfat och cAMP i urinen samt ökad benresorption. De flesta hundar uppvisar även förhöjda koncentrationer av paratyreoideahormonrelaterad peptid (PTHrP) i serum. Koncentrationen av PTHrP korrelerar väl med kalciumkoncentrationen i serum vilket tyder på att PTHrP spelar en viktig roll i patogenesen för humoral hyperkalcemi vid malignitet (HHM) hos dessa hundar. Vissa av hundarna uppvisar även förhöjda nivåer av hormonet kalcitriol, högre än förväntat vid hyperkalcemi. Den troliga orsaken bakom detta är att de neoplastiska cellerna producerar humorala faktorer, vilka stimulerar syntesen av det enzym som producerar kalcitriol, utan att påverkas av den förhöjda kalciumkoncentrationen i serum. Koncentrationen av PTH i serum är inte förhöjd och mycket lägre än hos hundar med primär hyperparathyroidism. Istället är parathyroidea atrofisk eller inaktiv (Schenck et al. 2012).

Tabell 1. Sammanfattning av serumkoncentrationer vid olika tillstånd (modifierad från Schneck et al. 2012 s. 142)

| <i>Serum koncentration</i> | <i>Primär hyperparathyroidism</i> | <i>Sekundär hyperparathyroidism</i> | <i>Pseudohyperparathyroidism</i> |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Total kalcium</i> | ↑ | Normal, ↑, ↓ | ↑ |
| <i>Joniserat kalcium</i> | ↑ | Normal till ↓ | ↑ |
| <i>Fosfat</i> | Normal till ↓ | ↑ | Normal till ↓ |
| <i>Kalcitriol</i> | Normal till ↑ | Normal till ↓ | Normal, ↑, ↓ |
| <i>PTH</i> | ↑ | ↑ | Normal till ↓ |
| <i>PTHrP</i> | Normal | Normal | ↑ |

DISKUSSION

Primär och sekundär hyperparathyroidism hos hund har flera distinkta skillnader, där bakomliggande etiologin är den viktigaste. Den primära formen uppstår då antalet huvudceller i parathyroidea ökar genom hyperplasi eller neoplasi, vilket ger en sekundär hyperkalcemi. Hyperplasin av huvudcellerna sker oftast i enbart en av körtlarna, och ger en så pass kraftig hyperkalcemi att atrofi av den friska övriga vävnaden uppstår. Neoplastiska huvudceller uppvisar minskad känslighet för kalcium, och därmed ökar utsöndringen av PTH. Samtidigt som färre vitamin D-receptorer leder till ökat antal huvudceller och sämre inhibering av PTH-syntesen. Den sekundära formen av hyperparathyroidism beror istället ofta på sämre njurfunktion, vilket leder till en hypokalcemi och sekundär hyperplasi av samtliga parathyroideakörtlar. Därmed kan slutsatsen dras att den primära formen uppstår vid hyperplasi eller neoplasi, vilket genererar en hyperkalcemi, medan den sekundära formen uppstår vid hypokalcemi, vilket genererar en hyperplasi.

Patogenesen vid sekundär hyperparathyroidism är mer komplex än vid primär hyperparathyroidism. Den försämrade glomerulära filtrationshastigheten som uppstår vid kronisk njursvikt resulterar i förhöjd fosfatkoncentration, vilket kommer initiera ett flertal processer i kroppen. Vid hyperfosfatemin produceras mer Fibroblast growth factor 23, vilket minskar produktionen av kalcitriol. Kalcitriol minskar också till följd av skadan på nefronet som sker i samband med njursvikten. Till följd på detta uppstår en hypokalcemi, som även beror på att kalcium och fosfat komplexbinder till varandra. Den minskade koncentrationen av kalciumjoner och kalcitriol i serum resulterar i ökade produktion av PTH, och då hypokalcemin inte kan motverkas sker en kompensatorisk hyperplasi av parathyroideas huvudceller. Vid primär hyperparathyroidism ses ingen hyperfosfatemi och inte heller låga koncentrationer av kalcitriol. Det innebär att dessa två former av hyperparathyroidism endast har höga koncentrationer av PTH som gemensam faktor.

Symtommässigt uppvisar djur med primär hyperparathyroidism vanliga tecken på hyperkalcemi så som exempelvis polyuri, polydipsi, gastrointestinala och neurologiska symtom. Njurinsufficiens, urinvägsinfektion samt urinsten kan uppstå sekundärt till hyperkalcemin. Även patologiska frakturer kan uppstå, vilket oftast sker då sjukdomsförloppet är långt framskridet med en benresorption som pågått under en längre tid. Vid sekundär hyperparathyroidism ses vanliga tecken på njursvikt och *osteodystrofia fibrosa* är inte ovanligt. Vidare är mineralisering av mjukdelar mycket vanligare vid sekundär hyperparathyroidism och beror främst på komplexbildningen mellan fosfat och kalcium. Därmed kan man konstatera att skillnaden i symtombilden beror på etiologin, kalciumkoncentrationen och mängden fosfat i serum.

Etiologin för pseudohyperparathyroidism skiljer sig från den vid sekundär hyperparathyroidism då det orsakas av tumörbildning, något som denna form har gemensamt med primär hyperparathyroidism. Dock är det viktigt att ha i åtanke att den primära formen oftast orsakas av benigna adenom och inte av maligna tumörer, vilka orsakar pseudohyperparathyroidism. Även pseudohyperparathyroidism, precis som primär hyperparathyroidism, orsakar

hyperkalcemi vilket skiljer den från sekundär hyperparathyroidism. Här tar dock likheten med primär hyperparathyroidism slut. Istället för att uttrycka ökad koncentration av PTH utsöndras istället PTHrP som binder in till PTHs receptorer i njurar och benvävnad, vilket initierar samma processer som PTH hade gjort.

Koncentrationen av kalcitriol är förhöjd vid både lymfom och analsäckkarcinom, vilket den inte ska vara vid hyperkalcemi, men skillnaden föreligger i hur detta överskott uppstår. Vid lymfom beror det på att lymfomet kan producera ett enzym som liknar det som njurarna producerar för att tillverka kalcitriol. Analsäckskarcinom producerar istället faktorer som ökar produktionen av det endogena enzymet i njurarna. Pseudohyperparathyroidism skiljer sig även från både primär och sekundär hyperparathyroidism genom att det kan leda till en atrofi eller inaktivitet hos parathyroidea jämfört med hyperparathyroidism, som orsakar förstoring samt ökad aktivitet hos en eller flera körtlar.

Sammanfattningsvis dras slutsatsen att det finns fler skillnader än likheter mellan primär och sekundär hyperparathyroidism, där den ökade mängden utsöndrat PTH på grund av hyperplasi är den enda likheten. Följderna av den ökade koncentrationen av PTH skiljer sig också då de underliggande orsakerna är så distinkta, med enbart benresorptionen som den gemensamma följden. Då benresorption är vanligare vid sekundär än vid primär hyperparathyroidism är det vanligare med patologiska frakturer vid sekundär än vid primär hyperparathyroidism. Slutsatsen blir även att primär hyperparathyroidism har mer gemensamt med pseudohyperparathyroidism än sekundär hyperparathyroidism då bakgrunden till hyperkalcemin är likartad.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bacha, W. & Bacha, L. (2012). *Color Atlas of Veterinary Histology*. 3. uppl. Chichester: Wiley-Blackwell.
- Carling, T., Rastad, J., Szabó, E., Westin, G., Åkterström, G. (2000). Reduced Parathyroid Vitamin D Receptor Messenger Ribonucleic Acid Levels in Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 85 (5). ss. 2000 – 20003.
- Catterall, W. (2011). Voltage-Gated Calcium Channels. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology*. Vol 1 (3). Doi: 10.1101/cshperspect.a003947
- Chew, D. & Carothers, M. (1989). Hypercalcemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol 19 (2). ss. 265 – 287.
- Christakos, S., Lieben, L., Masuyama, R. & Carmeliet, G. (2014). Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Reports*. Vol. 3. Artikelnummer 496. doi:10.1038/bonekey.2013.230
- Corbetta, S., Mantovani, G., Lania, A., Borgato, S., Vicentini, L., Beretta., Faglia, G., Blasio, A.M. & Spada, A. (2000). Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. Vol. 52 (3). ss. 339 – 348. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.00933.x
- Craig, L., Dittmer, K. & Thompson, K. (2015). Bones and Joints. I: Grant Maxie. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1*. 6. uppl. Saunders Ltd.
- Foster, J. (2016). Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 46 (6). ss. 1131 – 1149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.003>
- Goldstein, R., Atwater, D., Cazolli, D., Goldstein, O., Wade, C., Lindblad-Toh, K. (2007). Inheritance, Mode of Inheritance, and Candidate Genes for Primary Hyperparathyroidism in Keeshonden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol 21. ss. 199 – 203.
- Greco, D. (2012). Endocrine Causes of Calcium Disorders. *Topics in Companion Animal Medicine*. Vol. 27 (4). ss. 150 – 155. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.11.001>
- Jeon, U. (2009). Kidney and Calcium Homeostasis. *Electrolyte Blood Press*. Vol. 6 (2). ss. 68 – 76. Doi: 10.5049/EBP.2008.6.2.68
- Kruger, J., Osborne, C., Nachreiner, R. & Refsal, K. (1996). Hypercalcemia and Renal Failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol 26 (6). ss. 1417 – 1445.
- König, H. & Liebich, H. (2014). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals*. 6. uppl. Stuttgart: Schattauer.
- Parker, V., Harjes, L., Dembek, K., Young, G., Chew, D. & Toribio, R. (2017). Association of Vitamin D Metabolites with Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor-23, Calcium, and Phosphorus in Dogs with Various Stages of Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol 31 (3). ss. 791 – 798. DOI: 10.1111/jvim.14653
- Potts, J. (2005). Parathyroid hormone: past and present. *Journal of Endocrinology*. Vol. 187. ss. 311 – 325. doi: 10.1677/joe.1.06057
- Schaefer, C. & Goldstein, R. (2009). Canine primary hyperparathyroidism. *Compendium Continuing Education Veterinarians*. Vol 31 (8). ss. 382 – 389.

- Schneck, P., Chew, D., Nagode, L. & Rosol, T. (2012). Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. I: DiBartola, S. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4. uppl. Elsevier Saunders. ss. 120 – 178.
- Schrier, R. (2007). *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 8. uppl. Lippincott Williams & Wilkins.
- Silva, B. & Bilezikian, J. (2015). Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Current Opinion in Pharmacology*. Vol. 22. ss. 41-50.
- Sjaastad, ØV., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2. uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Stillion, J. & Ritt, M. (2009). Renal Secondary Hyperparathyroidism in Dogs. *Compendium Continuing Education Veterinarians*. Vol 31 (6).
- van Vonderen, I.K., Kooistra, H.S., Peeters, M.E., Rijnberk, A., van den Inghb, T.S. (2003) Parathyroid Hormone Immunohistochemistry in Dogs with Primary and Secondary Hyperparathyroidism: The Question of Adenoma and Primary Hyperplasia. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 129 (1). ss. 61 – 69.
- Wysolmerski, J. (2018). Parathyroid Hormone, Parathyroid Hormone – Related Protein, and Calcitonin. I: Feldman, D., Pike, W., Bouillon, R., Giovannucci, E., Goltzman, D. & Hewison, M. *Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics*. 4. uppl. Elsevier Science & Technology Books, ss. 851.
- Zachary, J. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. uppl. St. Louis: Elsevier.