

# Ipercalcemia: diagnosi e opzioni terapeutiche nel cane e nel gatto



## **Joao Felipe de Brito Galvao, MV**

*Ohio State University,  
Columbus, OH, Stati Uniti*

Il Dr. Galvao si è laureato presso l'Universidade Federal de Minas Gerais, in Brasile nel 2004. Dopo una residenza di un anno in medicina per piccoli animali alla UNESP di Botucatu, ha completato un anno di clinica presso l'University of Wisconsin e ottenuto l'abilitazione veterinaria negli Stati Uniti. Ha poi concluso uno stage sui piccoli animali presso la Purdue University e sta portando attualmente avanti una residenza in medicina interna presso l'Ohio State University. Ha un particolare interesse per il trattamento dei disturbi del calcio, come l'ipercalcemia idiopatica e l'iperparatiroidismo primario.



## **Patricia Schenck,**

**DVM, PhD**

*Michigan State University,  
Lansing, MI, Stati Uniti*

La Dr.ssa Schenck ha conseguito la laurea di 2° grado in Scienze Animali e la laurea in Medicina Veterinaria presso l'University of Illinois. Ha completato un dottorato in biochimica dei lipidi presso l'University of Florida. Dopo un post-dottorato presso la USDA, ha raggiunto l'Ohio State University dove ha sviluppato un interesse di ricerca sul metabolismo del calcio. Nel 2001 ha aderito all'Endocrine Diagnostic Section nel Diagnostic Center for Population and Animal Health della Michigan State University. I suoi interessi di ricerca includono la crescente utilità della diagnosi nei disturbi del calcio e dei lipidi, l'ipercalcemia idiopatica del gatto e le iperlipidemie del cane.



## **Dennis Chew,**

**DVM, Dipl. ACVIM**

*Ohio State University,  
Columbus, OH, Stati Uniti*

Il Prof. Dennis Chew si è laureato nel 1972 alla Michigan State University. Ha completato uno stage presso South Shore Veterinary Associates, Massachusetts e ha svolto due anni di formazione come residente in medicina interna e nefrologia presso l'Animal Medical Center a New York. Come veterinario assistente all'Ohio State University VMC, sin dal 1975 ha sviluppato un interesse particolare per i disturbi del metabolismo del calcio (ipercalcemia idiopatica nei gatti) e nel trattamento di condizioni come iperparatiroidismo secondario renale, insufficienza renale acuta e disturbi del tratto urinario inferiore felino.

## ◊ **Introduzione**

Il calcio è necessario per una serie di funzioni intra ed extracellulari, come pure per il sostegno scheletrico. Il calcio totale (tCa) è la forma di calcio più comunemente analizzata. Esistono tre frazioni di calcio circolante: ionizzato, complessato (legato al fosfato, bicarbonato, ecc) e legato a proteine (1). Nei cani normali, le frazioni di calcio ionizzato, complessato e legato a proteine rappresentano rispettivamente il 55%, il 10% e il 35% del calcio sierico totale (2). Nei gatti, i valori sono simili (3). La frazione di calcio ionizzato (iCa) è quella biologicamente attiva sottoposta a regolazione così da risultare lo standard di riferimento per valutare lo stato del calcio.

## ➔ **PUNTI CHIAVE**

- ➔ Per rilevare accuratamente l'ipercalcemia, è indispensabile misurare il calcio ionizzato.
- ➔ La causa più comune dell'ipercalcemia nel cane è una neoplasia.
- ➔ Un cane apparentemente sano con ipercalcemia e ipofosfatemia cronica ha probabilmente un'iperparatiroidismo primario.
- ➔ Un gatto apparentemente sano con ipercalcemia cronica ha probabilmente un'ipercalcemia idiopatica.

La regolazione del calcio sierico è complessa e coinvolge le azioni combinate dell'ormone paratiroideo (PTH), dei metaboliti della vitamina D e della calcitonina (4). Il PTH è coinvolto nella regolazione fine della concentrazione calcemica. Quando la concentrazione di calcio ionizzato diminuisce, viene stimolata la produzione di PTH nelle cellule principali della ghiandola paratiroide. Il PTH aumenta la concentrazione calcemica tramite una varietà di effetti, ma causa anche una fosfaturia che riduce il fosforo nel siero. La calcitonina ha un ruolo secondario nel metabolismo del calcio, dato che serve soprattutto a limitare il grado di ipercalcemia che segue i pasti ricchi di calcio. Nell'ipercalcemia, l'interazione del calcio e del fosforo è importante. Ogni volta che il valore di tCa (mg/dL) moltiplicato per la concentrazione del fosforo (mg/dL) supera all'incirca 70, è verosimile la mineralizzazione del tessuto. Questa evenienza è critica perché i tessuti molli che più spesso vanno incontro a mineralizzazione si trovano nei reni, nello stomaco e nel sistema vascolare.

### ❖ Test diagnostici per il metabolismo del calcio

#### **Calcio totale sierico**

La misurazione di tCa rientra nella maggior parte delle valutazioni di routine del profilo sierico. Di solito, si misura con un metodo colorimetrico e può essere falsamente alto in presenza di iperlipemia o emolisi. Anche se il calcio ionizzato è la frazione biologicamente attiva, molti clinici si basano sulle concentrazioni sieriche di tCa per prevedere lo stato di iCa. Le formule di aggiustamento per correggere il tCa in base alla concentrazione di albumina o di proteine totali non sono raccomandate nel cane e nel gatto e diversi studi hanno mostrato che tali formule possono essere scarsamente correlate e persino causare diagnosi errate (5,6).

#### **Calcio ionizzato sierico**

La frazione iCa è un indicatore migliore dello stato di malattia e può essere misurata nel siero o nel plasma eparinizzato. Si noti che il plasma EDTA non è accettabile in quanto può produrre risultati falsamente diminuiti. Per misurazioni più accurate, i campioni vanno prelevati e trattati in modo anaerobico perché miscelare siero e aria può diminuire il livello di iCa (7). Alcuni laboratori hanno sviluppato formule di aggiustamento del pH specie-specifiche per consentire la misurazione dei campioni trattati in modo aerobico.

#### **Ormone paratiroideo**

Il dosaggio del PTH intatto fornisce una misura accurata

della concentrazione di PTH. Si possono usare campioni di siero o di plasma separato, ma questi vanno refrigerati o congelati prima del dosaggio. Il PTH deve essere valutato contemporaneamente a iCa.

#### **Proteina correlata all'ormone paratiroideo**

PTHrP è un ormone secreto da alcune neoplasie maligne che può legarsi ai recettori del PTH nei reni e nelle ossa causando un'ipercalcemia umorale associata a malignità (HHM). PTHrP è sensibile alla degradazione e sembra essere più stabile nel plasma EDTA separato (osservazione inedita) rispetto al siero. Prima di misurare il PTHrP, il plasma separato deve essere conservato congelato.

#### **Metaboliti della vitamina D**

I metaboliti della vitamina D sono chimicamente identici in tutte le specie. La concentrazione della 25-idrossi-vitamina D sierica è un buon indicatore dell'ingestione di vitamina D. È possibile analizzare siero o plasma separato, ma i campioni devono essere protetti dalla luce per inibire la degradazione. Il calcitriolo (1,25-diidrossi-vitamina D) è il metabolita attivo della vitamina D, ma purtroppo questa analisi di laboratorio non è disponibile ovunque.

#### ❖ Segni clinici

Anoressia, PU/PD, letargia e debolezza sono i segni clinici più comuni nei cani con ipercalcemia, ma singoli animali presentano spesso notevoli differenze nei segni clinici nonostante valori simili di ipercalcemia. Anche se PU/PD sono spesso descritte come i primi riscontri, la situazione è molto meno comune nel gatto poiché questi animali sembrano mantenere una capacità di concentrare l'urina molto maggiore. Disturbi simultanei in altre concentrazioni elettrolitiche, unitamente a disfunzioni organiche secondarie all'ipercalcemia, contribuiscono ai segni clinici, alle anomalie di laboratorio e alle lesioni. La gravità dei segni clinici e lo sviluppo di lesioni ipercalcemiche dipendono non solo dall'entità dell'ipercalcemia, ma anche dal suo tasso di sviluppo e dalla durata. Per esempio, i cani con livelli identici di ipercalcemia possono presentare segni clinici molto diversi. Un cane con iperparatiroidismo primario può avere solo PU/PD, mentre un altro con linfoma o adenocarcinoma del sacco anale può presentare vomito, anoressia e PU/PD, nonostante lo stesso livello di ipercalcemia. I segni clinici dell'ipercalcemia nei gatti variano da assenti a gravi, ma sono generalmente insidiosi e spesso sfuggono all'osservazione dei proprietari. I

## IPERCALCEMIA: DIAGNOSI E OPZIONI TERAPEUTICHE NEL CANE E NEL GATTO

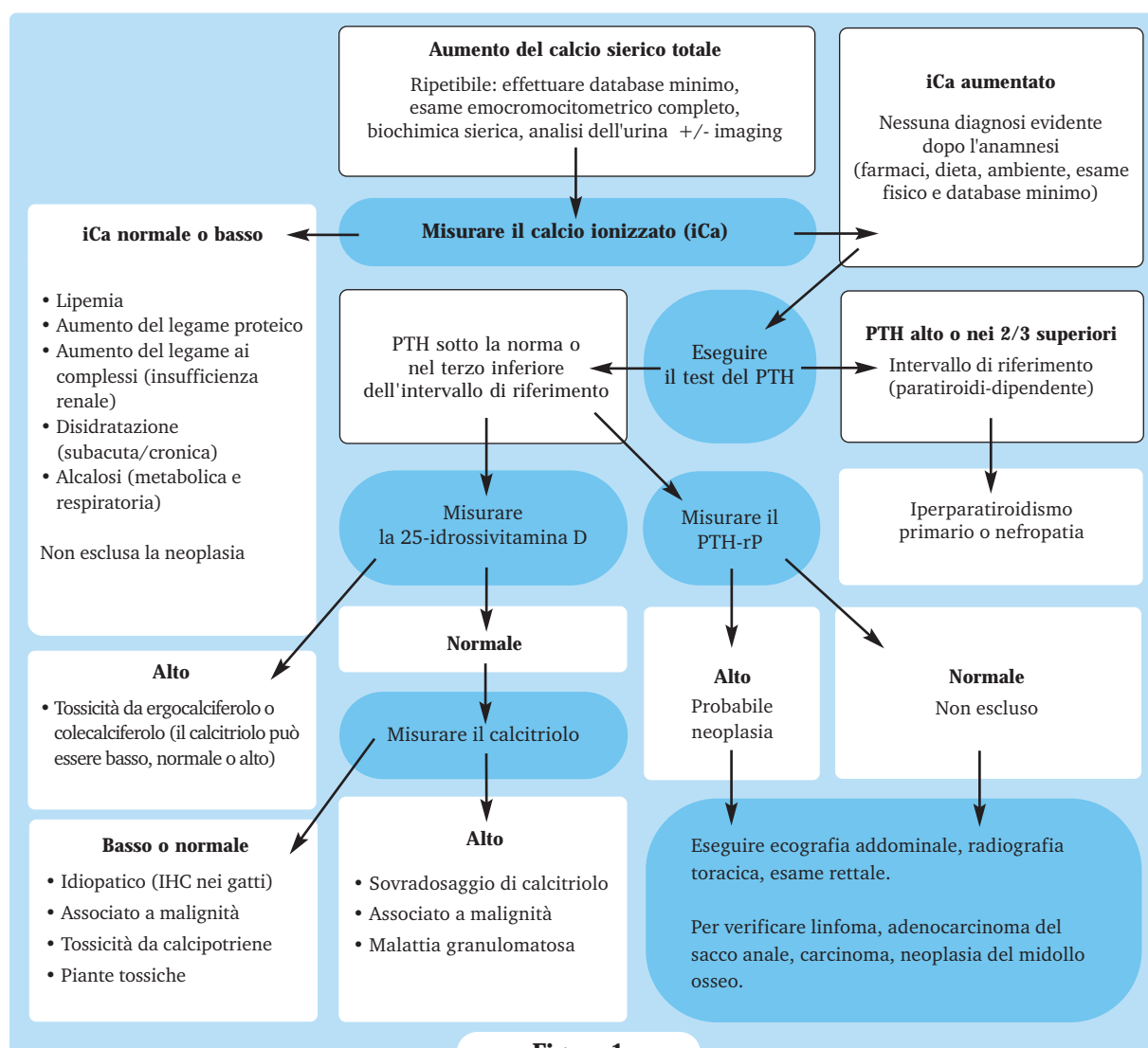


Figura 1.

©Ohio State University.

Algoritmo per l'approccio clinico ai disturbi caratterizzati inizialmente da tCa sierico elevato.

segni clinici variano tra un paziente e l'altro e possono essere riconducibili a uno o più sistemi corporei. I segni possono essere aspecifici (ad esempio, letargia, anoressia) o riferibili al sistema urinario (ad esempio, PU/PD, disidratazione, ematuria/pollachiuria/disuria associati a urolitiasi), al sistema gastrointestinale (ad esempio, vomito, stipsi), al sistema neuromuscolare (ad esempio, convulsioni, debolezza) o al sistema cardiaco (aritmie). I gatti con iperparatiroidismo primario possono avere noduli paratiroidei cistici palpabili.

### Diagnosi differenziale, accertamenti diagnostici e trattamento

La **Tabella 1** fornisce un elenco di cause per l'ipercalcemia. La caratterizzazione dell'ipercalcemia come transitoria o persistente, patologica o non patologica, lieve o grave, progressiva o statica, acuta o cronica, è utile per

determinarne la causa. L'ipercalcemia patologica persistente è più spesso associata alle neoplasie, soprattutto nel cane (> 50% dei casi). In precedenza, si riteneva che la nefropatia cronica (CKD) fosse la causa più comune di ipercalcemia nei gatti (8), seguita dalla malignità. Recentemente, sembra che la causa numero uno per l'ipercalcemia ionizzata sia quella idiopatica, seguita dalla CKD, quindi dalla malignità (9). Altre cause sporadiche di ipercalcemia includono ipoadrenocorticismo, iperparatiroidismo primario, ipervitaminosi D e disturbi infiammatori. L'ipercalcemia paratiroidei-indipendente è più comune nei gatti che nei cani. È spesso difficile determinare la causa dell'ipercalcemia negli animali con ipercalcemia da lieve a transitoria. È importante assicurare che il valore ipercalcemico inizialmente rilevato sia ripetibile (**Tabella 1 e Figura 1**). La causa probabile può essere evidenziata dai riscontri dell'anamnesi o dell'esame fisico, ma in caso contrario si

**Tabella 1.****Diagnosi differenziale per l'ipercalcemia (20).**

Cause non patologiche	Cause transitorie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non a digiuno (aumento minimo)</li> <li>• Accrescimento fisiologico dei giovani</li> <li>• Errore di laboratorio</li> <li>• Dati spuri</li> <li>• Iperlipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emoconcentrazione</li> <li>• Iperproteinemia</li> <li>• Ipotermia ambientale grave (rara)</li> </ul>
Cause patologiche o conseguenti-persistenti	
<b>Paratiroidi-dipendente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperparatiroidismo primario</li> </ul>	
<b>Paratiroidi-indipendente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Associato a malignità <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma (comune)</li> <li>- Adenocarcinoma delle ghiandole apocrine del sacco anale (comune)</li> <li>- Mieloma multiplo</li> <li>- Tumori ossei metastatici (rari)</li> <li>- Tumori vari</li> </ul> </li> <li>• Ipercalcemia idiopatica</li> <li>• Ipoadrenocorticismo</li> <li>• Insufficienza renale</li> <li>• Ipervitaminosi D <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iatrogena</li> <li>- Piante d'appartamento (glucosidi del calcitriolo: <i>Cestrum diurnum</i>, <i>Malocoxylon solanum</i>, <i>Triestum flavescens</i>)</li> <li>- Tropicidi (colecalfiferolo)</li> <li>- Creme contro la psoriasi (calcipotriolo/calcipotriene)</li> </ul> </li> <li>• Malattia granulomatosa <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastomicosi, schistosomiasi, pannicolite, granuloma da iniezione, dermatite sterile</li> </ul> </li> <li>• Lesioni scheletriche (non maligne) (rare) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteomielite (batterica o micotica)</li> <li>- Osteodistrofia ipertrofica</li> <li>- Osteoporosi da disuso (immobilizzazione)</li> </ul> </li> <li>• Eccesso di leganti del fosfato intestinale contenenti calcio</li> <li>• Eccessiva integrazione di calcio (carbonato di calcio)</li> <li>• Tossicità da uva e/o uva passa</li> <li>• DMSO: trattamento della calcinosi cutanea</li> </ul>	

raccomanda l'imaging con radiografie del torace e dell'addome e l'ecografia addominale, più un profilo paratiroideo (PTH, PTHrP, 25-vitamina D).

Il primo passo è stabilire se l'ipercalcemia è paratiroidi-dipendente (malattia della ghiandola paratiroide che causa ipercalcemia) o paratiroidi-indipendente (ghiandole paratiroidee normali che sopprimono la secrezione di PTH a causa dell'ipercalcemia). Può essere utile l'ecografia

della regione cervicale, ma l'assenza dell'ipertrofia paratiroidea non esclude l'ipercalcemia paratiroidi-dipendente, il che sottolinea l'importanza di misurare il PTH. Nell'ipercalcemia paratiroidi-indipendente, le ghiandole paratiroidee non sono ingrandite o possono sfuggire all'identificazione ed essere addirittura atrofiche se l'ipercalcemia conseguente alla malignità o l'ipervitaminosi D sono di vecchia data. La valutazione del PTHrP può essere utile se si sospetta una malignità, sebbene non sia necessariamente diagnostica della neoplasia maligna. La misurazione della 25-idrossi-vitamina D (calcitriolo) è utile nei casi di possibile ingestione eccessiva di colecalfiferolo o di ergocalciferolo e tale misurazione è utile se la causa dell'ipercalcemia è un eccesso di calcitriolo (evenienza rara). I pazienti con citopenie vanno sottoposti a valutazione del midollo osseo se la diagnosi è ancora incerta. La scintigrafia ossea totale è talvolta utile nella ricerca delle lesioni, persino nei pazienti senza dolore osseo dimostrabile (ad esempio, da mieloma multiplo).

L'approccio al trattamento dipende dalla gravità dei segni clinici, dalla causa sottostante e dall'entità dell'ipercalcemia. Il processo decisionale è guidato da questioni come la rapidità di sviluppo dell'ipercalcemia, l'eventuale livello del calcio che continua ad aumentare, l'eventuale presenza di iperfosfatemia o gravi disturbi acido-base, il livello raggiunto della funzione renale e lo stato della funzione cerebrale. Livelli di ipercalcemia rapidamente crescenti, giustificano interventi più aggressivi e sono più caratteristici della malignità o dell'ipervitaminosi D.

Non esiste un singolo protocollo di trattamento sempre efficace per tutte le cause di ipercalcemia (**Tabella 2**). La rimozione della causa sottostante è il trattamento definitivo, ma questo non è sempre immediatamente possibile. L'obiettivo del trattamento di sostegno è migliorare l'escrezione urinaria del calcio e prevenirne il riassorbimento da parte delle ossa. Il primo livello del trattamento comporta l'uso della fluidoterapia parenterale per correggere la disidratazione (dato che l'emoconcentrazione contribuisce ad aumentare l'iCa), seguita dal furosemide per l'ipercalcemia persistente grave.

**Nota:** non somministrare mai la furosemide ai pazienti disidratati o prima dei fluidi EV

I glucocorticosteroidi forniscono un secondo livello di trattamento nei casi che non rispondono adeguata-

## IPERCALCEMIA: DIAGNOSI E OPZIONI TERAPEUTICHE NEL CANE E NEL GATTO

**Tabella 2.****Trattamento dell'ipercalcemia (21).**

Trattamento	Dose	Indicazioni	Commenti
NaCl allo 0,9%	100-125 mL/kg/die EV	Ipercalcemia da moderata a grave	Controindicato nell'insufficienza cardiaca congestizia e nell'ipertensione
Furosemide	1-4 mg/kg ogni 8-12 ore, EV, SC, PO, infusione a velocità costante 0,2-1 mg/kg/ora	Ipercalcemia da moderata a grave	Necessaria l'espansione del volume EV prima di utilizzare questo farmaco
Prednisone/ prednisolone	1-2,2 mg/kg ogni 12 ore, PO, SC, EV	Ipercalcemia da moderata a grave	L'uso di questi farmaci prima di identificare l'eziologia può rendere difficile la diagnosi definitiva
Desametasone	0,1-0,22 mg/kg ogni 24 ore, EV, SC	Ipercalcemia da moderata a grave	
Calcitonina	4-6 UI/kg ogni 8-12 ore, SC	Tossicità da ipervitaminosi D	La risposta può essere di breve durata. Si può avere vomito
Alendronato	5-20 mg per gatto/settimana, PO	Ipercalcemia idiopatica	Somministrare a stomaco vuoto e far seguire dell'acqua per prevenire l'esofagite
	1-4 mg/kg ogni 48-72 ore, PO	Iperparatiroidismo primario intrattabile	
Pamidronato	1,3-2,0 mg/kg in 150 mL di soluzione salina allo 0,9% come infusione EV in 2 ore; eventuale ripetizione entro 1-3 settimane	Ipercalcemia da moderata a grave	Costo elevato. È stato riferito sporadicamente che può causare insufficienza renale acuta nei gatti
Sodio bicarbonato	1 mEq/kg in bolo lento EV (possibili fino a 4 mEq/kg come dose totale)	Ipercalcemia grave, potenzialmente mortale	Richiede un monitoraggio rigoroso Rapido esordio d'azione
Calcitriolo	Dose di carico di 15-20 ng/kg ogni 12 ore PO Dose di mantenimento 5 ng/kg ogni 12 ore PO	Pretrattamento in paratiroidectomia per prevenire l'ipocalcemia postoperatoria	Emivita biologica di 3-5 giorni Il trattamento deve iniziare con la dose di carico ed è utilizzabile 2-3 giorni prima dell'intervento

mente al primo livello di trattamento. Gli steroidi possono ridurre l'entità dell'ipercalcemia persistente nei pazienti con linfoma (citofisi), mieloma multiplo, ipoadrenocorticismo, ipervitaminosi D o malattia granulomatosa, ma hanno un effetto minimo sulle altre cause di ipercalcemia e vanno sospesi in assenza di una diagnosi definitiva. La somministrazione cronica di steroidi può essere necessaria per controllare l'ipercalcemia nella forma idiopatica felina in cui le modifiche dietetiche sono inefficaci.

Il terzo livello comporta l'aggiunta di un bifosfonato per il controllo dell'ipercalcemia. Questi farmaci agiscono riducendo il numero e l'azione degli osteoclasti. Possono essere presi in considerazione per il trattamento dell'ipercalcemia cronica idiopatica dei gatti che non hanno risposto alla terapia dietetica, dopo la reidratazione nei casi di ipercalcemia grave, soprattutto quando questa è associata all'ipervitaminosi D, e nella neoplasia maligna quando la chirurgia o la chemioterapia sono inefficaci. Gli Autori hanno utilizzato i bifosfonati per diminuire il

calcio circolante nei casi inoperabili di adenocarcinoma del sacco anale.

### ***Ipercalcemia associata a malignità***

La causa più comune di ipercalcemia nel cane è associata a una neoplasia e può essere dovuta alla HHM o alla LOH (ipercalcemia osteolitica locale dovuta a meccanismi osteolitici locali). La LOH include una forma che si sviluppa in seguito alla metastatizzazione ossea di tumori solidi e malignità ematologiche nel midollo osseo dovute alla produzione locale di fattori di riassorbimento osseo (più comunemente nel mieloma multiplo e nel linfoma). Le malignità HHM comunemente osservate nei cani comprendono il linfoma a cellule T (spesso mediastinico (**Figura 2**)) e gli adenocarcinomi apocrini del sacco anale (**Figura 3**). I segni clinici di questi ultimi possono essere correlati a ipercalcemia (PD/PU, anoressia e debolezza), massa perineale (tenesmo, feci nastriformi, odore aumentato e massa protudente), massa nella regione sottolombare o metastasi più distali. La HHM si verifica anche nei cani con timoma, mieloma, melanoma



**Figura 2.**

Radiografie del torace laterale destro in un cane con linfoma mediastinico a cellule T.



**Figura 3.**

Ecografia della regione sottolombare in un cane con adenocarcinoma del sacco anale metastatico.

o carcinomi che hanno origine a livello di polmone, pancreas, tiroide, cute, ghiandola mammaria, cavità nasale, clitoride e midollare del surrene. I livelli di PTHrP sono massimi nei cani affetti da adenocarcinomi apocrini della sacca anale e carcinomi associati con la HHM. Linfoma e carcinoma squamocellulare sono le due neoplasie più frequenti che causano ipercalcemia nei gatti (8). Si noti che i tumori ossei primari sono raramente associati all'ipercalcemia nei cani o nei gatti.

### ***Nefropatia cronica (CKD)***

L'ipercalcemia si verifica sporadicamente nei cani e nei gatti con CKD. Molti animali con CKD presentano concentrazioni normali di tCa. L'ipercalcemia può causare insufficienza renale o svilupparsi come conseguenza della CKD. Nella CKD, l'11% dei cani (6) e dall'11,5% (10) al 58% (11) dei gatti, a seconda della popolazione studiata, mostra livelli aumentati di tCa e livelli normali di iCa. L'incidenza dei livelli elevati di tCa aumenta con la gravità dell'azotemia e (nei cani) è dovuta solitamente all'aumento della frazione di calcio complessato (12). Gli effetti deleteri dell'ipercalcemia si verificano solo in presenza di una concentrazione di iCa aumentata, il che sottolinea l'esigenza di misurare i livelli di iCa nei pazienti affetti da CKD.

### ***Ipercalcemia idiopatica (IHC) nel gatto***

Negli ultimi 20 anni, l'IHC è stata riconosciuta nei gatti come una delle cause più comuni di ipercalcemia. La maggior parte dei gatti (forse il 50%) non mostra segni clinici, anche se si possono osservare lieve perdita di peso, malattia intestinale infiammatoria, stipsi cronica, vomito e anoressia. Gli uroliti (spesso ossalati) sono un possibile riscontro in circa il 15% dei casi. L'intervallo d'età può andare da 0,5 a 20 anni, con i gatti a pelo

lungo sovrarappresentati. In genere, l'iCa del siero è aumentato, il PTH è normale, il PTHrP è negativo e le concentrazioni sieriche di iMg e di 25-idrossivitamina D sono normali. Il calcitriolo sierico è solitamente nell'intervallo di riferimento o assente.

Il trattamento specifico per l'IHC è impossibile, perché la patogenesi rimane sconosciuta. L'aumento delle fibre nella dieta riduce il calcio sierico in alcuni gatti. Le diete ad alto contenuto in fibra possono diminuire l'assorbimento intestinale del calcio a causa del tempo di transito diminuito, ma gli effetti della fibra sono complessi e dipendono dal tipo e dalla quantità delle fibre presenti. Queste "diete ad alto contenuto in fibra" sono integrate in genere con calcio, quindi il suo contenuto non spiega perché queste diete abbiano talvolta successo nel trattamento dell'IHC. In alternativa, la somministrazione di diete di tipo renale può causare normocalcemia in alcuni gatti con IHC. Queste diete hanno solitamente un basso contenuto in calcio e fosforo e sono considerate alcalinizzanti o comunque meno acidificanti delle diete di mantenimento. Le diete acidificanti aumentano la disponibilità della forma ionizzata del calcio facilitando l'assorbimento intestinale, ma aumentano anche il riassorbimento osseo che può contribuire all'ipercalcemia. Alcuni gatti che mostrano un calo iniziale nelle concentrazioni sieriche di calcio dopo qualsiasi tipo di cambiamento dietetico sperimentano nel tempo una recidiva dell'ipercalcemia. Per i gatti che non rispondono alle modifiche dietetiche, può essere utile una terapia con prednisolone (5-20 mg/gatto/die), anche se l'ipercalcemia può recidivare nonostante dosi massimali di prednisolone. Si possono infine considerare preparazioni a base di bifosfonato orale come l'alendronato. Uno studio pilota sull'uso di alendronato condotto dagli Autori, si dimostra promettente per il

## IPERCALCEMIA: DIAGNOSI E OPZIONI TERAPEUTICHE NEL CANE E NEL GATTO

trattamento a lungo termine dell'IHC (13) ed è la loro scelta preferita per il trattamento di questa condizione. In genere, i gatti ricevono una dose di 10 mg/settimana, anche se alcuni richiedono fino a 20 mg/settimana (**Tabella 2**). I livelli di iCa vanno controllati a 2-3 settimane, poi a 1 mese, 2-3 mesi, e successivamente ogni 4-6 mesi finché il iCa non rientra nei limiti normali. Dato il rischio associato di esofagite e stenosi nell'uomo, si raccomanda di "imburrare" le labbra del gatto e far seguire alla dose una siringa d'acqua per evitare che le pillole si incastrino nell'esofago; si noti che l'esofagite iatrogena da alendronato non è stata osservata nei gatti. Per massimizzare l'assorbimento, si raccomanda una notte di digiuno prima della somministrazione, fornendo il cibo 2 ore dopo.

### **Ipoadrenocorticism**

È la seconda causa più comune di ipercalcemia nel cane in base alla valutazione del tCa, ma è stata osservata solo nel 5% dei cani con diagnosi di ipercalcemia ionizzata (14). Viene riconosciuta raramente nei gatti. Nel cane, è stata rilevata una correlazione tra grado di ipercalcemia e ipercalcemia quando la concentrazione di potassio sierico è  $> 6,0-6,5$  mEq/L. I cani con ipo-adrenocorticism tipico hanno maggiori probabilità di sperimentare acidosi, azotemia e ipercalcemia, rispetto ai casi con ipoadrenocorticism atipico (15). La concentrazione sierica di tCa torna rapidamente alla norma dopo 1-2 giorni di terapia con corticosteroidi e l'espansione del volume EV può normalizzare la concentrazione di calcio sierico entro poche ore. L'ipoadrenocorticism va sempre incluso nella diagnosi differenziale dell'ipercalcemia, dato che i relativi segni clinici possono essere simili a quelli dell'ipercalcemia.

### **Ipervitaminosi D**

L'ipervitaminosi D causata dal consumo di rodenticidi contenenti colecalciferolo è spesso associata allo sviluppo dell'ipercalcemia entro 24 ore dall'ingestione. L'entità dell'ipercalcemia è spesso grave e si osserva spesso un'iperfosforemia da lieve a moderata. Per questo motivo, la mineralizzazione dei tessuti molli è generalmente più grave in questi casi. L'azotemia è inizialmente assente, ma è probabile che si sviluppi, di solito entro 72 ore, a seguito delle lesioni renali provocate dall'ipercalcemia. Gli unguenti topici contenenti calcipotriene per il trattamento della psoriasi umana possono provocare ipercalcemia quando il cane o il gatto ingeriscono quantitativi tossici di questo prodotto. Fosforo, tCa, e iCa sono elevati nella tossicità da calcipotriene e la maggior parte dei soggetti sviluppa

un'insufficienza renale acuta. L'ipercalcemia diminuisce dopo parecchi giorni ma può proseguire per settimane o mesi. L'ingestione di piante tossiche contenenti glucosidi del calcitriolo è una causa potenziale di ipercalcemia. La misurazione della concentrazione di 25-idrossivitamina D sierica può provare l'ipervitaminosi D dopo l'esposizione al colecalciferolo/ergocalciferolo, ma non è utile quando l'ipercalcemia è causata da altri metaboliti della vitamina D.

### **Iperparatiroidismo primario**

È una rara causa di ipercalcemia nel cane e ancora più rara nei gatti. Questa condizione è caratterizzata dalla secrezione eccessiva e inappropriata di PTH da parte delle ghiandole paratiroidi, unitamente al riscontro comune di ipofosfatemia. La maggior parte dei casi è dovuta a un singolo adenoma paratiroideo (16). Tuttavia, rapporti recenti (17) suggeriscono che l'iperplasia sia un evento frequente e che possa essere difficile distinguere l'iperplasia dall'adenoma. L'ecografia del collo localizza la ghiandola paratiroidea colpita. Le ghiandole invisibili (possibilmente atrofiche) o quelle di misura  $< 2$  mm sono considerate normali. Le ghiandole che misurano 2-4 mm sono considerate anormali borderline, suggerendo l'iperplasia (soprattutto se interessa più di una ghiandola) mentre ghiandole  $> 4$  mm sono caratteristiche dell'adenoma (18). I segni clinici correlati all'ipercalcemia sono lievi (PU/PD, letargia, debolezza) o assenti in molti cani affetti. Gli uroliti contenenti calcio (talvolta palpabili) e le infezioni del tratto urinario interessano circa il 30% dei pazienti con iperparatiroidismo primario (16). La concentrazione sierica di iCa è alta e il livello di PTH esageratamente elevato rispetto al livello dell'ipercalcemia (l'iCa dovrebbe spingere il livello di PTH nella metà inferiore dell'intervallo di riferimento). In uno studio, il PTH era nei limiti di riferimento nel 73% dei casi (16). È stato suggerito di rimuovere 3 ghiandole o 3 ghiandole e mezza nei cani con malattia multighiandolare. Tuttavia, è possibile che i segni clinici non migliorino finché non vengono rimosse tutte le ghiandole. In questo caso, i cani possono diventare ipocalcemicici e ipotiroidici, richiedendo un'integrazione permanente con calcitriolo e tiroxina. La frequenza dell'iperplasia paratiroidea è diventata sempre più comune (osservazioni non pubblicate degli Autori). Inoltre, alcuni cani possono avere un tessuto paratiroideo ectopico iperplastico non identificabile, che potrebbe richiedere un trattamento medico (ad esempio, alendronato) data l'impossibilità di un intervento chirurgico. È stato raccomandato di pretrattare i cani (19) affetti da

## IPERCALCEMIA: DIAGNOSI E OPZIONI TERAPEUTICHE NEL CANE E NEL GATTO

ipercalcemia preoperatoria grave (tCa > 18 mg/dL) con calcitriolo per 3-5 giorni (**Tabella 2**) e, sebbene ciò possa peggiorare transitoriamente l'ipercalcemia, può ridurre il grado di ipocalcemia postoperatoria grave, che richiede un'assistenza in unità di terapia intensiva (ICU). È stato inoltre suggerito di utilizzare i bifosfonati nei pazienti gravemente ipercalcemici a causa della "sindrome delle ossa affamate", così da prevenire l'ipocalcemia postoperatoria non inibita neppure dall'impiego del calcitriolo. La maggior parte dei casi di ipocalcemia si verifica 2-6 giorni (da 12 ore a 20 giorni) dopo l'intervento chirurgico (19).

### ◆ Conclusione

La correttezza del trattamento e della prognosi dipende dalla causa dell'ipercalcemia ed è quindi essenziale cercare le cause della forma persistente adottando un approccio ben organizzato per individuare correttamente la causa sottostante (**Figura 1**). La specie, il segnalamento, l'anamnesi e i segni clinici svolgono un ruolo importante per assegnare le priorità nell'elenco delle diagnosi differenziali. ☉

## RIFERIMENTI

- Schenck PA, Chew DJ, Nagode, *et al.* Disorders of calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia In: DiBartola SP, ed. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 3rd ed. St. Louis, Mo; London: Saunders Elsevier, 2006; 122-194.
- Schenck PA, Chew DJ, Brooks CL. Fractionation of canine serum calcium, using a micropartition system. *Am J Vet Res* 1996; 57: 268-271.
- Schenck PA, Chew DJ, Behrend, EN. Updates on hypercalcemic disorders In: August JR, ed. Consultations in feline internal medicine. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2006; 157-168.
- Rosol TJ, Nagode LA, Chew DJ, *et al.* Disorders of calcium. In: DiBartola SP, ed. *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000; 108-162.
- Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Can J Vet Res* 2010; 74: 209-213.
- Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1330-1336.
- Schenck PA, Chew DJ, Brooks CL. Effects of storage on serum ionized calcium and pH values in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 304-307.
- Savary KC, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J Vet Intern Med* 2000; 14: 184-189.
- Chew DJ, Schenck PA. Idiopathic hypercalcemia - what do I do?, in *Proceedings*. The North American Veterinary Conference, 2007; 732-734.
- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, *et al.* Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987;190: 1196-1202.
- Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 108-116.
- Schenck PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 2003; 64: 1181-1184.
- Hardy B. Alendronate treatment of idiopathic hypercalcemia in cats (unpublished observations). The Ohio State University, 2008.
- Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized hypercalcemia in dogs: a retrospective study of 109 cases (1998-2003). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 514-519.
- Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1190-1194.
- Feldman EC, Hoar B, Pollard R, *et al.* Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 756-761.
- Ham K, Greenfield CL, Barger A, *et al.* Validation of a rapid parathyroid hormone assay and intraoperative measurement of parathyroid hormone in dogs with benign naturally occurring primary hyperparathyroidism. *Vet Surg* 2009; 38: 122-132.
- Wisner ER, Penninck D, Biller DS, *et al.* High-resolution parathyroid sonography. *Vet Radiol Ultra* 1997; 38: 462-466.
- Feldman EC, Nelson RW. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. In: Feldman ECaN, RW, ed. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis, MO: WB Saunders, 2004; 660-715.
- Modified from Schenck PA, Chew DJ. Hypercalcemia: a quick reference. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 449-453.
- Adapted from DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 3rd ed, St Louis, 2006, Saunders.