

IPERCALCEMIA, IPERFOSFATEMIA E MINERALIZZAZIONE DEI TESSUTI MOLLI*

CARLA K. MORROW, DVM
PETRA A. VOLMER, DVM, MS, DABVT, DABT
University of Illinois

Riassunto

Le malattie che espongono i pazienti al rischio di mineralizzazione dei tessuti molli sono rappresentate da ipercalcemia, neoplasia maligna, insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo primario ed intossicazione da vitamina D. I fattori che regolano il metabolismo minerale sono l'ormone paratiroideo (PTH, paratormone), il calcitriolo ed i livelli plasmatici di calcio e fosforo. Per formulare un piano terapeutico volto a prevenire la mineralizzazione dei tessuti molli è necessario riconoscere prontamente gli squilibri minerali attraverso anamnesi, esame clinico ed indagini diagnostiche (profilo biochimico, radiografie ed ecografie per la localizzazione delle neoplasie, test di determinazione dei livelli di paratormone/ peptide paratormone-correlato/calcifediolo). Le modalità terapeutiche per gli squilibri minerali consistono nella diuresi mediante infusione endovenosa di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%), furosemide (una volta che il paziente sia idratato) e prednisone (se non controindicato), unitamente a bifosfonato o calcitonina di salmone.

Summary

Diseases that place patients at risk for soft-tissue mineralization include hypercalcemia of malignancy, chronic renal failure, primary hyperparathyroidism, and vitamin D toxicosis. Regulatory factors of mineral metabolism include parathyroid hormone, calcitriol, and plasma levels of calcium and phosphorus. Prompt recognition of mineral imbalances through history, physical examination, and diagnostics (clinical chemistries, radiographic and ultrasonographic imaging to locate tumors, parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide/calcifediol assay) is required to formulate a treatment plan to prevent soft-tissue mineralization. Treatment modalities for mineral imbalances include diuresis with intravenous 0.9% saline, furosemide (once patient is hydrated), and prednisone (if not contraindicated), along with a bisphosphonate or salmon calcitonin.

Gli incrementi significativi dei livelli plasmatici di calcio (Ca) e/o fosforo (P) possono portare a mineralizzazione dei tessuti molli. Diagnosticare la causa scatenante può essere molto difficile per la complessa fisiologia e dei numerosi fattori coinvolti nell'omeostasi di questi due elementi. Per identificare e trattare i pazienti che possono essere esposti al rischio di mineralizzazione dei tessuti molli, è necessario conoscere il metabolismo ed i sistemi di regolazione dei minerali.

METABOLISMO NORMALE

Calcio

Anche se sono coinvolti numerosi fattori (ad es., pH, ingestione con la dieta, assunzione di altri minerali, richieste

da parte dell'organismo), la quantità di Ca assorbito dall'intestino è altamente correlata a quella della calbindina (anche nota come proteina intestinale legante il Ca) ([CaBP], *Ca binding protein*), negli enterociti.¹ Il principale regolatore della CaBP è il calcitriolo (1,25-diidrossicolecalciferolo; il metabolita attivo della vitamina D₃). Il calcitriolo è essenziale per il normale assorbimento del Ca. In uno stato di carenza della vitamina D, come il rachitismo, l'assorbimento del Ca è ostacolato e non può soddisfare i fabbisogni metabolici di questo elemento.¹

La maggior parte del Ca escreto attraverso le feci è rappresentata da quello assunto con la dieta e non assorbito. Una piccola quantità deriva dalla bile.² Negli animali normali, il 98% del Ca filtrato dai reni viene riassorbito dai nefroni. Negli adulti, la quantità filtrata attraverso i reni è pari a quella assorbita dall'intestino.³

Il 99% circa del Ca corporeo è immagazzinato nello scheletro. I principali regolatori del metabolismo e dei livelli plasmatici di questo elemento sono il calcitriolo ed il paratormone (PTH).⁴ I livelli plasmatici normali di Ca variano da 9 a 12 mg/dl nei cani e nei gatti adulti.⁵

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 24, N. 5, maggio 2002, 380. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Fosforo

L'assorbimento del P è direttamente correlato alla quantità di fosfati solubili ingeriti.⁶ Il P insolubile, spesso legato al Ca o ad altri ioni bivalenti, non viene assorbito dall'intestino e viene escreto con le feci. La quantità di P escreta attraverso i reni può essere molto variabile. Mentre la filtrazione del P è direttamente correlata alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), la quota riassorbita (principalmente dai tubuli prossimali) dipende dai fabbisogni metabolici dell'organismo.⁶ Quando esiste un eccesso di apporto con la dieta, l'inibizione del riassorbimento del P mediata dal PTH consente ai reni di mantenere normali i livelli sierici dell'elemento.⁶

Il P dell'organismo è immagazzinato nell'osso (80-85%) e nel muscolo (15%).⁷ Il metabolismo del P è regolato da PTH e calcitriolo. I livelli plasmatici normali di P variano da 3 a 6 mg/dl nei gatti adulti.⁵ Un prodotto Ca-P (Ca x P) superiore a 60-70 può esitare nella mineralizzazione dei tessuti molli.

INTERAZIONI DEL PARATORMONE

Il PTH è uno dei principali regolatori dell'omeostasi del Ca e del P. La sua produzione e secrezione da parte delle cellule principali della paratiroide è influenzata in modo sinergico dai livelli plasmatici di Ca ionizzato e calcitriolo.⁴ La sua secrezione può rispondere molto rapidamente alle variazioni del Ca plasmatico.

Quando i livelli plasmatici di Ca ionizzato diminuiscono, la secrezione del PTH aumenta (Fig. 1). Un primo effetto di tale aumento è la stimolazione del trasferimento del Ca da parte degli osteociti, dal fluido canalicolare osseo al plasma. Con il perdurare dell'aumento del PTH, sia il Ca che il P vengono trasferiti dall'osso mineralizzato al plasma.⁶ La presenza di elevati livelli di PTH determina un aumento del riassorbimento del Ca ed un calo di quello del P a livello dei tubuli renali.⁶ L'incremento del Ca ionizzato plasmatico diminuisce la produzione e secrezione del PTH. Il calo dei livelli plasmatici di quest'ultimo riduce la mobilitazione del Ca dall'osso ed aumenta l'escrezione del Ca (ridotto riassorbimento) e diminuisce quella del P (aumentato riassorbimento) dai reni.^{6,8} Gli effetti del PTH sull'intestino e sull'assorbimento minerale sono mediati dal calcitriolo.⁹

Il calcitriolo modula la soppressione della sintesi e del rilascio del PTH rendendo le cellule paratiroidi più sensibili al Ca. In assenza di calcitriolo, la paratiroide risponde meno agli aumenti del Ca plasmatico. Le interazioni fra Ca, calcitriolo e paratiroide sono importanti nell'insufficienza renale cronica (CRF)^{10,11}.

INTERAZIONI CON LA VITAMINA D

Nel cane e nel gatto, la vitamina D viene assunta principalmente attraverso la dieta, sotto forma di colecalciferolo (D₃).⁴ È liposolubile ed il tessuto adiposo normalmente assicura un apporto di diversi mesi.⁶

Per diventare biologicamente attiva, la vitamina D attraversa un processo di attivazione in più fasi (Fig. 2). Il pri-

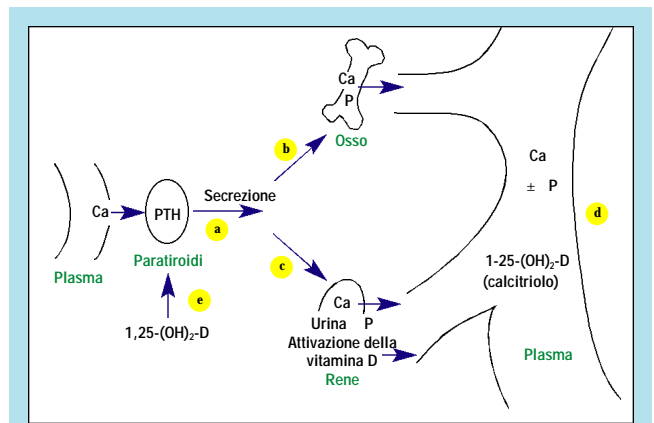


FIGURA 1 - Interazioni del paratormone. La diminuzione dei livelli plasmatici di Ca stimola la produzione ed il rilascio di PTH (a). Il paratormone stimola il trasferimento del Ca e, col tempo, del P dall'osso al plasma (b). Il PTH stimola il riassorbimento renale del Ca e l'escrezione del P (c) nonché l'attivazione metabolica della vitamina D. Il risultato dell'aumento del PTH è un incremento del Ca plasmatico e del calcitriolo accompagnato da modificazioni variabili dei livelli plasmatici di P (d). La 1-25-(OH)₂ vitamina D (calcitriolo) è importante per la capacità di risposta delle paratiroidi ai livelli plasmatici del Ca (e).

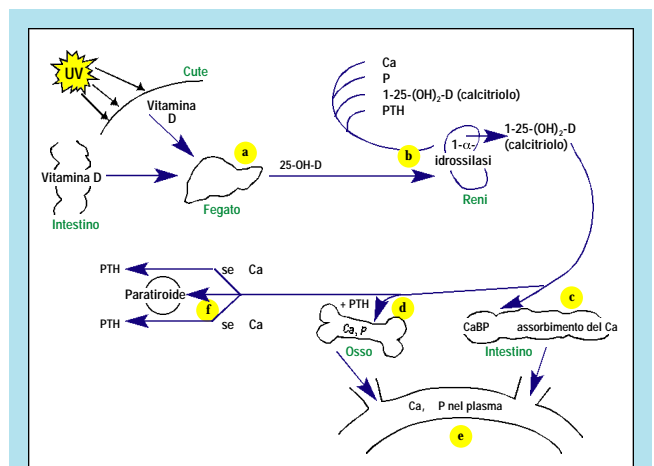


FIGURA 2 - Attivazioni ed azioni della vitamina D. Quella ottenuta dalla dieta o dalla cute esposta ai raggi ultravioletti viene convertita in calcifediolo nel fegato (a). L'1- α -idrossilasi renale aggiunge un secondo gruppo idrossilico per formare la vitamina D metabolicamente attiva (calcitriolo); (b). L'attività della L'1- α -idrossilasi renale dipende dai livelli plasmatici di Ca, P, calcitriolo e PTH. Il calcitriolo stimola la produzione enterocitaria di CaBP, che accentua l'assorbimento intestinale del Ca (c). Il calcitriolo incrementa il trasferimento da parte del PTH del Ca e del P dall'osso al plasma (d). In concentrazioni elevate, il calcitriolo può causare un trasferimento minerale senza l'aiuto del PTH. Il risultato finale di queste azioni dovuto agli innalzamenti del calcitriolo è dato da un incremento dei livelli di Ca e P (e). Il calcitriolo rende la paratiroide più sensibile e reattiva alle variazioni dei livelli plasmatici di Ca (f).

mo passo è l'idrossilazione del calcifediolo (25-idrossicolecalciferolo) a livello epatico. Un altro gruppo idrossilico viene aggiunto dall'enzima renale 1- α -idrossilasi per ottenere il calcitriolo, biologicamente attivo.^{4,6} L'attività dell'1- α -idrossilasi renale, e quindi la quantità di vitamina D biologicamente attiva, è mediata dai livelli di Ca, P, PTH e calcitriolo nel sangue. Quando le concentrazioni di Ca, P o calcitriolo sono basse o quelle di PTH sono elevate, l'attività dell'1- α -idrossilasi viene aumentata; in caso contrario, viene diminuita.⁶ Quando l'attività dell'1- α -idrossilasi viene accresciuta e la vitamina D risulta biologicamente at-

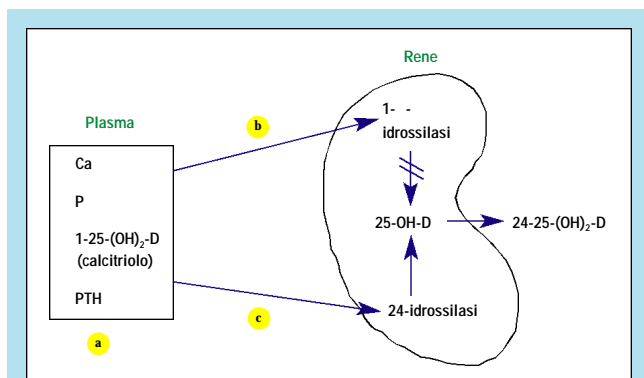


FIGURA 3 - Inattivazione della vitamina D. Le diminuzioni dei livelli plasmatici di PTH e/o gli incrementi di quelli di Ca, P e/o calcitriolo (a) portano all'inattivazione dell'1-idrossilasi renale (b) ed all'attivazione della 24-idrossilasi (c). Il risultato finale, un calo della produzione di calcitriolo ed un incremento di quella di 24-25-(OH)₂-D, è la riduzione dell'attività biologica della vitamina D.

tiva, i livelli plasmatici di Ca aumentano attraverso un incremento della CaBP degli enterociti e nel successivo innalzamento dell'assorbimento del Ca. Anche il calcitriolo opera con il PTH per incrementare il riassorbimento del Ca e del P dall'osso e, quindi, trasferirli al plasma. Tuttavia, in quantità sufficientemente elevate, il calcitriolo è in grado di stimolare il riassorbimento minerale dell'osso in assenza del PTH.⁴

Un destino alternativo per il calcifediolo, intermedio della vitamina D, è l'idrossilazione ad opera della 24-idrossilasi renale in 24-25-diidrossicolecalciferolo. La 24-idrossilasi è attiva quando il calcitriolo, il Ca o il P sono aumentati o il PTH è diminuito. In caso contrario, si ha una riduzione della sua attività, che attiva l'1-idrossilasi.⁴ L'attività biologica del calcitriolo è pari a circa 20 volte quella del 24-25-diidrossicolecalciferolo. Quest'ultimo è considerato una delle vie di eliminazione dell'eccesso di vitamina D da parte dell'organismo (Fig. 3).⁶

POSSIBILI DIAGNOSI DIFFERENZIALI DEGLI SQUILIBRI MINERALI

Le possibili diagnosi differenziali dell'ipercalcemia che può portare a mineralizzazione dei tessuti molli sono rappresentate da ipercalcemia da neoplasia maligna, insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo primario ed intossicazione da vitamina D. Anche le malattie granulomatose possono causare un'ipercalcemia ed i pazienti colpiti da questa condizione possono sviluppare una mineralizzazione localizzata dei tessuti molli all'interno del granuloma. La percentuale di pazienti con affezioni granulomatose che sviluppa mineralizzazioni sistemiche dei tessuti molli è sconosciuta. Fra le diagnosi differenziali dell'iperfosfatemia capace di portare ad una mineralizzazione dei tessuti molli rientrano l'insufficienza renale cronica e l'intossicazione da vitamina D.

Le altre cause di ipercalcemia (ad es., ipoadrenocorticism, giovane età, falsa ipercalcemia da lipemia o errori di laboratorio) di norma non portano a mineralizzazione dei tessuti molli. Nel morbo di Addison, l'aumento del Ca riguarda la frazione legata alle proteine; i livelli plasmatici di

Ca ionizzato restano immutati e, quindi, la mineralizzazione dei tessuti molli risulta improbabile.⁴ Negli animali in giovane età, i fabbisogni della crescita, ed in particolare dello scheletro, portano ad aumenti dei livelli plasmatici di Ca e P. Anche se nei soggetti di questa età il prodotto Ca-P supera il limite di 60-70, le richieste scheletriche assicurano la prevenzione della mineralizzazione dei tessuti molli.⁴ La lipemia può determinare un errore di lettura dei livelli sierici di Ca da parte delle apparecchiature di laboratorio; si ottiene un valore superiore a quello corrispondente all'autentica concentrazione del paziente. Dal momento che i veri livelli di Ca in un paziente con iperlipemia sono probabilmente entro i limiti normali, non si ha alcuna mineralizzazione dei tessuti molli.⁴

Ipercalcemia da neoplasia maligna

Molte neoplasie, in particolare quelle del tessuto linfoide e gli adenocarcinomi dei sacchi anali, producono una proteina con effetti simili a quelli del PTH. Tale proteina non sarebbe rilevabile nei pazienti non colpiti da tumore.¹² I segni clinici, le modificazioni del metabolismo del Ca ed i suoi livelli plasmatici sono simili a quelli osservati nell'iperparatiroidismo primario. Tuttavia, l'esame clinico e le indagini radiografiche ed ecografiche spesso rivelano la presenza di un tumore. Ulteriori prove diagnostiche dell'ipercalcemia da neoplasia maligna si possono rilevare attraverso il test di determinazione del paratormone/peptide paratormone-correlato/calcifediolo (PTH/PTHrP/calcifediolo). Il PTH dovrebbe essere diminuito, il PTHrP dovrebbe essere presente e le quantità di calcifediolo dovrebbero essere normali o leggermente diminuite.^{12,13} La quantità di calcitriolo dovrebbe essere variabile. Sfortunatamente, le misurazioni dei livelli sierici o plasmatici di calcitriolo sono difficili e non vengono effettuate di routine. Il trattamento è volto a controllare il tumore sottostante.

Insufficienza renale cronica

L'ipercalcemia come conseguenza terminale dell'iperparatiroidismo secondario renale si sviluppa nel 3-14% dei cani e nell'11,5% dei gatti con insufficienza renale cronica.¹⁴ I meccanismi che causano l'iperparatiroidismo secondario renale non sono ancora del tutto compresi. Per spiegare queste interazioni si può utilizzare un'ipotesi "di compromesso", anche se non del tutto accurata.¹⁰ Durante le fasi iniziali dell'insufficienza renale cronica, la velocità di filtrazione glomerulare viene diminuita, provocando un aumento delle concentrazioni plasmatiche di P e finendo per inibire l'1-idrossilasi (Fig. 4). Tale inibizione porta ad un calo della produzione di calcitriolo che, a sua volta, diminuisce la quantità di CaBP negli enterociti e, in ultima analisi, l'assorbimento del Ca ed i suoi livelli plasmatici. Le paratiroidi sono sensibili alle iniziali riduzioni di lieve entità del calcio plasmatico e rispondono con l'incremento della produzione e del rilascio di PTH. Gli aumenti dei livelli del paratormone plasmatico prevalgono sull'inibizione del P da parte della 1-idrossilasi, portando ad un innalzamento dell'assorbimento e dei livelli plasmatici del Ca. Inoltre, il PTH stimola il riassorbimento osseo per

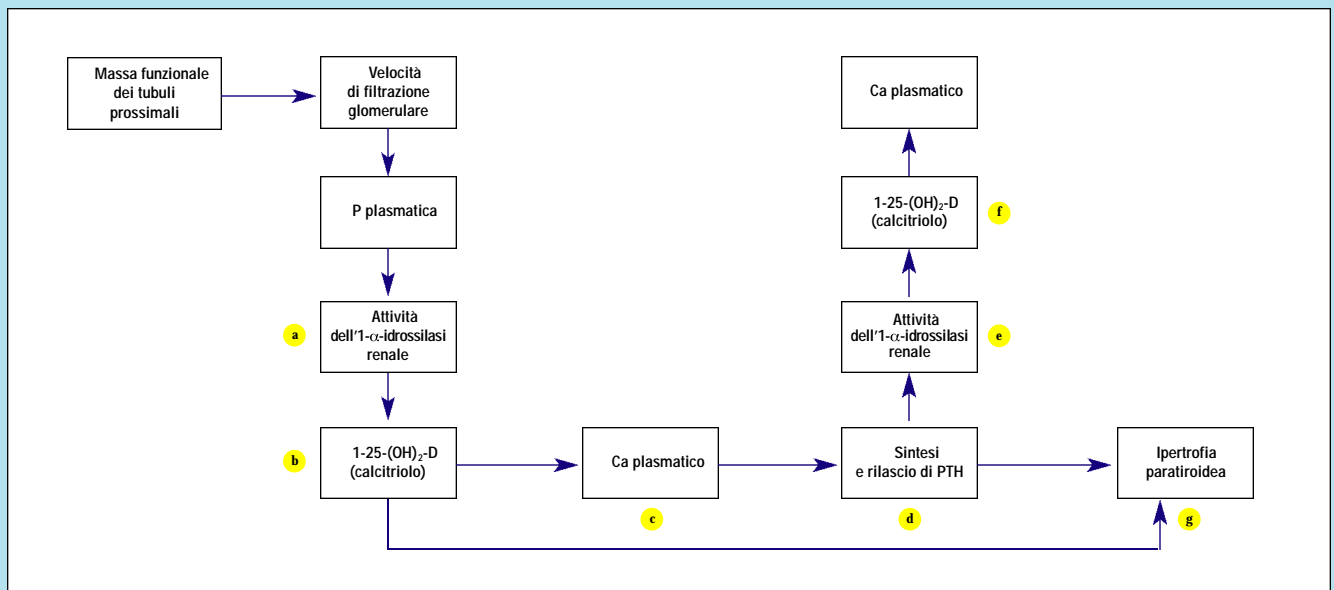


FIGURA 4 - Ipotesi del "compromesso" dell'iperparatiroidismo secondario renale: insufficienza renale cronica iniziale. La diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare ed il conseguente incremento del P plasmatico inibiscono l'1- α -idrossilasi (a). Ciò porta ad una riduzione dei livelli di vitamina D metabolicamente attiva (calcitriolo); (b). Il calo del calcitriolo conduce ad una riduzione dell'assorbimento del Ca dall'intestino, che abbassa i livelli di Ca plasmatico (c). La riduzione del Ca plasmatico stimola la sintesi ed il rilascio del PTH (d). L'aumento di quest'ultimo supera l'inibizione dell'iperfosfatemia per stimolare l'1- α -idrossilasi (e). I livelli di calcitriolo aumentano e si ha il mantenimento di normali valori di Ca plasmatico (f). L'aberrazione della diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare può stimolare l'iperplasia delle paratiroidi attraverso la diminuzione dei livelli di calcitriolo (g). Quest'ultimo si lega ai regolatori genici nelle cellule paratiroidi, prevenendo l'eccessiva produzione di PTH. (Adattato con autorizzazione da Nagode LA, Chew DJ: Nephrocalcinosis caused by hyperparathyroidism in progression of renal failure: Treatment with calcitriol. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 7:202-220, 1992).

mantenere normali i livelli plasmatici del Ca e riportare ai valori ordinari quelli del P attraverso la riduzione del riassorbimento dai tubuli renali/aumento dell'escrezione renale (fosfaturia). Si instaura un ciclo di questi meccanismi di feedback (per mantenere normali i livelli plasmatici del Ca). Con il progredire del danno renale, la fosfaturia indotta dal PTH non può più compensare la situazione ed i livelli sierici di P aumentano. Il "compromesso" per il mantenimento dei normali livelli plasmatici di Ca è dato da elevati livelli plasmatici di paratormone ed iperplasia paratiroidea.^{10,11}

Man mano che l'insufficienza renale cronica progredisce, la velocità di filtrazione glomerulare continua a diminuire e la massa tubulare funzionale risulta notevolmente ridotta (Fig. 5). La quantità assoluta e l'attività enzimatica della 1- α -idrossilasi renale risultano notevolmente diminuite o assenti. Si ha una scarsa attivazione biologica della vitamina D.¹⁰ Senza sinergismo per il calcitriolo, il Ca stesso non è in grado di prevenire la sintesi ed il rilascio del paratormone. A causa degli effetti sui reni e sull'intestino, la sola struttura che il paratormone può ora influenzare per mantenere i livelli plasmatici di Ca è l'osso. Negli animali con insufficienza renale cronica, la costante stimolazione del paratormone può portare ad una grave demineralizzazione ossea. Quest'ultimo determina il rammollimento delle ossa e risulta clinicamente evidente sotto forma di mandibola di gomma, allentamento dei denti, fratture patologiche e diminuzione della radiopacità dell'osso nelle immagini radiografiche. Questa sindrome clinica viene detta iperparatiroidismo secondario renale.^{1,11,15}

Quando l'insufficienza renale cronica raggiunge lo stadio terminale, l'escrezione minerale diminuisce notevolmente, portando a livelli di P molto elevati e di Ca legger-

mente elevati. Ci si può aspettare che il test PTH/PTHrP/calcifediolo dia risultati caratterizzati da valori di PTH normali nell'insufficienza renale iniziale e normali o aumentati in quella tardiva. La PTHrP è assente ed i livelli di calcifediolo sono normali o leggermente diminuiti.^{12,13} Le concentrazioni di calcitriolo (se misurate) mostrano solo una diminuzione minima nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale cronica, perché la stimolazione dell'1- α -idrossilasi da parte del paratormone supera l'inibizione del P. Tuttavia, i livelli di calcitriolo nell'insufficienza renale cronica avanzata risultano diminuiti.¹²

Iperparatiroidismo primario

I tumori delle paratiroidi sono poco comuni. Quando si verificano, i più frequenti sono gli adenomi, ma si possono osservare dei carcinomi. Gli adenomi paratiroidi si riscontrano con maggiore frequenza nei cani anziani (età media, 10 anni). Esiste un'apparente predilezione di razza per il keeshond.^{1,13,15}

Quando una paratiroide secerne autonomamente PTH e non risponde al feedback, vengono stimolati i meccanismi che favoriscono l'aumento dei livelli plasmatici di Ca. L'attivazione della 1- α -idrossilasi renale conduce ad un incremento del calcitriolo e dell'assorbimento intestinale del Ca. Il riassorbimento del calcio dai tubuli renali e la mobilitazione dall'osso vengono aumentati.

I segni clinici dell'iperparatiroidismo primario (ad es., poliuria, polidipsia, anoressia, letargia^{1,15}) sono spesso vaghi e progrediscono nell'arco di parecchi mesi. Le ripetute misurazioni dei livelli sierici di Ca risultano elevate. Il test di PTH/PTHrP/calcifediolo mostra livelli di PTH normali

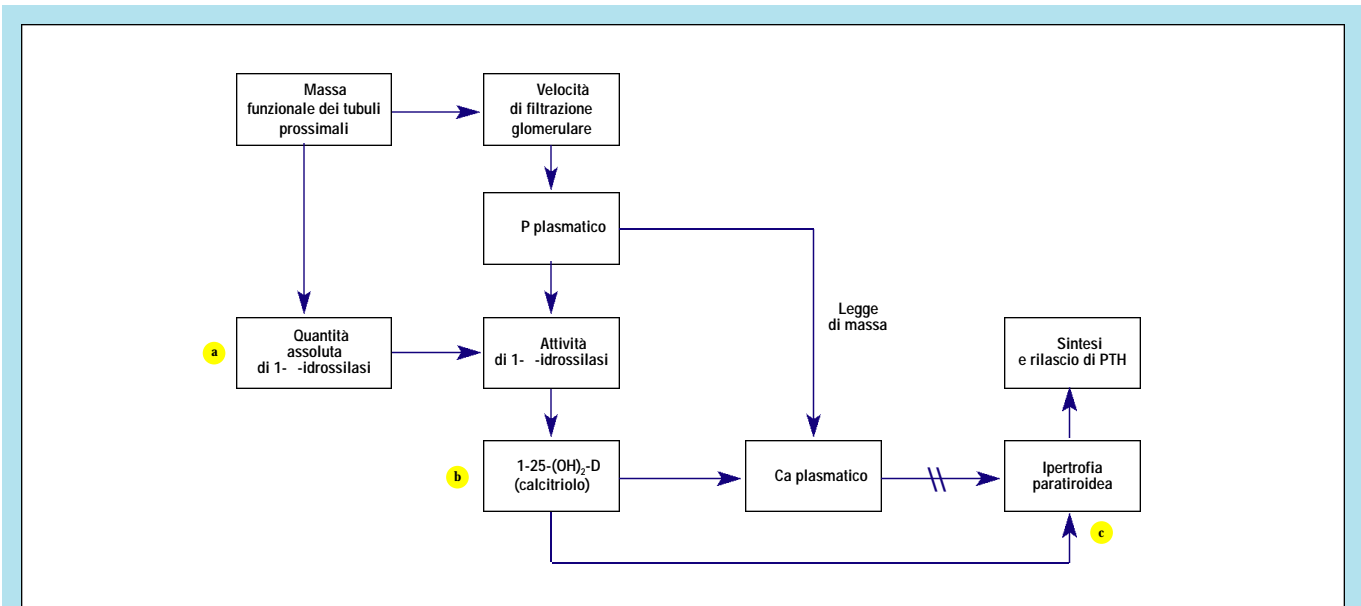


FIGURA 5 - Ipotesi del "compromesso" dell'iperparatiroidismo secondario renale: insufficienza renale cronica avanzata. Con il perdurare della grave perdita di tubuli renali, la quantità assoluta di 1-idrossilasi (e, quindi, la sua attività) risulta diminuita o assente (a). Senza attività 1-idrossilasica, si ha la riduzione o la scomparsa del calcitriolo (b). Senza calcitriolo, non c'è inibizione della paratiroide (c). Questa ghiandola non è in grado di rispondere alle modificazioni del Ca plasmatico. Quindi, continua ad ipertrofizzarsi ed a produrre un eccesso di PTH.

(Adattato con autorizzazione da Nagode LA, Chew DJ: Nephrocalcinosis caused by hyperparathyroidism in progression of renal failure: Treatment with calcitriol. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 7:202-220, 1992).

o aumentati, assenza di PTHrP e concentrazioni di calcifediolo normali o leggermente diminuite.^{2,12,13} I livelli di calcitriolo (se misurati) dovrebbero essere aumentati. La quantità di calcitriolo dipende dal livello di attivazione dell'1-idrossilasi renale da parte dell'eccesso di PTH. Il trattamento consiste nella rimozione chirurgica del tumore paratiroideo, con accurato monitoraggio postoperatorio del Ca sierico. La paratiroide non colpita è spesso atrofica e possono occorrere parecchi giorni perché inizi a produrre e secernere paratormone. Si raccomanda un'iniziale integrazione con Ca e calcitriolo prima dell'intervento, da continuare fino al ripristino della funzione paratiroidea.

Intossicazione da vitamina D

Le fonti esogene di vitamina D attiva sono rappresentate dalle esche antioditori a base di colecalciferolo e da una crema contenente calcipotriene (un analogo di sintesi del calcitriolo) ed utilizzata per il trattamento della psoriasi nell'uomo. L'ingestione di 0,5 mg/kg di colecalciferolo (0,71 g di esca/kg)¹⁶ o di 0,037 mg/kg di calcipotriene (0,74 g di pomata/kg)¹⁷ può causare la comparsa dei segni clinici. Le manifestazioni tossiche del sovradosaggio da colecalciferolo sono in realtà dovute al calcifediolo. Non esiste alcun feedback negativo per l'idrossilazione del colecalciferolo a calcifediolo nel fegato, per cui ne vengono prodotte grandi quantità. L'1-idrossilasi renale inizialmente produce calcitriolo, ma ben presto viene inibita dagli elevati livelli di calcifediolo che si legano ai recettori renali per la vitamina D. Di conseguenza, pur avendo soltanto 1/500 dell'attività biologica del calcitriolo, il calcifediolo è presente in quantità sufficienti a causare la comparsa dei segni clinici.⁴

Il decorso è rapido: le manifestazioni cliniche (ad es., vomito, letargia, anoressia, diarrea, poliuria) compaiono entro 12-24 ore dopo l'ingestione e sono spesso gravi. L'eccesso di vitamina D provoca un'imponente stimolazione di CaBP e riassorbimento osseo, esitando in un moderato aumento dei livelli plasmatici di P ed in un innalzamento più grave di quelli di Ca a distanza di 18-72 ore dall'ingestione. Durante questo periodo di tempo si possono anche avere iperazotemia e mineralizzazione dei tessuti molli.¹⁷ Il test di PTH/PTHrP/calcifediolo evidenzia diminuzione di PTH, assenza di PTHrP ed elevate concentrazioni di calcifediolo.^{12,13} (I risultati del test di misurazione della vitamina D dipendono dall'analogo ingerito e dalla forma della vitamina ricercata dal laboratorio. La maggior parte dei test di analisi effettua soltanto la ricerca del calcifediolo. Di conseguenza, è possibile che il calcipotriene non venga rilevato.)¹³

Spesso è necessario effettuare un trattamento di emergenza dell'ipercalcemia da intossicazione da vitamina D. Se l'ingestione è recente e le condizioni dell'animale sono stabili, è possibile indurre il vomito nel cane, nel gatto e nel furetto (ma non nel coniglio e nei roditori): si somministra perossido di idrogeno (15 ml o 1 cucchiaino/7 kg circa, PO, per un massimo di due dosi) o apomorfina (schiacciare una parte di una compressa, scioglierla in una siringa con poche gocce d'acqua e somministrarla nel sacco congiuntivale; dopo aver ottenuto il vomito, risciacquare via il farmaco non assorbito dall'occhio). In tutti i casi asintomatici, si somministra carbone attivo (240 ml di sciroppo del commercio per un animale di 11-22,5 kg) insieme ad un purgante. Se il paziente è asintomatico, si effettua il monitoraggio giornaliero dei livelli sierici di Ca, P, azoto ureico e creatinina per 96 ore (4 giorni). Se il Ca re-

sta entro i limiti normali per tutto questo periodo di tempo, non ci si deve aspettare la comparsa di segni clinici.¹⁷ Se invece si osserva la comparsa di manifestazioni di malattia o un aumento del Ca, si rende necessario il trattamento definitivo.

La terapia prevede l'induzione della diuresi con infusione IV di soluzione fisiologica (NaCl allo 0,9%) a velocità pari a 2-3 volte quella di mantenimento. Si opta per la soluzione di NaCl perché non contiene Ca e gli ioni sodio riducono il riassorbimento del Ca tubulare, portando ad un aumento dell'escrezione di questo elemento.⁴ Una volta reidratato l'animale, si somministra furosemide alla dose di 0,5 mg/kg/ora IV o 2,5-4,5 mg/kg ogni 8 ore PO.¹⁷ La furosemide provoca un calo del riassorbimento del sodio e del cloro nel tratto ascendente dell'ansa di Henle, portando ad una diminuzione del potenziale positivo attraverso il tubulo. Questa diminuzione del potenziale positivo causa un aumento dell'escrezione renale di Ca.¹⁸ È anche utile il prednisone alla dose di 2-3 mg/kg ogni 12 ore PO, così come gli agenti che legano i fosfati a livello gastroenterico (idrossido di alluminio).¹⁷ L'infusione IV di soluzione fisiologica deve continuare finché i livelli sierici di Ca non si siano normalizzati. Per sorvegliare l'eventuale comparsa di recidive, si effettua un monitoraggio giornaliero dei livelli di Ca per 96 ore dopo la somministrazione dei fluidi, poi due volte alla settimana per due settimane e poi una volta alla settimana per due settimane. Durante questo periodo di tempo, si deve offrire all'animale una dieta a basso tenore di Ca. Furosemide, prednisone e legante dei fosfati continuano ad essere somministrati a dosi gradualmente ridotte per 1-2 settimane dopo la fluidoterapia.¹⁵ Tuttavia, può essere necessario sospendere questi farmaci se il monitoraggio del Ca evidenzia che il paziente è esposto al rischio di sviluppo di un'ipocalcemia di ritorno.

Può essere necessario trattare gli animali gravemente colpiti con un bifosfonato o con calcitonina da salmone. Senza l'aggiunta di uno di questi farmaci, il paziente può aver bisogno di essere sottoposto a diuresi per 2-4 settimane.¹⁷ Entrambi questi agenti inibiscono il rilascio del Ca dall'osso. Se è necessario impiegare uno di questi farmaci, è importante che il clinico decida quale dei due è più appropriato. Il loro impiego concomitante, sia simultaneo che sequenziale, è controverso. Animali da esperimento trattati con entrambi i farmaci non hanno fatto riscontrare risultati buoni quanto altri trattati con il solo bifosfonato.¹⁹ Nell'uomo, tuttavia l'uso concomitante di un bifosfonato e calcitonina da salmone è il trattamento d'urgenza d'elezione dell'ipercalcemia da neoplasia maligna.⁴

I bifosfonati abbassano i livelli plasmatici di Ca inibendo il riassorbimento di questo elemento dall'osso (cioè, bloccano la dissoluzione dell'idrossiapatite ed inibiscono il riassorbimento osseo osteoclastico) e diminuendo l'attività dell'1- α -idrossilasi renale.¹⁷ Il bifosfonato pamidronato, pur essendo sperimentale, si sta dimostrando molto promettente per il trattamento delle intossicazioni da vitamina D).^{13,20} Viene somministrato inizialmente alla dose di 1,3-2,0 mg/kg (diluito in soluzione fisiologica) IV nell'arco di due ore. La diuresi salina deve continuare finché i livelli sierici di Ca non risultano normali e gli altri interventi terapeutici (furosemide, prednisone, leganti dei fosfati) devono proseguire secondo le modalità descritte in precedenza. Quando i livelli sierici di Ca sono normali, si effet-

tua per 96 ore il controllo giornaliero delle concentrazioni. Può essere necessario arrivare a ripetere il trattamento ogni 5-7 giorni.¹⁷ Pur essendo costoso, il farmaco abbassa rapidamente i livelli plasmatici del Ca. Ciò consente di effettuare il monitoraggio giornaliero del paziente senza doverlo ricoverare, il che nel lungo periodo risulta meno costoso della somministrazione di fluidi IV per 2-4 settimane. Il farmaco è risultato meno efficace negli animali da esperimento quando è stato utilizzato con la calcitonina da salmone.¹⁹

La calcitonina da salmone agisce inibendo l'attività osteoclastica. Una delle principali controindicazioni all'impiego di questo agente è che i pazienti possono diventare refrattari ad esso. Se il clinico ritiene che possa essere utile per un paziente può somministrarlo alla dose di 4-6 UI/kg ogni 8 ore SC.¹⁷ La diuresi salina, così come gli altri interventi terapeutici (furosemide, prednisone, leganti dei fosfati) descritti in precedenza, va continuata finché i livelli del Ca non risultano normali. L'impiego concomitante di un bifosfonato non migliora significativamente i risultati negli animali da esperimento.¹⁹

LESIONI DA MINERALIZZAZIONE DEI TESSUTI MOLLI

Quando il prodotto Ca-P supera il valore di 60-70, il paziente è esposto al rischio di mineralizzazione dei tessuti molli. In questi ultimi, si osservano diffusamente dei depositi di cristalli minerali, specialmente a livello di rene, tratto gastroenterico, muscolatura cardiaca e scheletrica, tendini e legamenti.^{21,22} I depositi minerali portano ad anomalie strutturali e funzionali del tessuto colpito, come l'avvio/esacerbazione della nefropatia, la perdita di funzione muscoloscheletrica, il calo della funzione cardiaca e lo sviluppo di aritmie.⁴ Una volta che si sia verificata la mineralizzazione dei tessuti molli, la quota riassorbita è clinicamente insignificante. I pazienti che sopravvivono all'iniziale crisi da squilibrio minerale, ma sviluppano ancora una mineralizzazione dei tessuti molli, sono maggiormente esposti al rischio di futura insorgenza di disfunzioni renali e cardiache.^{4,23}

PREVENZIONE DELLA MINERALIZZAZIONE DEI TESSUTI MOLLI

Il miglior "trattamento" della mineralizzazione dei tessuti molli è la prevenzione attraverso una pronta diagnosi e la terapia degli squilibri di Ca e P. Il primo passo è la paziente valutazione e stabilizzazione (infusione IV di soluzione fisiologica, termoregolazione, monitoraggio dell'equilibrio acido-basico e della pressione parziale dell'ossigeno) se i segni vitali ed i quadri clinici mostrano significative aberrazioni. Una volta stabilizzati, i livelli sierici di Ca e P devono essere rivalutati dopo un digiuno di 12 ore (se possibile) per attenuare ogni eventuale lipemia. Se il livello di Ca è ancora alto, si può prendere in considerazione il ricorso all'esame radiografico ed ecografico del torace e dell'addome per rilevare eventuali neoplasie. Se i risultati della ricerca di un tumore mediante diagnostica per immagini sono negativi, si può pensare al test di PTH/PTHrP/calcifediolo.¹³

I pazienti instabili vengono inizialmente trattati in modo simile a quelli affetti da ipervitaminosi D: infusione IV di soluzione fisiologica (in dose pari a 2 o 3 volte il mantenimento), furosemide (una volta reidratato) e un bifosfonato o calcitonina di salmone (se necessario). Specialmente se si sospetta un linfoma, nei pazienti ipercalcemici bisogna prendere accuratamente in considerazione l'impiego del prednisone. L'uso precoce di steroidi nei soggetti con questa neoplasia può rendere meno efficace la successiva chemioterapia.¹⁵

CONCLUSIONI

La mineralizzazione dei tessuti molli costituisce un motivo di preoccupazione per molti pazienti con squilibri minerali. Sulla base di un'accurata raccolta di dati anamnestici e clinici, indicazioni derivanti dal segnalamento, analisi di altri parametri ematochimici e tecniche di diagnostica per immagini, il clinico può spesso riuscire ad identificare la causa sottostante di uno squilibrio minerale. Una volta individuato il processo scatenante, è possibile mettere in atto un trattamento specifico volto a far regredire lo squilibrio e prevenire la mineralizzazione dei tessuti molli. Dal momento che le cause degli squilibri minerali possono comportare un trattamento costoso (intossicazione da colecalciferolo sintomatica) o una prognosi sfavorevole (insufficienza renale in stadio terminale), è necessario far comprendere al proprietario la gravità della situazione ed il costo e l'impegno richiesti dalla terapia.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare Gary Jackson, PhD, della University of Illinois e Larry Nagode, DVM, MS, PhD, della Ohio State University per l'aiuto prestato nella revisione e nella cura editoriale del testo.

Bibliografia

1. Kutchai H: Digestion and absorption, in Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B (eds): Physiology. St. Louis, Mosby, 1998, pp 647-676.
2. Hays V, Swenson M: Minerals, in Swenson M, Reece W (eds): Dukes Physiology of Domestic Animals. Ithaca, NY, Cornell University Press, 1993, pp 517-535.

3. Stallton B, Koeppen B: Potassium, calcium, and phosphate homeostasis, in Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B (eds): Physiology. St. Louis, Mosby, 1998, pp 744-762.
4. Rosol T, Chew D, Nagode L, Schenck P: Disorders of calcium: Hypercalcemia and hypocalcemia, in DiBartola S (ed): Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 108-162.
5. Nelson R: Electrolyte imbalances, in Nelson R, Couto C (eds): Small Animal Internal Medicine. St. Louis, Mosby, 1998, pp 818-836.
6. Genuth S: Endocrine regulation of calcium and phosphate metabolism, in Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B (eds): Physiology. St. Louis, Mosby, 1998, pp 848-871.
7. Willard M, DiBartola S: Disorders of phosphorus: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia, in DiBartola S (ed): Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 163-174.
8. Chew DJ, Nagode LA: Treatment of hypoparathyroidism, in Bonagura D (ed): Kirks Current Veterinary Therapy: Small Animal Practice XIII. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 340-345.
9. Dickson W: Endocrine glands, in Swenson M, Reece W (eds): Duke's Physiology of Domestic Animals. Ithaca, NY, Cornell University Press, 1993, pp 629-664.
10. Nagode L, Chew D, Podell M: Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure: Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 26(6): 1293-1330, 1996.
11. Nagode L, Chew DJ: Nephrocalcinosis caused by hyperparathyroidism in progression of renal failure: Treatment with calcitriol. Semin Vet Med Surg Small Anim 7(3):202-220, 1992.
12. Kruger J, Osborne C, Nachreiner R, Refsal K: Hypercalcemia and renal failure: Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vet Clin North Am Small Anim Pract 26(6): 1417-1446, 1996.
13. Refsal KR, Provencher-Bolliger AL, Graham PA, Nachreiner RF: Update on the diagnosis and treatment of disorders of calcium regulation. Vet Clin North Am Small Anim Pract 31(5):1043-1062, 2001.
14. Martin LG: Hypercalcemia and hypermagnesemia. Vet Clin North Am Small Anim Pract 28(3):565-586, 1998.
15. Nelson R: Disorders of the parathyroid gland, in Nelson R, Couto C (eds): Small Animal Internal Medicine. St. Louis, Mosby, 1998, pp 693-836.
16. Dorman DC: Anticoagulant, cholecalciferol, and bromethalin-based rodenticides. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20(2):339-352, 1990.
17. Volmer P: Oral toxicity of skin and eye products. Proc ACVIM Annu Meet:45-47, 2000.
18. Warnock D: Diuretic agents, in Katzung B (ed): Basic and Clinical Pharmacology. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1989, pp 183-197.
19. Rumbleha W, Kruger J, Fitzgerald S, et al: The use of pamidronate disodium for treatment of vitamin D toxicosis in dogs. Proc Am Assoc Vet Lab Diagn 40th Annu Meet:71, 1997.
20. Rumbleha W, Fitzgerald S, Kruger J, et al: Use of pamidronate disodium to reduce cholecalciferol-induced toxicosis in dogs. Am J Vet Res 61(1):9-13, 2000.
21. Gunther R, Felice LJ, Nelson R, Franson AM: Toxicity of a vitamin D₃ rodenticide to dogs. JAVMA 193(2):211-214, 1988.
22. Talcott PA, Mather GG, Kowitz EH: Accidental ingestion of a cholecalciferol-containing rodent bait in a dog. Vet Hum Toxicol 33(3):252-255, 1991.
23. Fooshee SK, Forrester SD: Hypercalcemia secondary to cholecalciferol rodenticide toxicosis in two dogs. JAVMA 196(8):1265-1268, 1990.