

Ipocalcemia nel cane e nel gatto



L'ipocalcemia è un'alterazione elettrolitica di frequente riscontro in medicina veterinaria, spesso osservata nell'ambito della medicina d'urgenza. La presentazione clinica varia da segni aspecifici (anoressia, letargia, tremori) a manifestazioni gravi (tetania e convulsioni). Le diagnosi differenziali di ipocalcemia sono numerose e includono malattie renali, sepsi, ostruzione del tratto urinario, eclampsia, pancreatite acuta, sindrome da malassorbimento, ipoparatiroidismo, cause nutrizionali, e altre condizioni meno comuni. L'approccio diagnostico richiede conferma mediante misurazione del calcio ionizzato, valutazione di fosforo e magnesio, diagnostica per immagini e misurazioni ormonali ove indicato. Il trattamento, personalizzato in base all'eziologia e alla gravità, prevede la correzione acuta tramite somministrazione endovenosa lenta di calcio gluconato e, nei casi cronici, supplementazione di vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo) e calcio orale. Il monitoraggio della calcemia ionizzata è essenziale per evitare lo sviluppo di ipercalcemia, preservare la funzionalità renale e adattare la terapia nel tempo, mantenendo la calcemia nella parte bassa dell'intervallo di riferimento.



Antonio Maria Tardo¹
Med Vet, PhD, Dipl. ECVIM-CA
(Internal Medicine)



Federico Fracassi¹
Med Vet, PhD, Dipl. ECVIM-CA
(Internal Medicine)

INTRODUZIONE

L'ipocalcemia rappresenta un'alterazione elettrolitica relativamente comune, frequentemente riscontrata nei pazienti con malattie gravi ad insorgenza acuta e considerata un fattore prognostico negativo in diverse condizioni patologiche, tra cui trauma e sepsi nel cane e pancreatite acuta nel gatto.¹⁻³ L'ipocalcemia viene spesso identificata in modo incidentale poiché i segni clinici possono essere vaghi e aspecifici. Inoltre, una riduzione del calcio totale è particolarmente frequente nei cani e gatti con ipoprotidemia, in particolare in corso di ipoalbuminemia, e non riflette necessariamente una reale ipocalcemia ionizzata. In presenza di una riduzione del calcio totale sierico (tCa), è sempre raccomandata la misurazione

del calcio ionizzato (iCa). Quest'ultimo rappresenta la forma biologicamente attiva, pari a circa il 55% della concentrazione totale di calcio sierico.⁴ Sebbene siano stati recentemente proposti modelli matematici predittivi dell'iCa,⁵ è preferibile, quando possibile, valutare direttamente la concentrazione di iCa. Per maggiori dettagli sulla misurazione del calcio e sulla fisiopatologia dell'omeostasi calcio-fosforo si rimanda il lettore alla review "Ipercalcemia nel cane e nel gatto".

La presentazione clinica varia notevolmente: segni aspecifici o lievi possono evolvere in tremori, tetania e convulsioni, con gravità correlata all'entità e rapidità d'insorgenza dell'ipocalcemia.

¹Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia, Bologna

*Corresponding author: antoniomaria.tardo2@unibo.it

Ricevuto: 02/09/2025 - Accettato: 05/09/2025

SEGNI CLINICI

I segni clinici dell'ipocalcemia sono variabili e possono coinvolgere quasi tutti i sistemi dell'organismo (Tabella 1). La gravità della sintomatologia è proporzionale all'entità dell'ipocalcemia. Nella maggior parte dei pazienti non si osservano segni clinici fino a concentrazioni di tCa <7 mg/dL e di iCa <0,8 mmol/L, tenendo conto che tali *cut-off* possono variare in base al tipo di analizzatore e alla metodologia utilizzata per la misurazione del calcio.⁶

I segni clinici di ipocalcemia possono risultare più evidenti in caso di riduzione rapida della calcemia (es. dopo rimozione chirurgica di un adenoma paratiroideo), rispetto a malattie croniche in cui l'ipocalcemia ha un andamento più subdolo e progressivo. Inoltre, i segni clinici possono essere intermittenti e peggiorare in seguito a eccitazione, stress o esercizio fisico, in quanto la richiesta di calcio aumenta con l'attività muscolare (Video 1).⁷ In aggiunta, l'iperventilazione indotta da ansia o dolore può causare alcalosi respiratoria, aggravando l'ipocalcemia attraverso l'aumentato legame dell'iCa alle proteine plasmatiche.⁸

I segni clinici precoci di ipocalcemia sono aspecifici e includono anoressia, letargia, sfregamento del muso (Video 2), vocalizzazioni, nervosismo e andatura rigida.⁶ In fase avanzata, la sintomatologia può progredire verso tremori muscolari, crampi, polipnea e contrazioni tetaniche che possono culminare nello sviluppo di crisi convulsive.⁶ Infatti, il calcio è implicato nel rilascio di acetilcolina durante la trasmissione neuromuscolare ed è fondamentale nella stabilizzazione delle membrane cellulari nervose, diminuendo la loro permeabilità al sodio. Quando i livelli sierici di calcio diminuiscono, il sistema nervoso diventa progressivamente più eccitabile e le fi-



Video 1

Contrazioni tetaniche dopo esercizio fisico in un cane con ipoparatiroidismo primario e grave ipocalcemia (iCa 0,68 mmol/L).

<https://www.scivac.it/it/v/27562/1>



Video 2

Sfregamento del muso in un cane con ipocalcemia (iCa 0,98 mmol/L). Il cane era stato trattato con radioterapia e bifosfonati in seguito ad una diagnosi di carcinoma dei sacchi anali associata a ipercalcemia paraneoplastica (iCa 3,00 mmol/L).

<https://www.scivac.it/it/v/27562/2>

bre nervose cominciano a depolarizzarsi spontaneamente, provocando contrazioni tetaniche.⁸

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Le diagnosi differenziali di ipocalcemia nel cane e nel gatto sono riassunte in Tabella 2 e possono essere suddivise in otto categorie principali:

1) Malattie nefro-urologiche

- **Malattia renale cronica (CKD):** l'ipocalcemia ha origine multifattoriale e può essere una conseguenza dell'iperfosfatemia e della ridotta sintesi di 1,25(OH)₂-vitamina D (calcitriolo) a livello renale.⁷ Sebbene l'ipocalcemia non sia comune nei pazienti con CKD, l'elevata prevalenza di questa malattia la rende una delle cause più frequenti di ipocalcemia. Nei cani con CKD, una riduzione del tCa e dell'iCa può essere osservata, rispettivamente, in circa il 10% e il 30% dei casi.¹¹ Nel gatto, l'ipocalcemia ionizzata può essere riscontrata nel 10-25% dei soggetti con CKD.^{12,13} In entrambe le specie, l'incidenza di ipocalcemia tende ad aumentare con la progressione della CKD.⁸ Nei pazienti con CKD, l'ipocalcemia rappresenta principalmente un reperto di laboratorio e raramente ha rilevanza clinica.⁸
- **Danno renale acuto (AKI):** l'ipocalcemia può manifestarsi anche in corso di AKI. Una causa comune di AKI associato a ipocalcemia è la tossicosi da glicole etilenico, in cui i metaboliti ossalici della sostanza tossica si complessano con il calcio, determinando la deposizione tubulare di ossalato di calcio insolubile e necrosi del tubulo prossimale.⁷ I cristalli di ossalato di calcio possono essere riscontrati all'esame del sedimento urinario, rappresentando un utile indicatore diagnostico. L'ipocalcemia che ne consegue raramente richiede un trattamento specifico.⁷ Nell'AKI di altra eziologia, l'ipocalcemia è secondaria a un rapido incremento della concentrazione di fosforo, come osservato anche in corso di CKD.⁷
- **Ostruzione delle vie urinarie:** l'iperazotemia post-renale, come quella associata all'ostruzione delle basse

Tabella 1 - Segni clinici di ipocalcemia nel cane e nel gatto.

Sistema/Apparato coinvolto	Segni clinici
Neuromuscolare	Fascicolazioni muscolari, tremori, crampi, sfregamento del muso, andatura rigida, ipersensibilità agli stimoli esterni, convulsioni tetaniche, arresto respiratorio.
Gastroenterico	Vomito, inappetenza, stipsi, addome teso
Oculare	Cataratta, blefarospasmo, blefarite, cheratoconjuntivite secca, prollasso della terza palpebra (gatto), midriasi (gatto).
Comportamentale	Agitazione, ansia, aggressività, vocalizzazioni, leccamento o morsicatura degli arti.
Altri	Piressia, polipnea, bradicardia/tachicardia.

vie urinarie nel gatto, può determinare ipocalcemia correlata alla rapidità e all'entità dell'aumento della concentrazione di fosforo.⁷ In tale contesto, l'ipocalcemia può aumentare il rischio di manifestazioni cliniche a carico dei sistemi cardiovascolare e nervoso, a causa della presenza di altre alterazioni elettrolitiche, in particolare l'iperkaliemia. In uno studio recente, l'ostruzione uretrale era la seconda causa più comune di ipocalcemia, dopo le malattie renali, nel gatto.¹⁴

- Terapia con bicarbonato di sodio: il bicarbonato di sodio, spesso utilizzato in cani e gatti con malattie renali e acidosi metabolica, lega il calcio favorendone l'escrezione urinaria, con conseguente ipocalcemia.¹⁵ È fondamentale misurare l'iCa prima di iniziare tale terapia e monitorare regolarmente la calcemia durante il trattamento.

2) Malattie gravi ad insorgenza acuta

- SIRS e Sepsis: l'ipocalcemia è comune nei cani e gatti in condizioni critiche, come in corso di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e sepsi.^{14,16} I meccanismi alla base sono probabilmente multifattoriali e includono alterata funzionalità delle paratiroidi, ridotta concentrazione di vitamina D, aumento della calciuresi, ipomagnesemia e rilascio di citochine proinfiammatorie.¹⁷ Nel cane, la presenza di ipocalcemia al momento dell'ammissione in un reparto di terapia intensiva è stata associata a tempi più lunghi di ospedalizzazione, ma non a una prognosi peggiore;¹⁸ mentre uno studio analogo ha riportato sia un'ospedalizzazione più lunga sia una mortalità più elevata.¹ La gestione dell'ipocalcemia in questo contesto e il suo impatto prognostico sono ancora oggetto di dibattito, tuttavia è auspicabile una gestione appropriata dell'ipocalcemia sintomatica.
- Pancreatite acuta: l'ipocalcemia, quando presente nei cani con pancreatite acuta, è solitamente lieve e subclinica. L'incidenza di ipocalcemia sembra essere più frequente nei gatti con pancreatite acuta. I risultati di uno studio suggeriscono una riduzione delle concentrazioni di TCa e iCa rispettivamente nel 41% e 61% dei gatti con pancreatite acuta.¹⁹ Inoltre, i gatti con ipocalcemia ionizzata hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con iCa nella norma.¹⁹ L'origine dell'ipocalcemia in corso di pancreatite è multifattoriale e si ritiene che in parte sia causata dalla saponificazione degli acidi grassi peripancreatici a seguito dell'attivazione delle lipasi pancreatiche che favoriscono la precipitazione del calcio.⁸ Ulteriori fattori che possono contribuire all'ipocalcemia includono ipomagnesemia, ridotta secrezione o resistenza al paratormone (PTH) secondarie a ipomagnesemia, ipoprotidemia e secrezione di calcitonina stimolata dal glucagone.⁸

Le malattie nefro-urologiche costituiscono una delle principali cause di ipocalcemia nel cane e nel gatto; in entrambe le specie l'incidenza risulta progressivamente maggiore con l'avanzare della malattia renale cronica.

3) Malattie riproduttive

L'eclampsia è una condizione acuta potenzialmente fatale che si sviluppa secondariamente a ipocalcemia grave nelle cagne e gatte in lattazione. Questa condizione si manifesta soprattutto nei cani di piccola taglia entro 3-4 settimane dal parto, ma può anche manifestarsi nelle ultime settimane di gestazione. L'ipocalcemia si manifesta tipicamente come conseguenza della lattazione e della perdita di calcio associata al trasferimento di questo minerale nel latte e nello scheletro fetale.⁸ Talvolta, lo stress legato all'allattamento può ridurre l'appetito dell'animale o interferire con la sua capacità di alimentarsi. Altri fattori che possono favorirne lo sviluppo includono una dieta inadeguata nel periparto e una supplementazione eccessiva di calcio durante la gestazione (sopprime il PTH e ritarda l'assorbimento intestinale e la mobilizzazione ossea del calcio).⁷ In uno studio, il 44% delle cagne con eclampsia presentava ipomagnesemia.²⁰ Quest'ultima condizione potrebbe favorire lo sviluppo di contrazioni tetaniche e ridurre l'attività del PTH in risposta all'ipocalcemia. Per tale ragione, la supplementazione

Tabella 2 - Diagnosi differenziali di ipocalcemia nel cane e nel gatto.

Cause comuni	Cause meno comuni
Malattia renale cronica	Iparatiroidismo spontaneo o iatrogeno
Danno renale acuto	Ipomagnesemia
Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)	Iparatiroidismo secondario nutrizionale
Sepsi	Ipoitaminosi D
Ostruzione del tratto urinario (gatto)	Sindrome da lisi tumorale
Ipoalbuminemia	Insufficienza pancreatica esocrina
Eclampsia	Diabete mellito/chetoacidosi diabetica
Sindrome da malassorbimento	Iperparatiroidismo (gatto)
Pancreatite acuta	Trauma
Errori di laboratorio	Tossici (es. glicole etilenico)
	Neoplasie tiroidee
	Rachitismo
	Cause iatrogene (trasfusioni di sangue, clisteri con fosfati, bicarbonato di sodio, farmaci)

tazione di magnesio potrebbe risultare utile nel trattamento dell'eclampsia.⁸

L'eclampsia è una condizione acuta potenzialmente fatale che si sviluppa nelle femmine in lattazione come conseguenza dell'elevata richiesta di calcio e richiede un intervento tempestivo.

4) Cause PTH-dipendenti

- **Ipoparatiroidismo spontaneo:** L'ipoparatiroidismo può essere primario o secondario a una malattia non paratiroidea localizzata nella regione cervicale. La forma primaria è poco comune nel cane e rara nel gatto.^{8,9} L'ipotesi più accreditata è che l'eziologia dell'ipoparatiroidismo primario sia di natura immuno-mediata.^{8,9} Inoltre, è stato descritto raramente l'infarto spontaneo di un adenoma della ghiandola paratiroide con successivo sviluppo di ipocalcemia acuta e ipoparatiroidismo.¹⁰ L'ipoparatiroidismo primario si caratterizza per concentrazioni plasmatiche di PTH ridotte o indosabili, associate a ipocalcemia (sia totale che ionizzata) e concentrazione sierica di fosforo aumentata o nella metà superiore dell'intervallo di riferimento.^{8,9}
- **Ipoparatiroidismo iatrogeno:** L'ipocalcemia può manifestarsi in seguito alla rimozione chirurgica o ablazione di un adenoma paratiroideo nei cani e gatti con iperparatiroidismo primario; tuttavia, essa è generalmente "transitoria", poiché le ghiandole paratiroidee residue, precedentemente atrofizzate, riprendono progressivamente la loro funzionalità. Inoltre, l'ipoparatiroidismo iatrogeno è una possibile complicanza in corso di interventi chirurgici a carico della tiroide o nella regione cervicale. In questi casi, la rimozione chirurgica di tutte le ghiandole paratiroidi può determinare un ipoparatiroidismo iatrogeno persistente. Data l'elevata incidenza dell'ipertiroidismo nel gatto e della frequente natura maligna dei tumori tiroidei nel cane, l'intervento chirurgico a carico della tiroide è comunemente eseguito in entrambe le specie.⁶ L'incidenza dell'ipoparatiroidismo iatrogeno si è oggi ridotta grazie al perfezionamento delle tecniche chirurgiche e una maggiore consapevolezza di questa possibile complicanza da parte dei chirurghi.⁶
- **Ipomagnesemia (raro):** il magnesio è cofattore essenziale per la sintesi e rilascio del PTH; l'ipomagnesemia può quindi causare una condizione di ipoparatiroidismo funzionale che regredisce una volta ristabilita una normale concentrazione sierica di magnesio.

5) Deficit di vitamina D

- **L'ipovitaminosi D** può manifestarsi raramente a causa di un'assunzione dietetica insufficiente (es. cani e gatti che assumono diete non complete) o più comunemente in corso di sindrome da malassorbimento.⁷⁻⁸ Negli animali con malattie intestinali di natura infiammatoria (es. enteropatia infiammatoria cronica), neoplastica (es. linfoma intestinale) o affetti da insufficienza pancreatica esocrina può verificarsi un ridotto assorbimento di grassi e vitamine liposolubili, tra cui la vitamina D. Negli animali con enteropatia proteino-disperdente (PLE), la riduzione dell'appetito e la perdita di proteine che legano la vitamina D potrebbe contribuire all'ipovitaminosi D.⁸ Inoltre, l'ipomagnesemia potrebbe avere un ruolo nel determinare ipocalcemia negli animali con diarrea. L'ipocalcemia è stata associata a una prognosi sfavorevole nei cani con PLE, sebbene l'effetto della supplementazione di vitamina D sull'outcome clinico di questi soggetti non sia mai stato studiato.²¹
- **Rachitismo:** può essere causato sia da carenze alimentari di calcio e/o vitamina D che da mutazioni genetiche. Queste ultime possono determinare concentrazioni inadeguate di vitamina D (rachitismo di tipo I), oppure una resistenza agli effetti della vitamina D a livello degli organi bersaglio dovuta a un deficit funzionale dei recettori della vitamina D (rachitismo di tipo II).⁷⁻⁸ Il rachitismo è raro nel cane e nel gatto, ma deve essere considerato una possibile diagnosi differenziale nei soggetti giovani che manifestano ridotto accrescimento, zoppie, malformazioni scheletriche, riluttanza al movimento, osteopenia diffusa e ipocalcemia.

6) Malattie che causano iperfosfatemia

Oltre alle malattie renali, altre condizioni patologiche che possono causare iperfosfatemia con ipocalcemia concomitante includono:

- **Iperparatiroidismo secondario nutrizionale:** è raro che un animale alimentato con una dieta commerciale completa e bilanciata sviluppi questa condizione. Tuttavia, cani o gatti alimentati esclusivamente con diete caratterizzate da un basso rapporto calcio/fosforo (come nel caso di diete prevalentemente a base di carne o a volte diete BARF) possono sviluppare un iperparatiroidismo secondario nutrizionale.⁸ Infatti, l'eccesso di fosforo e la carenza di calcio stimolano il rilascio di PTH che favorisce il riassorbimento di calcio dalle ossa, con conseguente osteopenia diffusa e possibili fratture patologiche. Questa condizione è più frequente nei gatti, ma può verificarsi anche nei cani (soprattutto di grossa taglia), in accrescimento.⁷ La maggior parte dei soggetti affetti presenta delle normali concentrazioni di TCa e iCa, poiché il mantenimento della calcemia tramite riassorbimento osseo di calcio rappresenta una

priorità assoluta per l'organismo.⁸ Tuttavia, una minoranza di casi può presentare ipocalcemia e segni clinici associati. La diagnosi di basa sul rilievo di alterazioni scheletriche caratteristiche in un cane o un gatto che assume una dieta inadeguata (Figura 1).

- **Sindrome da lisi tumorale:** Può manifestarsi in pazienti oncologici (ad esempio con neoplasie linfoidi) sottoposti a chemioterapia ed è caratterizzata da una lisi cellulare massiva con conseguente rilascio di fosforo intracellulare. Il fosforo circolante può chelare il calcio formando complessi insolubili che si depositano nei tessuti molli, determinando ipocalcemia. Inoltre, possono contribuire allo sviluppo dell'ipocalcemia un'eventuale AKI e/o una secrezione inadeguata di PTH in risposta all'ipocalcemia.⁸
- **Clisteri a base di fosfati o supplementazione eccessiva di fosforo per via orale** possono favorire lo sviluppo di ipocalcemia.

7) Errori di laboratorio o interpretativi

L'ipocalcemia può essere artefattuale come conseguenza di errori preanalitici o campioni ematici inadeguati,

L'utilizzo di diete prevalentemente a base di carne, caratterizzate da un basso rapporto calcio-fosforo, rappresenta una causa frequente di iperparatiroidismo secondario nutrizionale negli animali in accrescimento.

come in caso di contaminazione con EDTA (che la il calcio) o esposizione del campione all'aria (aumenta il pH e riduce il calcio ionizzato). Inoltre, in corso di ipoprotidemia è possibile rilevare ipocalcemia totale (riduzione della forma del calcio legata alle proteine) senza una concomitante ipocalcemia ionizzata.

8) Altre cause

Altre cause poco comuni di ipocalcemia includono rabdomiolisi, traumi, diabete mellito o chetoacidosi diabetica, ipertiroidismo (gatto), trasfusioni di sangue (se presente citrato come anticoagulante), farmaci usati per il trattamento dell'iperparatiroidismo (es. cinacalcet, bifosfonati) e tumori delle cellule C tiroidee che producono calcitonina.



Figura 1 - A) Gatto Sacro di Birmania di 3 mesi con diagnosi di iperparatiroidismo secondario nutrizionale causato dall'assunzione di una dieta prevalentemente a base di carne. **B)** Radiografie *total-body* dello stesso paziente che evidenziano osteopenia diffusa dello scheletro assiale e appendicolare. Sono inoltre presenti deformità del profilo dei corpi vertebrali dei tratti toraco-lombare e sacro-caudale condizionanti deviazione angolare simil-cifotica dei segmenti vertebrali corrispondenti.

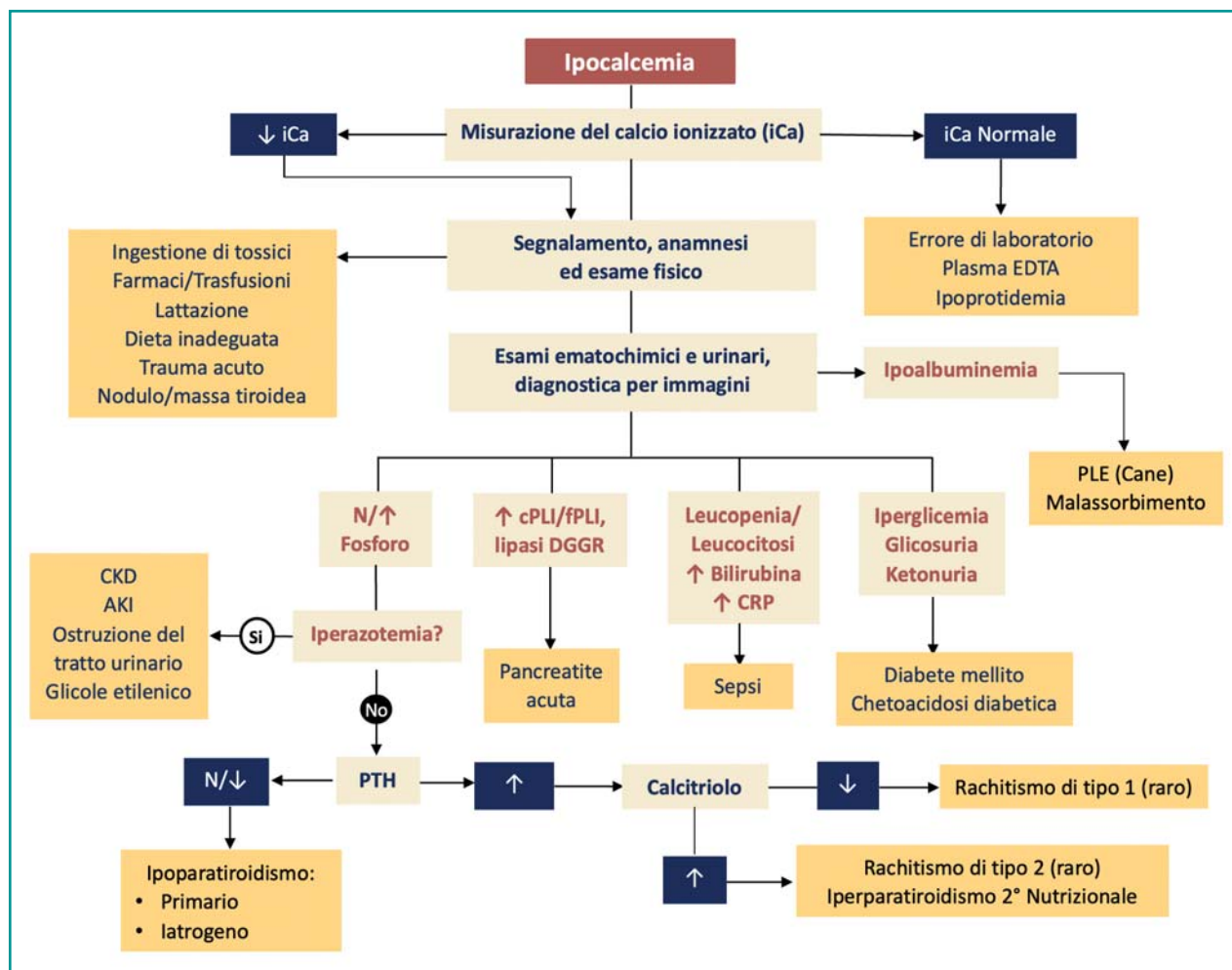


Figura 2 - Algoritmo per la valutazione diagnostica dell'ipocalcemia nel cane e nel gatto. Abbreviazioni: AKI, danno renale acuto; CKD, malattia renale cronica; cPLI, lipasi pancreatica specifica canina; CRP, proteina C-reattiva; fPLI, lipasi pancreatica specifica felina; PLE, enteropatia proteino-disperdente; PTH, paratormone.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

L'algoritmo illustrato in Figura 2 sintetizza l'approccio diagnostico nei cani e gatti con ipocalcemia.⁶ Un passaggio essenziale dell'approccio diagnostico è rappresentato da un'accurata raccolta anamnestica, che consente di orientare il sospetto verso specifiche condizioni patologiche, come l'eclampsia in un animale in lattazione, l'iperparatiroidismo secondario nutrizionale in soggetti giovani alimentati con diete inadeguate o l'ingestione di tossici (es. glicole etilenico). In presenza di un'ipocalcemia totale, considerando che può essere secondaria a ipo-proteinemia (in particolare ipoalbuminemia), la misurazione dell'iCa è fondamentale per una valutazione ade-

guata della calcemia.⁶ In seguito alla conferma di ipocalcemia ionizzata, l'iter diagnostico di base dovrebbe includere emocromo completo, profilo biochimico (comprensivo di proteine totali, albumine, fosforo e magnesio) ed esame delle urine. Nei cani e nei gatti sottoposti a indagini per ipocalcemia può essere indicato l'impiego della diagnostica per immagini.⁷ L'esame ecografico addominale può consentire l'identificazione di segni di pancreatite acuta, alterazioni della parete gastrointestinale, uroliti o alterazioni compatibili con AKI o CKD. Nei soggetti giovani in cui si sospetta un iperparatiroidismo secondario nutrizionale o rachitismo, le radiografie scheletriche possono essere utili per identificare osteopenia diffusa, malformazioni e fratture ossee.

La misurazione del PTH rappresenta un test endocrino indispensabile per la diagnosi di ipoparatiroidismo primario. Tutte le cause di ipocalcemia, eccetto l'ipoparatiroidismo, determinano un aumento della concentrazione sierica di PTH.⁶ L'ipoparatiroidismo rappresenta l'unica possibile diagnosi differenziale quando si riscontra una

L'approccio diagnostico ottimale richiede un'anamnesi dettagliata, la valutazione del calcio ionizzato, esami ematochimici comprendenti fosforo e magnesio, diagnostica per immagini e test ormonali se indicato.

combinazione di ipocalcemia ionizzata, concentrazione sierica di fosforo normale o aumentata, parametri di funzionalità renale nella norma e concentrazione sierica di PTH bassa/indossabile o all'interno dell'intervallo di riferimento.⁸ Infatti, una concentrazione sierica di PTH all'interno dell'intervallo di riferimento non rappresenta una risposta fisiologica appropriata in corso di ipocalcemia. La gestione del campione ematico rappresenta un aspetto cruciale per garantire una diagnosi accurata, poiché il PTH è suscettibile a degradazione se esposto a temperature elevate. È pertanto raccomandato mantenere la catena del freddo fino all'analisi, attenendosi ai protocolli del laboratorio di riferimento per la raccolta e la processazione dei campioni.⁶

Nei soggetti giovani con ipocalcemia associata a ridotto accrescimento e alterazioni scheletriche (es. malformazioni ossee, osteopenia diffusa, fratture patologiche) è indicata la misurazione dei metaboliti della vitamina D (25(OH)-vitamina D e calcitriolo) per indagare una forma di rachitismo.

TRATTAMENTO

Solo alcune tra le cause di ipocalcemia precedentemente descritte sono associate a segni clinici evidenti e richiedono un trattamento sintomatico. Questo si verifica soprattutto nei casi di ipoparatiroidismo spontaneo o iatrogeno, eclampsia, sindrome da malassorbimento e malattie renali in stadio avanzato. La gestione medica dell'ipocalcemia può richiedere un trattamento acuto e/o cronico. L'ipoparatiroidismo primario è una condizione permanente che richiede una gestione inizialmente in fase acuta e successivamente a lungo termine, al fine di alleviare e prevenire i segni clinici di ipocalcemia.⁸ Invece, l'ipoparatiroidismo iatrogeno conseguente alla rimozione chirurgica o ablazione di un adenoma paratiroideo responsabile di iperparatiroidismo può richiedere solo una terapia temporanea. Infatti, il recupero funzionale delle cellule paratiroidee residue, inizialmente atrofiche, consente una progressiva riduzione e sospensione del trattamento farmacologico. Analogamente, l'eclampsia rappresenta una condizione in cui è necessaria una correzione tempestiva dell'ipocalcemia, ma non è richiesto un trattamento cronico.⁷

Il trattamento dell'ipocalcemia deve sempre prevedere un protocollo personalizzato in base alle esigenze specifiche del cane o del gatto. La gestione dipende dall'entità dell'ipocalcemia e dalla velocità con cui si verifica la riduzione della concentrazione di calcio. Un approccio aggressivo è indicato nei soggetti che presentano segni clinici evidenti o riduzioni significative delle concentrazioni di tCa (<7 mg/dL) o di iCa (<0,8 mmol/L).⁷ Il trattamento dell'ipocalcemia non dovrebbe essere posticipato fino alla comparsa dei segni clinici: un simile approccio, nel migliore dei casi espone l'animale a una condizione

estremamente dolorosa e nel peggiore dei casi può risultare potenzialmente fatale.⁷

Il trattamento d'urgenza consiste nell'infusione endovenosa lenta e monitorata di calcio gluconato, indispensabile per la stabilizzazione dei pazienti con sintomatologia grave.

Trattamento acuto dell'ipocalcemia

La somministrazione endovenosa di sali di calcio rappresenta l'opzione terapeutica maggiormente efficace per il trattamento acuto dell'ipocalcemia negli animali che necessitano di una terapia d'urgenza. L'obiettivo della terapia, sebbene talvolta difficile da raggiungere, è quello di incrementare in modo graduale e controllato la calcemia oltre la soglia responsabile della comparsa dei segni clinici. Tale soglia corrisponde generalmente a una concentrazione di TCa >7,0 mg/dL o iCa >0,8 mmol/L. Tuttavia, possono esserci delle significative differenze individuali e alcuni soggetti possono manifestare segni clinici anche con concentrazioni maggiori di calcio. Pertanto, gli obiettivi terapeutici devono essere adattati al singolo paziente sulla base della risposta clinica.

La preparazione più frequentemente utilizzata è il calcio gluconato 10% alla dose di 0,5-1,5 mL/kg, da somministrare lentamente in 20-30 minuti o fino a quando non risulti efficace (Tabella 3).⁶ Nonostante il miglioramento clinico atteso a breve termine (nell'arco di minuti o ore), è spesso indicata un'infusione continua per garantire il mantenimento della calcemia e/o fino all'efficacia della terapia orale. Se necessario, può essere somministrata un'infusione continua alla dose di 2,5-3,75 mg/kg/h di calcio elementare (6,5-10 mL/kg/die di calcio gluconato al 10%).⁶ Può essere utile diluire la dose richiesta in un volume maggiore di soluzione fisiologica 0,9%.⁶ È importante sottolineare che le soluzioni contenenti bicarbonati non devono essere utilizzate contemporaneamente poiché possono provocare la precipitazione del calcio. Per lo stesso motivo, le soluzioni di Ringer (lattato e acetato) e contenenti fosfati dovrebbero essere evitate.⁷

Durante l'infusione di sali di calcio è raccomandabile un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) per valutare gli effetti avversi cardiaci. La somministrazione deve essere interrotta in presenza di accorciamento dell'intervallo QT, innalzamento del segmento ST o aritmie.⁷ In assenza di monitoraggio ECG, è importante monitorare regolarmente la frequenza cardiaca, interrompendo l'infusione in caso di bradicardia.⁷ È altresì importante ricordare che tutti i sali di calcio hanno un elevato effetto irritante quando stravasano o se somministrati per via endovenosa per un lungo periodo.⁶

Tabella 3 - Formulazioni di calcio comunemente utilizzate per il trattamento dell'ipocalcemia nel cane e nel gatto.

Formulazione	Via di somministrazione	Contenuto di calcio elementare*	Dose	Commento
Calcio Gluconato 10%	Endovenosa	9.3 mg Ca/mL	Iniziale: 0,5-1,5 mL/kg Mantenimento: 6,5-10 mL/kg/die	Somministrare lentamente. Interrompere in caso di alterazioni ECG o bradicardia
Calcio Carbonato	Orale	400 mg Ca/g	25-50 mg/kg/die di calcio elementare	Necessaria vitamina D per l'assorbimento intestinale di calcio.

*Si raccomanda di verificare sempre il contenuto di calcio elementare della formulazione utilizzata

L'utilizzo per via sottocutanea (SC) è controverso a causa del rischio di ascessi sterili e altre lesioni cutanee gravi.⁷ Anche se i sali di calcio in forma diluita (1:1 con NaCl 0,9%) possono essere somministrati per questa via, il rischio di effetti avversi cutanei permane; per questo motivo, gli autori sconsigliano l'utilizzo dei sali di calcio per via SC e raccomandano di prediligere la somministrazione endovenosa e/o orale.

L'obiettivo della terapia cronica è quello di ottenere concentrazioni di calcio ionizzato leggermente al di sotto o nel range basso dell'intervallo di riferimento.

Trattamento cronico dell'ipocalcemia

Per il mantenimento a lungo termine della calcemia nel range desiderato, l'approccio terapeutico si basa sulla supplementazione di vitamina D associata o meno alla somministrazione di calcio per via orale. L'obiettivo della terapia cronica è quello di ottenere concentrazioni di iCa (idealmente) o di tCa leggermente al di sotto o nel range basso dell'intervallo di riferimento (iCa 1,0-1,2 mmol/L; tCa 8,5-9,5 mg/dL).⁷ Questo approccio permette di evitare i segni clinici di ipocalcemia e, allo stesso tempo, scongiurare lo sviluppo di ipercalcemia, iperfosfatemia, mineralizzazioni tissutali e formazione di calcoli. Inoltre, nei casi di ipocalcemia post-chirurgica transitoria (ad esempio in animali sottoposti a trattamento per iperparatiroidismo primario), valori "subnormali" di calcio favoriscono il recupero funzionale delle paratiroidi atrofiche.⁷

Supplementazione di vitamina D

Sono disponibili diverse formulazioni, tra cui quelle maggiormente utilizzate sono:

- Calcitriolo: forma attiva della vitamina D (1,25(OH)₂-vitamina D) che non necessita di trasformazioni metaboliche per esplicare la sua funzione. È il trattamento d'elezione per la sua rapida insorgenza d'azione (1-4 giorni), breve emivita plasmatica e relativamente breve emivita biologica. Gli effetti collaterali, se presenti, si risolvono in un tempo variabile da 2 a 14 giorni.⁷ Il calcitriolo può essere somministrato al dosaggio iniziale di 20-30 ng/kg/die PO per 2-4 giorni, in seguito viene ridotto a un dosaggio di mantenimento di 5-15 ng/kg/die PO. Si raccomanda di dividere la dose giornaliera in due somministrazioni a intervalli di 12 ore. Il calcitriolo è disponibile in Italia soltanto come formulazione ad uso umano in capsule molli. Talvolta, soprattutto per i cani di piccola taglia e per i gatti, è necessaria la riformulazione in forma liquida che deve essere effettuata presso farmacie che si occupano di preparazioni galeniche.
- Calcidiolo/Alfacalcidolo: precursore della vitamina D (25(OH)-vitamina D) che necessita di idrossilazione epatica (25-idrossilazione) per essere attivato. L'effetto clinico e l'insorgenza d'azione (1-4 giorni) sono paragonabili al calcitriolo. La dose raccomandata è di 10-30 ng/kg ogni 24 ore. È disponibile in commercio sia in capsule che in formulazione liquida (concentrazione 2 µg/mL); quest'ultima può essere utile soprattutto nei pazienti di piccola taglia per ottenere dosaggi più precisi.

Le formulazioni sopramenzionate non sono registrate per uso veterinario, per cui vengono impiegate off-label. Poiché la vitamina D non esercita un effetto immediato sulla calcemia, nei casi in cui sia prevedibile l'insorgenza di ipocalcemia (ad esempio nei soggetti con iperparatiroidismo primario e ipercalcemia grave e prolungata sottoposti a trattamento chirurgico) è consigliabile avviare la terapia con vitamina D 1-2 giorni prima della procedura prevista. La vitamina D deve essere somministrata in concomitanza con i pasti principali. Inoltre, è importante standardizzare il tipo di dieta e la fre-

quenza dei pasti per limitare le fluttuazioni della calcemia. I cani sottoposti a terapia con vitamina D devono essere monitorati periodicamente e il trattamento deve essere rivalutato in presenza di effetti avversi, quali AKI, urolitiasi o calcificazioni tissutali. La supplementazione con vitamina D a lungo termine favorisce un maggiore assorbimento intestinale di fosforo e può causare iperfosfatemia. Nel caso in cui si verifichi questa evenienza, e non sia possibile ridurre la dose, è raccomandato l'uso di chelanti del fosforo che non contengono calcio (es. idrossido di alluminio).

Supplementazione orale di calcio

Sebbene una dieta completa costituisca una fonte adeguata di calcio, nei pazienti con segni clinici di ipocalcemia è raccomandata la supplementazione orale di calcio, al fine di assicurare concentrazioni sufficienti di calcio a livello luminale intestinale. Questo approccio favorisce un assorbimento efficace del minerale una volta che la vitamina D abbia iniziato a esplicare la propria azione e permette di ridurre/interrompere l'eventuale supplementazione endovenosa di calcio gluconato.

Il calcio carbonato è l'integratore di calcio più comunemente utilizzato alla dose di 25-50 mg/kg/die di calcio elementare PO, diviso in due o tre somministrazioni giornaliere (Tabella 3). La maggior parte delle formulazioni di calcio carbonato presenti in commercio contengono circa il 40% di calcio elementare (es. le compresse di calcio carbonato da 1 grammo contengono 400 mg di calcio elementare).

Considerazioni negli animali sottoposti a terapia cronica

Negli animali trattati per l'ipoparatiroidismo, una volta che viene raggiunta una dose stabile di calcitriolo/calcidiolo,

Il monitoraggio regolare del calcio ionizzato è essenziale per evitare l'ipercalcemia iatrogena, preservare la funzionalità renale e ottimizzare la gestione terapeutica nel lungo termine.

l'integrazione di calcio per via orale può generalmente essere ridotta o addirittura interrotta; ciò è possibile poiché il calcio assunto tramite la dieta dovrebbe essere sufficiente a soddisfare i fabbisogni dell'animale.

La prognosi dell'ipocalcemia varia in base alla causa sottostante, ma la risposta alla terapia è generalmente buona. Tuttavia, è fondamentale un monitoraggio regolare per prevenire lo sviluppo di ipercalcemia, condizione che potrebbe compromettere la funzionalità renale. Sebbene non vi siano evidenze consolidate in medicina veterinaria, in ambito umano è noto che i pazienti con ipoparatiroidismo sottoposti a supplementazione cronica con vitamina D presentano un rischio aumentato di sviluppare malattie renali, nefrocalcinosi e urolitiasi.^{7,22} Pertanto, anche negli animali con ipoparatiroidismo, è necessario adottare un approccio prudente per evitare una supplementazione eccessiva di vitamina D, non solo al fine di prevenire l'ipercalcemia, ma anche perché la ridotta concentrazione di PTH favorisce la calciuresi e, conseguentemente, la possibile insorgenza di urolitiasi.⁷ Come principio pratico generale, si raccomanda di mantenere la calcemia al limite inferiore o lievemente al di sotto dell'intervallo di riferimento. Negli animali che richiedono un aggiustamento della dose di vitamina D, è consigliabile modificarla del 10-25% e monitorare la concentrazione di iCa (idealmente) o TCa entro 7-10 giorni. Negli animali in cui è stata raggiunta una dose ottimale di vitamina D, i controlli della calcemia possono essere effettuati ogni 2-3 mesi.

PUNTI CHIAVE

- L'ipocalcemia può essere asintomatica o manifestarsi con tremori, tetania e convulsioni. La gravità clinica dipende dalla rapidità e dall'entità della riduzione del calcio ionizzato.
- Le diagnosi differenziali comprendono malattie renali, sepsi, ostruzione del tratto urinario, eclampsia, pancreatite acuta, sindrome da malassorbimento, ipoparatiroidismo, cause nutrizionali, e altre condizioni meno comuni.
- Per una diagnosi accurata è fondamentale misurare il calcio ionizzato, poiché la riduzione del calcio totale sierico può essere causata da ipoprotidemia e non indicare una reale ipocalcemia.
- Nei casi sintomatici, l'infusione lenta endovenosa di calcio gluconato 10% è la terapia d'elezione per stabilizzare rapidamente il paziente. La gestione cronica prevede la supplementazione con vitamina D (calcitriolo o alfacalcidiolo) e calcio per via orale.
- Il monitoraggio periodico della calcemia ionizzata è fondamentale per mantenere il calcio nel range desiderato, prevenire lo sviluppo di ipercalcemia e preservare la funzionalità renale a lungo termine.

Hypocalcemia in dogs and cats

Summary

Hypocalcemia is a common electrolyte disorder in veterinary medicine, frequently encountered in emergency settings. Clinical presentation ranges from nonspecific signs (anorexia, lethargy, tremors) to severe manifestations (tetany and seizures). The differential diagnoses of hypocalcemia are numerous and include renal diseases, sepsis, urinary tract obstruction, eclampsia, pancreatitis, malabsorption, hypoparathyroidism, nutritional causes, and other less common conditions. The diagnostic approach requires confirmation through ionized calcium measurement, assessment of phosphorus and magnesium, diagnostic imaging, and hormonal testing when indicated. Treatment, tailored to the underlying etiology and severity, involves acute correction with slow intravenous administration of calcium gluconate and, in chronic cases, supplementation with vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) and oral calcium. Monitoring ionized calcium is essential to prevent hypercalcemia, preserve renal function, and adjust therapy over time, with the goal of maintaining calcium concentrations at the lower end of the reference range.

BIBLIOGRAFIA

- Luschini MA, Fletcher DJ, Schoeffler GL. Incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20:406-412, 2010.
- Holowaychuk MK, Monteith G. Ionized hypocalcemia as a prognostic indicator in dogs following trauma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 21:521-530, 2011.
- Dias C, Carreira LM. Serum ionised calcium as a prognostic risk factor in the clinical course of pancreatitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17:984-990, 2015.
- Schenck PA, Chew DJ. Calcium: total or ionized? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38:497-502, 2008.
- Lebastard M, Cuq B, Sharman MJ, *et al.* Diagnostic performance of predicted ionized calcium in dogs with total hypercalcemia and total hypocalcemia. *Veterinary Clinical Pathology* 50:515-524, 2021.
- Tardo AM. Hypocalcemia. In: Fracassi F. *Diagnostic and Therapeutic Algorithms in Internal Medicine for Dogs and Cats*. Milan: Edra, 2021, pp. 169-172.
- Skelly BJ. Control of calcium metabolism and investigation of hypocalcaemia. In: Mooney CT, Peterson ME, Shiel RE. (eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 5th ed. Gloucester: BSAVA, 2023, pp. 114-121.
- Feldman EC. Hypocalcemia and Primary Hypoparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. (eds). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2015, pp. 625-648.
- Skelly BJ. Hypoparathyroidism. In: Mooney CT, Peterson ME, Shiel RE. (eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 5th ed. Gloucester: BSAVA, 2023, pp. 114-121.
- Rosol TJ, Chew DJ, Capen CC, *et al.* Acute hypocalcemia associated with infarction of parathyroid gland adenomas in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192:212-214, 1988.
- Schenck PA, Chew DJ. Investigation of hypercalcaemia and hypocalcaemia. In: Mooney CT, Peterson ME. (eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester: BSAVA, 2012, pp. 221-229.
- Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39:108-116, 1998.
- Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Canadian Journal of Veterinary Research* 74:209-213, 2010.
- Coady M, Fletcher DJ, Goggs R. Severity of ionized hypercalcemia and hypocalcemia is associated with etiology in dogs and cats. *Frontiers in Veterinary Science* 6:276, 2019.
- Feldman EC. Hypercalcemia and Primary Hyperparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. (eds). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2015, pp. 580-624.
- De Brito Galvao JF, Chew D, Green TA. Calcium disorders. In: Silverstein DC, Hopper K. (eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. 3rd ed. St Louis: Elsevier, 2023, pp. 333-342.
- Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *Journal of Intensive Care Medicine* 28:166-177, 2013.
- Holowaychuk MK, Hansen BD, DeFrancesco TC, Marks SL. Ionized hypocalcemia in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:509-513, 2009.
- Kimmel SE, *et al.* Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219:1105-1109, 2001.
- Aroch I, Srebro H, Shpigel NY. Serum electrolyte concentrations in bitches with eclampsia. *Veterinary Record* 145:318-320, 1999.
- Allenspach K, Rizzo J, Jergens AE, Chang YM. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Veterinary Research* 13:96, 2017.
- Ketteler M, Chen K, Gosmanova EO, *et al.* Risk of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. *Advances in Therapy* 38:1946-1957, 2021.