

Ipercalcemia nel cane e nel gatto



L'ipercalcemia è un'alterazione elettrolitica relativamente comune in medicina veterinaria e può comportare conseguenze cliniche rilevanti se non riconosciuta e trattata tempestivamente. Il calcio totale sierico è presente in tre forme, in particolare, quella ionizzata è la forma biologicamente attiva che deve essere misurata per una corretta valutazione della calcemia. L'omeostasi del calcio è complessa e regolata da diversi ormoni quali paratormone, vitamina D e calcitonina. I segni clinici dell'ipercalcemia sono spesso aspecifici e possono variare in funzione dell'entità dell'ipercalcemia, della sua durata e della rapidità d'insorgenza. Le diagnosi differenziali di ipercalcemia comprendono neoplasie, iperparatiroidismo primario, malattie renali, ipoadrenocorticismo, ipervitaminosi D, ipercalcemia idiopatica e altre cause meno comuni. Il protocollo diagnostico deve includere esami ematochimici e urinari, elettroforesi sierica, diagnostica per immagini e valutazioni ormonali. Il trattamento si basa sulla rimozione della causa sottostante, sull'impiego di terapie di supporto e interventi specifici per l'ipercalcemia, e deve essere individualizzato sul singolo paziente.



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



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

INTRODUZIONE

L'ipercalcemia rappresenta una delle alterazioni elettrolitiche più frequentemente riscontrate in medicina veterinaria e, se non diagnosticata e trattata tempestivamente, può causare alterazioni significative con elevata morbilità e mortalità. Il calcio è un elemento essenziale per numerosi processi fisiologici, tra cui la contrazione muscolare, la neurotrasmissione, la secrezione ormonale, la coagulazione ematica, le reazioni enzimatiche e il metabolismo osseo.^{1,2} Circa il 99% del calcio corporeo totale è immagazzinato nello scheletro e nei denti sotto forma di idrossiapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Solo circa l'1% del pool osseo di calcio, presente come cristalli amorfi o in soluzione, è disponibile per una rapida diffusione

a livello ematico. La restante quota di calcio è distribuita tra i compartimenti intracellulare ed extracellulare.¹ Il calcio totale sierico (tCa) è presente in tre forme distinte: legato alle proteine (~35%), prevalentemente all'albumina; complessato con ioni negativi (~10%) come fosfato, bicarbonato, solfato, citrato e lattato; e infine come calcio ionizzato (iCa). Il iCa rappresenta la frazione biologicamente attiva, pari a circa il 55% della concentrazione totale di calcio sierico.³ Le frazioni legate alle proteine e complessate agiscono da tampone, contribuendo alla regolazione del iCa. In considerazione del suo ruolo critico nei processi biologici, la concentrazione di iCa

Il calcio totale sierico è presente in tre forme: legato alle proteine (35%), complessato con ioni negativi (10%) e ionizzato (55%).

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

*Corresponding author: antoniomaria.tardo2@unibo.it

Ricevuto: 25/07/2025 - Accettato: 10/09/2025

nel liquido extracellulare è mantenuta all'interno di un intervallo molto ristretto (circa 1,2-1,4 mmol/L).¹

FISIOPATOLOGIA DELL'OMEOSTASI CALCIO-FOSFORO

L'omeostasi del calcio è un processo complesso e strettamente regolato attraverso l'azione di diversi organi e ormoni. La concentrazione di fosforo è controllata dagli stessi sistemi che regolano la concentrazione di calcio. I principali organi che svolgono un ruolo nel metabolismo calcio-fosforo sono le paratiroidi, i reni, le ossa e l'intestino (Figura 1). Gli ormoni/fattori coinvolti includono il paratormone (PTH), la vitamina D e, in condizioni patologiche, il peptide correlato al PTH (*Parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP).² La calcitonina, un ormone ipocalcemizzante prodotto dalla ghiandola tiroidea, partecipa in misura minore all'omeostasi calcio-fosforo.¹

Il PTH è sintetizzato nelle ghiandole paratiroidi e la sua secrezione è modulata dalla concentrazione extracellulare di iCa . Esiste una relazione sigmoidale inversa tra iCa e PTH che garantisce un rilascio rapido del PTH in seguito a minime riduzioni delle concentrazioni circolanti di iCa .¹ Il PTH aumenta la calcemia attraverso tre principali meccanismi: incrementa il riassorbimento tu-

bulare renale di calcio, stimola il rilascio di calcio dalle ossa mediante attivazione degli osteoclasti e promuove la formazione di 1,25(OH)₂-Vitamina D (calcitriolo) a livello renale. Inoltre, il PTH aumenta l'escrezione urinaria di fosforo (fosfaturia), determinando una riduzione della fosfemia.

A differenza dell'uomo, cani e gatti non sono in grado di sintetizzare la vitamina D a livello cutaneo. Di conseguenza, la vitamina D, principalmente sotto forma di colecalciferolo (vitamina D₃), deve essere assunta con la dieta. Una volta in circolo, il colecalciferolo è metabolizzato nel fegato a 25(OH)-Vitamina D (calcidiolo), la forma circolante predominante, per poi subire una successiva idrossilazione renale per formare l'1,25(OH)₂-Vitamina D (calcitriolo). Quest'ultima è la forma attiva della vitamina D e agisce potenziando l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e stimolando il riassorbimento osseo, contribuendo ad un ulteriore aumento della calcemia.²

Il PTHrP è sintetizzato in diversi tipi di cellule, secreto localmente e agisce in maniera paracrina o autocrina attivando i recettori del PTH. Il PTHrP condivide la medesima attività biologica del PTH ed è frequentemente aumentato nei processi neoplastici, nei quali i meccanismi di feedback negativo risultano alterati, determinando ipercalcemia. In medicina veterinaria, il PTHrP è ben noto

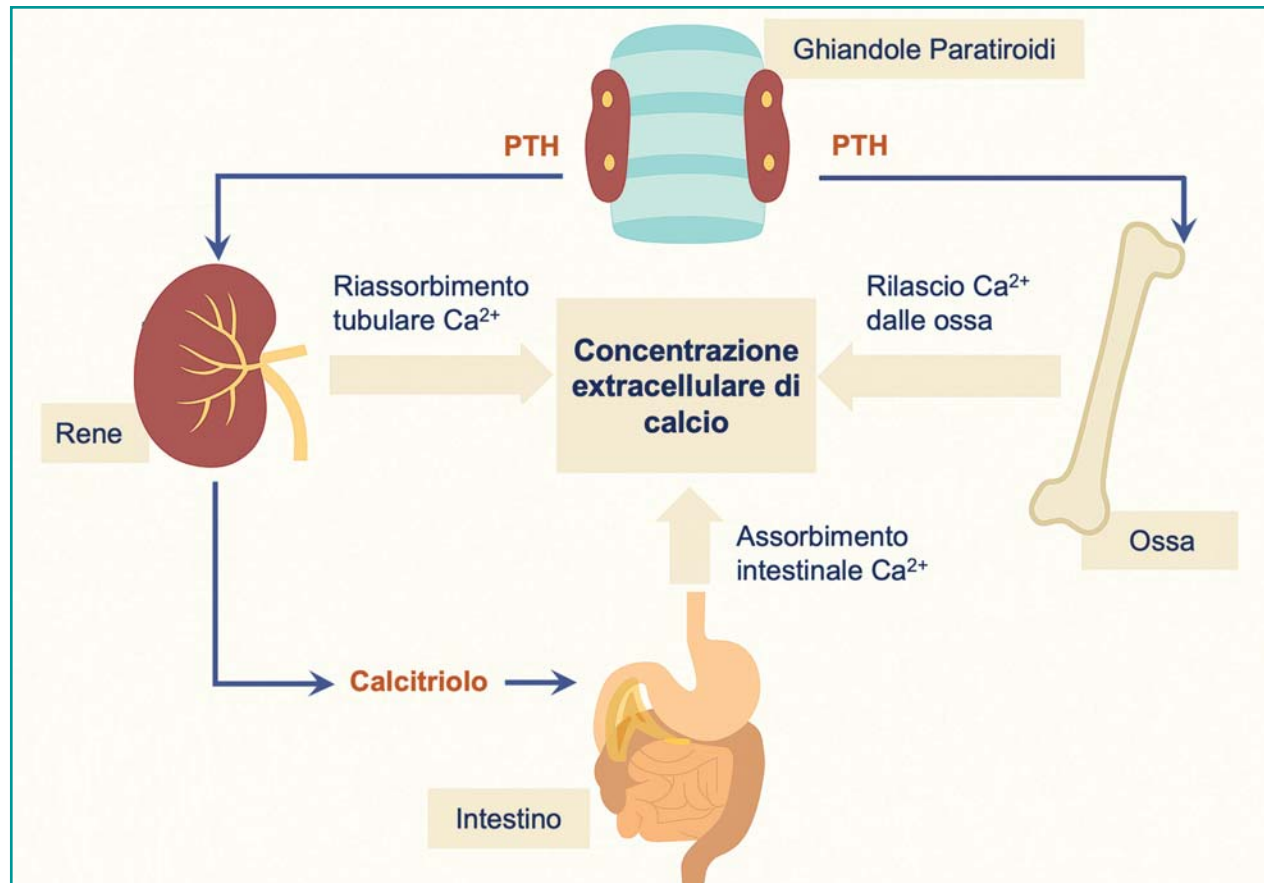


Figura 1 - Rappresentazione schematica dei meccanismi che regolano la concentrazione extracellulare di calcio.

per il suo ruolo nello sviluppo dell'ipercalcemia paraneoplastica ed è impiegato come «marker tumorale».² L'ipercalcemia si verifica quando vi è un'alterazione dei meccanismi ormonali deputati alla regolazione dell'omeostasi calcio-fosforo.

Il calcio ionizzato rappresenta la forma attiva del calcio e dovrebbe sempre essere misurato per una valutazione accurata della calcemia.

MISURAZIONE DEL CALCIO TOTALE E IONIZZATO

Il tCa rappresenta il parametro più comunemente utilizzato per valutare la calcemia nei pazienti veterinari, nonostante non sia sempre correlato in modo accurato con l'iCa e le alterazioni delle proteine sieriche possano modificare la concentrazione. Sono state sviluppate formule correttive per adeguare il valore di tCa in funzione delle concentrazioni di proteine totali o albumina sierica. Tuttavia, l'utilizzo di tali formule è sconsigliato a causa delle loro scarse prestazioni diagnostiche e della crescente disponibilità di analizzatori automatici in grado di misurare direttamente l'iCa.³ Quando possibile, l'iCa dovrebbe sempre essere misurato per valutare con precisione la calcemia. Se questo non fosse possibile, il tCa deve essere interpretato con cautela e sempre nel contesto della concentrazione sierica di albumine.² Nel caso in cui venga rilevato un aumento del tCa, è indicato determinare l'iCa per stabilire se l'animale presenti effettivamente ipercalcemia ionizzata. L'iCa può essere misurato sul siero, ma idealmente il campione dovrebbe essere raccolto in condizioni di anaerobiosi. Infatti, l'esposizione all'aria atmosferica determina un aumento del pH e una conseguente riduzione artefattuale della concentrazione di iCa. La maggior parte degli analizzatori sono progettati per effettuare la misurazione del l'iCa su plasma eparinizzato o sangue intero. Tuttavia, l'iCa risulta meno stabile in sangue intero o eparinizzato rispetto al siero e deve pertanto essere analizzato immediatamente dopo il prelievo. Inoltre, l'utilizzo di eparina liquida può diluire il campione, specialmente se non vengono rispettati i corretti rapporti tra volume di sangue e anticoagulante, determinando una sottostima della concentrazione di iCa. Per questo motivo, è raccomandato l'uso di siringhe commerciali contenenti una quantità predefinita di eparina secca. Durante la raccolta del campione, è fondamentale evitare la contaminazione con EDTA, in quanto chelando il calcio può causare una riduzione artefattuale della concentrazione di iCa.

SEGNI CLINICI

Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia non sono

sempre facilmente interpretabili, in quanto concentrazioni elevate di calcio possono essere sia la causa che la conseguenza di una patologia sottostante. I segni clinici possono variare in funzione dell'entità dell'ipercalcemia, della sua durata e della rapidità d'insorgenza (Tabella 1).⁴ Poiché il calcio influisce su tutti i sistemi dell'organismo, i segni clinici associati ad ipercalcemia sono spesso vaghi e aspecifici. Tra i più comuni si annoverano poliuria/polidipsia (frequente nel cane, presente solo in circa il 20% dei gatti), inappetenza, debolezza, letargia, ridotta attività, tremori, vomito, stipsi, diarrea, perdita di peso e andatura rigida.² Alterazioni elettrolitiche, dell'equilibrio acido-base o dei parametri di funzionalità renale sono una possibile conseguenza dell'ipercalcemia e possono contribuire alla presentazione clinica. Segni clinici riferibili ad un coinvolgimento delle basse vie urinarie come pollachiuria, stranguria e/o ematuria possono anch'essi essere presenti, suggerendo la possibile presenza di urolitiasi o cistite batterica.⁵ I proprietari di animali affetti da patologie neoplastiche (come neoplasie dei sacchi anali o linfoma) possono riferire segni clinici correlati, come tenesmo o feci "nastriiformi".⁴ Gli animali, soprattutto i cani, con tossicosi da vitamina D possono presentarsi in condizioni cliniche gravi a causa del concomitante danno renale acuto (AKI).⁴ Sebbene rare, le complicanze potenzialmente fatali dell'ipercalcemia includono stato stuporoso, crisi convulsive, coma e aritmie.² L'esame fisico nei cani e gatti ipercalcemici può non mostrare alterazioni significative, ma i reperti clinici sono sempre di estrema importanza. I rilievi aspecifici più comuni comprendono una riduzione del *Body Condition Score* (BCS), atrofia muscolare generalizzata e debolezza.²

Tabella 1 - Segni clinici di ipercalcemia lieve, moderata o grave nel cane e nel gatto.

Ipercalcemia lieve (iCa 1.4-1.6 mmol/L)

- Nessun segno clinico
- Lieve poliuria e polidipsia
- Lieve riduzione dell'appetito

Ipercalcemia moderata (iCa 1.6-1.8 mmol/L)

- Poliuria e polidipsia
- Letargia/Astenia
- Riduzione dell'appetito
- Segni gastroenterici (vomito, diarrea e costipazione)

Ipercalcemia grave (iCa >1.8 mmol/L)

- Poliuria e polidipsia
- Aggravamento di letargia e astenia
- Anoressia
- Riluttanza al movimento
- Sintomi gastroenterici (vomito, diarrea e costipazione)
- Tremori o crisi convulsive
- Ottundimento del sensorio/stato comatoso

L'ipercalcemia determina segni clinici vaghi e aspecifici, talvolta gravi; è essenziale un esame fisico completo per identificare alterazioni compatibili con malattie sottostanti.

Poiché il linfoma rappresenta una causa frequente di ipercalcemia paraneoplastica, è fondamentale eseguire una palpazione sistematica dei linfonodi esplorabili.^{2,4} La palpazione addominale può evidenziare epatosplenomegalia o linfonodi addominali aumentati di volume. Lesioni ossee di origine maligna (es. mieloma multiplo) o non maligna (es. osteomielite, osteodistrofia ipertrofica, osteoporosi da disuso) possono determinare zoppia, riluttanza al movimento e dolore osseo generalizzato. La palpazione rettale può contribuire all'identificazione di neoplasie dei sacchi anali o aumento di volume dei linfonodi retroperitoneali.⁴ Nei cani con iperparatiroidismo primario è raro palpare dei noduli nella regione ventrale del collo; mentre, sebbene l'iperparatiroidismo primario sia raro nel gatto, in questa specie è più comune il riscontro di noduli tiroidei/paratiroidi palpabili.² I cani, e più raramente i gatti, con ipoadrenocorticismo primario possono manifestare bradicardia e segni compatibili con shock ipovolemico, quali polso debole, ipotermia e prolungamento del tempo di riempimento capillare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

L'acronimo inglese "HARD IONS" rappresenta uno strumento mnemonico utile per riassumere le principali diagnosi differenziali di ipercalcemia nel cane e nel gatto.

H - Iperparatiroidismo primario (*Primary Hyperparathyroidism*)

L'iperparatiroidismo primario è causato da una produzione inappropriata di PTH da parte di una o più ghiandole paratiroidi. Questa condizione è rara nel gatto, mentre è riscontrata più frequentemente in cani adulti o in età geriatrica. La diagnosi si basa sull'identificazione di ipercalcemia persistente, concentrazione di fosforo normale/bassa e concentrazioni inappropriate di PTH (solitamente nella metà superiore o al di sopra dell'intervallo di riferimento).² Nella maggior parte dei casi si osserva un nodulo solitario in una delle ghiandole paratiroidi.²

A - Morbo di Addison (Ipoadrenocorticismo)

L'ipoadrenocorticismo primario, o morbo di Addison, rappresenta una delle cause più comuni di ipercalcemia nel cane. Un aumento della calcemia è stato riscontrato in circa il 30% dei cani e gatti affetti da ipoadrenocorticismo.^{6,7} La patogenesi non è completamente nota,

ma si ritiene che l'ipercalcemia sia una conseguenza di meccanismi quali contrazione del volume extracellulare, riduzione del filtrato glomerulare, aumento del riassorbimento tubulare renale di calcio, iperproteinemia, acidosi metabolica e incremento dell'assorbimento intestinale di calcio. Nei soggetti con ipoadrenocorticismo, l'ipercalcemia è generalmente lieve.

R - Malattia renale cronica o danno renale acuto

La concomitante presenza di iperazotemia, iperfosfatemia e ipercalcemia può rappresentare un dilemma diagnostico, poiché l'ipercalcemia può essere sia causa che conseguenza della malattia renale. I pazienti con malattia renale possono presentare livelli di calcio totale aumentati, diminuiti o nella norma. Le concentrazioni di calcio ionizzato possono essere aumentate sia in corso di AKI sia, più frequentemente, nella malattia renale cronica (CKD).^{2,4} L'ipercalcemia ionizzata si osserva in circa il 10% dei cani e il 30% dei gatti con CKD, sebbene la maggior parte dei cani presenti concentrazioni normali o basse di iCa.^{2,4} Talvolta l'ingestione di uva o uvetta nel cane può causare AKI ed ipercalcemia, sebbene il meccanismo patogenetico non sia completamente noto.² In presenza di iperfosfatemia e iperazotemia, è necessario integrare i reperti anamnestici e dell'esame fisico con gli esiti delle indagini diagnostiche (esami ematochimici, esame delle urine con rapporto proteine/creatinina urinario, ecografia addominale e della regione cervicale, dosaggio di PTH e/o vitamina D) per identificare la malattia primaria responsabile dell'ipercalcemia.

Il riscontro concomitante di iperazotemia, iperfosfatemia e ipercalcemia costituisce una sfida diagnostica, in quanto l'ipercalcemia può essere sia una causa che una manifestazione secondaria della malattia renale.

D - Ipervitaminosi D

L'ingestione di rodenticidi contenenti vitamina D è considerata la causa tossica più comune di ipercalcemia nel cane.² Alcune piante ornamentali, come il giglio e il *Cestrum diurnum* (gelsomino a fioritura diurna), contengono metaboliti attivi della vitamina D e devono essere considerate potenziali fonti di tossicosi.² In questi casi, lo sviluppo di danno renale può mascherare la causa primaria dell'ipercalcemia.

La tossicosi da vitamina D può anche manifestarsi in forma cronica, in seguito all'assunzione di integratori (es. olio di pesce) o all'ingestione di preparazioni topiche umane utilizzate per il trattamento della psoriasi. È importante segnalare che i segni clinici e gli effetti sul meta-

bolismo del calcio possono rendersi evidenti dopo settimane.² Le preparazioni topiche contenenti analoghi della vitamina D (calcipotriene, calcipotriolo e maxacalcitolo) possono essere ingerite dagli animali, soprattutto cani, data la loro palatabilità.⁴ La diagnosi si basa sull'anamnesi di esposizione al tossico. Un elemento indicativo può essere l'associazione tra ipercalcemia e iperfosfatemia in assenza di malattia renale.²

Infine, negli animali con lesioni granulomatose, i macrofagi attivati possono produrre calcitriolo ed indurre ipercalcemia. Le malattie granulomatose descritte come possibili cause di ipercalcemia includono blastomicosi, aspergillosi, coccidioidomicosi, epatozoonosi, istoplasmosi, angiostrongilosi, nocardiosi, panniculite e linfadenite.^{2,4,8}

Le neoplasie sono tra le cause principali di ipercalcemia; i linfomi e i carcinomi sono tra le neoplasie più frequentemente associate a ipercalcemia paraneoplastica.

I - Idiopatica

L'ipercalcemia idiopatica rappresenta una diagnosi differenziale rilevante nel gatto, in cui non viene identificata alcuna causa sottostante nonostante un'ipercalcemia ionica persistente. Sebbene siano state ipotizzate influenze genetiche, dietetiche o enzimopatie della vitamina D, l'eziologia rimane sconosciuta.⁹ Inoltre, è stato osservato lo sviluppo di ipercalcemia in alcuni gatti dopo l'introduzione di diete renali a basso contenuto di fosforo o diete acidificanti.^{1,9} Nei gatti con ipercalcemia idiopatica, il PTH risulta al di sotto dell'intervallo di riferimento, il PTHrp indosabile, mentre fosforo e vitamina D sono nei limiti della norma.⁴ L'ipercalcemia idiopatica è una diagnosi ad esclusione: prima di confermarla, è necessario escludere tutte le altre possibili cause di ipercalcemia.

O - Lesioni osteolitiche

L'osteoporosi da disuso rappresenta una rara causa di ipercalcemia, descritta in animali immobilizzati a causa di patologie muscoloscheletriche o neurologiche. L'ipercalcemia è generalmente lieve e associata a riassorbimento osseo, aumento dell'escrezione urinaria di idrossiprolina, iperossaluria, osteopenia e ridotta neoformazione ossea.² Osteomieliti batteriche o micotiche, osteodistrofia ipertrofica e tumori ossei primari o secondari sono cause poco frequenti di ipercalcemia.²

N - Neoplasie

Le neoplasie rappresentano la principale causa di ipercalcemia nel cane e nel gatto.^{2,4,10} In uno studio condotto su 1.641 cani con ipercalcemia ionica, il linfoma era la

neoplasia più frequente (38%), seguito da neoplasie di origine sconosciuta (22%) e carcinoma dei sacchi anali (12%).¹⁰ Nello stesso studio, il linfoma era anche la causa più comune di ipercalcemia paraneoplastica nel gatto (41%).¹⁰ Tuttavia, in un altro studio, i carcinomi polmonari sono risultati essere la causa più frequente di ipercalcemia paraneoplastica nel gatto.¹¹ Cani e gatti affetti da neoplasie tendono a presentare ipercalcemia di grado moderato-grave.¹⁰ Tra i linfomi, quelli a fenotipo T hanno maggiore probabilità di indurre ipercalcemia.² Altre neoplasie che possono determinare lo sviluppo di ipercalcemia paraneoplastica includono mieloma multiplo, carcinomi, timoma, melanoma, tumori ossei e leucemie.² Le neoplasie possono indurre ipercalcemia mediante secrezione di PTHrp e/o vitamina D, produzione di citochine, riassorbimento osseo e metastasi ossee.²

A tal riguardo, è opportuno ricordare che una concentrazione normale di PTHrp non esclude una possibile ipercalcemia paraneoplastica.⁴

S - Cause spurie

Questa categoria include le principali alterazioni fisiologiche o errori di laboratorio che possono influenzare le concentrazioni sieriche di calcio e simulare un'ipercalcemia. Tra queste si annoverano: iperlipidemia, iperproteinemia, grave disidratazione, giovane età, acidosi ed errori analitici. In questi casi, l'ipercalcemia è generalmente lieve.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Una volta rilevata e confermata l'ipercalcemia, è fondamentale che il medico veterinario identifichi la causa sottostante al fine di impostare un protocollo terapeutico adeguato e formulare un corretto inquadramento prognostico. L'algoritmo illustrato in Figura 2 sintetizza l'approccio al paziente ipercalcemico.^{12,13}

L'iter diagnostico iniziale dovrebbe comprendere: misurazione dell'iCa, emocromo completo, profilo biochimico, elettroforesi sierica, esame delle urine e diagnostica per immagini. La concentrazione sierica di fosforo deve essere sempre interpretata contestualmente a quella del calcio (Figura 3). Il rilievo di iposfosfatemia, in un animale con un apporto nutrizionale adeguato che non riceve chelanti del fosforo, suggerisce un iperparatiroidismo primario o ipercalcemia paraneoplastica. Invece, l'iperfosfatemia in assenza di iperazotemia suggerisce un'ipercalcemia non-PTH dipendente (es. tossicosi da vitamina D).

La diagnostica per immagini riveste un ruolo cruciale nelle indagini per l'ipercalcemia. L'ecografia addominale, le radiografie toraciche e scheletriche e/o le tecniche di imaging avanzato (es. tomografia computerizzata, TC) devono essere considerate per valutare la presenza di reperi che possono indicare ipercalcemia paraneoplastica.

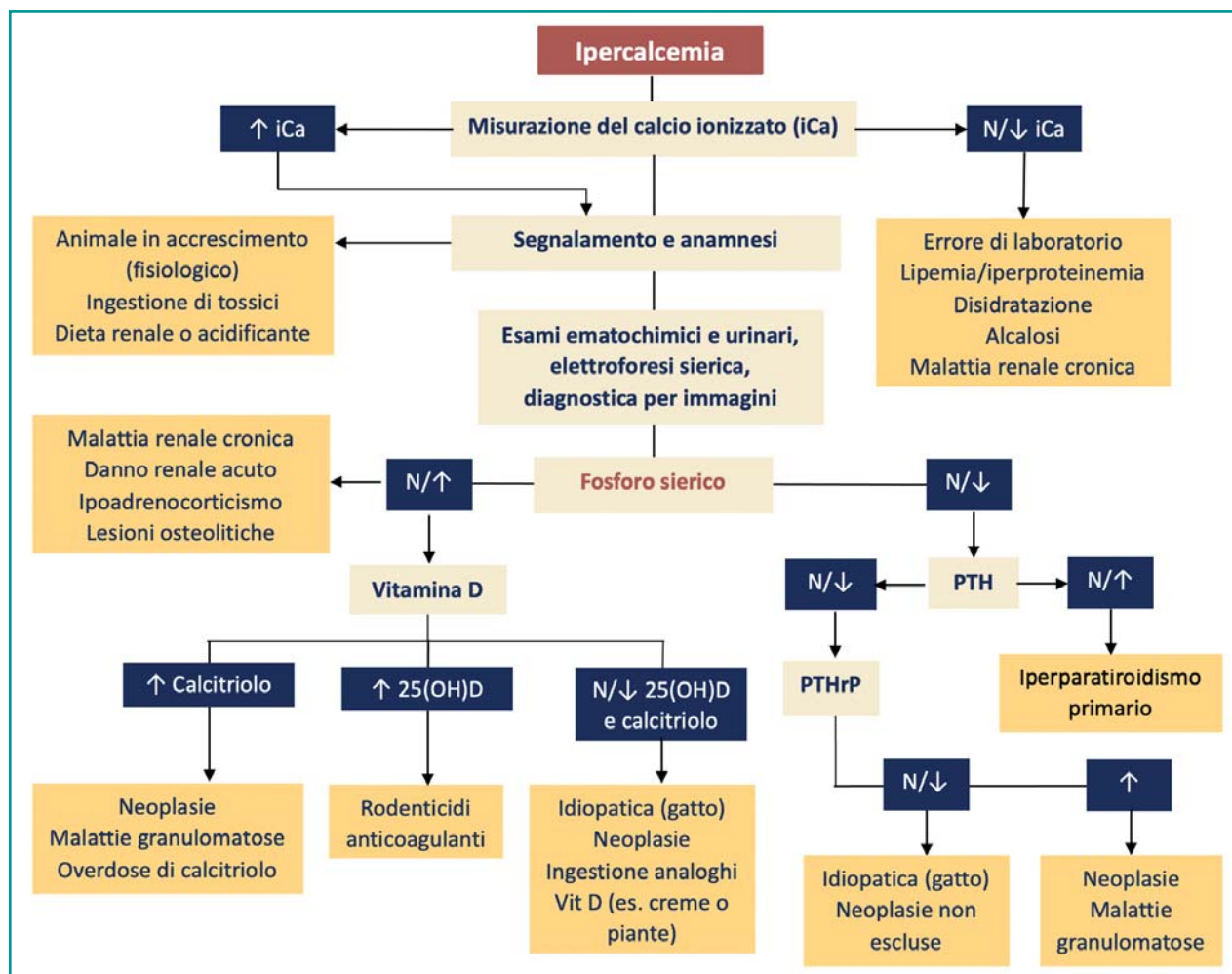


Figura 2 - Algoritmo per la valutazione diagnostica dell'ipercalcemia nel cane e nel gatto

ca e/o patologie granulomatose come, ad esempio, neoplasie dei tessuti molli, metastasi toraciche, lesioni litiche a livello vertebrale o delle ossa lunghe ed organomegalie. L'ecografia della regione ventrale del collo rappresenta la tecnica di diagnostica per immagini più sensibile per l'identificazione di noduli paratiroidi che supportano la diagnosi di iperparatiroidismo primario. In corso di qualsiasi malattia associata a ipercalcemia, possono evidenziarsi mineralizzazioni dei tessuti molli, osteopenia generalizzata e urolitiasi (Figura 4).²

Per quanto riguarda le valutazioni ormonali, la misurazione del PTH è un passaggio fondamentale nell'iter diagnostico. La concentrazione sierica di PTH deve sempre essere interpretata in relazione a quella del calcio: in

condizioni fisiologiche, un aumento della calcemia determina una riduzione del PTH. Pertanto, un valore di PTH nei limiti di riferimento in un soggetto ipercalcemico non può essere considerato normale. Nei cani con iperparatiroidismo primario, la concentrazione di PTH risulta tipicamente alta o nella metà superiore dell'intervallo di riferimento.²

Qualora la misurazione del PTH escluda un'ipercalcemia di origine paratiroidea, è indicato misurare il PTHrP per indagare un'eventuale ipercalcemia paraneoplastica. Poiché PTH e PTHrP sono ormoni labili, è consigliabile mantenere la catena del freddo fino all'analisi, seguendo scrupolosamente i protocolli del laboratorio di riferimento riguardo alla raccolta e alla processazione dei campioni. Un valore normale di PTHrP non esclude la presenza di una neoplasia. In alcuni casi può essere necessario procedere con agoaspirazione ed esame citologico dei linfonodi e di altri organi linfoidi (quali fegato, milza e midollo osseo), anche in assenza di alterazioni evidenti alla diagnostica per immagini. Pur non essendo un esame di routine, è possibile misurare anche i metaboliti della vitamina D: valori elevati di

È essenziale confermare l'ipercalcemia e identificare la causa tramite un approccio sistematico che comprende esami del sangue e delle urine, elettroforesi sierica, diagnostica per immagini e valutazioni ormonali.

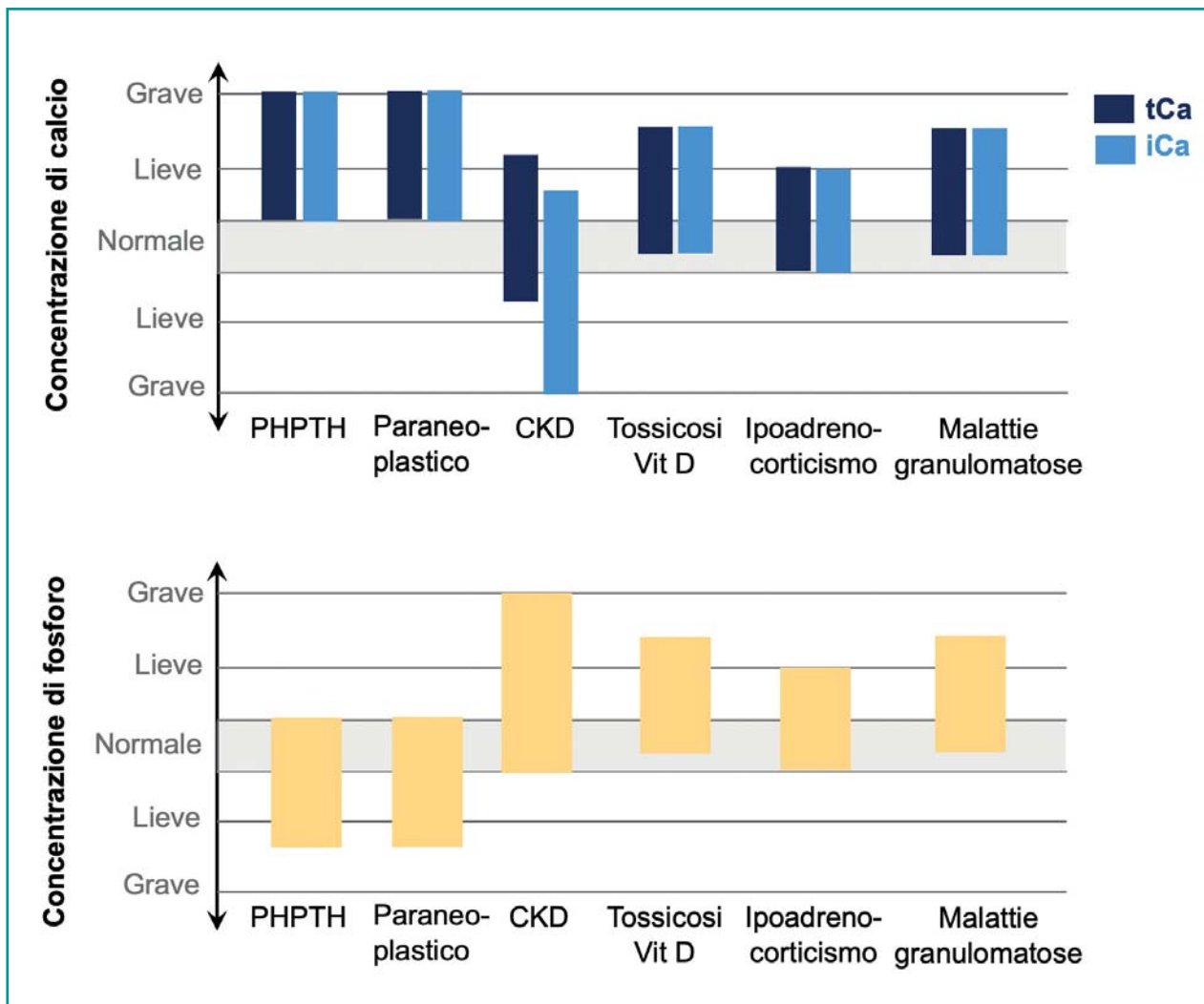


Figura 3 - Intervallo atteso delle concentrazioni di calcio totale (tCa), calcio ionizzato (iCa) e fosforo nei cani con malattie associate a ipercalcemia. Abbreviazioni: PHPTH, iperparatiroidismo primario; CKD, malattia renale cronica.

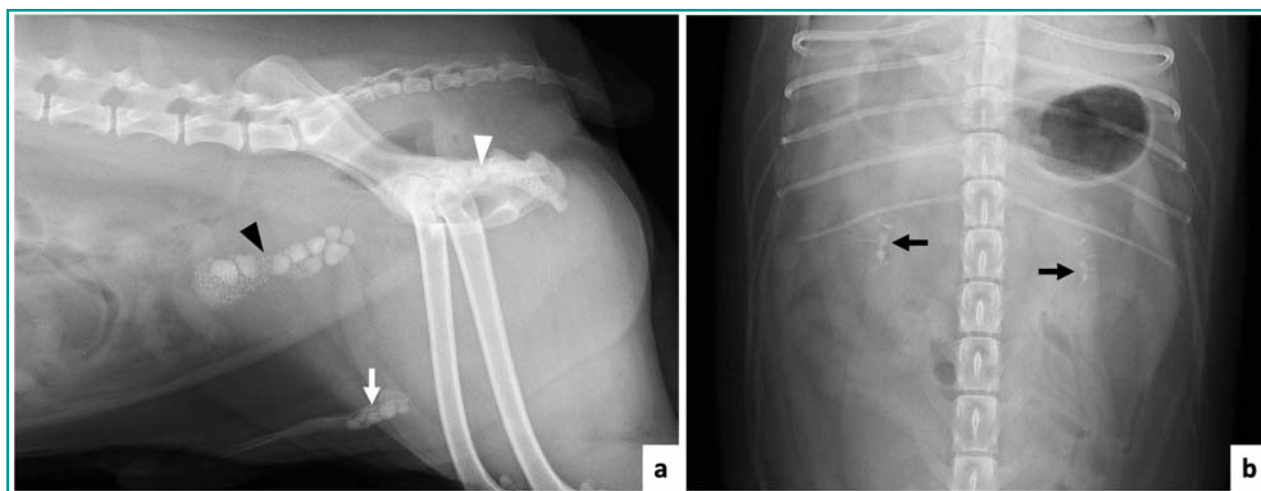


Figura 4 - Immagini radiografiche in proiezione latero-laterale (a) e ventrodorsale (b) dell'addome di un cane maschio con ipercalcemia secondaria a iperparatiroidismo primario. Sono evidenti numerosi strutture rotondeggianti/ovalari a radiopacità minerale compatibili con calcoli di varie dimensioni nella vescica urinaria (punta di freccia nera), nell'uretra pelvica (punta di freccia bianca) e in quella peniena (freccia bianca). Entrambi i reni appaiono di dimensioni e morfologia regolari, ma presentano numerosi nefroliti a livello delle pelvi renali (freccie nere). Gentile concessione Prof. Alessia Diana, Università di Bologna.

25(OH)-Vitamina D supportano la diagnosi di tossicosi da vitamina D; mentre un aumento del calcitriolo può suggerire la presenza di una malattia granulomatosa o neoplastica sottostante.

TRATTAMENTO

Il trattamento dell'ipercalcemia deve concentrarsi principalmente sulla rimozione della causa sottostante. Sebbene gli animali affetti da iperparatiroidismo primario non necessitino tipicamente di una stabilizzazione urgente, i pazienti con ipercalcemia paraneoplastica, tossicosi da vitamina D o altre cause non-PTH dipendenti possono presentare segni clinici preoccupanti. Quando non è possibile eliminare la causa sottostante, è necessario intraprendere un trattamento mirato all'ipercalcemia. La seguente trattazione della terapia medica è riferita a cani e gatti in cui l'ipercalcemia non è causata da un iperparatiroidismo primario. In questi ultimi, la terapia d'elezione consiste nell'asportazione chirurgica del nodulo a carico delle paratiroidi.² Nei cani con iperparatiroidismo primario in cui non è possibile procedere con la paratiroidectomia può essere considerato l'uso del Cinacalcet. Quest'ultimo è un farmaco calciomimetico che agisce aumentando la sensibilità delle cellule paratiroidi al calcio e riducendo la secrezione di PTH e viene impiegato nella gestione medica dell'iperparatiroidismo primario nell'uomo, in particolare nei casi in cui la paratiroidectomia non sia praticabile.¹⁴ Sebbene i dati disponibili nel cane siano limitati, il farmaco può essere efficace nel ridurre la calcemia nei cani sani e con iperparatiroidismo primario.^{15,16} Tuttavia, a causa degli effetti collaterali (letargia, anoressia, vomito, ipocalcemia ed episodi di tremori non correlati a ipocalcemia), dell'elevata variabilità interindividuale nel dosaggio e nella durata d'azione, sono necessari ulteriori studi per supportarne l'impiego con raccomandazioni solide.

Il trattamento mira a rimuovere la causa sottostante; in attesa della diagnosi definitiva, le terapie di supporto possono aiutare a ridurre l'ipercalcemia e stabilizzare il paziente.

Nei cani con ipercalcemia grave ($iCa > 1.8$ mmol/L), la terapia di supporto è spesso necessaria per ridurre l'entità dell'ipercalcemia in attesa di una diagnosi definitiva e di un trattamento risolutivo. Inoltre, nei casi in cui la causa scatenante non sia eliminabile, la terapia di supporto può rivelarsi utile per la gestione cronica dell'ipercalcemia. Non esiste un protocollo terapeutico unico ed efficace per tutte le cause di ipercalcemia; pertanto, i regimi terapeutici devono essere adattati al singolo paziente. Gli obiettivi del trattamento di supporto sono: aumentare l'escrezione renale di calcio e prevenire il rias-

sorbimento osseo di calcio.²

La fluidoterapia parenterale rappresenta il trattamento di prima linea negli animali ipercalcemici. Quest'ultima ha lo scopo di correggere la disidratazione e, una volta ripristinato il volume circolante e la pressione arteriosa, favorire la diuresi.² L'escrezione renale di calcio è favorita dal sodio, motivo per cui il cloruro di sodio (NaCl) allo 0,9% è spesso considerata la soluzione di prima scelta. Nei soggetti ben idratati in cui sono state escluse malattie renali (AKI o CKD), si può considerare l'utilizzo della furosemide per promuovere ulteriormente la calciuresi.² Poiché l'efficacia della furosemide nel ridurre l'entità dell'ipercalcemia è limitata, è fondamentale valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di includere questo farmaco nel protocollo terapeutico.

I glucocorticoidi rappresentano una terapia efficace poiché inducono citolisi, riducono il riassorbimento osseo, diminuiscono l'assorbimento intestinale e aumentano la calciuresi.² Tuttavia, l'uso dei glucocorticoidi deve essere evitato fino a quando non sia stata raggiunta una diagnosi definitiva. I bisfosfonati possono essere utilizzati per il controllo cronico dell'ipercalcemia, poiché riducono la calcemia inibendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.¹⁷ È fondamentale correggere la disidratazione prima della somministrazione dei bisfosfonati per ridurre il rischio di AKI. Le opzioni di trattamento medico per l'ipercalcemia sono riassunte nella Tabella 2. Nei gatti con ipercalcemia idiopatica, il trattamento d'urgenza non è solitamente necessario. Al momento della diagnosi, l'ipercalcemia è generalmente di lunga durata e un intervento immediato offrirebbe probabilmente uno scarso beneficio.⁹ Il trattamento dell'ipercalcemia idiopatica si basa principalmente su modifiche dietetiche, integrazione con fibra o semi di chia, e può includere l'uso di glucocorticoidi e/o bisfosfonati.¹ Le diete umide, che favoriscono una maggiore assunzione di acqua, possono aumentare la calciuresi e ridurre il rischio di urolitiasi mediante la diluizione delle urine.¹ Uno studio recente ha dimostrato che diete contenenti meno di 200 mg di calcio per 100 kcal e un rapporto calcio-fosforo inferiore a 1,4:1 riducono efficacemente le concentrazioni di calcio ionizzato nei gatti con ipercalcemia idiopatica.¹⁸ Se le modifiche dietetiche e l'integrazione di fibra (o semi di chia) non normalizzano le concentrazioni di calcio, può essere considerata la terapia medica con glucocorticoidi e/o bisfosfonati.¹

Nei cani e nei gatti che hanno ingerito sostanze tossiche in grado di causare ipercalcemia (es. piante, uva/uvetta), si raccomanda la decontaminazione mediante emesi o lavanda gastrica entro 2-3 ore dall'esposizione. In caso di ingestione di rodenticidi contenenti colecalciferolo, è indicata la somministrazione di dosi multiple di carbone attivo per via orale (ogni 6 ore nelle prime 24 ore), poiché tale composto è soggetto a ricircolo enteroepatico.¹⁹

Tabella 2 - Terapie specifiche per l'ipercalcemia nel cane e nel gatto.

| TRATTAMENTO | DOSE | INDICAZIONI | COMMENTI |
|--|---|--|---|
| Fluidoterapia <ul style="list-style-type: none"> • Cloruro di sodio 0,9% SC • Cloruro di sodio 0,9% EV* | <ul style="list-style-type: none"> • Piccoli volumi • 3-5 ml/kg/ora o "secondo necessità" | <ul style="list-style-type: none"> • Lieve ipercalcemia • Ipercalcemia da moderata a grave | <ul style="list-style-type: none"> • Raramente indicato o di beneficio • Prestare attenzione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o ipertensione sistemica |
| Diuretici <ul style="list-style-type: none"> • Furosemide* | <ul style="list-style-type: none"> • 1-4 mg/kg ogni 12 ore, EV, SC o PO | <ul style="list-style-type: none"> • Ipercalcemia da moderata a grave | <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare solo se il paziente è stato completamente reidratato e dopo aver escluso una malattia renale. • Monitorare il potassio e lo stato d'idratazione. |
| Agenti alcalinizzanti <ul style="list-style-type: none"> • Bicarbonato di sodio | <ul style="list-style-type: none"> • 1 mEq/kg IV in bolo lento; proseguire con Dose (mEq) = $0.3 \times \text{deficit basi} \times \text{peso corporeo (kg)}$ | <ul style="list-style-type: none"> • Grave ipercalcemia | <ul style="list-style-type: none"> • Utile nei pazienti in cui persiste l'acidosi nonostante un'adeguata reidratazione. Richiede un attento monitoraggio |
| Glucocorticoidi <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone • Desametasone | <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 mg/kg ogni 12-24 ore OS, SC o IV • 0,1-0,2 mg/kg ogni 12 ore EV o SC | <ul style="list-style-type: none"> • Ipercalcemia da moderata a grave | <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare solo dopo aver raggiunto una diagnosi definitiva |
| Inibitori del riassorbimento osseo <ul style="list-style-type: none"> • Calcitonina di salmone | <ul style="list-style-type: none"> • Da 4 a 6 UI/kg per via endovenosa, dopo SC ogni 8 o 12 ore | <ul style="list-style-type: none"> • Ipervitaminosi D • Grave ipercalcemia | <ul style="list-style-type: none"> • Possibile alternativa ai glucocorticoidi quando non è ancora stata ottenuta una diagnosi definitiva. La risposta può essere di breve durata; Possono verificarsi vomito e anoressia |
| Bifosfonati <ul style="list-style-type: none"> • Alendronato | <ul style="list-style-type: none"> • Da 5 a 20 mg per via orale ogni 7 giorni | <ul style="list-style-type: none"> • Ipercalcemia da moderata a grave. • Ipercalcemia idiopatica (gatto) | <ul style="list-style-type: none"> • Scarso assorbimento intestinale. Favorire il passaggio rapido del farmaco nello stomaco per evitare lo sviluppo di esofagite |
| Calcimimetici <ul style="list-style-type: none"> • Cinacalcet (Cane) | <ul style="list-style-type: none"> • Dose di partenza: 0,5 mg/kg PO ogni 24 ore. • Dose massima: 10 mg/kg PO ogni 12 ore. | <ul style="list-style-type: none"> • Cani con iperparatiroidismo primario in cui la paratiroidectomia non è praticabile | <ul style="list-style-type: none"> • Aggiustamenti settimanali della dose sulla base di iCa (target < 1,45 mmol/L) ed effetti avversi (letargia, anoressia, vomito, tremori e ipocalcemia). • Elevata variabilità interindividuale nel dosaggio e nella durata d'azione. |

*Potrebbe essere necessaria una supplementazione di potassio

PUNTI CHIAVE

- Il calcio totale sierico è presente in tre forme: legato alle proteine, complessato e ionizzato. Il calcio ionizzato rappresenta la frazione biologicamente attiva e costituisce circa il 55% della concentrazione totale di calcio.
- L'omeostasi del calcio è un processo complesso e finemente regolato attraverso l'azione di diversi ormoni, tra cui il paratormone (PTH), la vitamina D e la calcitonina.
- I segni clinici nei cani e gatti con ipercalcemia sono estremamente variabili e possono essere determinati dall'ipercalcemia stessa o dalla malattia sottostante che ne è causa.
- In presenza di un aumento della concentrazione di calcio totale, è fondamentale misurare il calcio ionizzato per valutare con precisione la calcemia.
- Le neoplasie rappresentano la causa più frequente di ipercalcemia nel cane e nel gatto, i linfomi e i carcinomi sono tra le neoplasie più comuni.
- Il trattamento ha l'obiettivo di rimuovere la malattia sottostante che causa ipercalcemia. Quando ciò non risulta possibile, è necessario intraprendere una terapia di supporto e/o mirata nei confronti dell'ipercalcemia.

Hypercalcemia in dogs and cats

Summary

Hypercalcemia is a common electrolyte disorder in veterinary medicine with potentially severe consequences if not promptly diagnosed and addressed. Total serum calcium exists in three forms, with ionized calcium being the biologically active fraction that should be measured for accurate assessment of calcium status. Calcium homeostasis is complex, regulated by multiple organs and hormones including parathyroid hormone, vitamin D, and calcitonin. Clinical signs are often vague and nonspecific, depending on severity and duration of hypercalcemia. The differential diagnosis of hypercalcemia includes neoplasia, hyperparathyroidism, renal disorders, hypoadrenocorticism, hypervitaminosis D, idiopathic cause, and other less common etiologies. Diagnostic work-up includes CBC, biochemistry, urinalysis, serum protein electrophoresis, imaging, and hormonal evaluations. Medical treatment focuses on addressing the underlying cause, supportive care and specific therapy for hypercalcemia, with protocols tailored to the individual patients.

BIBLIOGRAFIA

- Graves TK. Hypercalcemia. In: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME. (eds). *Feline Endocrinology*. Milan: Edra; 2019. pp. 319-334.
- Feldman EC. Hypercalcemia and Primary Hyperparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN. (eds). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2015. pp. 580-624.
- Schenck PA, Chew DJ. Calcium: total or ionized? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 38(3): 497-502, 2008.
- Skelly BJ. Control of calcium metabolism and investigation of hypo- and hypercalcemia. In: Monecy CT, Peterson ME, Shiel RE (eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 5th ed. British Small Animal Veterinary Association; 2023. pp. 97-107.
- Feldman EC, Hoar B, Pollard R, *et al.* Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). *The American Veterinary Medical Association*, 227(5): 756-61, 2005.
- Hall H, Williams T, Florey J, *et al.* Prevalence of hypercalcemia in primary hypoadrenocorticism in dogs: Multicenter, retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5):1685-1693, 2023.
- Roberts E, Ramsey IK, Gostelow R, *et al.* Clinical findings, treatment, and outcomes in cats with naturally occurring hypoadrenocorticism: 41 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 39(1):e17243, 2025.
- Galvao JB, Schenck P, Chew D. A quick reference on hypercalcemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 47:241-248, 2017.
- Tang PK, Geddes RF, Chang YM, *et al.* Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 35: 321-332, 2021.
- Coady M, Fletcher DJ and Goggs R. Severity of Ionized Hypercalcemia and Hypocalcemia Is Associated with Etiology in Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Sciences*. 6:276, 2019.
- Bolliger AP, Graham PA, Richard V, *et al.* Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy. *Veterinary Clinical Pathology* 31(1):3-8. doi: 10.1111/j.1939-165x.2002.tb00268.x. PMID: 12019470, 2002.
- Arenas C. Hypercalcemia. In: Fracassi F. (ed). *Diagnostic and Therapeutic Algorithms in Internal Medicine for Dogs and Cats*. Milan: Edra; 2022. pp. 137-140.
- Tardo AM. Hypercalcemia. In: Fracassi F, Galac S. (eds). *Canine Endocrinology*. 1st ed. Milan: Edra; 2024. pp. 79-84.
- Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, *et al.* The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 23:485-501, 2022.
- Ward H, Schenck P, Lupo M, *et al.* Abstract EN17: Efficacy and tolerability of generic cinacalcet in dogs with primary hyperparathyroidism. In 2022 ACVIM Forum Proceedings. Austin, 2022, p. 694.
- Clark HE, Trepanier LA, Wood MW. Oral cinacalcet administration decreases serum ionized calcium and parathyroid hormone concentrations in healthy dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Jul 47(4):274-279, 2024.
- Bailey DB. Paraneoplastic Syndromes. In: Vail DM, H.Thamm D, Liptak JM. (eds). *Whithorn & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Missouri: Elsevier, 2020. pp. 98-112.
- Ehrlich MR, Rudinsky AJ, Chew DJ, *et al.* Ionized hypercalcemia can resolve with nutritional modification in cats with idiopathic hypercalcemia or chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. Feb;26(2), 2024.
- Lee JA. Chemical Toxicoses. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. (eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Missouri: Elsevier, 2017, pp. 1660-1670.