

# LA NEFROPATIA IPERCALCEMICA NEL CANE E NEL GATTO. Parte II: DIAGNOSI, TERAPIA E CONTROLLO\*

**JOHN M. KRUGER, DVM, PhD**  
*Michigan State University*

**CARL A. OSBORNE, DVM, PhD**  
*University of Minnesota*

## Riassunto

L'ipercalcemia può essere associata ad alterazioni significative, ma potenzialmente reversibili, di funzionalità e morfologia renale. Il riconoscimento precoce della condizione e delle cause che ne sono all'origine facilita l'intervento terapeutico tempestivo e riduce al minimo l'evoluzione della nefropatia ipercalcemica. Nella maggior parte dei casi, l'eziologia dello stato ipercalcemico può essere identificata analizzando i reperti ottenuti da anamnesi, esame clinico, analisi di laboratorio e valutazione radiografica. In alcuni soggetti, la diagnosi è facilitata dalla misurazione dei livelli di ormone paratiroideo immunoreattivo, calcio in forma ionica e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. Negli individui colpiti dalla condizione, gli obiettivi terapeutici prevedono: (1) ridurre al minimo l'evoluzione della disfunzione renale e (2) sostenere le condizioni dell'animale in attesa che i processi di rigenerazione, riparazione e adattamento compensatorio restituiscano al rene una funzionalità adatta a mantenere l'omeostasi biochimica. Il controllo a lungo termine dell'ipercalcemia risulta più accurato adottando una terapia specifica destinata a correggere il disordine dell'omeostasi calcica. Invece, la terapia sintomatica a breve termine, se utilizzata in modo appropriato, è di estrema importanza nel trattamento generale dei soggetti ipercalcemici. Questo tipo di terapia riduce al minimo la tossicità renale e accresce il tempo disponibile alla formulazione di programmi diagnostici e terapeutici specifici.

## Summary

*Hypercalcemia may be associated with significant but potentially reversible alterations in renal function and morphology. Early recognition of hypercalcemia and its underlying cause(s) facilitates rapid therapeutic intervention and minimizes the progression of hypercalcemic nephropathy. Most causes of hypercalcemia can be identified using a combination of historical, physical examination, laboratory, and radiographic findings. In some patients, diagnosis is facilitated by measurements of immunoreactive parathyroid hormone, ionized calcium, and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations. The therapeutic goals for patients with hypercalcemic nephropathy are to (1) minimize progression of renal dysfunction and (2) support the patient until the processes of regeneration, repair, and compensatory adaptation allow reestablishment of adequate renal function to maintain biochemical homeostasis. Longterm control of hypercalcemia is best accomplished by specific therapy directed at correcting the underlying disorder of calcium homeostasis. Short-term symptomatic therapy, however, when used appropriately, is extremely important in the overall management of hypercalcemic patients. Symptomatic therapy may minimize renal toxicity and increase time available for formulation of specific diagnostic and therapeutic plans.*

I progressi nella conoscenza dei meccanismi patobiologici dell'ipercalcemia e l'accresciuta capacità di identificare le anomalie del metabolismo calcico hanno consentito di individuare un certo numero di meccanismi patogenetici alla base della condizione. Tuttavia, le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia tendono ad essere costanti indipendentemente dalla causa e solitamente coinvolgono gli appa-

rati urinario, gastroenterico, cardiovascolare e neuromuscolare. Poiché numerosi effetti renali indotti dalla condizione sono potenzialmente reversibili, il riconoscimento e la caratterizzazione precoce delle cause sottostanti facilita l'applicazione di un intervento terapeutico sollecito. L'interazione fra misure terapeutiche specifiche e sintomatiche costituisce il mezzo più efficace per il trattamento a breve e lungo termine della nefropatia ipercalcemica.

Gli agenti e le modalità terapeutiche utilizzati nel trattamento dei soggetti affetti da ipercalcemia sono sostanzialmente più numerosi, specifici ed efficaci. Con l'aumentare

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 11, novembre 1994, 1445. Con l'autorizzazione dell'Editore.

**Tabella 1**  
**Misurazioni di parametri biochimici utilizzate per differenziare le cause di ipercalcemia nel cane**

<i>Test di laboratorio</i>	<i>Campione richiesto</i>	<i>Commenti</i>	<i>Bibliografia</i>
Calcio complessivo	Siero	Misura i livelli complessivi di calcio (in forma ionica, nei complessi e legato alle proteine); valori spuria indotti da iperlipemia, EDTA e detergenti.	18,44
Calcio in forma ionica <sup>a</sup>	Siero	Strettamente regolato dal PTH; influenzato dallo stato acido-basico; utile nell'interpretazione delle determinazioni di iPTH.	14,18,44
Fosforo inorganico	Siero	Influenzato da PTH e velocità di filtrazione glomerulare; interpretazione complicata dalla presenza di iperazotemia.	48
Azoto ureico	Siero	Valuta lo stato di funzionalità renale; influenzato da fattori prerenali, renali e postrenali; necessario per l'interpretazione di altri dati di laboratorio.	48
Creatinina	Siero	Valuta lo stato di funzionalità renale; influenzato da fattori prerenali, renali e postrenali; necessario per l'interpretazione di altri dati di laboratorio.	48
Rapporto sodio/potassio	Siero	Valori inferiori a 27 suggeriscono la presenza di ipoadrenocorticismo ma non consentono di diagnosticarlo.	21,49,50
Rapporto cloro/fosforo inorganico	Siero	Valori inferiori a 33 nei pazienti umani con iperparatiroidismo; sovrapposizione significativa fra i valori indicanti stati di iperparatiroidismo, condizioni normali e altre cause di ipercalcemia; nell'uomo sembra avere valore diagnostico limitato; non valido in presenza di iperazotemia; mancano valutazioni nel cane.	9,51
PTH immunoreattivo <sup>a</sup>	Siero refrigerato a 4°C oppure congelato a -20°C	Quantifica i livelli di molecole PTH integre o dei relativi frammenti peptidici; sono disponibili i test per la valutazione di molecole integre, emimolecole, N-terminale e C-terminale; il test di misurazione delle molecole integre misura i livelli della forma biologicamente attiva, consente di differenziare con maggiore precisione i disordini del calcio, subisce meno l'interferenza dell'iperazotemia; ne è stato convalidato l'uso nel cane; i requisiti dei campioni e i valori di riferimento variano a seconda dei laboratori e dei metodi adottati.	14-16,52
AMPc nefrogeno	Urina congelata a -20°C	Calcolato come differenza fra i livelli di AMPc nel plasma e quelli urinari totali; il valore rappresenta la produzione di AMPc a livello del tubulo renale prossimale; misurazione indiretta dei livelli di PTH o delle relative frazioni peptidiche; l'AMPc nefrogeno aumentava significativamente nei cani ipercalcemici affetti da linfoma e da iperparatiroidismo primario; il test è disponibile soltanto nei principali centri di ricerca.	53-56
25-idrossivitamina D <sub>3</sub> <sup>a</sup>	Siero	Indice delle riserve corporee totali di vitamina D; può essere utile nella diagnosi di ipervitaminosi D.	14,23,57,58
1,25-diidrossivitamina D <sub>3</sub>	Siero	Principale forma attiva della vitamina D; innalzamenti dovuti a quantità eccessive di PTH (ma non dei relativi frammenti peptidici) e a disordini granulomatosi; diminuita produzione in presenza di insufficienza renale; test disponibile unicamente nei principali centri di ricerca.	55-57,59,60
Escrezione urinaria di calcio Escrezione urinaria totale	Urina raccolta nelle 24 ore	Misura l'escrezione urinaria netta derivante dalla filtrazione glomerulare e dal riassorbimento tubulare; queste determinazioni richiedono l'uso della spettrofotometria ad assorbimento atomico	61,62
Clearance frazionata	Siero e urina	Valuta la funzionalità tubulare negli animali normali; l'interpretazione del test viene complicata dalla presenza di ipercalcemia e insufficienza renale.	61
Escrezione urinaria di fosforo Escrezione urinaria totale	Urina raccolta nell'arco delle 24 ore	Misura l'escrezione urinaria netta derivante dalla filtrazione glomerulare e dal riassorbimento tubulare.	61
Clearance frazionata	Siero e urina	Valuta la funzionalità tubulare negli animali normali; l'interpretazione dei risultati viene complicata dalla presenza di iperfosfatemia e insufficienza renale.	61

AMPc = adenosinmonofosfato ciclico; iPTH = ormone paratiroideo immunoreattivo; PTH = ormone paratiroideo.

<sup>a</sup> Disponibile presso l'Animal Health Diagnostic Laboratory, Endocrine Diagnostic Section, B629 West Fee Hall, Michigan State University, East Lansing, MI 48824-1316; 517-353-0621.

dei mezzi diagnostici e terapeutici disponibili, diventa indispensabile individuare le applicazioni specifiche di ognuno di questi e valutarne l'utilità nelle diverse specie per ridurre al minimo le applicazioni errate e per semplificare e migliorare il trattamento dell'ipercalcemia e delle relative conseguenze.

Il presente lavoro è suddiviso in due parti. Nella prima sono state prese in considerazione la patogenesi e le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia nel cane e nel gatto. Gli obiettivi principali della seconda parte sono la valutazione diagnostica e il trattamento clinico dei soggetti ipercalcemici e affetti da nefropatia.

## CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE

### Aspetti generali

Reperti quali ipercalcemia, iperazotemia, poliuria e poli-dipsia o altre alterazioni funzionali o morfologiche del rene correlate all'ipercalcemia depongono chiaramente a favore della nefropatia ipercalcemica, ma non consentono di confermarla. Gli stati ipercalcemici associati a insufficienza renale, talvolta, sono accompagnati da iperplasia delle ghiandole paratiroidee, la cui iperattività autonoma consegue a stati di insufficienza renale primaria di vecchia data.<sup>1,2</sup> Poiché la maggior parte delle disfunzioni precoci associate all'ipercalcemia risulta potenzialmente reversibile in seguito a correzione dei livelli sierici del calcio, la tempestività nella diagnosi e nella terapia consente di ridurre sia la morbilità che mortalità. L'identificazione della causa, o delle cause, di ipercalcemia nel cane e nel gatto e la conseguente formulazione di programmi terapeutici specifici dipendono dalla valutazione attenta di anamnesi, reperti clinici e risultati degli esami biochimici, radiografici e istocitologici.

## Reperti di laboratorio

Oltre alle determinazioni biochimiche di routine utilizzate per la valutazione dei soggetti ipercalcemici (ad es. livelli sierici di calcio, fosforo inorganico, azoto ureico, creatinina, sodio, potassio e cloro) esistono altri test biochimici per la valutazione non invasiva dell'omeostasi calcica (Tab. 1). Alcuni esami utili per distinguere le cause di ipercalcemia non sono disponibili in tutti i laboratori privati, mentre vengono eseguiti in strutture specializzate nella valutazione dell'omeostasi del calcio. Questi esami comprendono i test di valutazione quantitativa di paratormone immunoreattivo (iPTH), calcio in forma ionica e metaboliti della vitamina D<sub>3</sub>. La determinazione di questi parametri fornisce le informazioni più dirette, utili ed economicamente giustificate circa l'omeostasi calcica. Prima di eseguire il prelievo, bisogna richiedere al laboratorio informazioni specifiche circa i metodi per prelevare e conservare i campioni e i valori di riferimento dei singoli parametri (Tab. 1). Nel cane e nel gatto, la maggior parte delle cause di ipercalcemia può essere immediatamente differenziata integrando i reperti ottenuti da anamnesi ed esame clinico con determinazioni biochimiche appropriate (vedi la sezione relativa ai dati di base specifici per un particolare problema, le Tabb. 1 e 2 e il riquadro).

## Reperti radiografici ed ecografici

La nefropatia ipercalcemica raramente è stata associata a segni radiografici di mineralizzazione renale. In studi condotti in cani con iperparatiroidismo primario e ipercalcemia dovuta a neoplasie maligne, il processo di mineralizzazione renale non era evidenziabile radiograficamente nonostante il reperto microscopico di estesa calcificazione parenchimale dell'organo.<sup>3-5</sup> Tuttavia, segni di mineralizzazione renale sono

**Tabella 2**  
Tipiche anomalie di laboratorio riscontrate nelle comuni cause di ipercalcemia nel cane

Eziologia	Calcemia	Livelli sierici di calcio in forma ionica	Livelli sierici di fosforo inorganico	Molecole integre di iPTH	25-Idrossivitamina D <sub>3</sub>	Azotemia o creatininemia	Rapporto Sodio/Potassio nel siero	Bibliografia
Ipercalcemia dovuta a neoplasie maligne	Innalzata	Innalzati	Normali o diminuiti <sup>a</sup>	Normali o diminuite	Normale	Normale <sup>a</sup>	Normale	14,15
Ipodrenocorticismo	Innalzata	Normali	Normali o innalzati	Non noto (normali o diminuite) <sup>b</sup>	Non noto (normale) <sup>b</sup>	Innalzate	Diminuito	50,63
Insufficienza renale cronica	Innalzata	Normali o diminuiti	Innalzati	Aumentate	Non noto (normale) <sup>b</sup>	Innalzate	Normale	1,14,57
Ipervitaminosi D	Innalzata	Innalzati	Normali o innalzati	Diminuite	Aumentata	Normali <sup>a</sup>	Normale	14,23,64,65
Iperparatiroidismo primario	Innalzata	Innalzati	Normali o diminuiti <sup>a</sup>	Normali o aumentate	Non noto (normale) <sup>b</sup>	Normali <sup>a</sup>	Normale	3,9,14,15,22

iPTH = Paratormone immunoreattivo.

<sup>a</sup> I valori possono aumentare in caso di rallentamento della filtrazione glomerulare.

<sup>b</sup> I valori indicati tra parentesi rappresentano previsioni basate sulla logica e su studi condotti in altre specie.

stati evidenziati occasionalmente nelle immagini radiografiche eseguite in cani con ipervitaminosi D.<sup>6</sup>

Al contrario, l'esame ecografico del rene sembra essere più sensibile nel rilevare eventuali mineralizzazioni renali rispetto all'indagine radiografica.<sup>5,7</sup> Nell'uomo, gli aumenti considerevoli di ecogenicità della corteccia renale, associati ad accentuazione della giunzione corticomidollare, sono segni ecografici tipici degli stati ipercalcemici.<sup>7</sup> Analogamente, in tre cani con nefropatia ipercalcemica confermata istologicamente, l'esame ecografico renale rivelava un leggero aumento di ecogenicità corticale e una linea iperecogena sottile ed evidente a livello della giunzione corticomidollare.<sup>5</sup> Benché nei soggetti ipercalcemici possano esistere anomalie significative della funzione tubulare renale prima che compaiano segni microscopici ed ecografici di calcificazione dell'organo, il reperto ecografico normale indica che l'affezione è potenzialmente reversibile e può giustificare una prognosi meno sfavorevole.

L'esame radiografico in bianco e quello ecografico del rene, oltre a fornire una valutazione morfologica dell'organo sono mezzi non invasivi per identificare e differenziare diverse cause all'origine di ipercalcemia nel cane e nel gatto. Le valutazioni radiografica ed ecografica di torace e addome consentono di riconoscere processi neoplastici o infiammatori che non sono facilmente rilevabili attraverso l'esame clinico. Le immagini radiografiche dell'apparato scheletrico possono mostrare i segni di: (1) osteolisi locale imputabile a disordini neoplastici o infettivi dell'osso oppure (2) vari gradi di demineralizzazione ossea generalizzata dovuta a stati di iperparatiroidismo primario, insufficienza renale cronica o ipercalcemia umorale dovuta a neoplasie maligne. Tuttavia, lo stato di grave demineralizzazione ossea generalizzata non costituisce un aspetto rilevante nei cani con ipercalcemia secondaria a tumori maligni, presumibilmente a causa del rapido decorso clinico dell'affezione.<sup>4,8</sup> Analogamente, nei cani con iperparatiroidismo primario sono stati segnalati rari casi di grave demineralizzazione ossea generalizzata, fratture patologiche e perdita della lamina dura.<sup>3,4,9,10</sup> Queste alterazioni probabilmente rappresentano stadi avanzati dell'affezione trascurata.

## Biopsia renale

Poiché la nefropatia ipercalcemica può essere associata a patologie renali potenzialmente reversibili o a forme irreversibili, l'istituzione di un programma terapeutico efficace e la formulazione di una prognosi valida sono facilitate dalla valutazione di campioni bioptici renali. L'identificazione di lesioni renali potenzialmente reversibili comporta una prognosi più favorevole e giustifica l'applicazione di terapie energiche sia specifiche che di supporto. Spesso è difficile distinguere fra nefropatie reversibili e irreversibili sulla base dei reperti clinici poiché questi ultimi non forniscono informazioni affidabili circa la natura o l'estensione del danno renale e le probabilità di guarigione.<sup>4,11,12</sup> L'esame di campioni bioptici renali può integrare le informazioni disponibili, consentendo di determinare il tipo di nefropatia esistente.<sup>11,12</sup>

Il grado di reversibilità delle lesioni renali associate alla nefropatia ipercalcemica dipende da entità e natura del

danno locale. Alcune lesioni renali guariscono nell'arco di giorni o settimane in seguito a proliferazione delle cellule epiteliali e rigenerazione tubulare. Queste lesioni in genere sono limitate all'epitelio tubulare e sono caratterizzate da presenza di cellule epiteliali tubulari vitali e membrane basali intatte e assenza di nefropatie irreversibili coesistenti.<sup>11</sup> I nefroni sede di lesioni di maggiore gravità, che comportano l'alterazione delle membrane basali, spesso risultano danneggiati in modo permanente.<sup>11</sup> Tuttavia, è necessario sottolineare che il grado di reversibilità delle lesioni renali e il compenso funzionale che ne consegue variano da un soggetto all'altro. Il solo esame istologico non costituisce un indice affidabile di questi fattori in tutti i casi.<sup>11,12</sup> Non esiste sempre una buona correlazione fra entità della disfunzione renale e lesioni rilevate all'esame bioptico.<sup>11,12</sup> Bisogna valutare sia la funzionalità che la morfologia dell'organo per cercare di stabilire la reversibilità delle lesioni locali conseguenti all'ipercalcemia.

Generalmente, l'esame bioptico è controindicato nei soggetti in cui coesistano anomalie dell'emostasi, idronefrosi, cisti renali, ascessi perirenali o pielonefriti.<sup>12</sup> Inoltre, reperti quali poliuria e polidipsia progressive, iperazotemia, isostenuria, anemia non rigenerativa, osteodistrofia renale e reni picchiettati e di dimensioni abnormemente ridotte sono indice di nefropatia cronica, generalizzata e irreversibile.<sup>11</sup> Le lesioni associate alle nefropatie croniche generalizzate rappresentano sempre processi patologici progressivi e irreversibili e l'esame bioptico sarebbe di scarso aiuto nel formulare una prognosi accurata e nell'istituire la terapia.<sup>11</sup>

## Dati di base specifici

Utilizzando l'insieme dei reperti anamnestici, clinici, di laboratorio, radiografici ed ecografici ottenuti dalla raccolta iniziale dei dati di base (vedi riquadro), la maggior parte dei processi patologici all'origine di ipercalcemia nel cane e nel gatto può essere identificata o quanto meno localizzata in una particolare regione o in uno specifico apparato.<sup>9,13</sup> Le diagnosi differenziali ipotizzate a partire dai dati di base iniziali devono essere confermate o ulteriormente caratterizzate ricorrendo a valutazioni di laboratorio aggiuntive oppure all'esame microscopico di campioni prelevati da linfonodi, masse a carico di tessuti molli, osso, midollo osseo o altri tessuti.

Le difficoltà diagnostiche maggiori riguardano i soggetti in cui non sia possibile individuare una causa di ipercalcemia servendosi dei dati di base iniziali. Questi soggetti vengono tipicamente divisi in due gruppi. Il primo gruppo riunisce gli individui caratterizzati da stati di ipercalcemia, ipofosfatemia o normofosfatemia e assenza di iperazotemia, mentre il secondo comprende gli individui con ipercalcemia, iperfosfatemia e iperazotemia. Nel primo gruppo, lo stato patologico può conseguire a neoplasie occulte, iperparatiroidismo primario o ipervitaminosi D in stadio iniziale, mentre nel secondo gruppo può derivare da neoplasie occulte, iperparatiroidismo primario, ipervitaminosi D in stadio avanzato o nefropatie renali primarie. Studi recenti indicano che i disordini rappresentati da questi due gruppi possono essere differenziati algoritmicamente attraverso le misurazioni dei livelli sierici di ormone para-

## DATI DI BASE NECESSARI NEI SOGGETTI AFFETTI DA NEFROPATIA IPERCALCEMICA

- La presenza di ipercalcemia deve essere confermata determinando i livelli del calcio in un campione di sangue venoso. I campioni devono essere lasciati coagulare a temperatura ambiente, centrifugati per 10 minuti e immediatamente raffreddati a 4°C o congelati a -20°C nell'arco di due ore dal prelievo. Nell'interpretare i risultati occorre considerare età, livelli di albumina, presenza di lipemia e possibili errori di laboratorio.
- Bisogna raccogliere un'anamnesi accurata ed eseguire un esame clinico approfondito. Quest'ultimo deve comprendere un attento esame di retto, tessuti perianali e linfonodi per la ricerca di eventuali neoplasie
- Occorre misurare i livelli sierici di fosforo inorganico, proteine totali, albumina, azoto ureico, creatinina, elettroliti (Na, K, Cl) e bilirubina totale e determinare l'attività di alanina-transaminasi e fosfatasi alcalina. Una certa quantità di siero deve essere congelata a -20°C per successive determinazioni dei livelli di ormone paratiroideo, calcio in forma ionica e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> o altri metaboliti.
- Bisogna eseguire un esame emocromocitometrico completo.
- È necessaria un'analisi completa delle urine. Una certa quantità di urina deve essere congelata a -20°C per successive determinazioni di altri metaboliti.
- Bisogna eseguire l'esame radiografico di torace, addome e strutture ossee associate.
- L'addome deve essere controllato per via ecografica.
- Bisogna formulare un protocollo di follow-up per confermare o caratterizzare le ipotesi diagnostiche.

tiroideo immunoreattivo (iPTH) integro, calcio in forma ionica e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub><sup>14,15</sup> (Fig. 1 e Tab. 2). Questi test, il cui uso è stato convalidato nel cane, sono tutti disponibili presso qualsiasi laboratorio.<sup>14,16</sup>

Nei cani con azotemia normale, è possibile differenziare l'iperparatiroidismo primario dall'ipercalcemia dovuta a neoplasie occulte o dall'ipervitaminosi D misurando i livelli sierici di iPTH integro.<sup>14,15</sup> (Fig. 1 e Tab. 2). Nei soggetti affetti da iperparatiroidismo primario, i livelli dell'ormone sono pari o superiori ai valori massimi consentiti. Il riscontro di bassi livelli di iPTH in cani ipercalcemici, non iperazotemici e che non manifestano segni di iperadrenocorticismo è un chiaro indice di neoplasia occulta oppure di ipervitaminosi D in stadio precoce e giustifica l'ulteriore approfondimento della situazione.

Nei cani ipercalcemici e iperazotemici, è possibile differenziare l'iperparatiroidismo primario da neoplasie occulte, stati di ipervitaminosi D e dall'insufficienza renale cronica primaria misurando i livelli sierici di iPTH integro, calcio in forma ionica e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Fig. 1 e Tab. 2).<sup>14,15</sup> Nei cani iperazotemici affetti da iperparatiroidismo primario o da insufficienza renale cronica primitiva, i livelli di iPTH integro sono pari o superiori al limite massimo normale. Tuttavia, in questi individui i livelli del cal-

cio in forma ionica sono elevati, mentre sono tipicamente bassi o normali in presenza di insufficienza renale cronica primaria. Al contrario, i cani ipercalcemici affetti da neoplasie occulte o stati di ipervitaminosi D presentano bassi livelli di iPTH integro e livelli elevati di calcio in forma ionica. Infine, gli stati di ipervitaminosi D comportano l'innalzamento dei livelli di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, che rimangono normali nel corso di neoplasie occulte.

## STRATEGIE TERAPEUTICHE

### Obiettivi

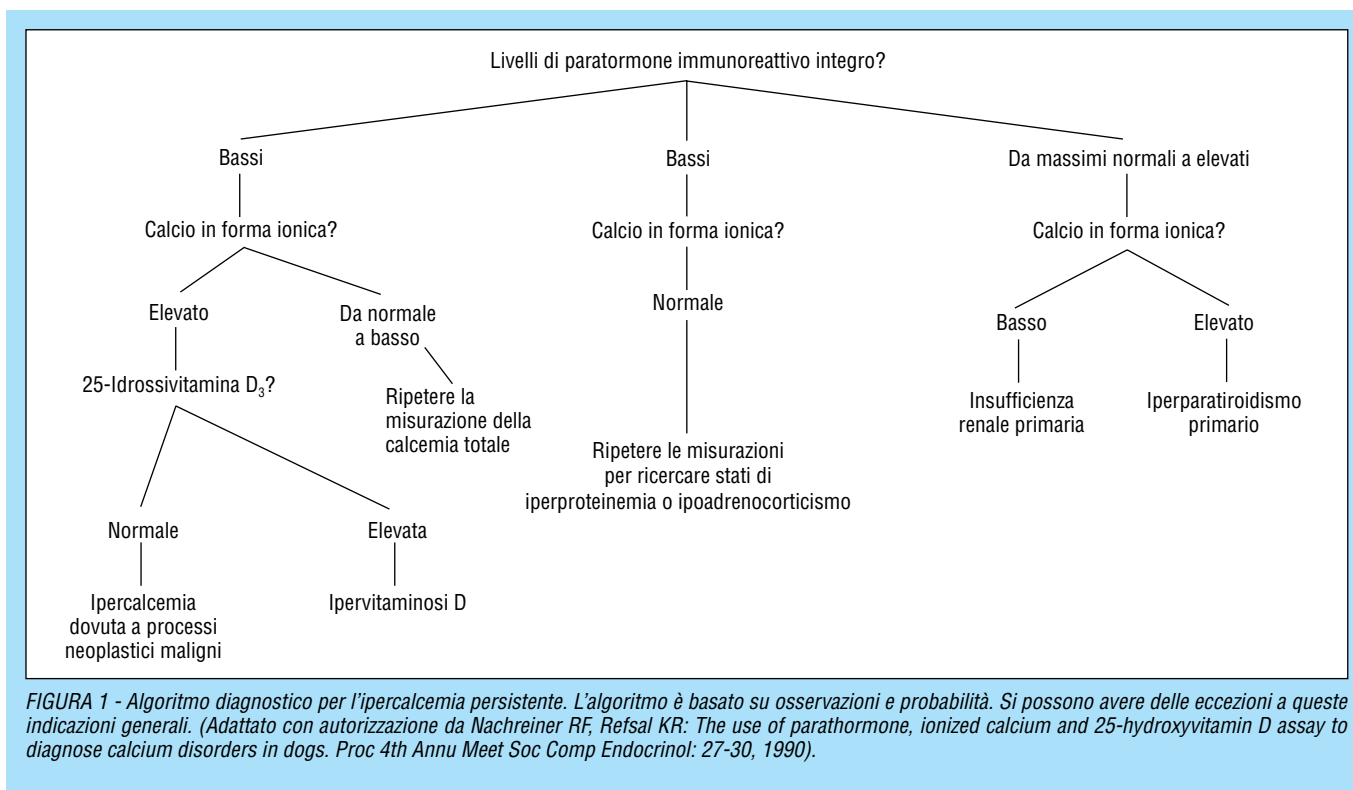
La probabilità che il rene vada incontro a rigenerazione e riparazione dipende dalla natura e dall'entità del danno locale.<sup>11</sup> I nefroni danneggiati dagli stati di ipercalcemia possono riacquistare la propria struttura e funzione se la membrana basale dei tubuli è intatta e se le cellule epiteliali tubulari residue sono in numero sufficiente alla riepitelizzazione dei tubuli renali erosi.<sup>11</sup> Pertanto, la terapia deve essere rivolta a correggere lo stato ipercalcemico e a sostenere le condizioni del soggetto in attesa che i processi di rigenerazione, riparazione e adattamento compensatorio restituiscano al rene una funzionalità sufficiente a mantenere l'omeostasi biochimica entro limiti adeguati.<sup>4,11,17</sup> Questi obiettivi si concretizzano tenendo sotto controllo la calcemia e riducendo al minimo deficit ed eccessi negli equilibri idrico, elettrolitico e acido-basico grazie all'applicazione di misure terapeutiche conservative, dialisi peritoneale e trapianto renale a breve termine.<sup>4,17</sup>

### Trattamento delle cause all'origine di ipercalcemia

L'unica via di sicura efficacia per trattare a lungo termine l'ipercalcemia è l'istituzione di una terapia rivolta alla causa specifica. Pertanto, prima di intraprendere un trattamento è necessario compiere ogni sforzo per identificare la causa esatta all'origine dello squilibrio.

Il trattamento delle neoplasie associate a ipercalcemia mediante escissione chirurgica, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia o altre modalità terapeutiche elimina gli effetti diretti del tumore e la produzione dei fattori locali e/o umorali responsabili dell'eccessivo riassorbimento osseo e dell'innalzamento dei livelli sierici di calcio. Il successo del trattamento di neoplasie associate a ipercalcemia solitamente è accompagnato da diminuzione dei livelli di calcio nell'arco di pochi giorni.<sup>8,18-20</sup>

La correzione dei disordini sottostanti di origine metabolica, endocrina, infiammatoria, iatrogena o tossicologica comporta la rapida normalizzazione della calcemia. Il trattamento appropriato dell'insufficienza corticosurrenalica mediante somministrazione di mineralcorticoidi, glucocorticoidi e liquidi spesso è l'unico intervento necessario per correggere il coesistente stato di ipercalcemia.<sup>21</sup> L'iperparatiroidismo primario deve essere trattato mediante resezione chirurgica delle ghiandole paratiroidi colpite.<sup>9,22</sup> L'ipercalcemia di origine iatrogena o provocata da un agente tossico (in particolare l'ipervitaminosi D) può essere risolta eliminando gli agenti ipercalcemici esogeni.<sup>23</sup> Tuttavia, poiché alcuni analoghi



della vitamina D (ad es. colecalciferolo) e i relativi metaboliti sono dotati di emivita sierica prolungata, gli effetti tossici persistono per diverse settimane o mesi e rendono necessaria una terapia sintomatica a lungo termine.<sup>6,18,24,25</sup> È stato segnalato che il trattamento delle micosi sistemiche con agenti antimicotici fungicidi, quali amfotericina B, comporta un abbassamento dei livelli sierici di calcio nei cani con coesistente ipercalcemia.<sup>26</sup> Solitamente, il trattamento dell'osteomielite settica rende necessaria sia la revisione chirurgica che la terapia antimicrobica.<sup>27</sup>

## Terapia sintomatica

### Considerazioni generali

Benché la terapia specifica sia il mezzo più efficace per garantire il successo del trattamento a lungo termine dell'ipercalcemia, spesso quella sintomatica si rivela di estrema importanza quale supporto generale negli individui ipercalcemici. Il trattamento sintomatico abbassa temporaneamente la calcemia e spesso comporta il miglioramento dello stato di tossicosi cardiaca, neurologica e renale. Il controllo a breve termine dell'ipercalcemia prolunga il tempo disponibile per formulare e introdurre programmi diagnostici e terapeutici specifici. Tuttavia, l'applicazione di misure sintomatiche precoci, troppo sollecite o inappropriate può interferire con l'identificazione dell'eziologia specifica oltre che di disordini coesistenti ma indipendenti. Questo modo di agire può esporre il paziente a terapie inutili e favorire l'insorgere di complicazioni che potrebbero metterne in pericolo la vita.

La terapia sintomatica dell'ipercalcemia è rivolta principalmente ad abbassare i livelli sierici del calcio mediante uno o più dei seguenti metodi: (1) aumentando l'escrezio-

ne di calcio, (2) inibendo il riassorbimento osseo, (3) modificando la distribuzione intravascolare di ioni calcio e (4) favorendo la perdita extrarenale dell'elemento.<sup>13</sup> Attualmente sono disponibili numerosi agenti terapeutici per il trattamento sintomatico dell'ipercalcemia nel cane e nel gatto, ognuno dotato di particolari meccanismi d'azione, indicazioni, limitazioni e possibili effetti collaterali (Tabb. 3, 4 e 5). Tuttavia, nessun agente terapeutico si rivela uniformemente efficace e sicuro e non esistono criteri assoluti per scegliere il prodotto più adatto a un determinato individuo. La precocità della terapia sintomatica e gli agenti terapeutici utilizzati dipendono da (1) patogenesi, (2) durata ed entità dell'ipercalcemia, (3) gravità dei segni clinici che vi sono associati e (4) coesistenza di anomalie metaboliche, endocrine, ematologiche, cardiovascolari o renali. L'associazione di diverse misure terapeutiche solitamente è più efficace se i vari agenti utilizzati sono dotati di meccanismi d'azione complementari o sinergici.

### Agenti che favoriscono l'escrezione urinaria del calcio

Indipendentemente dalla gravità dell'ipercalcemia, l'espansione del volume liquido extracellulare è una componente essenziale di qualsiasi regime terapeutico. La riduzione di tale volume conseguente ad alterato riassorbimento di sodio e acqua, minore assunzione di liquidi e maggiore perdita idrica extrarenale limita gravemente l'escrezione renale del calcio.<sup>18,28</sup> L'espansione del volume idrico extracellulare favorisce l'escrezione renale dell'elemento aumentandone il tasso di filtrazione glomerulare e riducendone il riassorbimento a livello dei tubuli prossimali.<sup>18,28,29</sup> Poiché a livello del tubulo prossimale il trasporto

**Tabella 3**  
**Agenti terapeutici che favoriscono l'escrezione urinaria del calcio**

Agente terapeutico	Dosaggio approssimativo e via di somministrazione	Comparsa dell'azione <sup>a</sup>	Indicazioni	Controindicazioni	Possibili effetti collaterali	Commenti	Bibliografia
Soluzione cloruro sodico allo 0,9% o altri liquidi più adatti al fabbisogno individuale	Deficit più infusione di 40-60 ml/kg per EV nell'arco di 24 ore	Rapida	Ipercalcemia da lieve a grave	Insufficienza cardiaca congestizia; edema generalizzato; ipertensione	Ipovolemia; ipokalemia; ipomagnesemia; ipernatremia	Ripristina ed espande il volume liquido extracellulare; accresce la velocità di filtrazione glomerulare; riduce il riassorbimento tubulare del calcio; favorisce l'escrezione di calcio e sodio	18,28
Furosemide	Da 2 a 5 mg/kg per EV ad intervalli di 1-12 ore	Immediata	Ipercalcemia da moderata a grave	Disidratazione ipovolemia	Ipovolemia; ipokalemia; ipomagnesemia; alcalosi ipocloremica	Inibisce il riassorbimento del calcio a livello della ansa ascendente di Henle; è essenziale reidratare l'organismo prima di utilizzare il farmaco	18,28,31

<sup>a</sup> Tempo approssimativo necessario per ottenere effetti terapeutici favorevoli; l'effetto terapeutico massimo si può verificare più tardi; immediato = < 2 ore; rapido = da 3 a 12 ore; ritardato = > 2 giorni.

del calcio è abbinato a quello del sodio e garantisce l'80% circa del riassorbimento dell'elemento, il ripristino del volume idrico extracellulare riduce il riassorbimento del sodio e favorisce efficacemente l'escrezione renale del calcio.<sup>29,30</sup> Lo stato di disidratazione deve essere corretto immediatamente adottando una terapia integrativa energica con soluzioni di cloruro sodico allo 0,9% oppure altri tipi di soluzioni elettrolitiche adatte al fabbisogno del soggetto<sup>13,18</sup> (Tab. 3). Bisogna evitare di somministrare quantità eccessive di liquidi nei soggetti affetti da ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia o altri disordini edemigeni e in quelli con ipokalemia o ipomagnesemia preesistenti.<sup>28</sup>

Nei casi di ipercalcemia di lieve entità (calcemia <13,5 mg/dl) è possibile riportare i livelli dell'elemento entro limiti normali attraverso la sola espansione del volume idrico extracellulare.<sup>18</sup> Nei soggetti con ipercalcemia da moderata a grave o in rapida evoluzione solitamente è necessario associare altre misure terapeutiche per favorire l'ulteriore escrezione dell'elemento (Tabb. 3 e 4). La furosemide, al pari di altri diuretici dell'ansa, favorisce l'escrezione renale del calcio e intensifica gli effetti calciurici della terapia idratante inibendo il riassorbimento del calcio a livello del ramo ascendente spesso dell'ansa di Henle.<sup>18,28,31</sup> Poiché l'uso dei diuretici nei soggetti ipovolemici aggrava l'ipercalcemia accelerando le perdite idriche ed elettrolitiche, la somministrazione di furosemide deve sempre essere preceduta dalla correzione di questi deficit.<sup>28,31</sup>

Il dosaggio ottimale della furosemide per il trattamento dei cani ipercalcemici non è ancora stato determinato.<sup>18</sup> Nei soggetti con ipercalcemia indotta sperimentalmente, la somministrazione del farmaco alla posologia di 5 mg/kg/ora associata a una terapia idratante aggressiva comportava un abbassamento sostanziale della calcemia.<sup>18,31</sup> L'adozione di protocolli meno rigorosi che prevedano l'assunzione di furosemide a intervalli di 8-12 ore può rivelarsi efficace se associata ad altre modalità terapeutiche.<sup>18</sup> A differenza della furosemide, i diuretici tiazidi

e quelli antikaluretici, quale l'amiloride, possono ridurre l'escrezione renale dell'elemento e sono pertanto controindicati.<sup>32</sup>

### Agenti inibitori del riassorbimento osseo

Nei casi di ipercalcemia grave o a evoluzione rapida, associata a eccessivo riassorbimento osseo, è indicato l'uso di agenti che inibiscano tale processo. I glucocorticoidi spesso si rivelano estremamente efficaci nel trattamento dell'ipercalcemia associata a linfomi o a ipervitaminosi D<sup>6,19,23,24,28, 33,34</sup> (Tab. 4). Tuttavia, poiché questi farmaci inducono sostanziali alterazioni morfologiche a carico del tessuto linfatico, prima di iniziarne la somministrazione è necessario formulare una diagnosi definitiva.<sup>34</sup> Nei soggetti con ipercalcemia dovuta a cause diverse, i glucocorticoidi dimostrano un'utilità terapeutica scarsa o nulla. In presenza di insufficienza renale grave, l'utilità di questi farmaci deve essere confrontata ai relativi effetti gluconeogenici.<sup>4</sup>

La calcitonina è un ormone polipeptidico naturale che inibisce il riassorbimento osseo e favorisce l'escrezione urinaria di calcio<sup>35,36</sup> (Tab. 4). Questa sostanza viene ampiamente utilizzata nei pazienti umani poiché garantisce un'azione rapida, elevati livelli di efficacia e poche controindicazioni o effetti collaterali.<sup>28</sup> Benché la calcitonina abbassi rapidamente i livelli sierici del calcio, gli effetti che produce sono transitori e la maggior parte degli individui diviene refrattaria al farmaco nell'arco di due - quattro giorni.<sup>28,35</sup> Ciononostante, la calcitonina sembra essere ineguagliabile quale terapia coadiuvante nel trattamento a breve termine dei soggetti con ipercalcemia grave. La sperimentazione dell'ormone in ambito veterinario è stata limitata. In due segnalazioni relative a cani con ipervitaminosi D di grave entità, l'assunzione di calcitonina consentì di controllare con successo lo stato ipercalcemico refrattario alla terapia idratante e alla somministrazione di furosemide e glucocorticoidi.<sup>37,38</sup>

**Tabella 4**  
**Agenti terapeutici che inibiscono il riassorbimento osseo**

Farmaco	Dosaggio approssimativo e via di somministrazione <sup>a</sup>	Comparsa dell'azione <sup>b</sup>	Indicazioni	Controindicazioni	Possibili effetti collaterali	Commenti	Bibliografia
Prednisolone	Da 1 a 1,5 mg/kg PO ogni 12 ore	Da rapida a ritardata	Ipercalcemia da moderata a grave dovuta a processi maligni sensibili agli steroidi o a stati di ipervitaminosi D	Malattie infettive; pancreatici; insufficienza epatica; insufficienza renale; colite ulcerativa	Catabolismo generalizzato; immunodepressione; pancreatite; ulcere gastrointestinali; epatopatie; miopatie; osteoporosi; altri	Inibisce i fattori attivanti gli osteoclasti, la prostaglandina E <sub>2</sub> e la vitamina D; riduce l'assorbimento intestinale di calcio; favorisce l'escrezione renale del calcio se somministrato a lungo termine, citotossicità diretta sulle neoplasie	19,23,24 28,33,34 66-68
Calcitonina	Da 4 a 7 UI/kg SC ogni 6-8 ore	Rapida	Ipercalcemia da moderata a grave quando altre terapie siano inefficaci o controindicate	Ipersensibilità alla calcitonina	Vomito	Inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti; effetti calcicuri diretti; risposta transitoria; scarsa sperimentazione nel cane	28,35-38
Bifosfonati Editronato	Non determinato (20 mg/kg ogni 24 ore PO, 7,5 mg/kg ogni 24 ore per EV per 3 giorni)	Ritardata	Ipercalcemia da moderata a grave quando altre terapie siano inefficaci o controindicate; trattamento a lungo termine dell'ipercalcemia cronica	Ipersensibilità ai bifosfonati	Osteomalacia (editronato); piresia (pamidronato); diarrea; ipocalcemia; ipofosfatermia; ipomagnesemia	Gli analoghi sintetici del pirofosfato inibiscono direttamente l'assorbimento osteoclastico; l'editronato è inefficace per via orale; il pamidronato e il clodronato sono molto efficaci per OS e per EV; clodronato e pamidronato sono potenzialmente utili nelle terapie a lungo termine; l'uso dell'editronato e del pamidronato è approvato nell'uomo; editronato e pamidronato sono reperibili negli Stati Uniti; la sperimentazione del bifosfonato nel cane è limitata	
Pamidronato	Non determinato (18 mg/kg PO ogni 24 ore per 6 giorni, poi 3 mg/kg PO ogni 24 ore di mantenimento; da 0,9 a 1,3 mg/kg per infusione EV singola in 24 ore)	Ritardata					
Clodronato (sperimentale)	Non determinato (da 10 a 30 mg/kg PO ogni 8-12 ore; da 5 a 14 mg/kg EV ogni 24 ore)	Ritardata					
Mitramicina	Non determinato (25 µg/kg EV ogni 24 ore per 3-4 giorni)	Rapida	Ipercalcemia da moderata a grave dovuta a neoplasie resistenti ai glucocorticoidi che non rispondono ad altre terapie	Insufficienza renale; epatopatie; malattie ematologiche	Nefrotossicità; epatotossicità; trombocitopenia ipocalcemia; ipercalcemia di ritorno	Antibiotico citotossico; inibisce la sintesi di RNA DNA-dipendente; durata dell'effetto imprevedibile; scomodità di somministrazione; sperimentazione limitata nel cane	28,33,34

<sup>a</sup> I valori tra parentesi corrispondono ai dosaggi mediamente validi nell'uomo.

<sup>b</sup> Tempo approssimativamente necessario per ottenere effetti terapeutici favorevoli; l'effetto massimo può verificarsi più tardi; immediato = < 2 ore; ritardato = > 2 giorni.



**Tabella 5**  
**Agenti terapeutici che favoriscono l'escrezione urinaria del calcio**

Agente terapeutico	Dosaggio approssimativo e via di somministrazione	Comparsa dell'azione <sup>a</sup>	Indicazioni	Controindicazioni	Possibili effetti collaterali	Commenti	Bibliografia
Bicarbonato di sodio	Bicarbonato (mEq) = kg di peso × 0,3 × [livelli plasmatici di bicarbonato voluti (mEq/L) - livelli plasmatici di bicarbonato misurati (mEq)] oppure 1 mEq/kg EV ogni 10-15 min; dose complessiva massima di 4 mEq/kg	Immediata	Crisi ipercalcemiche pericolose per la vita	Alcalosi; insufficienza cardiaca congestizia	Alcalosi; ipokalemia; acidosi paradossa del liquido carebro-spinale; ipernatremia; dell'iperosmolalità del liquido extracellulare; emorragie intracraniche; coma; aritmie cardiache	Nel cane abbassa i livelli di calcio totale e in forma ionica; richiede un controllo attento dell'equilibrio acido-basico; misura temporanea	18,43,44
EDTA sodico	Da 25 a 75 mg/kg/ora	Immediata	Crisi ipercalcemiche pericolose per la vita	Insufficienza renale	Insufficienza renale, acuta; ipocalcemia	Lega il calcio ionizzato; escrezione di EDTA-calcio a livello renale; indicato soltanto in situazione d'urgenza; misura temporanea	18,45
Dialisi peritoneale	Dialisati contenenti scarse quantità di calcio o privi di calcio per via intraperitoneale	Rapida	Ipercalcemia da moderata a grave associata a insufficienza renale oligurica o anurica	Interventi chirurgici addominali recenti; nefropatia policistica; neoplasie addominali	Peritonite	Tecnicamente complessa; breve durata della risposta; non è stata valutata l'efficacia del trattamento nei cani con ipercalcemia	18,46

<sup>a</sup> Tempo approssimativamente necessario a ottenere un effetto terapeutico favorevole; l'effetto massimo può verificarsi più tardi; immediato = < 2 ore; rapido = da 3 a 12 ore; ritardato = > 2 giorni.

I bifosfonati (analoghi sintetici dei pirofosfati ossei) sono una nuova classe di agenti terapeutici potenzialmente utili, indicati nel trattamento sintomatico dell'ipercalcemia in pazienti umani e occasionalmente nel cane.<sup>28,34,39</sup> Queste sostanze sono potenti inibitori del riassorbimento osseo poiché impediscono la crescita e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio e riducono direttamente l'attività di riassorbimento osteoclastico.<sup>28</sup> In medicina umana, la facilità ed elasticità di somministrazione e gli scarsi effetti collaterali dei bifosfonati ne rendono possibile l'utilizzo nel trattamento di diversi disordini ipercalcemici<sup>28</sup> (Tab. 4). Negli Stati Uniti, gli unici prodotti appartenenti a questa categoria di cui è consentito l'uso nell'uomo sono l'etidronato e il pamidronato.<sup>28,34,40</sup> Il primo, non essendo totalmente assorbito a livello del tratto gastroenterico, si rivela più efficace se somministrato per via endovenosa<sup>28</sup> (Tab. 4). Nel cane la sicurezza e l'efficacia del farmaco non sono state valutate in modo approfondito.<sup>34,39</sup> I bifosfonati di seconda generazione, quali il pamidronato, sembrano dotati di maggiore efficacia, sicurezza ed elasticità per quanto riguarda la via di somministrazione<sup>28</sup> (Tab. 4). I prodotti di seconda generazione si potrebbero rivelare utili in ambito veterinario nel trattamento a lungo termine dell'ipercalcemia.

La mitramicina è un antibiotico citotossico dotato di potente azione inibente nei confronti del riassorbimento osteoclastico<sup>28</sup> (Tab. 4). Occasionalmente, il farmaco è stato adoperato con successo per trattare lo stato ipercalcemico presente in cani affetti da linfoma o adenocarcino-

ma apocrino delle ghiandole perianali.<sup>33,34</sup> La mitramicina, pur essendo estremamente efficace, può indurre effetti collaterali di notevole gravità (ad es. trombocitopenia, epato- e nefrotossicità), è difficile da somministrare e possiede una durata d'azione imprevedibile, che ne limita la somministrazione agli individui ipercalcemici resistenti ad altre forme di terapia più sicure.<sup>34</sup>

Altri agenti inibitori del riassorbimento osseo e potenzialmente utili nel trattamento sintomatico dei cani con ipercalcemia sono rappresentati da inibitori della prostaglandina-sintetasi, gallio nitrato e gamma interferone.<sup>13,18,28,41</sup> Gli inibitori della prostaglandina-sintetasi (ad es. acido acetilsalicilico) impediscono il riassorbimento osseo mediato dalla prostaglandina E<sub>2</sub>.<sup>28</sup> Benché le prime segnalazioni relative all'efficacia di questi prodotti fossero incoraggianti, studi successivi ne hanno dimostrato la limitata utilità nel trattamento dei pazienti umani con ipercalcemia derivante da neoplasie maligne.<sup>28,34</sup> Il gallio nitrato, un nuovo agente antiipercalcemico è attualmente oggetto di studi clinici condotti in pazienti umani.<sup>28,42</sup> In ambito veterinario, prima di consigliare un uso specifico di questa sostanza, occorre valutarne i caratteri di innocuità, efficacia e applicabilità. In studi condotti in vitro, il gamma interferone si è dimostrato un potente inibitore del riassorbimento osseo indotto dalle citochine.<sup>41</sup> Se effetti analoghi venissero dimostrati in vivo, la sostanza potrebbe risultare potenzialmente utile nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da neoplasie produttrici di citochine.

## Agenti che alterano la distribuzione del calcio

Gli agenti terapeutici che alterano i livelli relativi di ioni calcio o che favoriscono l'escrezione del calcio generalmente vengono riservati per il trattamento d'urgenza a breve termine delle crisi ipercalcemiche.<sup>13</sup> In queste situazioni critiche piuttosto rare (ad es. ipercalcemia grave all'origine di disfunzioni cardiache e/o neurologiche pericolose per la vita del soggetto) bisogna tentare immediatamente di abbassare i livelli sierici di ioni calcio mediante inoculazioni endovenose di bicarbonato sodico o di EDTA sodico.<sup>18, 43-45</sup> (Tab. 5).

Entrambi gli agenti abbassano la calcemia ma producono effetti di durata limitata (< 2 ore).<sup>44,45</sup> Date le conseguenze collaterali significative del bicarbonato di sodio e dell'EDTA sodico, nei pazienti che li ricevono si rende necessario un monitoraggio ininterrotto e il passaggio sollecito a terapie antiipercalcemiche meno pericolose. La dialisi peritoneale o pleurica per mezzo di un dialisato privo di calcio può rivelarsi utile nel trattamento sintomatico delle crisi ipercalcemiche, soprattutto se la coesistenza di uno stato di insufficienza renale limita le scelte terapeutiche.<sup>18,46</sup>

## Trattamento dell'insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale e iperazotemia indotte dall'ipercalcemia non esiste alcuna terapia in grado di eliminare le lesioni renali. Queste ultime, tuttavia, possono guarire spontaneamente nell'arco di alcune settimane se lo stato ipercalcemico viene controllato o eliminato. Nell'insufficienza renale di questo tipo, l'obiettivo è di mantenere in vita il soggetto in attesa che i processi organici rigenerativi, riparativi e di adattamento compensatorio restituiscano ai nefroni una capacità funzionale sufficiente a garantire un'omeostasi biochimica adeguata. Questo obiettivo può essere realizzato ricorrendo a strategie terapeutiche rivolte a migliorare i segni clinici legati all'iperazotemia, correggere gli squilibri idrici, elettrolitici ed acido-basici, fornire un supporto nutrizionale adeguato ed evitare condizioni che possano aggravare o favorire l'evoluzione della disfunzione renale.<sup>47</sup>

## PROGNOSI

Data la varietà delle lesioni renali associate alla nefropatia ipercalcemica oltre che dei meccanismi patologici alla base dei disordini ipercalcemici, nei soggetti colpiti dalla condizione la prognosi a breve e a lungo termine è variabile e spesso imprevedibile. Nei singoli individui, le probabilità di guarigione dipendono da (1) natura specifica e reversibilità del disordine primario, (2) entità del danno a carico dei nefroni, (3) presenza o assenza di disfunzioni cardiache e neurologiche e (4) disponibilità di una terapia a lungo termine efficace. I soggetti con nefropatia ipercalcemica spesso richiedono abbondanti terapie di sostegno e sintomatiche. Di conseguenza, è necessario compiere ogni sforzo per stabilire la reversibilità delle lesioni renali e per correggere la causa che è all'origine dell'ipercalcemia.

## Note sugli autori

*Il Dr. Kruger è affiliato al Department of Small Animal Clinical Sciences, Veterinary Medical Center, Michigan State University, East Lansing, Michigan. Il Dr. Osborne è affiliato al Department of Small Animal Clinical Sciences, Veterinary Teaching Hospital, University of Minnesota, St. Paul Minnesota. Entrambi sono Diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine.*

## Bibliografia

1. Chew DJ, Nagode LA: Renal secondary hyperparathyroidism. Proc 4th Annu Meet Soc Comp Endocrinol 17-26, 1990.
2. Finco DR, Rowland GN: Hypercalcemia secondary to chronic renal failure in the dog: A report of four cases. JAVMA 173:990-994, 1978.
3. Berger B, Feldman EC: Primary hyperparathyroidism in dogs: 21 Cases (1976-1986). JAVMA 191:350-356, 1987.
4. Osborne CA, Stevens JB: Hypercalcemic nephropathy, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. VI. Philadelphia, WB Saunders Co, 1977, pp 1080-1087.
5. Barr FJ, Patteson MW, Lucke VM, et al: Hypercalcemic nephropathy in three dogs: Sonographic appearance. Vet Radiol 30:169-173, 1989.
6. Dorman DC: Anticoagulant, cholecalciferol, and bromethalin-based rodenticides. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:339-351, 1990.
7. Shuman WP, Mack LA, Rogers JV: Diffuse nephrocalcinosis: Hypercholechoic sonographic appearance. Am J Roentgenol 36:830-832, 1981.
8. Weller RE, Holmberg CA, Theilen GH, et al: Canine lymphosarcoma and hypercalcemia: Clinical laboratory and pathologic evaluation of twenty-four cases. J Small Anim Pract 23:649-658, 1982.
9. Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia, WB Saunders Co, 1987, pp 328-356.
10. Legendre A, Merkley DF, Carrig CB, et al: Primary hyperparathyroidism in a dog. JAVMA 168:694-696, 1976.
11. Osborne CA, Low DG, Finco DR: Reversible versus irreversible renal disease in the dog. JAVMA 155:2062-2078, 1969.
12. Osborne CA, Stevens JB, Perman VC: Kidney biopsy. Vet Clin North Am Small Anim Pract 4:351-365, 1974.
13. Kruger JM, Osborne CA, Polzin DJ: Treatment of hypercalcemia, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. IX Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 75-90.
14. Nachreiner RF, Refsal KR: The use of parathormone, ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D assays to diagnose calcium disorders in dogs. Proc 4th Annu Meet Soc Comp Endocrinol:27-30, 1990.
15. Torrance AG, Nachreiner R: Intact parathyroid hormone assay and total calcium concentration in the diagnosis of disorders of calcium metabolism in dogs. J Vet Intern Med 3:86-89, 1989.
16. Torrance AG, Nachreiner R: Human-parathormone assay for use in dogs: Validation, sample handling studies, and parathyroid function testing. Am J Vet Res 50:1123-1127, 1989.
17. Osborne CA, Stevens JB: Pseudohyperparathyroidism in the dog. JAVMA 162:125-135, 1973.
18. Chew DJ, Carothers M: Hypercalcemia. Vet Clin North Am Small Anim Pract 19:265-287, 1989.
19. Heath H, Weller RE, Mundy GR: Canine lymphosarcoma: A model for study of the hypercalcemia of cancer. Calcif Tissue Int 30:127-133, 1980.
20. Lins LE: Reversible renal failure caused by hypercalcemia. Acta Med Scand 203:309-314, 1978.
21. Peterson ME, Feinman JM: Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. JAVMA 181:802-804, 1982.
22. Feldman EC: Canine primary hyperparathyroidism, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 985-987.
23. Dzanis DA, Kallfelz FA: Recent knowledge of vitamin D toxicity in dogs. Proc 6th ACVIM Forum:289-291, 1988.
24. Dorman DC, Beasley VR: Diagnosis of and therapy for cholecalciferol toxicosis, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 148-152.
25. Fooshee SK, Forrester SD: Hypercalcemia secondary to cholecalciferol rodenticide toxicosis in two dogs. JAVMA 196:1265-1268, 1990.
26. Dow SW, Legendre AM, Stiff M, et al: Hypercalcemia associated with blastomycosis in dogs. JAVMA 188:706-709, 1986.
27. Caywood DD: Osteomyelitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 13:43-53, 1983.
28. Attie MF: Treatment of hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am 18:807-828, 1989.

29. Sutton RAL, Dirks JH: Calcium and magnesium: Renal handling and disorders of metabolism, in Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986 pp 568-569.
30. Bijvoet OLM: Kidney function in calcium and phosphate metabolism, in Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease*, vol 1. New York, Academic Press Inc, 1977, pp 49-140.
31. Ong SC, Shalhoub RJ, Gallagher P, et al: Effect of furosemide on experimental hypercalcemia in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 145:227-233, 1974.
32. Costanzo LS: Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. *Am J Physiol* 248:F527-F535, 1985.
33. MacEwen EG, Siegel SD: Hypercalcemia: A paraneoplastic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 7:187-194, 1977.
34. Matus RE, Weir EC: Hypercalcemia of malignancy, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 988-993.
35. Deflos LJ, First BP: Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 95:192-197, 1981.
36. Hosking DJ, Gilson D: Comparison of the renal and skeletal actions of calcitonin in the treatment of severe hypercalcemia of malignancy. *Q J Med* 53:359-368, 1984.
37. Dougherty SA, Center SA, Dzanis DA: Salmon calcitonin as adjunct treatment for vitamin D toxicosis in a dog. *JAVMA* 196:1269-1272, 1990.
38. Garlock SM, Matz ME, Shell LG: Vitamin D<sub>3</sub> rodenticide toxicity in a dog. *JAAHA* 27:356-360, 1991.
39. Thompson KG, Jones LP, Smylie WA, et al: Primary hyperparathyroidism in German shepherd dogs: A disorder of probable genetic origin. *Vet Pathol* 21:370-376, 1984.
40. Anonymous: Pamidronate. *Med Lett Drug Ther* 34(861):12, 1992.
41. Mundy GR: The hypercalcemia of malignancy. *Kidney Int* 31:142-155, 1987.
42. Warrell RP Jr, Bockman RS, Coonley CJ, et al: Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 108:669-674, 1988.
43. Hartsfield SM, Thurmon JC, Benson GJ: Sodium bicarbonate and bicarbonate precursors for treatment of metabolic acidosis. *JAVMA* 179:914-916, 1981.
44. Meuten DJ: Hypercalcemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 14:891-910, 1984.
45. Partitt AM, Kleerekoper M: Clinical disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism, in Maxwell MH, Kleeman CR (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York, McGraw-Hill, 1980, pp 947-1151.
46. Heyburn PJ, Shelby PL, Peacock M, et al: Peritoneal dialysis in the management of severe hypercalcemia. *Br Med J* 280:525-526, 1980.
47. Polzin D, Osborne C, O'Brien T: Disease of the kidneys and ureters, in Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1962-2046.
48. Chew DJ, DiBartola SP: Diagnosis and pathophysiology of renal disease, in Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1893-1961.
49. Peterson ME, Greco DS, Orth DN: Primary hypoadrenocorticism in ten cats. *J Vet Intern Med* 3:55-58, 1989.
50. Willard MD, Schall WD, McCaw DE, et al: Canine hypoadrenocorticism: Report of 37 cases and review of 39 previously reported cases. *JAVMA* 180:59-62, 1982.
51. Aro A, Pelkonen R, Sivula A: Hypercalcemia: Serum chloride and phosphate. *Ann Intern Med* 86:664, 1977.
52. Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, et al: Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. *J Clin Endocrinol Metab* 67:353-360, 1988.
53. Broadus AE: Nephrogenous cyclic AMP as a parathyroid function test. *Nephron* 23:136-141, 1979.
54. Fox J, Heath III H: Parathyroid hormone does not increase nephrogenous cyclic AMP excretion by the dog. *Endocrinology* 107:2124-2126, 1980.
55. Weir EC, Norrdin RW, Matus RE, et al: Humoral hypercalcemia of malignancy in canine lymphosarcoma. *Endocrinology* 122:602-208, 1988.
56. Weir EC, Norrdin RW, Barthold SW, et al: Primary hyperparathyroidism in a dog: Biochemical, bone histomorphometric, and pathologic findings. *JAVMA* 189:1471-1474, 1986.
57. Haussler MR, McCain TA: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *N Engl J Med* 297:974-983, 1041-1050, 1977.
58. Hughs MR, Baylink D, Jones PG, et al: Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> and 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>. Application to hypervitaminosis D. *J Clin Invest* 58:61-70, 1976.
59. Bell NH: Evidence that increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest* 64:218-225, 1979.
60. Meuten DJ, Segre GV, Kociba GJ: Hypercalcemia in dogs with adenocarcinomas derived from apocrine gland of anal sac: Biochemical and histomorphometric investigations. *Lab Invest* 48:428-435, 1983.
61. DiBartola SP: Quantitative urinalysis including 24 hour protein excretion in the dog. *JAAHA* 16:537-546, 1980.
62. Gowans EMS, Fraser CG: Five methods for determining urinary calcium compared. *Clin Chem* 32:1560-1562, 1986.
63. Walser M, Robinson BHB, Duckett JW: The hypercalcemia of adrenal insufficiency. *J Clin Invest* 42:456-465, 1963.
64. Gunther R, Felice LJ, Nelson RK, et al: Toxicity of a vitamin D<sub>3</sub> rodenticide to dogs. *JAVMA* 193:211-214, 1988.
65. Spangler WL, Gribble DH, Lee TC: Vitamin D intoxication and the pathogenesis of vitamin D nephropathy in the dog. *Am J Vet Res* 40:73-83, 1979.
66. Goodwin JS, Atluru D, Sierakowski S, et al: Mechanism of action of glucocorticosteroids: Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B<sub>4</sub>. *J Clin Invest* 77:1244-1250, 1986.
67. Rapado A: Glucocorticoids and hypercalcemia. *Adv Exp Med Biol* 171:369-380, 1984.
68. Strumph M, Kowalski MA, Munday GR: Effects of glucocorticoids on osteoclast-activating factor. *J Lab Clin Med* 92:772-778, 1978.