

Klinische aanpak van hypercalcemie bij de kat

Clinical approach of feline hypercalcemia

E. Stock, D. Paepe, S. Daminet

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

dominique.paepe@ugent.be

SAMENVATTING

Een verhoogde concentratie van totaal calcium is een onderkende afwijking op het bloedonderzoek van de kat. De belangrijkste oorzaken van hypercalcemie bij de kat zijn neoplasie, chronische nierziekte en idiopathische hypercalcemie. Het diagnostisch onderzoek van een kat met persisterende hypercalcemie omvat verschillende stappen: een uitgebreid lichamelijk onderzoek, testen op feliene leukemievirus en feliene immunodeficiëntievirus, een volledig bloed- en urineonderzoek, het bepalen van geïoniseerd calcium, radiografieën van de thorax (en het abdomen), een echografie van het abdomen en de hals en de bepaling van het parathyroïd hormoon en 'parathyroid hormone-related protein'. Een logische en specifieke aanpak is nodig om tot een juiste diagnose te komen. De behandeling richt zich vooral op de onderliggende oorzaak.

ABSTRACT

An elevated total calcium concentration is an abnormality on feline blood examinations, and is frequently overlooked. The most important causes of feline hypercalcemia are neoplasia, chronic kidney disease and idiopathic hypercalcemia. In hypercalcemic cats, several diagnostic tests have to be performed in order to find the underlying cause: a thorough physical examination, retroviral testing for feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus, complete blood count and serum chemistry profile, the measurement of ionized calcium, urinalysis, thoracic (and abdominal) radiography, abdominal and cervical ultrasonography and the measurement of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. A logical and specific work-up is required to obtain a definitive diagnosis. Treatment is mainly focussed on the underlying disease.

INLEIDING

Persisterende hypercalcemie bij de kat is een belangrijke afwijking die kan opgemerkt worden tijdens het bloedonderzoek van het dier. De differentiaal-diagnose van hypercalcemie bij de kat omvat verschillende aandoeningen die elk een specifieke therapie vereisen. De behandeling van de onderliggende aandoening leidt meestal tot het normaliseren van de calciumspiegels. Het achterhalen van de onderliggende pathologie is een diagnostische uitdaging. Indien geen onderliggende oorzaak kan gevonden worden na een uitgebreid diagnostisch onderzoek, spreekt men van idiopathische hypercalcemie (Midkiff et al., 2000).

In dit artikel wordt de stapsgewijze aanpak van hypercalcemie bij de kat uitgebreid besproken. Er wordt kort ingegaan op het normale calciummetabolisme en er wordt een praktisch overzicht gegeven van de differentiaaldiagnosen van hypercalcemie bij de kat.

FYSIOLOGIE VAN HET CALCIUMMETABOLISME

Calcium is in drie fracties aanwezig in het serum: geïoniseerd, gecomplexeerd (gebonden aan fosfaat, bicarbonaat, sulfaat, citraat en lactaat) en eiwitgebonden. Geïoniseerd calcium (iCa) is de biologisch actieve vorm en serumconcentraties worden nauw gezet en actief gereguleerd. Geïoniseerd calcium speelt eveneens de belangrijkste rol in het optreden van pathofysiologische effecten (Rosol et al., 2000).

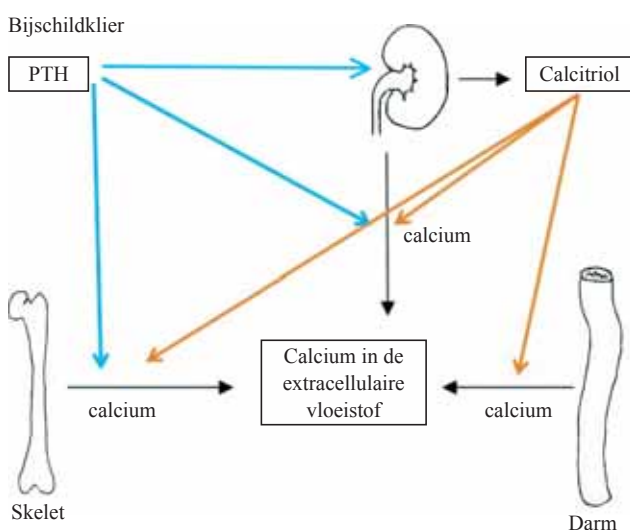
De geïoniseerde calciumconcentratie wordt gereguleerd door de geïntegreerde werking van parathyroïd hormoon (PTH), vitamine D-metabolieten en calcitonine. De darmen, de nieren en het skelet zijn de belangrijkste organen in de calciumhomeostase (Rosol et al., 2000; Schenck en Chew, 2008b).

Parathyroïd hormoon wordt geproduceerd in de hoofdcellen van de bijnierschilddklier als reactie op een

gedaalde serumconcentratie van iCa . Het zorgt voor een stijging van de calciumconcentratie door een toegenomen tubulaire reabsorptie van calcium in de nieren en een gestegen botresorptie. Het heeft bovendien een trofisch effect op 1α -hydroxylase in de nieren, wat leidt tot een versnelde vorming van calcitriol (Rosol et al., 2000). Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D) wordt gevormd als respons op een daling van fosfor- en calciumconcentratie. De bioactivatie grijpt opeenvolgend plaats in de lever en de nieren. Calcitriol zorgt voor een stijging van de intestinale calciumresorptie, een verminderde urinaire calciumexcretie en een toename van de mobilisatie van calcium uit het bot (Rosol et al., 2000). De gecombineerde werking van PTH en calcitriol zorgt voor een normalisatie van iCa in het serum als respons op hypocalcemie. Calcitonine daarentegen wordt gesecreteerd in de C-cellen van de schildklier als respons op hypercalcemie. Het inhibeert de osteoclastische botresorptie, waardoor de iCa -concentratie in het serum daalt (Rosol et al., 2000). De regulatie van de calciumconcentratie in het serum wordt schematisch weergegeven in Figuur 1.

KLINISCHE PRESENTATIE VAN HYPERCALCEMIE BIJ DE KAT

Katten met hypercalcemie vertonen over het algemeen vage klachten, zoals lethargie, depressie en anorexie (Savary et al., 2000). Honden met hypercalcemie lijden frequent aan polyurie en polydipsie of braken. Deze symptomen worden minder gerapporteerd bij katten (Schenck en Chew, 2008b). Er bestaat geen correlatie tussen de ernst van de symptomen en de mate waarin de calciumconcentratie gestegen is (Savary et al., 2000). Vaak is er een onderliggende aandoening aanwezig die verantwoordelijk is voor de symptomen. Idiopathische hypercalcemie kan geruime tijd asymptomatisch verlopen (Chew en Schenck, 2008). Bijna een vierde van de katten met hypercalcemie vertoont



Figuur 1. Schematische weergave van de regulatie van de calciumconcentratie in het serum.

Tabel 1. Differentiaaldiagnose van hypercalcemie bij de kat (naar Feldman en Nelson, 2004; Rosol et al., 2000; Schenck en Chew, 2008b).

1. Niet-pathologische stijging (lipemie, groeiende dieren, laboratoriumfout, contaminatie)
2. Transiëntiestijging (hemoconcentratie, hyperproteïnemie, hypoadrenocorticisme)
3. Persistente pathologische stijging
 - a. Bijnierschilddklierafhankelijke aandoening
 - Primaire hyperparathyroïdie
 - b. Bijnierschilddklieronafhankelijke aandoening
 - Neoplasmie
 - Chronische nierziekte
 - Hypervitaminose D
 - Granulomateuze aandoening
 - Skeletaandoening
 - Iatrogeen
 - Idiopathische hypercalcemie

lagere-urinewegs symptomen (dysurie, pollakisurie en strangurie), doordat hypercalcemische katten gepredisponerd zijn om calciumoxalaat-urolieten te ontwikkelen (Savary et al., 2000).

DIFFERENTIAALDIAGNOSE VAN HYPERCALCEMIE BIJ DE KAT

De meest voorkomende oorzaken van hypercalcemie bij de kat zijn neoplasmie (30%), nierfalen (12-25%) en idiopathische hypercalcemie (exacte prevalentie onbekend) (Barber en Elliot, 1998; DiBartola et al., 1987; Savary et al., 2000; Schenck en Chew, 2008b). Er zijn nog heel wat andere differentiaaldiagnosen mogelijk waarmee in het onderzoek rekening gehouden moet worden (Tabel 1).

Een niet-pathologische stijging van de tCa -concentratie wordt gezien bij lipemische stalen en bij onvolwassen katten als gevolg van de groei. Laboratoriumfouten en contaminatie van het staal of het bloedbuisje met een detergent kunnen tevens aanleiding geven tot verhoogde tCa -gehalten (Rosol et al., 2000; Feldman en Nelson, 2004).

Een transiënte stijging wordt gezien bij hemoconcentratie, hyperproteïnemie en hypoadrenocorticisme (Rosol et al., 2000; Feldman en Nelson, 2004). Hypoadrenocorticisme (ziekte van Addison) is zeldzaam bij de kat en hypercalcemie komt slechts voor bij 10% van de katten met primair hypoadrenocorticisme (Peterson et al., 1989).

De oorzaken van persisterende en pathologische stijgingen in de calciumconcentratie omvatten primaire hyperparathyroïdie, neoplastische processen, chronische nierziekte, hypervitaminose D, granulomateuze aandoeningen, skeletaandoeningen, iatrogene oorzaken en idiopathische hypercalcemie (Feldman en Nelson, 2004).

Primaire hyperparathyroïdie (PHPT) is een zeldzame aandoening bij de kat. Er is een excessieve en autonome secretie van PTH door een of meerdere bijnierschilddklieren (Kallet et al., 1991; den Hertog et

al., 1997). De helft van de katten met PHPT heeft een palpeerbare cervicale massa. De meest voorkomende symptomen zijn anorexie en lethargie (Feldman en Nelson, 2004). Gestegen concentraties van iCa en tCa zijn een consistente bevinding. Parathyroïd hormoonconcentraties zijn normaal of gestegen. Bij hypercalcemie verwacht men lage PTH-concentraties omwille van een negatieve feedback van iCa op de PTH-productie in de bijnieren. Een PTH-concentratie binnen de referentiewaarden bij een hypercalcemische patiënt wijst bijgevolg op een autonome PTH-secretie onafhankelijk van deze feedback. De serum-fosforconcentratie is meestal normaal of gedaald, maar kan in zeer zeldzame gevallen ook gestegen zijn tot op heden slechts beschreven bij één geval (Kallet et al., 1991). Echografie van de halsstreek is nuttig voor de identificatie en lokalisatie van een massa of ter detectie van een vergroting van de bijnieren, maar kan tevens normaal zijn bij katten met PHPT. Via histologisch onderzoek wordt bij 70% van de katten een parathyroïd adenoma gediagnosticeerd, bij 20% een parathyroïd carcinoma en bij 10% hyperplasie van de bijnieren(en) (Kallet et al., 1991; Marquez et al., 1995; den Hertog et al. 1997; Savary et al. 2000; Sueda en Stefanacci, 2000; Kaplan, 2002; Philips et al., 2003; Cavana et al., 2006).

Neoplasiegerelateerde hypercalcemie kan ontstaan door humorale factoren, door metastasen of primaire tumoren in het bot of door hematologische tumoren die het beenmerg aantasten. Humorale hypercalcemie wordt in hoofdzaak veroorzaakt door de productie van 'parathyroid hormone-related protein' (PTHrp) door neoplastische cellen. Dit eiwit heeft een structurele homologie met PTH en kan PTH-receptoren activeren. Het heeft dus dezelfde effecten als PTH op het calciummetabolisme (Refsal et al., 2001). Neoplasie in het bot en hematologische tumoren in het beenmerg leiden tot hypercalcemie via de inductie van lokale botresorptie (Rosol et al., 2000). Lymfoma en squameus celcarcinoom zijn de meest voorkomende tumoren die bij de kat geassocieerd zijn met hypercalcemie. Andere, minder voorkomende neoplasieën zijn leukemie, osteosarcoma, fibrosarcoma, ongedifferentieerd sarcoma, bronchogeen carcinoma en multipel myeloma (Savary et al., 2000; Patel et al., 2005).

Hypercalcemie is nauw geassocieerd met een verminderde nierfunctie: hypercalcemie kan ontstaan ten gevolge van chronische nierziekte, maar kan ook aanleiding geven tot functionele en structurele veranderingen in de nieren. Deze renale schade kan uiteindelijk evolueren tot nierfalen (Rosol et al., 2000). De typische laboratoriumafwijkingen bij katten met hypercalcemie door onderliggend nierfalen zijn gestegen tCa, normaal tot gedaald iCa, hyperfosfatemie en gestegen PTH-concentraties. Studies bij de hond tonen aan dat de oorzaak van hypercalcemie bij nierfalen multifactorieel is. PTH-gemedieerde botresorptie, verminderde renale calciumexcretie door het verlies van nefronen en een gedaalde glomerulaire filtratiesnelheid, gestegen intestinale resorptie van calcium door verhoogde gevoeligheid van de darm voor cal-

citriol en gestegen concentraties van anionen die complexeren met calcium (Kruger et al., 1996). Er is een toegenomen autonome secretie van PTH door de bijnieren (secundaire renale hyperparathyroïdie) (Kruger et al., 1996). Hypercalcemie ontstaat doordat vooral de fractie gecompliceerd calcium gestegen is (Finco en Rowland, 1978). Bij sommige dieren met chronische nierziekte ontstaat hypercalcemie iatrogen door het gebruik van intestinale fosfaatbinders of het overmatig toedienen van calcitriol (Rosol et al., 2000).

Hypercalcemie als gevolg van hypervitaminose D is zeldzaam bij katten. Hypervitaminose D kan ontstaan door ingestie van cholecalciferol-bevattende rodenticiden (Moore et al., 1988; Peterson et al., 1989). De accidentele opname van toxische planten (*Cestrum diurnum* (witte jasmijn), *Solanum malacoxylon* en *Trisetum flavescens* (goudhaver)), die glycosiden van calcitriol bevatten, kunnen tevens aanleiding geven tot hypervitaminose D (Martin, 1998; Rosol et al., 2000). Bij de hond zijn bovendien intoxicaties beschreven met calcipotriene, een synthetisch vitamine D-derivaat, dat gebruikt wordt in humane antipsoriasis zalven (Martin, 1998; Refsal et al., 2001).

De volgende granulomateuze aandoeningen zijn bij de kat geassocieerd met hypercalcemie: infecties met *Histoplasma capsulatum*, *Nocardia spp.*, atypische mycobacteriën, *Blastomyces dermatitidis*, *Actinomyces spp.* en *Cryptococcus spp.* (Hodges et al., 1994; Mealey et al., 1999; Savary et al., 2000; Stern et al., 2011). Bij granulomateuze infecties worden macrofagen gestimuleerd door interferonen of lipopolysacchariden, waardoor er een ongecontroleerde 1α -hydroxylase-activiteit tot expressie wordt gebracht (Refsal et al., 2001).

Skeletaandoeningen, zoals bacteriële of mycotische osteomyelitis, hypertrofische osteodystrofie en diffuse osteoporose ten gevolge van langdurige immobilisatie veroorzaken zelden hypercalcemie (Feldman en Nelson, 2004).

Excessieve diëtaire supplementatie met vitamine D is een iatrogene oorzaak van hypercalcemie (Refsal et al., 2001). De maximale veilige concentratie cholecalciferol in het dieet van de kat is 188 μg per 1000 kcal (Sih et al., 2001).

Idiopathische hypercalcemie is een belangrijke differentiaaldiagnose, maar kan slechts gediagnosticeerd worden als alle bovenstaande aandoeningen uitgesloten zijn (Midkiff et al., 2000).

BENADERING VAN DE KAT MET HYPERCALCEMIE

Een uitgebreid lichamelijk onderzoek vormt de eerste stap in de benadering van de hypercalcemische kat. De lymfeknopen dienen nauwgezet gepalpeerd te worden. Cytologisch onderzoek van opgezette lymfeknopen of uitwendig voelbare gezwellen is noodzakelijk. Abdominale palpatie kan reeds een indicatie geven omtrent organomegalie en de grootte en consistentie van de nieren. Onderzoek van de mondholte

is aangewezen, gezien squameus celcarcinoma zich bij de kat frequent manifesteert in de mondholte (Liptak en Withrow, 2007). Verder dient er aandacht te worden besteed aan tekenen van pijn ter hoogte van de beenderen. Druk uitoefenen ter hoogte van de lange beenderen, een orthopedisch onderzoek en nek- en rugpalpatie zijn hierbij aangewezen. Cervicale palpatie is aangewezen, gezien abnormaliteiten van de bijschildklier in bepaalde gevallen voelbaar zijn (Feldman en Nelson, 2004).

Voor het bepalen van de tCa-concentratie zijn stalen van serum of gehepariniseerd plasma van uitgevaste dieren nodig. Anticoagulantia op basis van ethyleendiaminetetraacetaat (EDTA), oxalaat en citraat kunnen niet gebruikt worden omdat calcium hieraan bindt (Schenck en Chew, 2008a). Hemolyse geeft aanleiding tot vals verhoogde calciumwaarden en hoge concentraties bilirubine tot vals verlaagde tCa-concentraties (Schenck en Chew, 2008a).

Gezien iCa de biologisch actieve fractie is, dient de concentratie van iCa in vele gevallen bepaald te worden (Tabel 2). Vroeger werd gesuggereerd dat serumconcentraties van tCa bij honden gecorrigeerd kunnen worden in relatie tot totaal eiwit- of albumineconcentraties om de diagnostische interpreteerbaarheid te bevorderen (Meuten et al., 1982). Deze redenering steunde op het feit dat er een substantiële binding is van calcium aan serumeiwitten en dat bovendien 80 tot 90% van deze fractie gebonden is aan albumine. Recenter onderzoek heeft aangetoond dat deze formules geen correcte resultaten opleveren, gezien ze geen rekening houden met de gecomplexeerde fractie (Schenck en Chew, 2008a). De formules opgesteld voor de hond zijn verder in geen enkel geval bruikbaar voor berekeningen bij de kat (Flanders et al., 1989). Dit betekent dat zowel bij de hond als bij de kat iCa niet betrouwbaar kan berekend worden aan de hand van de tCa-, eiwit- en albumineconcentratie. Een specifieke bepaling van iCa is vereist. Geïoniseerd calcium wordt bepaald op een serumstaal. Heparine verdunt het staal en het type heparine dat gebruikt wordt, heeft invloed op de concentratie iCa (Schenck en Chew,

2008a). De bepaling van iCa is ondermeer aangewezen indien er zowel een stijging van tCa als azotemie aanwezig is. Bij katten met hypercalcemie en renale azotemie bestaat er een diagnostisch dilemma omtrent de primaire aandoening. Bij primaire hypercalcemie is de iCa-concentratie steeds verhoogd. Bij een primaire nierziekte is de iCa-concentratie normaal tot verlaagd (Kruger et al., 1996).

Hematologie, biochemie, de bepaling van fosfor en urineonderzoek zijn bij alle patiënten aangewezen. Anemie kan wijzen op chronisch nierfalen of op een myeloproliferatieve aandoening. Afwijkingen in het leukogram worden gezien bij leukemie en lymfoma. Ureum en creatinine worden bepaald om de nierfunctie na te gaan (Rosol et al., 2000). Verstoringen van de calciumbalans gaan vaak gepaard met afwijkingen in de fosforconcentraties. De fosforconcentratie geeft in bepaalde gevallen een verdere indicatie omtrent de oorzaak van de hypercalcemie (Kruger et al., 1996) (Tabel 2). Lage fosforconcentraties wijzen over het algemeen in de richting van PHPT of paraneoplastische hypercalcemie, terwijl hoge fosforconcentraties gezien worden bij chronische nierziekte, granulomateuze aandoeningen en hypervitaminose D (Kruger et al., 1996).

Het urineonderzoek omvat de bepaling van het soortelijk gewicht, de eiwit-creatinineratio en het uitgebreid onderzoek van het urinesediment. Isostenurie kan wijzen op een nieraandoening maar hypercalcemie kan door een verminderde werking van antidiuretisch hormoon en door een verminderde reabsorptie van natrium eveneens aanleiding geven tot een gedaald urinair concentrerend vermogen (Kruger et al., 1996; Martin, 1998). Gezien het verband tussen hypercalcemie en calciumoxalaat-urolithiase, wordt bijzondere aandacht besteed aan direct microscopisch onderzoek van de urine (Savary et al., 2000).

Feliene leukemievirus (FeLV) wordt geassocieerd met lymfoma bij de kat (Levy en Crawford, 2010b). Katten die lijden aan het feliene immunodeficiëntievirus (FIV), hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van neoplasieën (vooral lymfoma en

Tabel 2. tCa-, iCa-, fosfor-, PTH- en PTHrp-concentratie bij hypercalcemische aandoeningen (naar: Kruger et al., 1996).

| Diagnose | tCa | iCa | Fosfor | PTH | PTHrp |
|-----------------------------|-----|---------|-----------------|-----------|----------|
| Primaire hyperparathyroïdie | ↑ | ↑ | N tot ↓, soms ↑ | ↑, soms N | N |
| Neoplasie | ↑ | ↑ | N tot ↓ | ↓ | ↑, kan N |
| Chronische nierziekte | ↑ | N tot ↓ | N tot ↑ | ↑ | N (↑) |
| Hypervitaminose D | ↑ | ↑ | N tot ↑ | ↓ | N |
| Granulomateuze aandoening | ↑ | ↑ | N tot ↑ | ↓ | N |
| Idiopathische hypercalcemie | ↑ | ↑ | N, soms ↓ | ↓ | N |

↑=gestegen; ↓=gedaald; N=normaal

squameus celcarcinoma) en infecties (waaronder granulomateuze aandoeningen) (Levy en Crawford, 2010a). Om deze reden dient de aanwezigheid van FIV en FeLV steeds te worden uitgesloten.

Bij vele katten met hypercalcemie is medische beeldvorming vereist om een onderliggende aandoening op te sporen. Radiografie van de thorax wordt voornamelijk uitgevoerd om primaire tumoren of metastasen op te sporen. Abdominale radiografie is niet noodzakelijk indien een echografisch onderzoek van het abdomen uitgevoerd wordt. Op elke radiografie worden de beenderige structuren beoordeeld op botlaesies of osteolytische zones. Indien bij orthopedisch onderzoek pijn wordt opgemerkt of indien er een vermoeden is van multipole myeloma, is het aangewezen om bijkomende opnamen van de lange beenderen, de rug of het bekken te nemen (Rosol et al., 2000). Met abdominale echografie kunnen alle abdominale organen grondig geëvalueerd worden op tekenen van primaire neoplasie, metastasen of ontstekingsprocessen. Urolieten worden tevens gedetecteerd. Er kunnen onmiddellijk echografisch begeleide fijnaaldaspiraten (FNA) genomen worden van verdachte organen (Rosol et al., 2000). Bij patiënten die verdacht worden van primaire hyperparathyroïdie, kunnen de bijschildklieren geëvalueerd worden door middel van een echografie van de halsregio. Adenomen en carcinomen van de bijschildklier zijn meestal solitair en groter dan 4 mm. De echogeniciteit is mild toegenomen ten opzichte van de echogeniciteit van een normale schildklier, maar blijft hypo-echogeen in vergelijking met de omgevende structuren. Diffuse hyperplasie leidt tot een minder uitgesproken toename in grootte en omvat meestal alle bijschildklieren (Taeymans, 2011).

Als routine-laboratoriumonderzoeken, medische beeldvorming en cytologie van opgezette lymfeknopen, voelbare gezwellen of abnormale organen geen definitieve diagnose opleveren, helpen bijkomende hormoonbepalingen bij het stellen van de diagnose (Tabel 2). Parathyroïd hormoon kan gemeten worden op serum of op EDTA-plasma. De stalen moeten ingevroren bewaard en getransporteerd worden om degradatie van intact PTH te voorkomen (Rosol et al., 2000). Er bestaan immunoradiometrische assays (IMRA) voor humaan gebruik die tevens geschikt zijn voor de bepaling van PTH bij de kat (Refsal et al., 2001). Het is belangrijk om PTH-concentraties steeds te interpreteren in verhouding tot de totale en geïoniseerde calciumconcentraties (Rosol et al., 2000). "Parathyroid hormone-related protein" wordt geassocieerd met diverse neoplasieën. Het wordt bepaald op vers of ingevroren EDTA-plasma aan de hand van assays van het IMRA-type (Refsal et al., 2001). De bepaling van vitamine D-metabolieten gebeurt niet routinematig in de diergeneeskunde. Stalen van serum of plasma met EDTA of heparine zijn geschikt voor de diagnostiek (Refsal et al., 2001). IMRA die ontworpen zijn voor humaan gebruik zijn geschikt (Rosol et al., 2000).

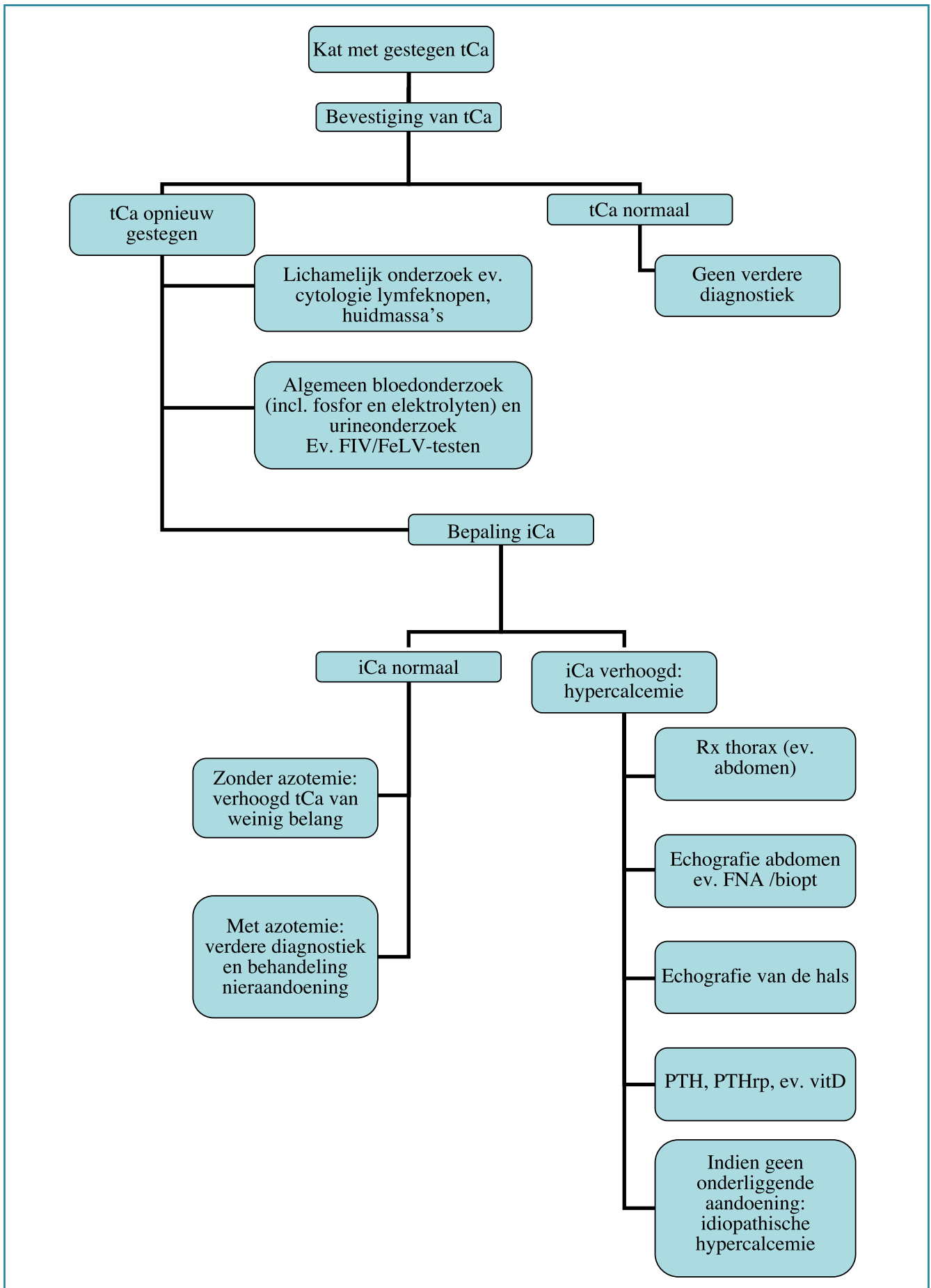
Figuur 2 geeft een praktisch overzicht van de stapsgewijze aanpak van een kat met een gestegen tCa-concentratie.

BEHANDELING VAN HYPERCALCEMIE

De behandeling van de onderliggende aandoening van de hypercalcemie is het belangrijkste aspect van de therapie. Symptomatische behandeling van de hypercalcemie is niet altijd vereist, ook niet bij katten met idiopathische hypercalcemie. Katten die een zeer milde stijging van iCa zonder klinische symptomen vertonen, hoeven niet behandeld te worden (Chew en Schenck, 2008). Er zijn geen referentieconcentraties beschreven waarbij een therapie moet ingesteld worden. Er moet rekening gehouden worden met het ontstaan en de evolutie van de hypercalcemie, de zuurbalans, de fosforconcentratie en de ernst van de symptomen (Rosol et al., 2000). Ernstige gevallen dienen behandeld te worden gezien een overmaat aan calcium toxisch is voor diverse celpopulaties. De cellen van het centraal zenuwstelsel, het gastro-intestinaal stelsel, het hart en de nieren zijn bijzonder gevoelig (Chew en Schenck, 2008). Renale schade kan uiteindelijk evolueren tot chronische nierziekte (Rosol et al., 2000).

Acute en ernstige gevallen worden initieel behandeld met een intraveneuze toediening van een isotone NaCl-oplossing (100-125 ml/kg/dag). Hierdoor wordt de calciumconcentratie in de extracellulaire vloeistof verdund en stijgt de urinaire calciumexcretie door de toegenomen glomerulaire filtratiesnelheid. Dit laatste kan verder gestimuleerd worden door de toediening van furosemide (2-4 mg/kg b.i.d. tot t.i.d. IV, SC of PO) (Martin, 1998; Rosol et al., 2000). Furosemide interfereert bovendien met de calciumreabsorptie in de dikke ascenderende lus van Henle (Martin, 1998). Een behandeling met furosemide mag slechts ingesteld worden bij goed gehydrateerde patiënten, zoniet is dit een bijkomende risicofactor voor nierschade (Rosol et al., 2000). Thiazidediuretica kunnen niet aangewend worden in aanwezigheid van hypercalcemie, gezien ze de reabsorptie van calcium in de distale tubulus stimuleren (Martin, 1998).

De chronische therapie bestaat uit een aangepaste voeding en medicatie om de calciumspiegel te normaliseren. Een behandeling met een vezelrijk dieet volstaat in bepaalde gevallen van idiopathische hypercalcemie om de normale calciumspiegel te herstellen (McClain et al., 1999). Mogelijk kunnen ook nierdiëten en diëten ter preventie van calciumoxalaat urolithiase een gunstig effect hebben. Deze diëten hebben vaak een relatief laag calciumgehalte en zijn weinig verzurend (Chew en Schenck, 2008). Prospectieve studies ontbreken. Glucocorticoïden zijn nuttig bij de therapie van vitamine D-intoxicatie, granulomateuze aandoeningen, paraneoplastische fenomenen en idiopathische hypercalcemie (Schaer, 2008). Ze reduceren de bot- en intestinale resorptie van calcium en verhogen de renale calciumexcretie (Mahgoub et al., 1997). Ze worden het



Figuur 2. Stapsgewijze diagnostische aanpak van hypercalcemie bij de kat.

beste niet aangewend voordat een diagnose gesteld is, omdat ze onderliggende aandoeningen kunnen maskeren (Schaer, 2008). De algemene dosering bedraagt 1-2,2 mg/kg prednisolone b.i.d. PO (Martin, 1998; Rosol et al., 2000). Bij idiopathische hypercalcemie hanteert men een startdosis van 5 mg/dag per kat, die verdubbeld wordt indien iCa te hoog blijft. Sommige katten hebben 15 tot 20 mg per dag nodig (Chew en Schenck, 2008).

Bisfosfonaten worden frequent aangewend in de humane geneeskunde, maar het gebruik in de diergeneeskunde is beperkt (Schaer, 2008). Ze remmen de osteoclastische botresorptie en verminderen de vorming van calciumfosfaat kristallen (Martin, 1998; Schaer, 2008). Gezien de nevenwerkingen (hypocalcemie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, slokdarmirritatie, nefrotoxiciteit en osteonecrose) en de beperkte gegevens omtrent het gebruik bij de kat, wordt deze medicatie nog niet frequent toegepast in de praktijk (Whitney et al., 2011).

PROGNOSE

De prognose is afhankelijk van de onderliggende oorzaak en de mogelijkheid om deze te behandelen. Het merendeel van de patiënten met idiopathische hypercalcemie reageert goed op diëtaire therapie en/of glucocorticoiden (Midkiff et al., 2000). De prognose wordt meer gereleveerd indien de hypercalcemie reeds aanleiding heeft gegeven tot irreversibele renale schade of indien de onderliggende oorzaak voor de hypercalcemie onbehandelbaar is (Kruger et al., 1996).

BESLUIT

Bij katten met vage klinische klachten, zoals lethargie, anorexie en depressie waarvoor geen duidelijke oorzaak aanwezig is, is het raadzaam om het totaal calcium te bepalen. Een persisterende stijging van totaal calciumgehalte vereist een stapsgewijze diagnostische aanpak. Soms is de diagnose eenvoudig te stellen, in andere gevallen is het een ware uitdaging. De behandeling richt zich op de onderliggende aandoening of is zuiver symptomatisch in het geval van idiopathische hypercalcemie. De prognose is afhankelijk van de onderliggende aandoening.

REFERENTIES

Barber P.J., Elliot J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39, 108-116.

Cavana P., Vittone V., Capucchio M.T., Farca A.M. (2006). Parathyroid adenocarcinoma in a nephropathic Persian cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 340-344.

Chew D.J., Schenck P.A. (2008). Idiopathic feline hypercalcemia. In: Bonagura J.D., Twedt D.C. (Editors). *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 14th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, p. 236-241.

den Hertog E., Goossens M.M.C., van der Linde-Sipman J.S., Kooistra H.S. (1997). Primary hyperparathyroidism

in two cats. *The Veterinary Quarterly* 19, 81-84.

DiBartola S.P., Rutgers H.C., Zack P.M., Tarr M.J. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190, 1196-1202.

Feldman E.C., Nelson R.W. (2004). Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Third edition, Saunders, St. Louis, p. 660-715.

Finco D.R., Rowland G.N. (1978). Hypercalcemia secondary to chronic renal failure in the dog: a report of four cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 173, 990.

Flanders J.A., Scarlett J.M., Blue J.T., Neth S. (1989). Adjustment of total serum calcium concentration for binding to albumin and protein in cats: 291 cases (1986-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194, 1609-1611.

Hodges R.D., Legendre A.M., Adams L.G., Willard M.D., Pitts R.P., Monce K., Needels C.G., Ward H. (1994). Itraconazole for the treatment of Histoplasmosis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8, 409-413.

Kallet A.J., Richter K.P., Feldman E.C., Brum D.E. (1991). Primary hyperparathyroidism in cats: seven cases (1984-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 1767-1771.

Kaplan E. (2002). Primary hyperparathyroidism and concurrent hyperthyroidism in a cat. *The Canadian Veterinary Journal* 43, 117-119.

Kruger J.M., Osborne C.A., Nachreiner R.F., Refsal K.R. (1996). Hypercalcemia and renal failure. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 26, 1417-1445.

Levy J.K., Crawford P.C. (2010a). Feline immunodeficiency virus. In: Ettinger S.J. and Feldman E.C. (Editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th Edition, Saunders Elsevier, St. Louis, p. 929-934.

Levy J.K., Crawford P.C. (2010b). Feline leukemia virus. In: Ettinger S.J. and Feldman E.C. (Editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th Edition, Saunders Elsevier, St. Louis, p. 935-939.

Liptak J.M., Withrow S.J. (2007). Cancer of the gastrointestinal tract. Section A – Oral tumors. In: *Small Animal Clinical Oncology*. Fourth edition, Saunders Elsevier, St. Louis, p. 455-476.

Mahgoub A., Hirsch P.F., Munson P.L. (1997). Calcium-lowering action of glucocorticoids in adrenalectomized-parathyroidectomized rats. Specificity and relative potency of natural and synthetic glucocorticoids. *Endocrine* 6, 279-283.

Marquez G.A., Klausner J.S., Osborne C.A. (1995). Calcium oxalate urolithiasis in a cat with functional parathyroid adenocarcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206, 817-819.

Martin L.G. (1998). Hypercalcemia and hypermagnesemia. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 28, 565-585.

McClain H.M., Barsanti J.A., Bartges J.W. (1999). Hypercalcemia and calcium oxalate urolithiasis in cats: a report of five cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 35, 297-301.

Mealey K.L., Willard M.D., Nagode L.A., Helman R.G. (1999). Hypercalcemia associated with granulomatous disease in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 959-962.

- Meuten D.J., Chew D.J., Capen C.C., Kociba G.C. (1982). Relationship of serum total calcium concentration by serum total calcium measurement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180, 63-67.
- Midkiff A.M., Chew D.J., Randolph J.F., Center S.A., DiBartola S.P. (2000). Idiopathic hypercalcemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 619-626.
- Moore F.M., Kudisch M., Richter K., Faggella A. (1988). Hypercalcemia associated with rodenticide poisoning in three cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193, 1099-1100.
- Patel R.T., Caceres A., French A.F., McManus P.M. (2005). Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology* 34, 341-352.
- Peterson M.E., Greco D.S., Orth D.N. (1989). Primary hypoadrenocorticism in ten cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 3, 55-58.
- Phillips D.E., Radlinsky M.G., Fischer J.R., Biller D.S. (2003). Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39, 349-354.
- Refsal K.R., Provencher-Bolliger A.L., Graham P.A., Nachreiner R.F. (2001). Update on the diagnosis and treatment of disorders of calcium regulation. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 31, 1024-1063.
- Rosol T.J., Chew D.J., Nagode L.A., Schenck P. (2000). Disorders of calcium – hypercalcemia and hypocalcemia. In: DiBartola S.P. (Editor). *Fluid Therapy In Small Animal Practice*. 2nd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 108-162.
- Savary K.C.M., Price G.S., Vaden S.L. (2000). Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 184-189.
- Schaer M. (2008). Therapeutic approach to electrolyte emergencies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38, 513-533.
- Schenck P.A., Chew D.J. (2008a). Calcium: total or ionized? *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38, 497-502.
- Schenck P.A., Chew D.J. (2008b). Hypercalcemia: a quick reference. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38, 149-153.
- Sih T.R., Morris J.G., Hickman A. (2001). Chronic ingestion of high concentrations of cholecalciferol in cats. *American Journal of Veterinary Research* 62, 1500-1506.
- Stern J.A., Chew D.J., Schissler J.R., Green E.M. (2011). Cutaneous and systemic Blastomycosis, hypercalcemia, and excess synthesis of calcitriol in a domestic shorthair cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47, e116-e120.
- Sueda M.T., Stefanacci J.D. (2000). Ultrasound evaluation of the parathyroid glands in two hypercalcemic cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 41, 448-451.
- Taeymans O. (2011). Thyroid and parathyroid glands. In: Barr F., Gaschen L. (Editors). *BSAVA Manual of Canine And Feline Ultrasonography*. British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, p. 193-197.
- Whitney J.L., Barrs V.R.D., Wilkinson M.R., Briscoe K.A., Beatty J.A. (2011). Use of bisphosphonates to treat severe idiopathic hypercalcemia in a young Ragdoll cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 129-134.