



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

# Akutbehandling av hyperkalcemi hos hund

Pernilla Holmström

*Uppsala*

*2009*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2010:36*

# Akutbehandling av hyperkalcemi hos hund

Pernilla Holmström

*Handledare: Ann Pettersson Institutionen för Kliniska Vetenskaper  
Biträdande handledare: Agneta Egenvall Institutionen för Epidemiologi*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska Vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2009  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska Vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

*Nyckelord: Hyperkalcemi, Bisfosfonater, Kalcitonin*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2010:36*

## **INNEHÅLL**

<b>SAMMANFATTNING</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>INLEDNING</b> .....	<b>3</b>
BAKGRUND.....	3
SYFTE.....	3
<b>LITTERATURÖVERSIKT</b> .....	<b>3</b>
HORMONELL REGLERING AV KALCIUMMETABOLISMEN .....	3
<i>Vitamin D/Kalcitriol:</i> .....	3
<i>Parathormon (PTH)</i> .....	4
<i>Kalcitonin</i> .....	4
HYPERKALCEMI .....	5
<i>Symtom</i> .....	5
GENERELLA RIKTLINJER FÖR TOLKNING AV HYPERKALCEMI .....	6
ORSAKER TILL HYPERKALCEMI .....	7
<i>Malignitet</i> .....	7
<i>Hypoadrenokorticism (Addisons sjukdom)</i> .....	8
<i>Kronisk njursvikt</i> .....	8
<i>Primär hyperparatyroidism (HPTH)</i> .....	9
<i>Kolekalciferol förgiftning/hypervitaminos D</i> .....	9
<i>Inflammatoriska/infektiösa granulomatösa förändringar</i> .....	10
BEHANDLING HYPERKALCEMI.....	10
<i>Vätskebehandling</i> .....	10
<i>Loopdiuretika</i> .....	10
<i>Glukokortikoider</i> .....	11
<i>Kalcitonin</i> .....	11
<i>Bisfosfonater</i> .....	12
<i>Parathyroidektomi, värme- samt etanolablation som behandling av PHPT</i> .....	14
<b>MATERIAL OCH METOD</b> .....	<b>15</b>
ANALYSMETODER .....	15
<i>Absorbans-spektrofotometri för analys av totalt kalcium</i> .....	15
<i>iSTAT för analys av joniserat kalcium</i> .....	15
<b>RESULTAT</b> .....	<b>17</b>
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>20</b>
KONKLUSIONER .....	23
<b>LITTERATURFÖRTECKNING</b> .....	<b>24</b>

## SAMMANFATTNING

Kalcium är involverat i ett flertal av kroppens vitala biologiska processer. Det utgör en mycket viktig strukturell komponent i skelettet, är essentiellt för normal blodkoagulation, neuromuskulär transmission samt muskelkontraktion. Koncentrationen joniserat/biologiskt aktivt kalcium i blodet hålls normalt inom en mycket snäv gräns. En måttligt till kraftigt förhöjd koncentration kalcium kan resultera i livshotande vävnadsskador med allvarliga symtom som följd. Malignitet, hypoadrenocorticism (addison), kronisk njursvikt, primär hyperparathyroidism, granulomatösa förändringar och hypervitaminos D är alla sjukdomar som kan ge upphov till förhöjda kalciumvärden enligt litteraturen.

Syftet med denna studie är att få en uppfattning om hur vanligt förekommande hyperkalcemi är hos hund, samt vilka sjukdomar som oftast ger upphov till hyperkalcemi. Studien avser också belysa vilka rutiner som används vid olika kliniker för att diagnostisera och följa upp akut hyperkalcemi. Vidare avser litteraturstudien ge en beskrivning av aktuell behandling av hyperkalcemi.

Arbetet har baserats på en retrospektiv studie av totalt 897 journaler från Blå Stjärnans Djursjukhus i Göteborg samt Universitetsdjursjukhuset (UDS) i Uppsala. Utifrån de två djursjukhusens journalsystem selekterades hundar som erhållit någon av en rad olika diagnoser förknippade med hyperkalcemi. Parametrar som laboratorieresultat, symtom, diagnos och uppföljande provtagning studerades i de fall totalt eller joniserat kalcium var förhöjt. Av resultatet framgår att hyperkalcemi konstaterades hos 31 hundar under den aktuella perioden. Den vanligast förekommande diagnosen i samband med hyperkalcemi var njursvikt följt av malignt lymfom och juvertumör. Symtombilden dominerades av polyuri/polydipsi, inappetens och trötthet, vilket stämmer väl överens med uppgifter från litteraturen. Journalstudien visar också att uppföljande provtagning av totalt eller joniserat kalcium utfördes hos 64 % av hundarna med konstaterad hyperkalcemi. Hos 75 % av dessa bedömdes hyperkalcemin som persisterande.

Det är endast den joniserade andelen kalcium som är fysiologiskt aktiv och ger upphov till sjukdom, trots detta mäts ofta koncentrationen totalt kalcium initialt för att bedöma hundens kalciumstatus. Detta kan sannolikt förklaras med att analys av joniserat kalcium kräver speciell utrustning samt är dyrare att utföra.

Enligt litteraturstudien, är tidsförloppet från det att diagnosen ställs till dess att kalciumsänkande behandling inleds avgörande för om hunden kommer att utveckla bestående organskador som t ex njursvikt. Understödjande behandling bestående av isoton natriumkloridinfusion samt loop-diuretika (furosemid) bör sättas in i ett tidigt skede oavsett orsak till hyperkalcemin. Litteraturstudien visar också att glukokortikoider effektivt kan sänka koncentrationen av kalcium i blodet vid en rad olika sjukdomar. Glukokortikoidernas förmåga att orsaka lymfocytolys och därmed försvåra diagnostiken kring lymfom, gör dock att de inte bör användas före det att orsaken till hyperkalcemin är fastställd. Vid kraftigt förhöjda koncentrationer kalcium, eller vid måttlig hyperkalcemi där någon säker diagnos inte har kunnat fastställas, krävs det ibland ytterligare behandling i form av substanser som kalcitonin eller bisfosfonater. Ytterligare forskning för att utvärdera dessa substansers säkerhet vore dock önskvärt.

## SUMMARY

Calcium is involved in several of the body's vital biological processes. It is an important structural component of the skeleton, and it is essential for normal blood coagulation, neuromuscular transmission as well as muscle contraction. The concentration ionized/biological active calcium in the blood is usually within a very limited span. A moderate to greatly increased concentration of calcium can result in life threatening tissue damage with serious symptoms as a consequence. Malignancy, hypoadrenocorticism (Addison), chronic renal failure, primary hyperparathyroidism, granulomatous changes and hypervitaminosis D are some of the diseases that can result in elevated calcium values.

The purpose of this study was to gain an understanding on how common hypercalcemia is in dogs, as well as which diseases that most frequently are associated with hypercalcemia. Further aims with this study was to illustrate routines used at different clinics to diagnose and follow up acute hypercalcemia. The objective of the literature review was to present guidelines for treatment of hypercalcemia.

The work has been based on a retrospective study of 897 journals from Blå Stjärnan animal hospital in Göteborg and Universitetssjukhuset (UDS) in Uppsala. Based on the journal systems at the two animal hospitals, dogs with different diagnoses related to hypercalcemia were selected. Parameters such as laboratory result, symptoms, diagnosis and adjacent sampling were studied in the cases where total or ionized calcium was elevated. The outcome shows that hypercalcemia was found in 31 dogs during the period. The most common diagnosis in connection with hypercalcemia was renal failure followed by malignant lymphoma and mammary tumors. The dominating symptoms found were polyuria/polydipsia, inappetens and fatigue. The journal study also shows that a follow up sampling of total or ionized calcium was conducted in 64 % of the cases where hypercalcemia was confirmed. In 75 % of these cases the hypercalcemia was assessed as persistent.

Although it is only the ionized part of calcium that is physiologically active and causes disease, the total concentration of calcium is often measured initially in order to judge the calcium status of the dog. This may be due to the fact that analyzing ionized calcium is more expensive and requires special equipment.

The time between diagnosis and treatment of hypercalcemia is vital in order to prevent permanent organ damage such as renal failure. Supporting treatment with isotonic sodium chloride infusion as well as loop diuretics (furosemide) should be initiated at an early stage regardless of the cause of hypercalcemia. The literature study further shows that glucocorticosteroids can lower the concentration of calcium in the blood in an efficient way, at a variety of diseases. Glucocorticosteroids ability to cause lymphocytolysis complicates diagnosis of lymphoma and should therefore not be used before the cause of hypercalcemia has been determined. Substantially elevated concentrations of calcium, or in moderate hypercalcemia where no definite diagnosis could be determined, treatment with substances such as calcitonin or bisphosphonates may be required. Further research to evaluate the safety of these substances would be desirable.

## INLEDNING

### Bakgrund

Kalcium är involverat i ett flertal av kroppens vitala biologiska processer. Förutom att det utgör en mycket viktig strukturell komponent i skelettet så är det också essentiellt för normal blodkoagulation, neuromuskulär transmission samt muskelkontraktion. Koncentrationen joniserat/biologiskt aktivt kalcium i blodet hålls normalt inom en mycket snäv gräns. En måttligt till kraftigt förhöjd koncentration kan resultera i livshotande vävnadsskador med allvarliga symtom som följd. Akut behandling av hundar med höga kalciumvärden är således mycket viktig och avgörande för om hunden kommer att utveckla bestående organskador. Tidsförloppet från det att diagnosen ställs till dess att kalciumsänkande behandling inleds kan vara avgörande för om skador sekundärt till hyperkalcemi utvecklas. Även en lindrig stegring i koncentrationen kalcium bör uppmärksammas då detta kan vara en indikation på underliggande sjukdom.

Endast ett fåtal studier om hyperkalcemi hos hund har tidigare gjorts. Eftersom ingen av dessa är baserade på den svenska hundpopulationen skulle en motsvarande svensk studie vara mycket intressant. Den första delen av arbetet utgörs av en litteraturöversikt och den andra delen av en retrospektiv journalstudie.

### Syfte

Syftet med denna studie är att få en uppfattning om hur vanligt förekommande hyperkalcemi är hos hund, samt vilka sjukdomar som oftast ger upphov till hyperkalcemi. Studien avser också belysa vilka rutiner som används vid olika kliniker för att diagnostisera och följa upp akut hyperkalcemi. Vidare avser litteraturstudien ge en beskrivning av aktuell behandling av hyperkalcemi.

För att förstå hur hyperkalcemi uppstår krävs kunskap om hur kalcium omsätts samt regleras i kroppen.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Hormonell reglering av kalciummetabolismen

Parathormon, kalcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) och kalcitonin är de tre viktigaste hormonerna som reglerar koncentrationen joniserat kalcium i blodet. Dessa utövar sin effekt på kalciumomsättningen i njurar, tarm och skelett (Sjaastad *et al.*, 2004).

#### ***Vitamin D/Kalcitriol:***

En prekursor till vitamin D<sub>3</sub> syntetiseras av epitelceller i huden. Med hjälp av ultraviolett ljus omvandlas prekursorerna till vitamin D<sub>3</sub>. Vitamin D<sub>3</sub> binds till ett globulin och transporteras till levern där det hydroxyleras till 25 (OH)-vitamin D<sub>3</sub>. Den biologiskt aktiva formen av vitamin D, (1,25 (OH)<sub>2</sub>) bildas genom ytterligare en hydroxylering i njurens proximala tubuli. Denna aktiva form benämns kalcitriol och bildas under inverkan av enzymet  $\alpha$ -1 hydroxylas. Enzymet stimuleras i sin tur av parathormon samt av låg koncentration fosfat i blodet.

Hyperfosfatemi leder till en hämmad produktion av kalcitriol. Produktionen av kalcitriol hämmas dessutom av hyperkalcemi via negativ feed back (Sjaastad *et al.*, 2004).

Kalcitriol verkar genom att binda till intracellulära receptorer i kalciumtransporterande celler. I och med bindningen till receptorn förändras cellens tillverkning av mRNA. Det resulterar i att mängden kalciumbindande proteiner ökar, framförallt i tarmens epitelceller, i njurtubulis celler, nervceller samt skelettceller. Kalcitriol är nödvändigt för osteoplasternas och osteoklasternas normala funktion samt benresorption (Sjaastad *et al.*, 2004). Tillsammans med parathormon bidrar kalcitriol även till att reabsorptionen av kalcium i njurens samlingsrör ökar. Kalcitriol stimulerar också till ett ökat upptag av kalcium och fosfat från tarmen (Wilson *et al.*, 2000).

### **Parathormon (PTH)**

Parathormon är ett peptidhormon som produceras av så kallade "chief-cells" i bisköldkörteln. Dess halveringstid i blodet är relativt kort, ca 20 min (Drazner, 1987) och hormonet metaboliseras i lever och njure. Metaboliterna lämnar kroppen via urinen (Torrance & Nachreiner, 1989). Sekretion av PTH regleras framförallt genom kalciumkoncentration och till viss del även av magnesiumkoncentration i plasman. Vid normala kalciumnivåer sker en kontinuerlig, låg utsöndring av PTH, medan fallande kalciumvärden stimulerar till ökad produktion av hormonet. Även koncentrationen kalcitriol i den extracellulära vätskan har en positiv inverkan på produktion och utsöndring av PTH. Utsöndring av PTH leder till ökad benresorption, ökad reabsorption av kalcium samt minskad reabsorption av fosfat i njurens tubulära system. Nettoeffekten blir att koncentrationen kalcium i blodet stiger medan koncentrationen fosfat sjunker på grund av en ökad utsöndring av fosfat med urinen. En ökad koncentration av PTH i blodet ger effekt redan inom minuter till timmar. Förhöjda PTHvärden under en längre tid (dagar, veckor) kan leda till ökad produktion av kalcitriol i njurarna, vilket i sin tur leder till ett ökat upptag av kalcium och fosfat i tarmen (Sjaastad *et al.*, 2004).

### **Kalcitonin**

Kalcitonin är ett peptidhormon som produceras av c-celler i sköldkörteln. Hormonets huvudsakliga uppgift är att sänka kalciumkoncentrationen i blodet, främst genom att öka utsöndringen av kalcium via urinen, men också genom att motverka nedbrytningen av skelettet. Då osteoklaster kommer i kontakt med kalcitonin krymper de samt frigges från skelettets yta. Nettoeffekten blir minskat antal aktiva osteoklaster och minskad resorption av ben. Utsöndring av kalcitonin stimuleras främst av höga kalciumnivåer i blodet, men även av secretin, gastrin samt cholecystokinin, vilka alla är exempel på hormoner som produceras i mag-tarmkanalen (Sjaastad *et al.*, 2004).

## Hyperkalcemi

Hyperkalcemi är ett tillstånd när kalciumkoncentrationen i blodet ligger över referensvärdet. Den vanligaste orsaken till hyperkalcemi är tumörer som producerar parathyroidhormonrelaterade peptider (PTHrP), vilka ger upphov till ökad osteoklastaktivitet och renal kalciumreabsorption. Hypoadrenocorticism (Addisons sjukdom), kronisk njursvikt, primär hyperparathyroidism, granulomatösa förändringar och hypervitaminos D kan också ge upphov till förhöjda kalciumvärden. Persisterande hyperkalcemi uppstår till följd av ökad benresorption, ökad reabsorption av kalcium i njurarna, eller genom en ökad absorption av kalcium från tarmen. I stort sett all vävnad kan påverkas vid hyperkalcemi, det är dock framförallt de neuromuskulära, gastrointestinala, renala samt kardiovaskulära systemen som drabbas (Nelson & Couto, 2003).

### Symtom

Generell muskelsvaghet, apati, trötthet och depression är symtom på hyperkalcemi som kan härledas till det neuromuskulära systemet. Dessa symtom uppstår på grund av att hyperkalcemi ger upphov till en minskad membranpermeabilitet hos celler i perifer- och central nervvävnad samt i muskelvävnad. Minskad retbarhet i dessa celler ökar också risken för muskelatrofi. En minskad retbarhet kan även uppstå i mag-tarmkanalens glatta muskulatur och då ge upphov till symtom som kräkningar, inappetens och förstoppning (Cohn *et al.*, 1974). En ökad mängd gastrin (sekundärt till minskad renal clearance orsakad av hyperkalcemi) samt efterföljande gastrit bidrar sannolikt till dessa symtom. (Ihle *et al.*, 1988). Kalcium bildar även komplex med fosfat, vilket kan ge upphov till mineraliseringar i njurar, lungor, hjärta, magsäck och urinblåsa, vilket kan ge allvarliga vävnadsskador. Arytmier och kramper är andra symtom som kan uppstå vid förhöjda kalciumkoncentrationer i blodet. (Cohn *et al.*, 1974).

En lindrig ökning av kalciumkoncentrationen i serum ger oftast inga eller endast lindriga kliniska symtom och upptäcks därför ofta av en slump i samband med annan provtagning. Hur allvarliga symtom hunden utvecklar beror på hur högt kalciumvärdet är, hur snabbt kalciumvärdet har stigit samt durationen av hyperkalcemin. Höga kalciumvärden resulterar i kraftiga symtom oavsett hur lång tid värdena har varit förhöjda och kan vara livshotande (Nelson & Couto, 2003).

Det är endast fritt joniserat kalcium som filtreras i njurens glomeruli. I proximala tubuli sker den största delen av reabsorptionen men hur mycket kalcium som slutligen utsöndras med urinen styrs i huvudsak av reabsorptionen i den ascenderande delen av Henles slynga, i distala tubuli samt i samlingsrören (Sjaastad *et al.*, 2004). Symtom som polyuri, polydipsi och hypostenuri är vanligt förekommande vid hyperkalcemi och ses ofta tidigt i sjukdomsförloppet (Cohn *et al.*, 1974). Mekanismen för hur polyuri och hypostenuri uppstår i samband med hyperkalcemi är inte helt klarlagd och är sannolikt multifaktoriell. Förhöjd koncentration av kalcium i blodet leder dock till ett minskat uttryck av aquaporiner-2 (AQP2) i njurens samlingsrör, samt minskad transport av AQP2 till plasmamembranens apikala del. Resultatet blir en minskad känslighet för ADH och försämrad förmåga att koncentrera urinen (Earm *et al.*, 1998). Hyperkalcemi



leder också till ett minskat aktivt upptag av natriumjoner i njurens tubulära system. Tillsammans med den minskade effekten av ADH ger detta upphov till en sänkt osmotisk gradient i njurmärgen vilket försämrar koncentrationsförmågan ytterligare. Vid långvarig hyperkalcemi uppstår skador i form av mineraliseringar framförallt i samlingsrörens basalmembran och tubuliepitel. Azotemi uppstår som en följd av dessa skador. Efter hand försämras njurarnas funktion ytterligare då nekrotiska celler och inflammatoriskt debris ansamlas och blockerar lumen i njurtubuli. Mikroskopisk hydronefros kan då uppstå. Hyperkalcemi leder också till en vasokonstriktion av glomerulis tillförande kärl. Blodflödet till njurarna minskar, vilket orsakar ischemi, degeneration och nekros av njurparenkymet samt minskar den glomerulära filtrationen (GFR). Vätskeförluster via urinen samt kräkningar till följd av uremi samt hyperkalcemi, resulterar i en minskad blodvolym och bidrar ytterligare till njurens hypoperfusion. Antal fungerande nefron, graden av intakta basalmembraner samt mineraliseringens omfattning är avgörande för huruvida skadorna är permanenta eller inte (Chew & Meuten, 1982). Förändringarna i njurarna kan resultera i allvarlig njursvikt som i sin tur kan leda till döden (Nelson & Couto, 2003).

### **Generella riktlinjer för tolkning av hyperkalcemi**

Vid mätning av kalciumkoncentrationen i blodet analyseras totalt kalcium och/eller joniserat kalcium. Totalt kalcium består av joniserat fritt kalcium (50 %), proteinbundet kalcium (40 %) samt kalciumkomplex<sup>1</sup> (10 %). Det är den joniserade andelen som är biologiskt aktiv, regleras hormonellt samt ger upphov till sjukliga förändringar (Nelson & Couto, 2003). Bestämning av joniserat kalcium är därmed att föredra vid misstanke om hyperkalcemi. Vid bedömning av koncentrationen totalt kalcium bör koncentrationen av serumalbumin och totalprotein mätas. Detta eftersom en förändring i plasmaproteinkoncentrationen kan förändra koncentrationen av totalt kalcium medan halten joniserat förblir oförändrad. Baserat på koncentrationen av albumin och totalprotein kan kalciumvärdet korrigeras för att få ett mer tillförlitligt värde av koncentrationen totalkalcium i blodet. Följande formler kan då användas (Nelson & Couto, 2003):

Korrigerat kalcium (mg/dl) = *totalkalcium (mg/dl) – albumin (g/dl) + 3,5*

Eller:

Korrigerat kalcium (mg/dl) = *totalkalcium (mg/dl) – (0,4 x totalprotein (g/dl)) + 3,3* (Nelson & Couto, 2003).

Formlerna är framtagna för humant bruk och bör därför användas med reservation hos hund (Meuten *et al.*, 1982).

Proteinernas förmåga att binda kalcium spelar en viktig roll då det gäller att förebygga höga intracellulära koncentrationer av kalcium, samt förebygga inlagringar av kalciumfosfat då kalcium transporteras i cellerna (Sjaastad *et al.*, 2004). Bindningen av kalcium till albumin är pH-beroende. Den proteinbundna delen kalcium minskar och den joniserade delen kalcium ökar vid en akut acidosis.

---

<sup>1</sup> Negativt laddade organiska joner som citrat, fosfat, laktat, bikarbonat och oxalat kan alla komplexbinda med kalcium (Chew & Schenck, 2003).

Förutom att analysera albuminhalten bör därför även syra-basnivåerna i blodet kontrolleras (Griffin & Ojeda, 2000).

Ett förhöjt kalciumvärde (både totalt och joniserat) bör alltid kontrolleras med upprepade provtagningar. Detta för att konstatera om förändringen är bestående och antas bero på någon underliggande störning i kalciummetabolismen eller om hyperkalcemi kan vara orsakad av hemokoncentration. Det sistnämnda kan exempelvis orsakas av dehydrering och förändringen i blodkalcium är då oftast kortvarig (Nelson *et al.*, 2004). För att undvika feltolkningar av kalciumvärdet är det också viktigt att utesluta förändringar som lipemi eller hemolys, då detta kan ge ett felaktigt kalciumvärde i samband med analyser baserade på spektrofotometri (Bergman, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Ferguson & Hoenig, 2003; Nelson *et al.*, 2004). Ytterligare fakta att ta hänsyn till vid bedömning av koncentrationen kalcium i blodet är att nivåerna av både totalt och joniserat kalcium är 0,1-0,5 mmol/L högre hos valpar än vuxna hundar. Detta är mest uttalat hos större raser (Nelson *et al.*, 2004; Stockman & Scott, 2002).

## **Orsaker till hyperkalcemi**

### ***Malignitet***

Persistent hyperkalcemi orsakad av malignitet är den allra vanligaste orsaken till hyperkalcemi hos hund (Chew *et al.*, 1992). Lymfom är den sjukdom som oftast ger upphov till malignitet och 20-40 % av patienterna med lymfom uppvisar hyperkalcemi som en del av paraneoplastiskt syndrom. Hundar med den mediastinala formen av lymfom är klart överrepresenterade gällande förekomsten av hyperkalcemi i jämförelse med andra typer av lymfom. Lymfom associerade med hyperkalcemi förefaller också oftast vara av T-cells ursprung (Nelson & Couto, 2003). Multipelt myelom samt adenokarcinom i analsäckarna är två andra tumörformer som ofta är associerade med hyperkalcemi, cirka hälften av patienterna med adenokarcinom i analsäckarna har förhöjda kalciumvärden då diagnosen ställs. Maligna juvertumörer, tyreoidkarcinom, tymom, adenokarcinom i näshålan, plattepitelkarcinom i mag- tarmkanalen eller vagina, samt melanom är andra exempel på tumörer som kan orsaka hyperkalcemi även om detta inte är särskilt vanligt förekommande (Feldman & Nelson, 2003).

Tumörer kan ge upphov till hyperkalcemi på tre olika sätt. Vanligast förekommande är humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). Tumörer producerar då substanser som leder till ökad osteoklastaktivitet och ökad reabsorption av kalcium i njurarna. Exempel på sådana substanser är parathyroid hormon-relaterade peptider (PTHrP), parathormon (PTH), 1,25-dihydroxyvitamin D, interleukin-1, tumor-necrosis factor, prostaglandiner samt humoral faktorer som stimulerar njurarnas produktion av  $\alpha$ -1 hydroxylas. PTHrP är den viktigaste substansen som ger upphov till HHM (Feldman & Nelson, 2003). Proteinet produceras normalt i flera av kroppens olika vävnader (både hos foster och vuxna) och är sannolikt involverat i en rad fysiologiska funktioner i kroppen (Bronson *et al.*, 1994). I samband med vissa tumörer frisätts ökade mängder av proteinet vilket leder till en falsk hyperparathyroidism då proteinet binder till parathormonets receptorer. Lymfom och adenokarcinom i analsäckarna är exempel på maligna tumörer som ofta ger upphov till HHM hos hund (Rosol & Capen, 2000).

Hematologiska tumörer kan genom lokal osteolys också ge upphov till hyperkalcemi och det är framförallt i samband med multipelt myelom och lymfom som hyperkalcemi uppstår på detta vis (Rosol & Capen, 2000). Det tredje sättet varpå hyperkalcemi kan uppstå vid malignitet är då tumörer metastaserar till ben och orsakar lokal osteolys. Detta är inte särskilt vanligt förekommande hos hund. I de fall det har förekommit uppges karcinomer med ursprung i juvervävnad, prostata, lunga och lever framförallt ha metastaserat till humerus, femur samt ryggkotor (Rosol, 2000). Primära bentumörer brukar inte orsaka hyperkalcemi (Feldman & Nelson, 2003).

### ***Hypoadrenokorticism (Addisons sjukdom)***

Addison är den näst vanligaste orsaken till hyperkalcemi hos hund (Chew & Meuten, 1982) och enligt Peterson & Feinman (1982) uppvisar 28-45 % av patienter med denna diagnos förhöjda kalciumvärden. Varför hundar med Addison får hyperkalcemi är inte helt klarlagt. Teorier som ökad absorption av kalcium via tarmen, minskad sekretion via njurarna, kärilkontraktion samt ökad aktivitet i bisköldkörtlarna har diskuterats (Walker & Davies, 1981). Åsikten om huruvida allvarliga störningar i natrium-, kalium- balansen i blodet ger upphov till hyperkalcemi går isär bland olika författare. Peterson & Feinman (1982) anser att ett sådant samband finns medan Adamantos & Boag (2008) talar emot ett sådant samband.

### ***Kronisk njursvikt***

Den tredje vanligaste orsaken till hyperkalcemi är kronisk njursvikt (Chew & Meuten, 1982). I samband med nedsatt njurfunktion ses förhöjda värden av totalt kalcium hos fem till 14 procent av hundarna, mindre än tio procent har förhöjt joniserat kalcium (Chew & Nagode, 1990). Studier på katt visar att incidensen förhöjt totalt kalcium ökar i takt med graden av azotemi (Barber & Elliott, 1998). Något motsvarande samband mellan joniserat kalcium och azotemi har inte observerats (Davainis et al, 2001). Halten joniserat kalcium kan vara låg i början av sjukdomsförloppet men stiger i takt med att sekretionen av PTH ökar (DiBartola, 1992). Varför koncentrationen totalt kalcium i blodet stiger i samband med kronisk njursvikt vet man inte med säkerhet (Finco & Rowland, 1978). I de fall mängden totalt kalcium är förhöjd och joniserat kalcium är normal tror man dock att stegringen beror på en ökad mängd komplexbundet kalcium (Chew & Schenck, 2003).

Vid fall med samtidig hyperkalcemi, hyperfosfatemi samt azotemi kan det vara mycket svårt att avgöra om hyperkalcemin är ett resultat av, eller orsak till njursvikten. Eftersom koncentrationen PTH ofta är förhöjd hos hundar med hyperkalcemi orsakad av kronisk njursvikt måste primär hyperparatyreoidism uteslutas. Vid primär hyperparatyreoidism är mängden joniserat kalcium förhöjd medan det oftast är normalt eller lågt vid kronisk njursvikt (Chew & Nagode, 1990; Kruger *et al.*, 1996). Framförallt kronisk njursvikt, men även undantagsvis akut njursvikt kan leda till förhöjda kalciumvärden. Det bör dock poängteras att njursvikt även kan resultera i normala och låga koncentrationer kalcium (Nelson & Couto, 2003).

Patogenesen för hyperkalcemi orsakad av njursvikt är komplicerad. Vid kronisk njursvikt förlorar njurarna successivt sin förmåga att utsöndra fosfat på grund av minskad GFR. Höga fosfatvärden hämmar enzymet  $\alpha$ -1 hydroxylas (i njuren) vilket behövs för att bilda den aktiva formen av vitamin D. Bristen på D-vitamin kan förvärras ytterligare om njursvikten leder till att calcitriolproducerande celler i njurtubuli skadas och minskar i antal. Resultatet blir en minskad absorption av kalcium från tarmen och sänkt koncentration kalcium i blodet. I ett försök att normalisera den extracellulära koncentrationen av kalcium uppstår en renal sekundär hyperparathyroidism. Sekretionen av PTH regleras dessutom genom negativ återkoppling av koncentrationen vitamin D i blodet. Minskad mängd D-vitamin bidrar därmed till en ökad syntes av PTH. I normala fall bryts PTH ned i bland annat njuren och utsöndras med urinen, vid nedsatt njurfunktion kan detta inte ske i samma omfattning och PTH stiger därför i blodet. Överdriven produktion av PTH leder till ökad benresorption och frisättning av mer kalcium och fosfat från skelettet. Under inverkan av PTH sker en ökad resorption av kalcium samt minskad resorption av fosfat i njuren. Koncentrationen kalcium i blodet stiger medan koncentrationen fosfat sjunker till följd av en ökad utsöndring av fosfat med urinen (Feldman & Nelson, 2003).

### **Primär hyperparatyroidism (HPTH)**

HPTH är den sjukdom som orsakar flest fall av hyperkalcemi hos människa (Klee *et al.*, 1988). Sjukdomen är relativt ovanlig hos hund men kan ge upphov till förhöjda kalciumvärden sekundärt till överproduktion av parathormon. De flesta fall av HPTH orsakas av ett solitärt adenom i bisköldkörteln (Berger & Feldman, 1987; Weir *et al.*, 1986). Karcinom och hyperplastiska bisköldkörtlar förekommer dock också (DeVries *et al.*, 1993). I ca 10 % av fallen kan förändringar ses på båda sköldkörtlarna, antingen samtidigt eller efter varandra (Wisner & Nyland, 1998).

### **Kolekalciferol förgiftning/hypervitaminos D**

Vid förgiftning med en mindre mängd D-vitamin under en längre period, kommer symtomen ofta smygande och maximal toxisk effekt ses ofta inte förrän efter en till två veckor. Akut förgiftning med större mängder kolekalciferol kan dock ge ett snabbare förlopp (Feldman & Nelson, 2003). Kolekalciferol i en dos av 13 mg/kg kroppsvikt anses hos hund vara dödlig i 50 % av fallen. Tecken på förgiftning uppstår dock redan vid en engångsdos om 2 mg/kg kroppsvikt (Clark *et al.*, 1981). Calcipotriol är en nyare substans av vitamin D som resulterar i toxiska effekter redan vid doser om 50 mikrogram/kg kroppsvikt (Volmer, 1998). Hyperkalcemi samt hyperfosfatemi är vanliga elektrolytstörningar i samband med D-vitaminförgiftning. Förändringarna uppstår på grund av ökad resorption av ben i kombination med ökad absorption av kalcium och fosfat från tarmen. Koncentrationen kalcium stiger redan 12-18 timmar efter intag och är oftast som högst efter 48 till 72 timmar (Feldman & Nelson, 2003).

Intag av råttgift innehållande kolekalciferol är en möjlig orsak till att smådjur råkar ut för D-vitaminförgiftning (Dorman & Beasley, 1989). Mediciner för humant bruk verksamma mot hypofosfatemi, osteoporos, njursjukdom, underfunktion i sköldkörteln, samt krämer mot psoriasis kan innehålla vitamin D

och orsaka förgiftning hos hund (Fan *et al.*, 1988). Iatrogen D-vitaminförgiftning i samband med behandling av hypoparathyroidism förekommer också (Drazner, 1981). Valpar är allra känsligast för D-vitamin och kan därför bli förgiftade vid nutritionell överdosering (Palmer, 1993).

### ***Inflammatoriska/infektiösa granulomatösa förändringar***

Blastomycosis, koccidiomycosis och schistosomiasis är exempel på sjukdomar som ger upphov till granulomatösa förändringar och kan associeras med hyperkalcemi (Chew *et al.*, 1992). Makrofager ska uttrycka enzymet  $\alpha$ -1 hydroxylas vid stimulering av interferon eller lipopolysackarider. Detta enzym deltar i processen då inaktivt D-vitamin omvandlas till kalcitriol. I samband med vissa granulomatösa förändringar uttrycker makrofager enzymet utan att någon stimulering sker (Dusso *et al.*, 1991). Hög koncentration kalcitriol resulterar bland annat i ökad koncentration kalcium då mer kalcium frisätts från skelettet, samt upptaget från tarmen ökar. Sannolikt är det en kombination av granulomens etiologi, storlek, antal samt ärftliga faktorer hos individen som avgör huruvida hyperkalcemi utvecklas eller inte (Kozeney *et al.*, 1984). Sjukdomarna förekommer i dagsläget inte i Sverige (personligt meddelande, SVA). Vid sjukdom hos hundar importerade från områden där exempelvis schistosomiasis är endemiskt förekommande bör dock denna sjukdom betraktas som en tänkbar orsak till hyperkalcemi (Thrasher, 1964).

## **Behandling hyperkalcemi**

### ***Vätskebehandling***

Parenteral vätsketerapi är en mycket viktig del i behandlingen av hyperkalcemi oavsett orsak. Initialt syftar behandlingen till att korrigera eventuell dehydrering och därmed utesluta hemokonzentration som orsak till hyperkalcemi. Dehydrering leder dessutom till en ökad reabsorption av natrium och kalcium i njurarna, vilket ger ökad koncentration kalcium i blodet. Den fortsatta vätskebehandlingen avser att skapa en mild övervätskning med ökad diures som följd. Mer kalcium kommer då att utsöndras med urinen sekundärt till ökad GFR. Isoton (0,9 %) natriumkloridlösning rekommenderas eftersom natriumjonerna kompetitivt hämmar reabsorptionen av kalcium i njurtubuli samt ökar utsöndringen av kalcium med urinen (Chew *et al.*, 1992). Initialt behövs ofta doser som motsvarar två till tre gånger underhållsbehovet (120-180 ml/kg/dag) för att lyckas sänka koncentrationen kalcium i blodet (Finco, 1983). Den stegring av kalciumvärdet som ses i samband med hypoadrenokorticism är dock som regel endast lindrig och svarar snabbt på vätskebehandling (Chew & Meuten, 1982). Även om parenteral vätsketerapi som enda behandling ibland kan sänka koncentrationen kalcium krävs oftast ytterligare understödande behandling (Chew *et al.*, 1992).

### ***Loopdiuretika***

Efter parenteral vätsketerapi anses loopdiuretika (furosemid) vara den näst viktigaste behandlingen i samband med persisterande hyperkalcemi. Loopdiuretika verkar genom att öka utsöndringen av kalcium med urinen. Parenteral vätsketerapi före och parallellt med administrering av loopdiuretika är

mycket viktigt för att motverka dehydrering och för att uppnå maximal calciures (Chew *et al.*, 1992). Furosemid i en dos av 5 mg/kg intravenöst, följt av 5 mg/kg/h som infusion sänker akut koncentrationen totalcalcium med upp till 0,75 mmol/l (Ong *et al.*, 1974). I kombination med andra former av understödande behandling eller som behandling av kronisk hyperkalcemi kan även lägre doser vara effektiva (Chew *et al.*, 1992).

### **Glukokortikoider**

Glukokortikoider kan också ingå som understödande behandling vid hyperkalcemi och sänker koncentrationen kalcium i blodet genom att:

- Öka utsöndringen av kalcium med urinen
- Hämma resorptionen av ben
- Minska absorptionen av kalcium från tarmen
- Bromsa omsättningen av vitamin D (Chew *et al.*, 1992).

Malignt lymfom, adenokarcinom i analsäckarna, multipelt myelom, tymom, hypoadrenokorticism, hypervitaminos D samt granulomatösa förändringar är exempel på sjukliga förändringar där glukokortikoider effektivt kan bidra till att sänka koncentrationen joniserat kalcium. Glukokortikoider har en toxisk inverkan på neoplastiska lymfocyter vilket kan resultera i en mycket snabb sänkning av kalcium i samband med lymfom. Eftersom lymfocyterna skadas och möjligheten till att ställa en korrekt histopatologisk diagnos (lymfom) försvåras bör dock glukokortikoider sättas in först då orsaken till hyperkalcemin fastställts (Chew *et al.*, 1992). Granulomatösa förändringar med ökad produktion av kalcitriol och förhöjda kalciumvärden svarar ofta bra på behandling med glukokortikoider. Om orsaken till hyperkalcemin är en systemisk svampinfektion bör dock glukokortikoider användas med försiktighet då dessa kan förvärra den underliggande sjukdomen (Reichel *et al.*, 1989). Generellt rekommenderas en dos Prednisolon på 1,0-2,2 mg/kg (per oralt, subcutant eller intravenöst) var tolfte timma vid hyperkalcemi (Chew *et al.*, 1992).

### **Kalcitonin**

I samband med kraftigt förhöjda koncentrationer kalcium, eller vid måttlig hyperkalcemi där någon säker diagnos inte har kunnat fastställas kan även behandling med kalcitonin vara aktuellt. Behandling med kalcitonin används framförallt då övrig understödande behandling inte har haft tillräcklig effekt. Kalcitonin har en hämmande effekt på osteoklasternas aktivitet och utveckling och används därför främst vid hyperkalcemi orsakad av en ökad benresorption. Kalcitoninets förmåga att öka njurarnas utsöndring av kalcium gör dock att Kalcitonin även kan användas vid behandling av hyperkalcemi med annan etiologi. Halveringstiden för kalcitonin är tre till fyra timmar, vilket resulterar i en snabb, men kortvarig (timmar) sänkning av kalciumkoncentrationen i blodet (Nelson & Couto, 2003). Denna sänkning är endast måttlig (Kadar *et al.*, 2004). Problem med resistensutveckling efter några dagars administrering med kalcitonin förekommer och beror troligen på att antalet receptorer för kalcitonin minskar (Martin, 1998; Ralston *et al.*, 1985). Det har visat sig att samtidig behandling med

glukokortikoider kan senarelägga denna resistensutveckling (Martin, 1998). Vid utdragen användning av kalcitonin har även biverkningar i form av anorexi och kräkningar observerats (Ober, 1998).

Studier har visat att kalcitonin kan ge upphov till en kortvarig (fyra till åtta timmar) sänkning av koncentrationen kalcium i samband med D-vitaminförgiftning hos hund (Hirt *et al.*, 2000). Dosen kalcitonin som används hos hund har extrapolerats från humansidan och är 4 IU/kg intravenöst, följt av 4-8 IU/kg subcutant en eller två gånger dagligen (DiBartola, 1992). Vid D-vitaminförgiftning kan den toxiska effekten kvarstå i upp till tre till fyra veckor (Fooshee & Forrester, 1990). I och med kalcitoninets korta halveringstid krävs det därför ofta ett flertal injektioner varje dag i minst två till tre veckor för att normalisera koncentrationen kalcium i blodet i samband med D-vitaminförgiftning (Dorman & Osweiler, 1997; Deftos & First, 1981).

### **Bisfosfonater**

Bisfosfonater är ett behandlingsalternativ som är relativt nytt inom veterinärmedicinen. Det är framförallt vid hyperkalcemi där ökad benresorption är en del av sjukdomsbilden som bisfosfonater används. Exempel på sådana sjukdomar är: hyperkalcemi orsakad av malignitet (Kadar *et al.*, 2004), D-vitaminförgiftning (Rumbeiha *et al.*, 1999; Rumbeiha *et al.*, 2000), vid hyperkalcemi orsakad av långt framskridet osteosarkom (Tomlin *et al.*, 2000). Inom humanmedicinen har bisfosfonater sedan en tid tillbaka använts för att behandla cancer. De hämmar tillväxt av cancerceller genom dess bromsande effekt på nybildning av blodkärl, samt genom att hämma osteoklasternas aktivitet i benvävnad (Milner *et al.*, 2004). Pamidronat ® (Teva, Sverige) i kombination med ökad diures anses idag vara förstahands valet när det gäller behandling av cancer- associerad hyperkalcemi hos barn och vuxna (Young & Shende, 1998; Body *et al.*, 1998). Hyperkalcemi i samband med bröstcancer och multipelt myelom ((Coleman, 2000; Kanis & McCloskey, 2000), tillstånd med benskörhet, samt bensmärta orsakad av metastaser är exempel på andra områden där bisfosfonater används inom humansjukvården (Mercadante, 1997; Bouchet *et al.*, 2000).

Bisfosfonater kan delas in i två kemiska grupper med olika verkningsmekanism: icke-amino-bisfosfonater samt amino-bisfosfonater. Den senare utgör exempel på en modernare och mer potent bisfosfonat. Icke-amino-bisfosfonater verkar genom att störa osteoklasternas energiomsättning, vilket leder till att osteoklasterna genomgår programmerad celledöd. Amino-bisfosfonater orsakar istället en störning i cellens inre signalsystem, även detta resulterar i en för osteoklasterna programmerad celledöd (Milner *et al.*, 2004). Pamidronat ® är exempel på en amino-bisfosfonat. Det finns ett flertal olika typer av bisfosfonater, vissa kan administreras intravenöst, andra oralt. Bisfosfonatens storlek, laddning samt attraktion till vatten påverkar upptaget från mag-tarmkanalen. Generellt är upptaget i mag- tarmkanalen relativt dåligt för de flesta bisfosfonater. Upptaget står dock i relation till dosen bisfosfonat (Milner *et al.*, 2004).

Halveringstiden i blodet är ca 1-2 timmar (Lin, 1996). Växande ben, områden med nedbrytning eller remodulering av ben, samt trabekulärt ben har en hög

ämnesomsättning och därmed en ökad blodförsörjning. Den ökade blodförsörjningen medför att mer hydroxyapatitkristaller ansamlas i skelettet, vilket i sin tur leder till ett ökat upptag av bisfosfonaten (Bouchet *et al.*, 2000). I ben är halveringstiden helt beroende av benomsättningen. För en viss typ av amino-bisfosfonat är halveringstiden cirka 300 dagar hos en vuxen hund medan den är ca 10 år hos en vuxen människa. Detta kan förklaras med att hunden har en högre omsättning av ben än människan (Lin *et al.*, 1991). Utsöndring av bisfosfonater sker via njurarna, mest troligt med hjälp av en koncentrationsberoende aktiv transport (Lin, 1996).

Eftersom bisfosfonater inte metaboliseras i någon större omfattning i kroppen anses de inte vara särskilt skadliga (Lin, 1996; Adami & Zamberlan, 1996). Biverkningar som retningar i matstrupe, mage och tarmar, skador på njurar och skelett, samt störningar i mineralbalansen har dock rapporterats på människa. Sura uppstötningar eller att tablettens inte har svalts ordentligt kan vara en möjlig förklaring till de skador som uppstår i matstrupen i samband med oralt intag (Halasy *et al.*, 1999; Peter *et al.*, 1998.) I de fall där njurtoxicitet har förekommit hos människa verkar typ av bisfosfonat samt infusionshastighet vara av betydelse (Adami & Zamberlan, 1996). Adami & Zamberlan (1996) menar att genom att minska infusionshastigheten till mindre än 200 mg/h kan utvecklandet av en akut njursvikt undvikas. Det finns dock även studier där något samband mellan njurpåverkan och intravenös pamidronatbehandling hos människa inte har kunnat påvisas (Berenson *et al.*, 1997; Tyrell *et al.*, 1994).

I djurförsök där hundar behandlats med intravenös infusion Pamidronat® mot hyperkalcemi i samband med D-vitaminförgiftning har inte några tecken på njurpåverkan förekommit (Rumbeiha *et al.*, 2000; Rumbeiha *et al.*, 1999). I samband med relativt höga doser av framför allt icke-amino-bisfosfonater hos hund har något som kallas "frozen bone" observerats. Tillståndet kännetecknas av urkalkade ben som lätt fraktureras på grund av en alltför kraftig hämning av benvävnadens reparerande samt remodelerande processer (Adami & Zamberlan, 1996). Det är amino-bisfosfonaternas förmåga att redan vid låga doser hämma osteoklasternas aktivitet som gör att de betraktas som säkrare än övriga bisfosfonater (Peter *et al.*, 1996).

Hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi och hypofosfatemi har rapporterats i samband med bruk av Pamidronat® på människa (Elisaf *et al.*, 1998; Förpackningsetikett för aredia, pamidronate, 2001). Samtidig nedsatt njurfunktion eller dehydrering ökar förekomsten av störningar i mineralbalansen (Machado & Flombaum, 1996). Hos hund regleras koncentrationen av magnesium i blodet framförallt genom utsöndring via njurarna samt genom tarmens upptag. Brist på magnesium leder till ett underskott av kalcium, vilket kan ge upphov till symtom som muskelsvaghet, neurologiska störningar, hjärtarytmier, anorexi och gastrointestinal ileus (Dhupa & Proulx, 1998; Martin *et al.*, 1994). I en studie har rubbningar i mineralbalansen (framförallt hypomagnesemi) noterats i samband med behandling av hyperkalcemi hos hund (Kadar *et al.*, 2004). Man är dock oense om dessa rubbningar beror på Pamidronat® eller övrig behandling (kalcitonin, furosemid, natriumkloridinfusion). Kalcitonin leder till minskad reabsorption av magnesium och andra mineraler i njurens tubulära system, vilket



möjligen kan förklara dessa rubbningar. Furosemid orsakar dessutom en ökad utsöndring av magnesium och andra mineraler i njuren. (Plumb, 1999).

### ***Parathyroidektomi, värme- samt etanolablation som behandling av PHPT***

Det finns idag tre olika metoder för att behandla PHPT hos hund. Kirurgiskt avlägsnande av den förändrade körteln (parathyroidektomi) är den metod som anses vara effektivast samt förknippas med minst komplikationer. Perkutan ultraljudsguidad värme- samt etanolablation av den förändrade bisköldkörteln är två andra metoder för att behandla HPTH (Rasor *et al.*, 2007). Vid etanolablation injiceras en etanollösning (ultraljudsguidat) i den förändrade delen av parathyroidea. Koagulationsnekros och vaskulär trombbildning uppstår i parenkymet, vilket leder till att massan förstörs/tillbakabildas. Principen för värmeablation är att med hjälp av värmealstrande radiovågor skada den förändrade vävnaden så att termal nekros uppstår vid nålens topp. Båda två behandlingsmetoderna utförs under allmän anestesi och kräver assistans av en skicklig radiolog (Feldman & Nelson, 2003).

Resultat från tidigare studier med etanolablation har varit varierande (Rasor *et al.*, 2007). I en studie från 2007 (Rasor *et al.*) fann man att denna metod resulterade i flest biverkningar och sämst behandlingsresultat i jämförelse med värmeablation och parathyroidektomi. Någon statistisk signifikans avseende skillnad i behandlingsresultatet för kirurgi respektive användandet av värmeablation kunde inte ses då dessa metoder jämfördes. Rasor, *et al.* (2007) anser därmed att tekniken med värmeablation är det bästa alternativet till kirurgi. Generellt bedömdes samtliga tre metoder ge goda behandlingsresultat. Kalciumvärdena normaliserades inom sex dagar hos samtliga hundar. Den vanligaste biverkningen var hypokalcemi vilket sågs hos cirka 37 % av hundarna oavsett behandlingsmetod. Endast 11 % utvecklade dock symtom orsakade av hypokalcemi. Läckage av etanol eller oförsiktigt användande av värmeablation kan leda till nekrotiska förändringar i omgivande strukturer som exempelvis *n. laryngealis* och *n.vagus*. Symtom som hosta och förändrat röstläge kan då ses (Pollard *et al.*, 2001). Behandlingsresultatet vid ultraljudsguidad värme- eller etanolablation verkar till stor del vara knutet till kirurgens erfarenhet samt närvaron av en erfaren radiolog som assisterar vid ingreppet (Rasor, *et al.*, 2007).

## **MATERIAL OCH METOD**

### **Retrospektiv journalstudie**

Detta arbete har baserats på en retrospektiv studie av totalt 897 journaler från Blå Stjärnans Djursjukhus i Göteborg samt Universitetsdjursjukhuset (UDS) i Uppsala. Journalerna har valts ut med hjälp av det allmänna diagnosregistret som bygger på det diagnoskodsystem som Svenska Djursjukhus Föreningen har sammanställt.

För att öka detektionsgraden av hundar med hyperkalcemi inkluderades en rad diagnoser som kan tänkas ge upphov till förhöjda kalciumvärden. Dessa presenteras i Bilaga 1. Förutom sjukdomar, inkluderades även symtom som polyuri/polydipsi och trötthet då detta är vanliga symtom i samband med hyperkalcemi. Med hjälp av Universitetsdjursjukhusets journalsystem, Trofast, samt Blå Stjärnans journalsystem, Vetvision selekterades samtliga hundar som erhållit någon av ovanstående diagnoser under perioden 2008-03-01 till 2009-03-01. Utifrån dessa journaler valdes sedan hundar med hyperkalcemi ut för vidare bearbetning. Parametrar som laboratorieresultat, symtom, diagnos och uppföljande provtagning studerades.

Hyperkalcemi definierades på Blå Stjärnans Djursjukhus som koncentrationer totalt kalcium överstigande 3 mmol/l, eller som koncentrationer joniserat kalcium högre än 1,42 mmol/l. Motsvarande värden för UDS var totalt kalcium mer än 2,9 mmol/l eller joniserat kalcium högre än 1,5 mmol/l.

### **Analysmetoder**

#### ***Absorbans-spektrofotometri för analys av totalt kalcium***

Serumkalcium i blodproverna från UDS analyserades med Konelab 30 (Thermo Scientific, Vantaa, Finland) med kommersiellt reagens från Thermo. Analyserna utfördes av Klinisk kemiska laboratoriet, UDS. Proverna från Blå Stjärnans Djursjukhus har analyserats på internt laboratorium med reagens från Calcium AS FS, DiaSys Diagnostic Systems (Holzheim, Tyskland).

Metoden bygger på absorbans- spektrofotometri med arsenazo som reagens. Detta är en analysmetod där koncentrationen av en viss substans mäts genom att låta en ljusstråle passera genom en lösning innehållande substansen och därefter mäta mängden ljus som absorberas av substansen. Principen är att kalcium komplexbinder med reagensen vid ett neutralt pH. Detta ger upphov till ett blåfärgat komplex vars intensitet är proportionell mot koncentrationen kalcium (Thrall *et al.*, 2004).

#### ***iSTAT för analys av joniserat kalcium***

iSTAT är ett blodanalysinstrument i mikroformat uppbyggt av tunna filmelektroder. Då provet analyseras används mindre kassetter för engångsbruk. Dessa sätts in i den portabla avläsningsmaskinen efter att de laddats med det aktuella blodprovet. Kassetterna innehåller alla de komponenter som är

nödvändiga för att kunna utföra de biokemiska reaktionerna, kalibreringsvätskor och blod förblir därför inneslutna i kassetten under hela analysen.

iSTAT kan användas för analys av blodgaser, elektrolyter samt hematologi. Kassetten väljs efter den parameter som ska analyseras. Vid analys av  $\text{Ca}^{2+}$  används kassetten CG8+, denna mäter även pH,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Htk, Hb, Glukos, syremättnad, Base excess,  $\text{PCO}_2$  och  $\text{PO}_2$ .

Enligt medföljande bruksanvisning för iSTAT skall kassetterna förvaras i kylskåpstemperatur men bör uppnå rumstemperatur innan de används (tar cirka 5 minuter). Ven-, artär- eller kapillärblod kan användas vid analysen. Vid analys av joniserat kalcium skall heparin användas som antikoagulantium.

## RESULTAT

Totalt har 897 patientjournaler med någon av de tidigare nämnda diagnoserna analyserats, 496 av dem kom från Blå Stjärnans Djursjukhus och 401 av dem från UDS i Uppsala. I journalerna från Blå Stjärnans Djursjukhus analyserades kalcium i 317 fall (64 %) medan kalcium endast analyserades i 107 fall (27 %) i journalerna från UDS. Sammantaget konstaterades hyperkalcemi hos 31 hundar under den aktuella perioden, 20 av dem diagnostiserades på Blå Stjärnans Djursjukhus, resterande 11 på UDS.

Av tabell 1 framgår de vanligaste orsakerna till hyperkalcemi, vilken eller vilka parametrar avseende kalcium som analyserats, samt resultatet av dessa analyser. Njursvikt var den vanligast förekommande diagnosen och konstaterades hos 15 hundar. Den näst vanligaste orsaken till hyperkalcemi var malignt lymfom som sågs hos fyra hundar. Juvertumör utgjorde den tredje vanligaste diagnosgruppen och noterades hos tre hundar. Addisons sjukdom, PHPT och binjurebarkstumör förekom också som orsak till förhöjda kalciumvärden. En hund med förhöjt total kalcium men normalt joniserat kalcium registrerades som falsk hyperkalcemi på grund av hemolytiskt och lipemiskt blodprov. Hos fem av hundarna med förhöjt kalcium kunde man inte fastställa någon klar diagnos. Denna grupp benämns ”saknar diagnos”. Ingen av hundarna med hyperkalcemi uppvisade hyperalbuminemi eller hyperproteinemi i samband med provtagning. Acidosis i samband med konstaterad hyperkalcemi förekom inte heller i studien.

*Tabell 1. Antal hundar med hyperkalcemi fördelat över olika diagnosgrupper, vilka parametrar som analyserats, samt resultat av dessa analyser*

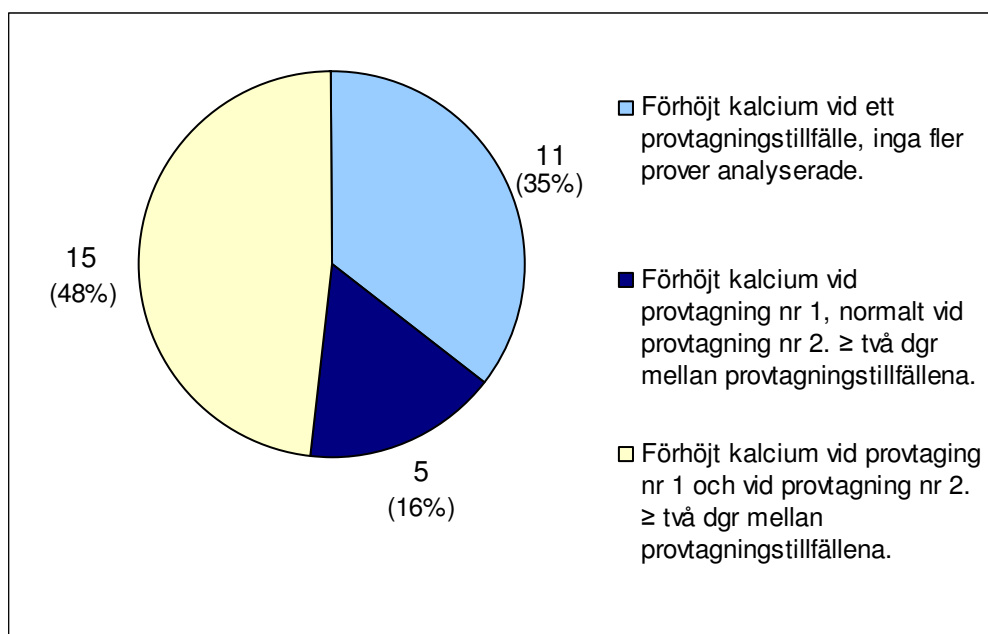
Diagnos	Antal hundar	Totalt kalcium		Joniserat kalcium	
		Analyserat	Förhöjt	Analyserat	Förhöjt
Njursvikt	15	15	15	6	3
Malignt lymfom	4	4	4	1	1
Juvertumör	3	3	3	0	0
PHPTH	1	1	1	1	1
Addison	1	1	1	0	0
Binjurebarkstumör	1	1	1	1	1
Falsk hyperkalcemi	1	1	1	1	0
Saknar diagnos	5	5	5	2	0
Totalt:	31	31	31	12	6

Av samtliga undersökta hundar med diagnosen njursvikt hade 15 hundar (13 %) förhöjd koncentration av totalt kalcium, se tabell 2. Av samma tabell framgår också att hyperkalcemi konstaterades hos fyra hundar (7,5 %) diagnostiserade med malignt lymfom, respektive hos en hund (3 %) diagnostiserad med Addisons sjukdom.

Tabell 2. Andel hundar med hyperkalcemi i respektive diagnosgrupp

Diagnos	Antal undersökta hundar	Antal hundar med hyperkalcemi	Andel hundar m. hyperkalcemi (%)
Njursvikt	114	15	13
Malingt. lymfom	53	4	7,5
Juvertumör	126	3	2,5
PHPT	1	1	100
Analsäcks-karcinom	0	0	0
Addison	33	1	3
Hyper-vitaminos D	0	0	0

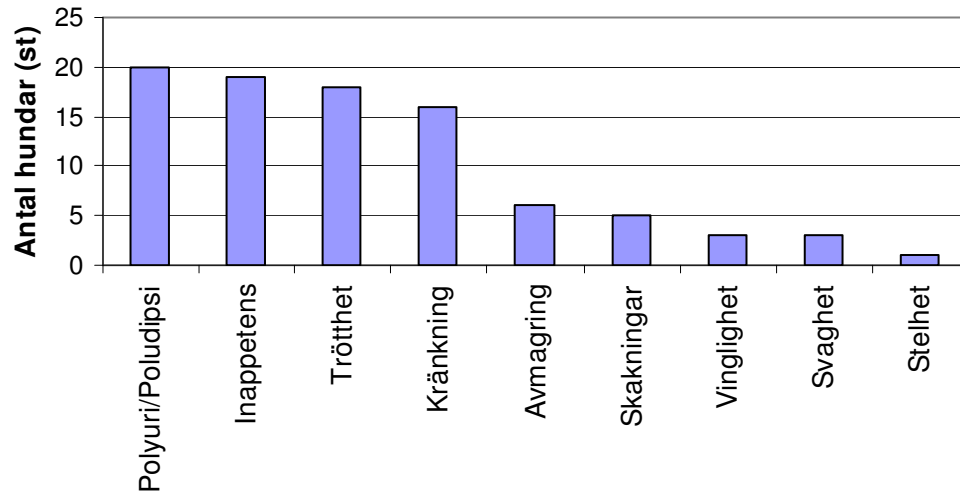
Fyrtioåtta procent av hundarna med konstaterad hyperkalcemi uppvisade förhöjd koncentration av totalt eller joniserat kalcium även vid uppföljande provtagning. Dessa bedömdes därmed som persisterande. Hos 35 % av hundarna med hyperkalcemi analyserades kalcium endast vid ett enda tillfälle. Hyperkalcemin bedömdes som övergående hos 16 % av hundarna då koncentrationen totalt eller joniserat kalcium hade normaliserats vid andra provtagningen (Figur 1).



Figur 1. Uppföljande blodprovresultat avseende kalcium, hyperkalcemi definieras som förhöjt totalt eller joniserat kalcium.

De vanligast förekommande symtomen hos hundar med hyperkalcemi har sammanställts i Figur 2. Symtombilden dominerades av polyuri och polydipsi,

vilket så många som 20 hundar (65 %) uppvisade. Inappetens visade sig vara det näst vanligaste symtomet och observerades hos 19 hundar (61 %). Trötthet sågs hos 18 hundar (58 %) och utgjorde det tredje vanligaste symtomet, följt av kränkningar, vilket sågs hos 16 hundar (52 %). Avmagring, skakningar, vinglighet, svaghet och stelhet var andra symtom som noterades i samband med hyperkalcemi.



Figur 2. Symtom förknippade med hyperkalcemi under den aktuella perioden.

## DISKUSSION

Av litteraturen framgår att hyperkalcemi är en ovanlig men mycket viktig störning hos hund. Förhöjd koncentration av kalcium i blodet kan vara orsakad av sjukdom men kan också ge upphov till sjukdom. Allvarliga komplikationer som mjukdelsmineralisering, patologiska förändringar i njurar samt eventuellt utvecklande av njursvikt gör att det är mycket viktigt att diagnosen ställs i ett så tidigt skede som möjligt. Hur allvarliga symtom hunden utvecklar beror på hur högt kalciumvärdet är, hur snabbt kalciumvärdet har stigit samt durationen av hyperkalcemin.

Trots att det endast är den joniserade andelen kalcium som är fysiologiskt aktiv och ger upphov till sjukdom, mäts ofta koncentrationen totalt kalcium initialt för att bedöma hundens kalciumstatus. Detta kan sannolikt förklaras med att analys av joniserat kalcium kräver speciell utrustning som inte blivit allmänt tillgänglig förrän de senaste 12-15 åren. Problem kan uppstå då koncentrationen totalt kalcium inte alltid speglar koncentrationen joniserat kalcium på ett korrekt sätt. Schenck & Chew, (2005) har visat att i 27 % av 1 633 serumprover från hund överensstämde inte totalkalcium med koncentrationen joniserat kalcium. I samband med njursvikt visade sig denna siffra vara så hög som 36 %. Tendensen var då att antalet hyperkalcemiska prover överskattades medan antalet hypokalcemiska prover underskattades.

I de fall förhöjd koncentration kalcium uppmärksammas i samband med blodprovstagning är det viktigt att avgöra om förändringen är patologisk eller inte. En måttlig ökning av koncentrationen kalcium kan ses efter födointag (Meuten, DJ, 1984). Hemolys och lipemi i blodprovet kan också ge falskt hög koncentration av totalt kalcium då detta kan störa den spektrofotometriska analysen (Bergman PJ, 2001; Feldman EC & Nelson RW, 2004; Nelson RW *et al*, 2004). Det är också viktigt att komma ihåg att växande individer normalt har en något högre koncentration av både totalt och joniserat kalcium i blodet till följd av ökad benomsättning. Koncentrationen serumprotein, pH i serum, samt andelen komplexbundet kalcium är faktorer som kan påverka koncentrationen joniserat kalcium i blodet (oberoende av koncentrationen totalt kalcium). Eftersom ingen av hundarna i studien hade hyperalbuminemi eller hyperproteinemi kan detta uteslutas som orsak till falsk hyperkalcemi. Då samtliga hundar hade normalt pH i serum kan även acidosis som möjlig orsak till hyperkalcemi exkluderas. Bedömning av hundarnas vätskestatus har i denna studie inte gjorts.

Ett annat viktigt steg i utredningen av hundar med hyperkalcemi är att bedöma om stegringen av kalcium är övergående eller persisterande. Tillfälligt förhöjd koncentration kalcium, (orsakad av dehydrering eller hyperproteinemi) resulterar till skillnad från persisterande hyperkalcemi inte i organ- eller vävnadsskador. Stegringen av kalcium är då också oftast mild och kan lätt hävas. I journalstudien utfördes uppföljande analys av totalt eller joniserat kalcium hos 64 % av hundarna med konstaterad hyperkalcemi. Det faktum att en stor andel av dessa (75 %) uppvisade persisterande hyperkalcemi i form av förhöjt totalt eller joniserat kalcium styrker vikten av uppföljande provtagning då hyperkalcemi diagnostiseras. Det bör dock påpekas att det av studien inte framgår hur många

av de uppföljande blodproverna som har analyserats med avseende på joniserat kalcium.

I min journalstudie har förhöjd koncentration av kalcium konstaterats i 31 (7,3 %) av 424 blodprover. I en tidigare studie där man på ett laboratorium mätt frekvensen hyperkalcemi på mer än 10 000 serumprover från hund var koncentrationen av kalcium förhöjd i 1,5 % av proverna (Caldin *et al.*, 2001). Frekvensen hyperkalcemi är alltså avsevärt högre i min studie jämfört studien gjord av Caldin M *et al.*, (2001). Hyperkalcemi definieras i min studie som förhöjd koncentration av totalt och/eller joniserat kalcium, men definieras i den jämförande studien som förhöjt totalt kalcium. Ökad koncentration av endast joniserat kalcium sågs inte hos någon av hundarna i min studie, vilket medför att resultaten ändå blir jämförbara studierna emellan. Att frekvensen hyperkalcemi är högre i denna studie beror sannolikt på att de hundar som har provtagits för kalcium har selekterats fram efter symptom och sjukdomar förknippade med hyperkalcemi. Dehydrering, ökad benmetabolism (växande individer), sänkt pH i serum, hyperproteinemi eller hyperalbuminemi förekom inte hos någon hund i de olika studierna. Skillnaden i frekvensen hyperkalcemi beror således inte på någon av dessa faktorer. Studien av Caldin *et al.*, (2001) är baserad på ett stort antal prover och förväntas därmed spegla den sanna frekvensen hyperkalcemi hos hund.

Tjugo (65 %) av de blodprover där hyperkalcemi konstaterades kom från Blå Stjärnans Djursjukhus och elva (35 %) från UDS. Skillnaden i frekvensen hyperkalcemi mellan de olika djursjukhusen kan sannolikt förklaras med att kalcium analyserades i betydligt högre utsträckning på Blå Stjärnans Djursjukhus än på UDS. En tänkbar förklaring till detta kan vara att fördelningen av antalet hundar i respektive diagnosgrupp troligen skiljer sig mellan de två klinikerna. Sjukdomar som exempelvis malignt lymfom resulterar oftare i hyperkalcemi än andra diagnoser och hög frekvens av dessa sjukdomar borde därför resultera i att kalcium analyseras i högre grad.

På Blå Stjärnans Djursjukhus analyserades kalciumvärdet hos 317 av 496 (63,9 %) hundar diagnostiserade med någon av de sjukdomar som kan ge upphov till hyperkalcemi. Motsvarande antal på UDS var 107 av 401 (26,7 %) hundar. Denna skillnad kan i sin tur förklaras med att analys av kalcium sker mer rutinmässigt på Blå Stjärnans Djursjukhus än på UDS.

Enligt genomgången litteratur är malignitet följt av Addison och njursvikt de vanligaste orsakerna till hyperkalcemi (Chew *et al.*, 1992). För att underlätta diskussion kring resultatet i denna studie, har antalet hundar med någon av diagnoserna malignt lymfom (4 st) eller juvertumör (3 st) summerats till en grupp benämnd "malignitet" (7 st). Resultatet kan därmed lättare jämföras med uppgifter från litteraturen. Att malignitet, Addison och njursvikt är de vanligaste orsakerna till hyperkalcemi råder det ingen tvekan om. Ordningen sinsemellan de olika tillstånden skiljer sig dock mellan denna studie och vad som anges i litteraturen. Enligt journalstudien var njursvikt, malignitet och Addison i nämnd ordning de tre vanligaste orsakerna till hyperkalcemi. Koncentrationen totalt kalcium kan i många fall vara förhöjd trots att koncentrationen joniserat kalcium är oförändrad i samband med kronisk njursvikt. För att med säkerhet kunna uppskatta en hunds kalciumstatus vid kronisk njursvikt krävs analys av koncentrationen joniserat



kalcium. Att njursvikt, i journalstudien, ses som den vanligaste orsaken till hyperkalcemi kan möjligen förklaras med att analysen baseras på mätning av koncentrationen totalt kalcium. Mängden joniserat kalcium analyserades endast hos 40 % av hundarna med diagnosen kronisk njursvikt. Utfallet hade sannolikt sett annorlunda ut om joniserat kalcium hade analyserats i större omfattning.

I litteraturen uppges malignitet vara den främsta orsaken till hyperkalcemi. En stor del av denna litteratur baseras på resultat från amerikanska studier. En förklaring till att hyperkalcemi orsakad av malignitet är vanligare i USA kan vara att man där tenderar att behandla cancersjuka hundar i högre utsträckning. Behandling resulterar i förlängd överlevnadstid, vilket kan medföra att antalet hundar med hyperkalcemi orsakad av malignitet ökar.

Enligt min uppfattning är snabbt insatt behandling av hyperkalcemi hos hund mycket viktig och avgörande för om hunden kommer att utveckla bestående organskador. Understödjande behandling i form av isoton natriumkloridinfusion samt loop-diuretika (furosemid) bör sättas in i ett tidigt skede. Tillräcklig vätsketerapi före, under och efter administrering av furosemid är av yttersta vikt för att förhindra dehydrering samt för att uppnå maximal kalciures. Litteraturstudien visar också att glukokortikoider effektivt kan sänka koncentrationen av kalcium i blodet vid en rad olika sjukdomar. Glukokortikoidernas förmåga att orsaka lymfocytolys och därmed försvåra diagnostiken kring lymfom gör dock att de inte bör användas före det att orsaken till hyperkalcemin är fastställd (Chew *et al.*, 1992). På grund av risk för biverkningar i samband med långvarigt användande av glukokortikoider bör valet av denna behandlingsform noggrant övervägas innan behandlingen inleds.

I samband med kraftigt förhöjda koncentrationer kalcium, eller vid måttlig hyperkalcemi där någon säker diagnos inte har kunnat fastställas, krävs det ibland ytterligare behandling i form av substanser som kalcitonin och bisfosfonater som bland annat hämmar resorption av ben. Kalcitoninets övergående effekt samt problem med resistensutveckling begränsar dock dess användningsområde som behandling av hyperkalcemi. Andra faktorer som skulle kunna ligga till grund för att kalcitonin inte används i så stor utsträckning idag är att det är en kostsam behandling, att det förknippas med en del biverkningar och att det inte finns så mycket forskning på området. Bisfosfonater utgör sedan en tid tillbaka en mycket viktig behandlingsform inom humansjukvården. Åtskilliga rapporter finns beskrivna där hund har använts som modelldjur för utvärdering av bisfosfonatbehandling i samband med skelettsjukdom hos människa. Inom veterinärmedicinen är dock detta ett behandlingsalternativ som är relativt nytt. Oavsett etiologi till förhöjda kalciumvärden förefaller amino-bisfosfonaten Pamidronat® kunna sänka koncentrationen joniserat och totalt kalcium på ett effektivt sätt (Roger *et al.*, 2005; Rhumbeiha *et al.*, 2000). En rad biverkningar i samband med bisfosfonatbehandling hos människa har observerats. I de olika studier jag har granskat under arbetets gång finns sparsamt med information om biverkningar hos hund. De biverkningar som finns rapporterade är elektrolytstörningar (hypomagnesemi) (Kadar *et al.*, 2004) samt ökad risk för benfrakturer (Adami & Zamberlan, 1996). Ytterligare forskning avseende biverkningar i samband med bisfosfonatbehandling hos hund vore önskvärt innan behandlingen kan betraktas som riskfri. Användandet av Pamidronat® påverkar

sannolikt inte diagnostisering av bakomliggande orsak till hyperkalcemi. Detta medför att Pamidronat ® kan sättas in redan innan orsaken till hyperkalcemin är fastställd. På så vis kan kalciumkoncentrationen justeras samtidigt som ytterligare diagnostiska tester kan utföras. Troliga orsaker till att veterinärt användande av Pamidronat ® och andra bisfosfonater är begränsad är läkemedlets kostnad, dess tillgänglighet samt begränsad forskning kring läkemedlet.

## **Konklusioner**

- Vid hyperkalcemi är analys av koncentrationen joniserat kalcium att föredra.
- Viktigt vid konstaterad hyperkalcemi är att avgöra om förändringen är patologisk eller inte, samt att genom uppföljande provtagning fastställa om hyperkalcemin är övergående eller persisterande.
- Lindrigt förhöjt kalcium bör uppmärksammas då detta kan vara en indikation på underliggande sjukdom som exempelvis malignitet.
- Tidsförloppet från det att diagnosen ställs till dess att kalciumsänkande behandling inleds kan vara avgörande för om skador sekundärt till hyperkalcemin utvecklas.
- Parenteral vätskebehandling och loop-diuretika bör alltid ges vid hyperkalcemi oavsett etiologi.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Adamantos, S. & Boag, A. 2008. Total and ionised calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *The Veterinary Record*. July. 5, Vol 163, 25-26.
- Adami, S. & Zamberlan, N. 1996. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf*. 14:158-170.
- Barber, Pj. Elliott, J. 1998. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995, *J Small Anim Pract* 39:108-116
- Berenson, JR. Rosen, L. Vescio, R. et al. 1997. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 37:285-290.
- Berger, B. Feldman, EC. 1987. Primary hyperparathyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 191:350-356
- Bergman, PJ. Paraneoplastic syndromes. 2001. In: Withrow SJ, MacEwen EG, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 35–53.
- Bertazzolo, W. et al 2003. Hypercalcaemia associated with a retroperitoneal apocrine gland adenocarcinoma in a dog. *Journal of small animal practice*. Vol 44, 221-224.
- Body, JJ. Bartl, R. Burckhardt, P. et al. 1998. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol* 16:3890-3899.
- Bouchet, LG. Bolch, WE. Goddu, SM. et al. 2000. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med* 41:682-687.
- Bronson, R.T. Glowacki, J. Karaplis, A.C. Kronenberg, H.M. Luz, A. & Tybulewicz, V.L.J. 1994. Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Gene Dev*. 8, 277-289.
- Caldin, M. Tommaso, F. Lubas, G. Et al. 2001. Incidence of persistent hypercalcemia in dogs and its diagnostic approach. In *European Society of Veterinary Internal Medicine Congress*, Dublin, Ireland.

- Chew, DJ. Meuten, DJ. 1982. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. *Vet Clin N Am Sm Anim Pract* 12:411-438.
- Chew, DJ. Nagode, LA. 1990. Renal secondary hyperparathyroidism. In *Proc Soc Comp Endocrinol*
- Chew, DJ. Nagode, LA. Carothers, M. 1992. Disorders of calcium: Hypercalcemia and hypocalcemia. In: DiBartola SP, ed *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia: WB Saunders, 116-176.
- Chew, DJ. Schenck, PA. 2003. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure, *Am J Vet Res* 64:1181-1184.
- Clark, ML. Harvey, DG. Humphreys, DJ. 1981. Vitamins. In: Clark, ML. Harvey, DG. Humphreys, DJ. *Veterinary toxicology*. London: Bailliere Tindall, 125-126.
- Cohn, DJ. Et al. 1974. Biosynthesis of proparathyroid hormone and parathyroid hormone. *Am J Med* 56:767.
- Coleman, RE. 2000. Optimising treatment of bone metastases by Aredia and Zometa. *Breast cancer*. 7:361-369.
- Davianis, GM. Chew, DJ. Nagode, LA. et al. 2001. Calcium regulation in the cat with chronic renal failure. In *European Society of Veterinary Internal Medicine/European Society of Veterinary Endocrinology Annual Meeting*, Dublin, Ireland.
- DeVries, SE. Feldman, EC. Nelson, RW. Et al. 1993. Primary parathyroid gland hyperplasia in dogs: six cases (1982-1991). *J Am Vet Med Assoc* 202:1132-1136.
- Dhupa, N. Proulx, J. 1998. Hypocalcemia and hypomagnesemia (review) *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28:565-585.
- DiBartola, S.P. 1992. Disorders of Calcium. In *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia: WB Saunders Co. 139-147.
- Deftos, JL. First, PB. 1981. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 95:192-197.
- Dorman, DC. Beasley, VR. 1989. Diagnosis and therapy for cholecalciferol toxicosis. In: Kirk, RW. ed. *Current veterinary therapy in small animal practice*. Philadelphia:WB Saunders Co, 148-152.

- Dorman, D. Osweiler, GD. 1997. Vitamin D toxicity. In: Tilley, LP. Smith, FWK. Macmurray, AC. eds. *The 5 minute veterinary consult*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co, 1156-1157.
- Drazner, FH. 1981. Hyperkalcemia in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc*, 178:1252-1256.
- Drazner, F.H. 1987. *Small Animal Endocrinology*. Churchill Livingstone. New York, USA.
- Dusso, AS. Finch, J. Brown, A. et al. 1991. Extrarenal production of calcitriol in normal and uremic humans, *J Clin Endocrinol Metab* 72:157-164.
- Earn, JH. Christensen, B. Frokiaer, J. Marples D. Han, JS. Knepper, M. Nielsen, S. 1998. Decreased Aquaporin-2 Expression and Apical Plasma Membrane Delivery in Kidney Collecting Ducts of Polyuric Hyperkalcemic Rats. *J Am Soc Nephrol* 9: 2181-2193.
- Elisaf, M. Kalaitzidis, R. Siamopoulos, KC. 1998. Multiple electrolyte abnormalities after pamidronate administration. *Nephron* 79:337-339.
- Fan, TM. Simpson, KW. Trasti, S. et al. 1998. Calcipotriol toxicity in a dog. *J Small Anim Pract* 39:581-586.
- Feldman, EC. Nelson, RW. 2004. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 660–715.
- Finco, DR. Rowland, GN. 1978. Hypercalcemia secondary to chronic renal failure in the dog: a report of four cases, *J AM Vet Med Assoc* 173:990-994.
- Finco, DR. 1983. Interpretations of serum calcium concentration in the dog, *Comp Contin Educ* 5:778-787.
- Fooshee, SK. Forrester, SD. 1990. Hypercalcemia secondary to cholecalciferol rodenticide toxicosis in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 196:1265-1268.
- Griffin, J.E. & Ojeda, S.R. 2000. *Textbook of Endocrine Physiology*. 4th edition. Oxford University Press. New York, USA.
- Halasy-Nagy, J. Rodan, GA. Reszka AA. 1999. Keratinocyte model for bisphosphonate esophageal irritation: Inhibition of cell growth by combined inhibition of protein prenylation and sterol synthesis. *J Bone Miner Res* 14 (Suppl 1):406.
- Hirt, RA. Kneissl, S. Teinfalt, M. 2000. Severe hyperkalcemia in a dog with a retained fetus and endometritis, *J Am Vet Med Assoc* 216:1423-1425, 1412.

- Hostutler, R. et al. 2005. Uses and Effectiveness of Pamidronate Disodium for Treatment of Dogs and Cats with Hypercalcemia. *J Vet Intern Med.* Vol 19, 29-33.
- Ihle, SL. Nelson, RW. Cook, JR. 1988. Seizures as a manifestation of primary hyperparathyroidism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 192:71-72.
- Kadar, E. Rush, JE. Wetmore, L. et al. 2004. Electrolyte disturbances and cardiac arrhythmias in a dog following pamidronate, calcitonin, and furosemide administration for hypercalcemia of malignancy. *J Am Anim Hosp Assoc* 40:75-81.
- Kanis, JA. McCloskey, EV. 2000. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer.* 88 (12 Suppl) :3022-3032.
- Klee. GG. Kao, PC. Heath, H. 1988. Hyperkalcemia. *Endocrinol Metav Clin N Am* 17:573-600.
- Kozeney, GA. Barbato, AL. Bansal, VK. Vertuno, LL. Hano, JE. 1984. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 311:1103-1105
- Kruger, JM. Osborne, CA. Nachreiner, RF. et al. 1996. Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26:1417-1445.
- Lin, JH. 1996. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85.
- Lin, JH. Duggan, DE. Chen, IW. Ellsworth, RL. 1991. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals . *Drug Metab Dispos* 19:926-932.
- Machado, CE. Flombaum, CD. 1996. Safety of pamidronate in patient with renal failure and hypercalcemia. *Clin Neph* 45:175-179.
- Martin LG. 1998. Hypercalcemia and hypermagnesemia. *Vet Clin North Am Sm Anim Pract* 28:587-608.
- Martin, LG. Matteson, VL. Wingfield, WE. Van Pelt, DR. Hackett, TB. 1994. Abnormalities in serum magnesium in critically ill dogs: incidence and implications. *J Vet Emerg Crit Care* 4:15-20.
- Mercadante, S. 1997. Malignant bone pain: Pathofysiology and treatment. *Pain* 69:1-18.

- Meuten, DJ. Chew, DJ. Capen, C. Kociba, G. 1982. The relationship of serum total calcium to albumin and total protein in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. Volym 180, nr 1.
- Meuten, DJ. 1984. Hyperkalcemia. *Vet Clin North Am* 14:891-910.
- Milner, RJ. Farese, J. Henry, CJ. Selting, K. Fan, TM. et al. 2004. Bisphosphonates and Cancer. *J Vet Intern Med* 18:597-604.
- Nelson, R. 2003. Electrolyte imbalances. In: Nelson, R. Couto, C. *Small animal internal medicine*. 836-840.
- Nelson, RW. Turnwald, GH. Willard, MD. 2004. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: Willard, MD. Tvedten, H. eds. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 4th ed. St. Louis: Saunders, 165–207.
- Ober, KP. 1998. Endocrine agent toxicity. In: Haddad, LM. Shannon, MW. Winchester, JF. eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 247-264.
- Ong, SC. Shalhoub, RJ. Gallagher, P. et al. 1974. Effect of furosemide on experimental hypercalcemia in dogs, *Proc Soc Exp Biol Med* 145:227-233.
- Package insert for aredia, pamidronate disodium. 2001. Novartis pharmaceutical corporation, East Hanover, NJ.
- Palmar, N. 1993. Vitamin D poisoning. In: Jubb, KVF. Kennedy, PC. Palmer, N. eds. *Pathology of domestic animals*. 4 th ed. Vol 1. San Diego: *Academic press Inc*, 81-83.
- parasit.lab@sva.se, 30 Nov 2009. Statens veterinärmedicinska anstalt Sektion för parasitologisk diagnostik. E-mail to parasit.lab (parasit.lab@sva.se)
- Peter, CP. Guy, J. Shea, M. et al. 1996. Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. I. General safety and biomechanical properties of bone. *J Pharmacol Exp Ther* 276:271-276.
- Peter, CP. Handt, LK. Smith, SM. 1998. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: Possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 43:1998-2002.
- Peterson, ME. Feinman, JM. 1982. Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. *J Am Vet Med Assoc* 181:802-804.
- Plumb, DC. 1999. *Veterinary drug handbook*. 3<sup>rd</sup> ed. Ames: Iowa State Univ Press, 297-299.

- Pollard, RE. Long, CD. Nelson, RW, et al. 2001. Percutaneous ultrasonographically guided radiofrequency heat ablation for treatment of primary hyperparathyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218:1106-1110.
- Ralston, SH. Gardner, MD. Dryburgh, FJ. Jenkins, AS. Cowan, RA. Boyle, IT. 1985. *Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer associated hypercalcemia.* *Lancet* 2(8461):907-910.
- Rasor, L. Pollard, R. Feldman, EC. 2007. Retrospective evaluation of three treatment methods for primary hyperparathyroidism in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 43:70-77.
- Reichel, H. Koeffler, HP. Norman, AW. 1989. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease, *N Engl J Med* 320:980-991.
- Rohrer, C. et al. 2000. Hypercalcemia in a Dog: A Challenging Case. *Journal of the American Animal Hospital Association.* Vol 36, 20-5.
- Rosol, TJ. 2000. Pathogenesis of bone metastases: role of tumor-related proteins. *J Bone Miner Res* 15:844-850.
- Rosol, TJ. Capen, CC. 2000. Cancer-associated hypercalcemia. In Feldman, BF. Zinkl, JG. Jain, NC. *Schalm's veterinary hematology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 660-666.
- Rumbeiha, WK. Kruger, JM. Fitzgerald, SF. et al. 1999. Use of pamidronate to reverse vitamin D<sub>3</sub>-induced toxicosis in dogs. *Am J Vet Res* 60:1092-1097.
- Rumbeiha, WK. Fitzgerald, SF. Kruger, JM. et al. 2000. Use of pamidronate disodium to reduce cholecalciferol-induced toxicosis in dogs. *Am J Vet Res* 61:9-13.
- (Sakals, S. et al. 2006. Determining the cause of hypercalcemia in a dog. *CVJ* Vol 47.)
- Shenck, P. & Chew, D. 2005. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* Vol 66, 1330-1336.
- Sjaastad. Hove. Sand. 2003. *Physiology of Domestic Animals.* Scandinavian Veterinary Press, Oslo, 236-253.
- Stockham, SL. Scott, MA. 2002. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology.* Ames, Iowa: Iowa State Press, 401-432.



- Thrall, M.A. Baker, D.C. Campbell, T.W. DeNicola, D. Fettman, M.J. Lassen, E.D. Rebar, A. Weiser, G. 2004. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 22-27.
- Thrasher, JP. Canine schistosomiasis. 1964. *J Am Vet Med Assoc* 144:1119-1126.
- Tomlin, JL. Sturgeon, C. Pead, MJ. et al. 2000. Use of the biphosphonate drug Alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. *Vet Rec* July:129-132.
- Torrance, A.G. Nachreiner, R. 1989. Intact parathyroid hormone assay and total calcium concentration in the diagnosis of disorders of calcium metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. April-June. Vol. 3. no 2.
- Tyrell CJ, Collinson M, Madsen EL, et al. Intravenous pamidronate:infusion rate and safety. *Ann Oncol*. 1994;5 (Suppl 7):27-20.
- Walker, DA. & Davies, M. 1981. Addison's disease presenting as a hypercalcemic crisis in a patient with idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical Endocrinology* 14. 419-423
- Weir, EC. Nordin, RW. Barthold, WS. et al.1986. Primary hyperparathyroidism in a dog: biochemical, bone histomorfometric, and pathologic findings. *J Am Vet Med Assoc* 189:1471-1474.
- Willard, MD. Schall, WD. McCaw, DE. Nachreiner, RF. 1982. Canine hypoadrenocorticism: report of 37 cases and review of 39 previously reported cases. *J Am Vet Med Assoc* 180:59-62
- Wisner, ER. Nyland, TG. 1998. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28:973-978.
- Volmer, P. 1998. ASPCA National Animal Poison Control Center, Urbana, 3: Personal communication.
- Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hyperkalcemia in children. *Med Pediatr Onc*. 1998:30:117-121.

Förteckning över de diagnoser som har inkluderats i journalstudien.

<u>Diagnoser</u>	<u>Diagnoskoder</u>
Malignt lymfom	CB61
Tumör i analsäckar	DB66
Anal-adenom/karcinom	DB65
Tumör i parathyroidea	EA62
Juvertumör	KA65
Plasmacellsmyelom	CB62
Tumör prostata	KB62
Neoplasi könsorgan handjur	KB6
Neoplastiska förändringar hela djuret	AA6
Njursvikt	CB9121
Akut nefrit	UA4191
Kronisk nefrit	UA4291
Akut glomerulonefrit	UA4192
Akut pyelonefrit	UA4121
Uremi utan fastst. Orsak	AA201
Nefros	UA203
Toxiska förändr. Njure/uretär	UA8-UA89
Övriga sjukdomar urinorgan	UA0-UA069
Renal sekundär HPTH	EA23622
Hyperparathyroidism	EA2362
Nutritionell sekundär HPTH	EA23621
Parathyroidearubbning	EA236
Nutr. förändringar endokrina organ	EA21
Hypervitaminos D	AA21314
Addison	EA231
Hyperkalcemi utan fastställd orsak	AA2032
Symtom på trötthet	AA0133
Pu/Pd	AA0128