

Calcitriol-bedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion

C. Weingart¹, J. Raila², A. Lübke-Becker³, O. Kershaw⁴, M. Brunnberg¹, B. Kohn¹

¹Klinik für kleine Haustiere, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, ²Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, ³Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, ⁴Institut für Tierpathologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung

Ein 5-jähriger Jagdhund wurde wegen verminderter Futteraufnahme, Gewichtsverlust und Polyurie/Polydipsie vorgestellt. In der hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchung wurde neben einer Anämie und Leukozytose eine Erhöhung der Leberenzyme, Hypoalbuminämie und Hyperkalzämie festgestellt. Durch zytologische, pathohistologische und mikrobiologische Untersuchungen von Biopsien aus Milz und Lymphknoten konnte eine systemische Schimmelpilzinfektion mit *Paecilomyces variotii* nachgewiesen werden. Die Bestimmung der Vitamin-D-Metabolite bestätigte das Vorliegen einer Hyperkalzämie infolge einer Erhöhung der Calcitriolkonzentration.

Schlüsselwörter: Schimmelpilzinfektion, Kalzium, Polyurie/Polydipsie, Hund

Calcitriol induced hypercalcemia in a hunting dog with a disseminated *Paecilomyces variotii* infection

A 5-year old hunting dog was presented with reduced appetite, weight loss and polyuria/polydipsia. Hematology and clinical chemistry revealed anemia, leukocytosis, increased liver enzymes, hypoalbuminemia and hypercalcemia. The cytological, pathohistological and microbiological examination identified a disseminated infection with the saprophytic mould fungus *Paecilomyces variotii* in the biopsies of the spleen and a lymph node. Determination of vitamin D metabolites confirmed a calcitriol induced hypercalcemia.

Keywords: mould fungus, calcium, polyuria/polydipsia, dog

<https://doi.org/10.17236/sat00161>

Eingereicht: 15.12.2017
Angenommen: 02.03.2018

Einleitung

Die Paecilomykose ist eine selten auftretende Infektion mit ubiquitär vorkommenden fakultativ pathogenen Schimmelpilzen, die eng mit *Penicillium* spp. verwandt sind (Foley et al., 2002). Die am häufigsten beschriebenen Arten dieser Gattung, die Infektionen beim Menschen und beim Tier verursachen, sind *Paecilomyces variotii* und *Paecilomyces lilacinus*; sie siedeln sich im Erdreich und im Kompost an und sind in großer Menge vor allem im Hausstaub zu finden (Grooters, 2014). Einzelne Fallberichte über lokale und disseminierte Formen der Paecilomykose sind bei Menschen, Hunden, Katzen, Pferden und Reptilien veröffentlicht (Booth et al., 2001; Foley et al., 2002; Rosser, 2003; Chamilo und Kontoyannis, 2005; Holahan et al., 2008; Tappin et al., 2012). Im Rahmen von granulomatösen Entzündungen, wie sie infolge von Pilzinfektionen typischerweise auf-

treten, ist die Entwicklung einer Hyperkalzämie eine selten vorkommende Komplikation (Feldman, 2015). Sowohl bei der Katze als auch beim Hund ist im Zusammenhang mit tiefen Mykosen bzw. disseminierten Pilzinfektionen eine Hyperkalzämie beschrieben (Holahan et al., 2008; Stern et al., 2011). Im Folgenden werden Anamnese, klinische Befunde, Laborbefunde, pathohistologische und mikrobiologische Befunde bei einem Hund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion und assoziierter Hyperkalzämie beschrieben.

Falldarstellung

Anamnese und klinische Untersuchung

Ein 5 Jahre alter, jagdlich geführter, männlicher Wachtelhund wurde wegen verminderter Futteraufnahme, Gewichtsverlust und Polyurie / Polydipsie im Notdienst

Calcitriol-bedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion

C. Weingart et al.

vorgestellt. Drei Wochen zuvor wurde der Hund von einem Wildschwein angegriffen und zog sich dabei an der rechten Thoraxwand eine Hautwunde zu, die gereinigt, mit Klammern verschlossen und systemisch mit Amoxicillin behandelt wurde. Wundheilungsstörungen traten nicht auf.

Der Hund wies bei Vorstellung eine Rektaltemperatur von 39,2°C auf, hatte blassrosa, feuchte Schleimhäute mit einer prompten kapillären Rückfüllzeit. Die Pulsfrequenz betrug 100/min, es lag eine physiologische Pulsqualität vor. Die Auskultation des Herzens und der Lunge ergab keine abweichenden Befunde. Bei der Palpation des Abdomens war eine erhöhte Bauchdeckenspannung auffällig. Die Hautverletzung war vollständig abgeheilt. Es lag eine geringgradige Vergrößerung der peripheren Lymphknoten vor.

Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchung

Die hämatologische Untersuchung (XT-2000iV Sysmex Corporation, Norderstedt; im Notdienst: Gem Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Kirchheim) ergab eine Leukozytose mit Linksverschiebung, Lymphopenie, Monozytose und eine geringgradige regenerative Anämie (Tab. 1). Bei der klinisch-chemischen Blutuntersuchung (Konelab 60i, Thermo Fisher Scientific GmbH, Dreieich; im Notdienst: Poch-100 iv, Sysmex Corporation, Norderstedt) wurde eine Hyperkalzämie, eine mittelgradige Erhöhung der Leberenzyme und eine Hypoalbuminämie festgestellt (Tab. 1 und 2).

Bildgebende Untersuchung

Die laterolaterale Röntgenaufnahme des Abdomens zeigte eine Splenomegalie und einen deutlichen Detailverlust im gesamten Abdomen. Der Thorax wies röntgenologisch keine Abweichungen auf. Bei der Ultra-

Tabelle 1: Blutbild und klinisch-chemische Parameter bei einem Hund mit systemischer *Paecilomyces variotii*-Infektion und Calcitriol-bedingter Hyperkalzämie.

Parameter	Patient		Normalwert
	Tag 1 (Notdienst)	Tag 2	
Leukozyten (G/l)	18,9	41	6-12
Stabkernige N.(G/l)	2,8	ND	-0,6
Segmentkernige N.(G/l)	13,8	ND	3,0-11,0
Eosinophile Gr. (G/l)	0,2	ND	-0,6
Lymphozyten (G/l)	0,75	ND	1,0-4,0
Monozyten (G/l)	1,35	ND	-0,5
Erythrozyten (x 10 ⁶ /l)	4,97	4,57	5,9-8,3
Hämoglobin (mmol/l)	7,4	10,3	9,1-12,3
Hämatokrit (l/l)	0,30	0,30	0,42-0,56
MCV (fl)	61	66	62-72
MCHC (mmol/l)	24,5	21	20-22
Thrombozyten (G/l)	249	215	165-400
Retikulozyten / μ l	ND	105 000	reg. ab 60 000
aPTT (sec)	ND	14	10-13
PT (sec)	ND	31,8	16,5-25
Natrium (mmol/l)	144	143	140-150
Kalium (mmol/l)	4,5	4	3,6-4,8
Chlorid (mmol/l)	ND	104	98-118
Glukose (mmol/l)	4,7	5,5	4,5-6,2
Kreatinin (μ mol/l)	77	61	54-123
Harnstoff (mmol/l)	8	11	3,5-10
ALT (U/l)	201	267	-76
AP (U/l)	435	751	-97
AST (U/l)	70	81	-41
Bilirubin (μ mol/l)	4,4	10	-5
Protein (g/l)	65	67	54-66
Albumin (g/l)	24	26	28-36

ND: nicht durchgeführt; reg.: regenerativ

Tabelle 2: Laborparameter des Kalziumstoffwechsels und der Vitamin D-Metaboliten bei einem Hund mit systemischer *Paecilomyces variotii*-Infektion und Calcitriol-bedingter Hyperkalzämie.

Parameter	Patient Tag 1 / Tag 2	Normalwert
Gesamt-Kalzium (mmol/l)	3,5 / 2,96	2,5-2,9
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	1,8 / 1,53	0,8-1,4
Phosphor (mmol/l)	1,6 / 2,08	0,96-1,6
PTH (pg/ml)	14 / ND	8-45
PTHrP (pmol/l)	< 0,5 / ND	bis 0,9
25-OH-D3 (ng/ml) = Calcidiol	10,2 / ND	48-114
1 α ,25 (OH) ² -D3 (pg/ml) = Calcitriol	126 / ND	20-50*
24,25 (OH) ² -D3 (ng/ml)	12,45 / ND	36-135

*Normalwert aus DiBartola, 2012; ND: nicht durchgeführt
Die Referenzwerte von Calcidiol und 24,25 (OH)² D3 wurden anhand von 12 gesunden Hunden ermittelt.

schalluntersuchung des Abdomens (Logiq P6, GE Healthcare) wurde im gesamten Abdomen ein hyperechoisches Peritoneum festgestellt. In der Harnblase befanden sich 1-2 mm große hyperechoische Strukturen mit Schallauslöschung, die verdächtig für Harnsteine waren. Neben der hochgradigen Splenomegalie, war die gesamte Milz mit hypoechoischen Herden durchsetzt und zeigte eine höckerige Oberfläche (Abb. 1). Des Weiteren lag eine mittelgradige Hepatomegalie vor, das Leberparenchym war unregelmäßig fleckig. Die mesenterialen Lymphknoten waren vergrößert und insbesondere im mittleren Mesogastrium befand sich geringgradig freie Flüssigkeit.

Zytologische Untersuchung

Die zytologische Untersuchung der Feinnadelaspirate des Popliteal-Lymphknotens und der Milz ergab einen hohen Anteil reaktiver lymphatischer Zellen, vereinzelt neutrophile und eosinophile Granulozyten und multiple runde bis ovale pilz-typische Strukturen unterschiedlicher Größe, teilweise mit Hyphenbildung (Abb. 2). Es bestand folglich der Verdacht auf eine My-

kose. Bei der abdominalen Flüssigkeit handelte es sich um ein Exsudat (Protein 4 g/dl) mit erhöhten Zahlen von neutrophile Granulozyten und Makrophagen (ca. 80-100 Zellen/Gesichtsfeld, 400er Vergrößerung). Pilzstrukturen konnten nicht nachgewiesen werden.

Therapie

Der Hund wurde mit einer Infusion von Kochsalzlösung (NaCl[®] B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, 2 ml/kg/ Stunde) mit Kaliumzusatz (Kalium-L-Malat 17,21% B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, 20 mmol/l) und Metamizol (Novacen[®] cp-pharma, Burgdorf, 20 mg/kg 3 x tgl i.v.) behandelt. Furosemid (Diuren[®] cp-pharma, Burgdorf, 1 mg/kg 2 x tgl i.v.) wurde zur Steigerung der Kalziumausscheidung verabreicht. Am Folgetag war der Allgemeinzustand des Hundes unverändert, die Rek-

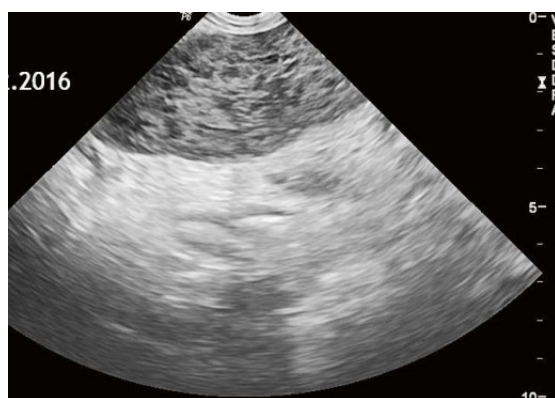


Abbildung 1: Ultraschallbild der Milz bei einem Hund mit systemischer *Paecilomyces variotii*-Infektion.

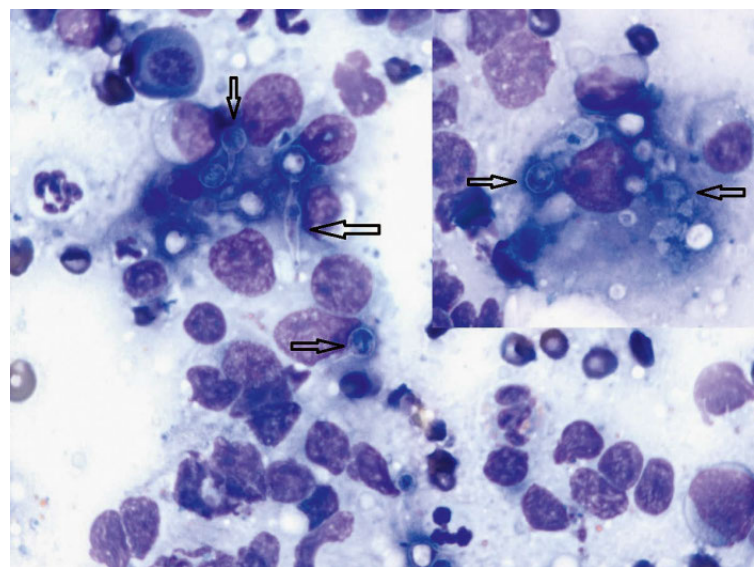


Abbildung 2: Feinnadelaspirat der Milz (a) und des Popliteal-Lymphknotens (b) bei einem Hund mit systemischer *Paecilomyces variotii*-Infektion. Mit Pfeilen markiert: Konidien von *Paecilomyces variotii*.

Calcitriol-bedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion

C. Weingart et al.

Calcitriol-bedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion

C. Weingart et al.

taltemperatur betrug 38,2°C. Eine Kontrolle der Laborwerte ergab eine geringgradige Verlängerung der plasmatischen Gerinnung, einen weiteren Anstieg der Leberenzyme, eine Hyperbilirubinämie und eine geringgradige Senkung der Kalziumkonzentration (Tab. 1 und 2). Zum Nachweis eines Auslösers und zur Beurteilung des Ausmaßes der vermuteten Mykose wurde eine Probelaparotomie durchgeführt. Des Weiteren sollten Proben zur Pilzdifferenzierung entnommen werden.

Laparotomie

Die Narkose wurde mit Midazolam, Levomethadon und Propofol eingeleitet und mit einem Isofluran-Sauerstoffgemisch weitergeführt. Die Laparotomie erfolgte in der Linea alba. Die auffälligsten Befunde bei der Exploration der Bauchhöhle waren ein mittelgradiger Aszites sowie eine deutliche Spleno- und Hepatomegalie. Beide Organe zeigten gelatinöse Auflagerungen (Abb. 3). Weiterhin war die Leber graubraun, grobkörnig und von brüchiger Konsistenz. Die Gallenblase war stark gefüllt, konnte aber manuell entleert werden. Ähnliche Auflagerungen waren sowohl am Magen als auch über das gesamte Pankreas nachweisbar. Weitere Befunde waren geringgradige Peritonitiszeichen sowie diffus vergrößerte Mesenteriallymphknoten. Im weiteren Verlauf wurde eine totale Splenektomie sowie eine randständige Leberbiopsie mit Guillotine-Technik durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Tupferprobe aus der Tiefe des Abdomens im Bereich der Leber für eine mikrobiologische Untersuchung entnommen. Während der Operation wurden die Besitzer über die Befunde informiert und sie entschieden sich aufgrund der schlechten Prognose zur Euthanasie *ad tabulam*. Einer Sektion stimmten sie nicht zu.

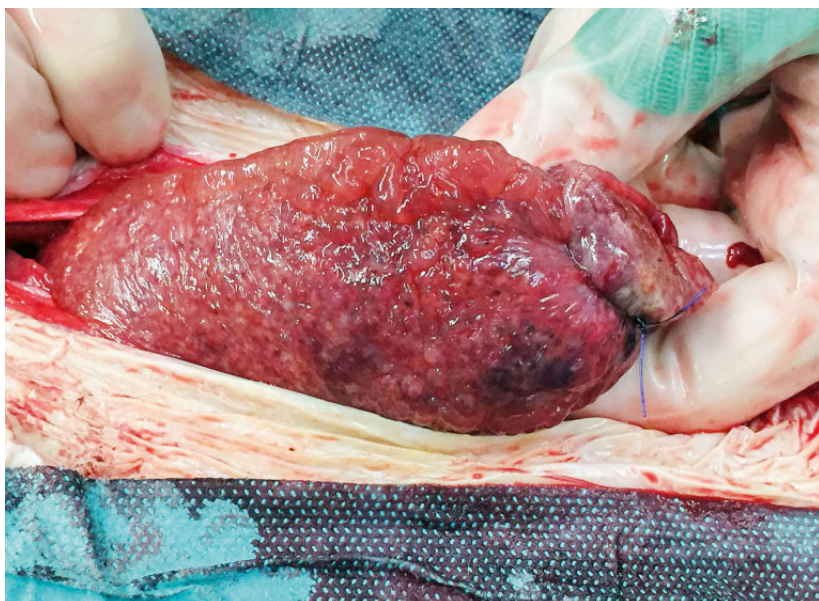


Abbildung 3: Milz eines Hundes mit systemischer *Paecilomyces variotii*-Infektion.

Histopathologie und Pilznachweis

In der histopathologischen Untersuchung zeigte die Milz eine hochgradige, nahezu diffuse granulomatöse Entzündung mit fortgeschrittenem fibrotischem Umbau. Nahezu das gesamte Parenchym war durch eine fibrohistiozytäre Zellpopulation mit hohem Anteil von mehrkernigen Riesenzellen verdrängt. Darüberhinaus fanden sich geringgradige Infiltrate mit eosinophilen Granulozyten, Hämosiderosen und vermehrt extramedulläre Hämatopoese. Mittels einer Periodic Acid Schiff (PAS)-Reaktion konnten massenhaft Pilz-typische Erregerstrukturen in den histiozytären und mehrkernigen Zellen nachgewiesen werden (Abb. 4). Mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie und Sequenzanalyse konnte aus einem Milzbiopsat das Pilzisolat als *Paecilomyces variotii* identifiziert werden.

Bestimmung von Parathormon und Vitamin D-Metaboliten

Zur genaueren Charakterisierung der Hyperkalzämie wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Die PTH-Konzentration lag im niedrigen Normalbereich und die PTHrP-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze (Labor Alomed, Radolfzell). Die Messung der Vitamin-D3-Metaboliten (Paßlack et al. 2016) ergab erhöhte 1 α ,25 (OH) $_2$ -D $_3$ -Konzentration (Calcitriol). Des Weiteren war die Konzentration von 25-OH D $_3$ (Calcidiol) und dessen Abbauprodukt 24,25-(OH) $_2$ D $_3$ im Vergleich zu Normalwerten erniedrigt (Tab. 2).

Diskussion

Dieser Fallbericht beschreibt eine systemische Schimmelpilzinfektion bei einem Jagdhund, der als Komplikation eine Hyperkalzämie entwickelte. Nach Wissen der Autoren ist dies bei einem Hund mit *Paecilomyces*-Infektion bisher nicht beschrieben worden. Die Ursachen für eine Hyperkalzämie können Parathormon (PTH)-abhängige oder -unabhängige Erkrankungen sein (Feldman, 2015). Zu ersteren gehören z. B. paraneoplastische Syndrome im Zuge von Tumorerkrankungen (z. B. Analbeutelkarzinom, malignes Lymphom), Nierenerkrankungen oder ein primärer Hyperparathyreoidismus, zu letzteren zählen z. B. Hypoadrenokortizismus, Vitamin-D-Intoxikation, Knochenläsionen und granulomatöse Entzündungen. PTH bewirkt in der Niere eine verstärkte Kalziumresorption und fördert die Ausscheidung von Phosphor. Die hohe Phosphorkonzentration bei normaler Kreatininkonzentration und erniedrigter PTH-Konzentration ließ bei dem hier beschriebenen Hund auf eine PTH-unabhängige Hyperkalzämie schließen (Feldman, 2015). Ebenso ist eine Hyperkalzämie infolge eines paraneoplastischen Syndroms aufgrund der niedrigen PTHrP-Konzentration und der hohen Phosphorkonzentration unwahrscheinlich. Ein

primärer Hyperparathyreoidismus, der gelegentlich bei einer Routineuntersuchung zufällig diagnostiziert wird, konnte aufgrund der niedrigen PTH-Konzentration ebenfalls ausgeschlossen werden.

Die Hyperkalzämie des hier beschriebenen Patienten kann aufgrund der granulomatösen Entzündung infolge einer *Paecilomyces*-Infektion und der daraus resultierenden erhöhten Calcitriolkonzentration erklärt werden. Der Pathomechanismus einer Hyperkalzämie im Zusammenhang mit granulomatösen Entzündungen beruht auf einer erhöhten Aktivität der extrarenalen 1-alpha-Hydroxylase in Makrophagen durch proinflammatorische Zytokine im entzündeten Gewebe. Die dadurch vermehrte Produktion von Calcitriol hat eine erhöhte intestinale Kalzium- und Phosphoresorption zur Folge (Hewison et al., 2000; Sharma, 2000). Die bei dem hier beschriebenen Patienten festgestellte erniedrigte Calcidiolkonzentration könnte durch eine erhöhte Umwandlung in die aktive Form Calcitriol in den aktivierten Makrophagen bedingt sein. Der enzymatische Abbau von Calcidiol (25-OH D3) zum inaktiven und ausscheidbaren 24,25-(OH)₂ D3 ist reduziert und erklärt zusätzlich die erhöhten Calcitriol-Konzentration im Blut (Brown et al., 1999). Weiterhin kann eine Calcitriol-induzierte Stimulation einer speziellen Hydroxylase einen Abbau von Calcitriol selbst, aber auch von Calcidiol zur Folge haben (Prosser und Jones, 2004). Die Verabreichung von Glukokortikoiden, eine vermehrte Aufnahme und Degradierung von Calcidiol in der Leber und eine chronische Nierenerkrankung können ebenfalls Gründe für eine niedrige Calcidiolkonzentration sein (Skversky et al., 2011; Clemens et al., 1987a, b; Parker et al., 2017). Eine Limitation dieser Falldarstellung ist das Fehlen eines eigenen Referenzwertes für 1,25 (OH)₂ D3. Da die Konzentrationen an 1,25 (OH)₂ D3 beim gesunden Hund um den Faktor 1000 niedriger sind als die von 25-OH D3 und die Detektion eine analytische Herausforderung darstellt, wurde der Referenzwert für diesen Metaboliten aus der Literatur übernommen. Daten über die einzelnen Vitamin D-Metaboliten im Zusammenhang mit granulomatösen Erkrankungen sind beim Hund bisher kaum publiziert und beschränken sich auf einzelne Falldarstellungen. Bei einem Hund mit einer Hyperkalzämie infolge einer *Angiostrongylus vasorum*-Infektion wurde neben einer niedrigen PTH- und PTHrP-Konzentration eine erhöhte Calcitriol und eine erniedrigte Calcidiol-Konzentration nachgewiesen (Boag et al., 2005). In der Falldarstellung eines Hundes mit Calcinosis cutis im Kontext einer disseminierten *Paecilomyces*-Infektion wurde neben einer Hyperkalzämie eine verminderte PTH-Konzentration und eine normale PTHrP-Konzentration beschrieben (Holahan et al., 2008). Die Autoren diskutierten eine erhöhte Calcitriolsynthese als Ursache der Hyperkalzämie, hatten die Vitamin-D-Metaboliten jedoch nicht bestimmt.

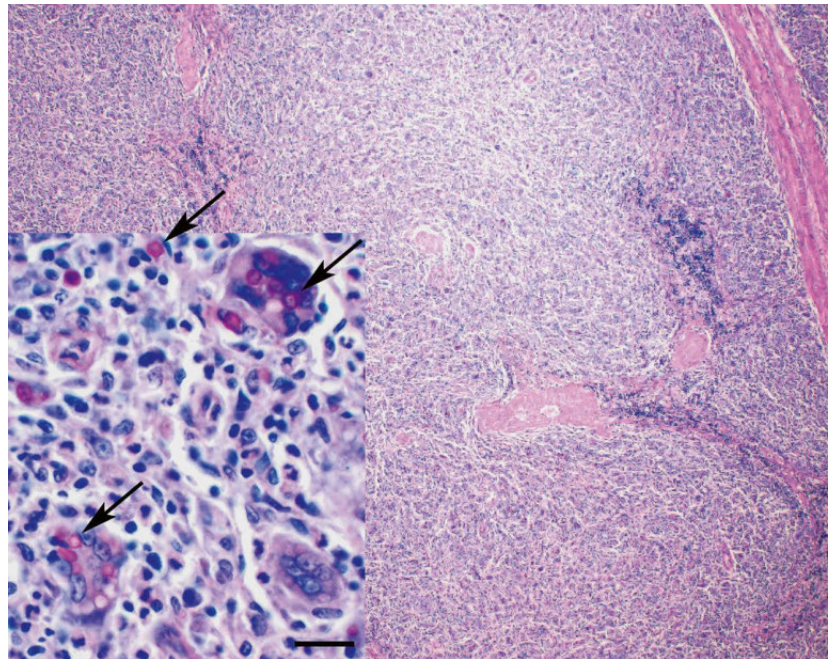


Abbildung 4: Pathohistologisches Bild der Milz nach PAS-Reaktion: Das Milzparenchym ist nahezu vollständig durch fibrohistiozytäre Zellen mit zahlreichen, mehrkernigen Riesenzellen verdrängt. Zahlreiche Zellen enthalten Konidien (Pfeile). (Balken = 200 µm, im Ausschnitt 20 µm)

Die Folgen einer Hyperkalzämie können je nach Art und Ausprägung schwerwiegender als die Grunderkrankung sein. Die glomeruläre Filtration von Kalzium kann zu einer Hyperkalziurie und folgender Urolithiasis führen. Die verminderte PTH-Ausschüttung hat zudem eine reduzierte tubuläre Kalziumrückresorption zur Folge, was die Kalziumausscheidung zusätzlich begünstigt. Des Weiteren kann Kalzium mit den ADH-Rezeptoren in den Sammelrohren interferieren, so dass ein nephrogener Diabetes insipidus mit resultierender primärer Polyurie und sekundärer Polydipsie entsteht (Feldman, 2015). Weitere mögliche Komplikationen einer Hyperkalzämie, wie akutes Nierenversagen, Konstipation, Arrhythmien und neurologische Störungen, lagen bei dem hier beschriebenen Hund nicht vor. Metastatische Verkalkungen wurden bei einem Hund mit disseminierter *Paecilomyces*-Infektion beobachtet (Holahan et al., 2008). Aufgrund der gleichzeitigen Erhöhung der Kalzium- und Phosphorkonzentration können bei einem Kalzium-Phosphor-Produkt (Kalziumkonzentration in mg/dl × Phosphorkonzentration in mg/dl) > 70 Kalziumphosphorablagerungen in den Organen und der Haut entstehen (Feldman, 2015).

Es sind verschiedene Ursachen granulomatöser Erkrankungen im Zusammenhang mit Hyperkalzämie beim Hund beschrieben: *Angiostrongylus vasorum*-Infektionen, idiopathische granulomatöse Lymphadenitis und verschiedene Pilzinfektionen (Boag et al., 2005; Mellanby et al., 2006; LeBlanc et al., 2008; Schultz et al.,

Calcitriol-bedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion

C. Weingart et al.

2008). Der Auslöser der granulomatösen Entzündung bei dem hier beschriebenen Hund war eine disseminierte Infektion mit *Paecilomyces variotii*, ein ubiquitär vorkommender Schimmelpilz, der für Tiere und Menschen selten pathogen ist. Prädisponierende Faktoren für eine Schimmelpilzinfektion können Immunsuppression und neoplastische Erkrankungen sein (Foley et al., 2002). *Paecilomyces* spp. wurde in Schafswolle, Hundehaaren und Zecken nachgewiesen (Ali-Shtayeh et al., 1989; Kalsbeek et al., 1995; Cabanes et al., 1996). Reptilien, Menschen und Hunde weisen eine höhere Empfänglichkeit für eine Paecilomykose auf, während Katzen und Pferde relativ resistent gegenüber einer Infektion sind (Foley et al., 2002). Des Weiteren wird eine Prädisposition für Deutsche Schäferhunde aufgrund einer genetisch bedingten reduzierten mukosalen Immunität diskutiert (Watt et al., 1995; Tappin et al., 2012). Allerdings sind auch Fälle ohne begünstigende, zusätzliche Grunderkrankungen beschrieben (Foley et al., 2002; Holahan et al., 2008). Der hier beschriebene Hund hatte sich 3 Wochen vor Beginn der Symptome eine Hautverletzung zugezogen, die als mögliche Eintrittspforte für die Infektion in Frage kommt.

Die in der Literatur beschriebenen klinischen Symptome der Paecilomykose sind sehr unterschiedlich und reichen von lokalen Formen mit Hautknoten bis zu systemischen Verläufen mit Fieber, Lahmheiten, Lymphadenopathie, Mattigkeit, Inappetenz und Gewichtsverlust (Patnaik et al., 1972; Littman und Goldschmidt, 1987; March et al., 1996; Booth et al., 2001; Holahan et al., 2008). Disseminierte Formen mit Manifestation in diversen Organen und Entstehung einer

Diskospondylitis werden häufiger beobachtet als lokale Formen, wie beispielsweise bei einem Hund mit *Paecilomyces*-Pyelonephritis ohne Hinweise auf eine disseminierte Infektion (Tappin et al., 2012).

Die Therapie einer disseminierten Schimmelpilzinfektion erfolgt mittels systemischer Anwendung von Antimykotika, wie z. B. Itrakonazol oder Ketokonazol. Bei Nichtansprechen wird die Gabe von Amphotericin B empfohlen (Tappin et al., 2012; Grooters, 2014). Die antimykotische Therapie der disseminierten Formen verlängert meist die Überlebenszeit, es kommt jedoch häufig zum Rezidiv. Daher wird die Prognose einer disseminierten Paecilomykose in der Literatur als vorsichtig bis infaust angegeben (Foley et al., 2002). Nur drei von 13 in der Literatur beschriebenen Hunde mit disseminierter Paecilomykose überlebten (Patnaik et al., 1972; March et al., 1996; Littman und Goldschmidt, 2001; Booth et al., 2001; Foley et al., 2002; Holahan et al., 2008). Bei einem Hund mit einer lokalen *Paecilomyces variotii*-Infektion war die Therapie erfolgreich (Tappin et al., 2012). Es handelte sich um einen Deutschen Schäferhund mit beidseitiger Pyelonephritis, der zunächst mit Itrakonazol über 6 Wochen und nach Nichtansprechen mit Amphotericin B über 8 Wochen behandelt wurde.

Granulomatöse Entzündungen sind selten Ursache für eine Hyperkalzämie. Bei dem hier beschriebenen Hund konnte durch Messung der Vitamin-D-Metaboliten ein möglicher Pathomechanismus der Calcitriol-bedingten Hyperkalzämie beschrieben und die Ursache der granulomatösen Entzündung geklärt werden.

Literatur

- Ali-Shtayeh M.S., Arda H.M., Hassouna M., Shaheen S.F.: Keratophilic fungi on sheep hairs from the West Bank of Jordan. *Mycopathologica* 1989, 106: 95-101.
- Boag A.K., Murphy K.F., Connolly D.J.: Hypercalcaemia associated with *Angiostrongylus vasorum* in three dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2005, 46: 79-84.
- Booth M.J., van der Lugt J.J., van Heerden A., Picard J.A.: Temporary remission of disseminated paecilomycosis in a German shepherd dog treated with ketoconazole. *J. S. Afr. Vet. Ass.* 2001 72: 99-104.
- Brown A.J., Dusso A., Slatopolsky E.: Vitamin D. *Am. J. Physiol.* 1999, 277 (Renal Physiol 46): F157-175.
- Cabanes F.J., Abarca M.L., Bragulat M.R., Castella G.: Seasonal study of the fungal biota of the fur of dogs. *Mycopathologica* 1996, 133: 1-7.
- Chamilos G., Kontoyannis D.P.: Voriconazole-resistant disseminated *Paecilomyces variotii* infection in a neutropenic patient with leukemia on voriconazole prophylaxis. *J. Inf.* 2005, 51: e225-e228.
- Clemens M.R., Johnson L., Fraser D.R.: A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 1987a, 325: 62-65.
- Clemens M.R., Davies M., Fraser D.R.: Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clinical Science* 1987b, *Clinical Science* 73: 659-664.
- DiBartola S.P.: Disorders of calcium: Hypercalcemia and hypocalcemia. In: Fluid, electrolyte, and acid base disorders in small animal practice. Hrsg. S.P. DiBartola, Fourth edition, Elsevier St. Louis, 2012, 132.
- Feldman E.C.: Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. In: Canine and feline endocrinology. Hrsg. E.C. Feldman, R.W. Nelson, C. Reusch, J.C.R. Scott-Moncrieff, E.N. Behrend, Fourth edition, Elsevier St. Louis, 2015, 579-624.
- Foley J.E., Norris C.R., Jan S.S.: Paecilomycosis in dogs and horses and a review of the literature. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, 16: 238-243.
- Grooters A.M.: Miscellaneous fungal diseases. In: Canine and feline infectious diseases. Hrsg. J.E. Sykes, Elsevier, St. Louis 2014, 663-666.
- Hewison M., Zehnder D., Bland R., Stewart P.M.: 1 α -hydroxylase and the action of vitamin D. *J. Mol. Endocrinol.* 2000, 25: 141-148.
- Holahan M.L., Loft K.E., Swenson C.L., Martinez-Ruzafa I.: Generalized calcinosis cutis associated with disseminated paecilomycosis in a dog. *Vet. Dermatol.* 2008, 19: 368-372.
- Kalsbeek V., Frandsen S., Steenberg T.: Entomopathogenic fungi associated with Ixodes ricinus ticks. *Exp. Appl. Acarol.* 1995, 19: 45-51.
- LeBlanc C.J., Echandi R.L., Moore R.R., Souza C., Grooters A.M.: Hypercalcemia associated with gastric phytiosis in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 2008, 37/1: 115-120.
- Littman M.P., Goldschmidt M.H.: Systemic paecilomycosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, 191: 445-447.
- March P.A., Knowles K., Dillavou C.L., Jakowski R., Freden G.: Diagnosis, treatment, and temporary remission of disseminated paecilomycosis in a Vizla. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996, 32: 509-514.
- Mellanby R.J., Mellor P., Villiers E.J., Herrtage M.E., Halsall D., O'Rahilly S., McNeil P.E., Mee A.P., Berry J.L.: Hypercalcemia associated with granulomatous lymphadenitis and elevated 1,25 dihydroxyvitamin D concentration in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2006, 47:207-212.
- Parker V.J., Harjes L.M., Dembek K., Young G.S., Chew D.J., Toribio R.E.: Association of vitamin D metabolites with parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23, calcium, and phosphorus in dogs with various stages of chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2017, 31: 791-798.
- Patnaik A.K., Liu S.K., Wilkins R.J., Johnson G.F., Seitz P.E.: Paecilomycosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1972, 161: 806-813.
- PaBlack N., Schmiedchen B., Raila J., Schweigert F.J., Stumpf F., Kohn B., Neumann K., Zentek J.: Impact of increasing dietary calcium levels on calcium excretion and vitamin D metabolites in the blood of healthy adult cats. *PLoS One* 2016, 11(2):e0149190.
- Prosser D.E., Jones G.: Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical Science* 2004, 29: 664-673.
- Quance-Fitch F.J., Schachter S., Christopher M.M.: Pleural Effusion in a dog with discospondylitis. *Vet. Clin. Pathol.* 2002, 31: 69-71.
- Rosser E.J.: Cutaneous Paecilomycosis in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2003, 39: 543-546.
- Schultz R.M., Johnson E.G., Wisner E.R., Brown N.A., Byrne B.A., Sykes J.E.: Clinicopathologic and diagnostic imaging characteristics of systemic aspergillosis in 30 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, 22: 851-859.
- Sharma O.P.: Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Cur. Opin. Pulm. Med.* 2000, 6: 442-447.
- Tappin S.W., Jakovljevic S., Villiers E., White R.A.S.: Successful treatment of bilateral paecilomyces pyelonephritis in a German shepherd dog. *J. Small. Anim. Pract.* 2012, 53: 657-660.
- Watt P.R., Robins G.M., Galloway A.M., Boyle D.A.: Disseminated opportunistic fungal disease in dogs: 10 cases (1982-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, 207: 67-70.

Calcitriol-bedingte Hyperkalzämie bei einem Jagdhund mit disseminierter *Paecilomyces variotii*-Infektion

C. Weingart et al.

Korrespondenz

Dr. Christiane Weingart und Prof. Dr. Barbara Kohn
 Fachbereich Veterinärmedizin
 Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin
 Oertzenweg 19 b
 14163 Berlin
 Tel: 0049 3083862422
 Fax: 0049 30838460157
 E-Mail: weingart.christiane@vetmed.fu-berlin.de