

# Concentrazioni sieriche di tiroxina totale (tT4), tiroxina libera (fT4) e tireotropina (TSH) nel cane: variazioni non correlate ad ipotiroidismo spontaneo

## RIASSUNTO

La funzionalità tiroidea nel cane è comunemente valutata attraverso la misurazione delle concentrazioni sieriche di tiroxina totale (tT4) o libera (fT4) e di tireotropina (TSH). In particolare la diagnosi di ipotiroidismo primario nel cane è confermata dal riscontro di un livello sierico ridotto di tT4 o di fT4 associato ad un livello sierico elevato di TSH. Tuttavia, numerose condizioni diverse dall'ipotiroidismo possono modificare le concentrazioni sieriche di tali ormoni. In questo lavoro sono state raccolte le informazioni disponibili sulle condizioni fisiologiche, i farmaci e le malattie (*non-thyroidal illness syndrome* o *euthyroid sick syndrome*) che possono interferire con una corretta valutazione della funzionalità tiroidea nel cane. Sulla base di quanto riportato viene inoltre suggerito il momento ottimale per eseguire la valutazione della funzionalità tiroidea in cani sottoposti ad alcune terapie farmacologiche.

## INTRODUZIONE

La diagnosi di ipotiroidismo primario nel cane è comunemente confermata dal riscontro di un livello sierico ridotto di tiroxina totale (tT4) o libera (fT4) associato ad un livello sierico elevato di tireotropina (TSH).<sup>1-4</sup> Tuttavia, è noto che le concentrazioni sieriche misurate di tT4, fT4 e TSH possono variare per effetto di condizioni diverse dall'ipotiroidismo, quali ad esempio malattie sistemiche gravi.<sup>5-10</sup> Per ridurre il rischio di errori diagnostici è necessario i) interpretare le concentrazioni sieriche di tT4 e/o fT4 in associazione con la concentrazione sierica di TSH così da unire la sensibilità delle prime<sup>1,3</sup> alla specificità della seconda<sup>1,2,4,6</sup> ii) avvalersi di un laboratorio veterinario che utilizzi metodiche validate per l'uso nel cane (la trattazione delle metodiche di laboratorio per la misurazione delle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH va oltre lo scopo di questo lavoro, per cui si rimanda il lettore ad altri testi;<sup>1,11,12</sup> iii) considerare la possibilità che variazioni delle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH siano determinate da cause diverse dall'ipotiroidismo; iv) valutare il momento ottimale per misurare le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH, in modo da evitare o ridurre eventuali interferenze dovute alla somministrazione di farmaci. In questo lavoro sono state raccolte le informazioni disponibili sulle condizioni fisiologiche, i farmaci e le malattie che, modificando le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH, possono interferire con la valutazione della funzionalità tiroidea nel cane.

## CONDIZIONI FISILOGICHE

Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per la sopravvivenza perché regolano il metabolismo di tutti i tessuti, pertanto le loro concentrazioni sieriche cambiano per adattarsi alle diverse necessità metaboliche dell'individuo (es. dimensioni corporee, età, stato riproduttivo)<sup>13,14</sup> o all'ambiente che lo circonda (es. temperatura, ore di luce etc.).<sup>15</sup> Di seguito verranno discusse le condizioni fisiologiche in grado di modificare le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH nei cani eutiroidi.

### Razza

La maggior parte dei laboratori veterinari utilizza per la misurazione delle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei nel cane intervalli di riferimento non specifici per le singole razze. Tuttavia, le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei di soggetti appartenenti ad alcune razze pos-

Michela De Lucia, DVM<sup>1</sup>

Marco Caldin, DVM, Dip. ECVCP<sup>1</sup>

Alessandra Fondati, DVM, PhD, Dip. ECVD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinica Veterinaria Privata San Marco,

Via Sorio 114/c Padova

<sup>2</sup> Centro Veterinario Prati, Viale delle Milizie 1/A, Roma

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 08/01/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 24/03/2010”.

sono essere fisiologicamente più basse rispetto a quelle di altre razze. Così le concentrazioni sieriche di tT4 in cani eutiroidei di razza Greyhound,<sup>16-19</sup> Alaskan husky e Siberian husky,<sup>20,22</sup> Whippet,<sup>23</sup> Basenji<sup>24</sup> e Sloughi,<sup>25</sup> possono essere inferiori rispetto agli intervalli di riferimento della maggior parte dei laboratori. Per queste razze, in mancanza di intervalli di riferimento razza-specifici, concentrazioni sieriche di tT4 (e di fT4 nei cani di razza Greyhound) inferiori agli intervalli di riferimento devono essere valutate con attenzione quando le concentrazioni sieriche di TSH non siano alterate. In generale, in cani di razze piccole sono state osservate concentrazioni di tT4 più elevate rispetto a quelle riscontrate in cani appartenenti a razze medie-grandi.<sup>12</sup> Tuttavia, quanto questo possa interferire con la valutazione della funzionalità tiroidea non è chiaro.

**Età**

La concentrazione sierica di tT4 è più alta nei cuccioli appena nati e decresce con il passare del tempo. Reimers *et al.* (1990) hanno osservato che le concentrazioni sieriche di tT4 si riducono anche del 50% nei cani di 6-11 anni di età rispetto a quanto riscontrato nei cani di 1-6 settimane di età.<sup>13</sup> Non è noto se a tali riduzioni della concentrazione di tT4 possano essere associate aumentate concentrazioni di TSH.

**Sesso e stato riproduttivo**

Le concentrazioni sieriche di tT4 differiscono tra cani di sesso maschile e femminile solo in caso di femmine in diestro o gravidanza, che hanno concentrazioni sieriche di tT4, basali e dopo stimolazione con TSH, più elevate rispetto sia ai maschi che alle femmine in proestro, anestro o lattazione.<sup>13,14</sup> La castrazione dei cani maschi non modifica le concentrazioni sieriche di tT4 e TSH.<sup>26</sup>

**Dieta**

Valutare il contenuto di iodio nelle diete commerciali e casalinghe di cani con ridotta funzionalità tiroidea può essere utile. Infatti un eccesso di iodio (>150 µg/die) inibisce la sintesi e la secrezione di ormoni tiroidei (effetto Wolff-Chaikoff) determinando ridotti livelli sierici di tT4 e fT4 associati ad aumentati livelli sierici di TSH, ovvero una condizione di ipotiroidismo primario.<sup>28</sup> Meno noti sono nel cane gli effetti sulle prove di funzionalità tiroidea di un'alimentazione prolungata con soia ad elevato contenuto di fitoestrogeni. I fitoestrogeni sono composti vegetali non steroidei con attività estrogenica in grado di inibire la 5'-iodotironina deiodinasi, responsabile della conversione del tT4 in triiodotironina (T3). È stato suggerito che cani alimentati per più di un anno con soia ad elevato contenuto di fitoestrogeni possano avere aumentati livelli sierici di tT4.<sup>29</sup>

**Variazioni circadiane nelle concentrazioni di tT4, fT4 e TSH**

Le concentrazioni sieriche di TSH, tT4 e fT4 variano nell'arco della giornata (variazioni circadiane). Il carattere pulsatile della secrezione di TSH è più evidente nei cani ipotiroidei rispetto ai cani eutiroidei ed è possibile che, a causa delle oscillazioni circadiane nella secrezione di TSH, cani ipotiroidei mostrino, in alcuni momenti della giornata, concentrazioni sieriche di TSH comprese nell'intervallo di riferimento.<sup>30</sup> Secondo uno studio condotto da Hoh *et al.* (2006) le concentrazioni sieriche di tT4 e fT4 in cani eutiroidei sono più elevate tra le 11, 00 e le 14,00.<sup>31</sup>

**Esercizio fisico**

L'effetto dell'esercizio fisico sulle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH nel cane è ancora poco conosciuto e probabilmente condizionato da molteplici fattori quali la durata e il tipo di esercizio e le condizioni climatiche nelle quali viene svolto.<sup>19-21,23</sup> Un esercizio fisico di breve durata ma intenso (es. una corsa di 500 m) aumenta i livelli sierici di tT4 in cani di razza Greyhound.<sup>19</sup> Al contrario, un esercizio fisico intenso e prolungato in ambiente freddo (es. cani da slitta), determina una riduzione delle concentrazioni sieriche di tT4 anche al di sotto degli intervalli di riferimento.<sup>20,21</sup> Anche se i dati a disposizione sono scarsi, potrebbe essere prudente evitare di valu-

**TABELLA 1**  
Possibili variazioni delle concentrazioni sieriche di tiroxina totale (tT4), tiroxina libera (fT4) e tireotropina (TSH) causate dalla somministrazione di farmaci comunemente utilizzati in medicina veterinaria

Farmaci	tT4	fT4	TSH
Amiodarone	↓	↔	↔
Acido acetilsalicilico	↓	↔	↔
Carprofen	↔	↔	↔
Deracoxib	↔	↔	↔
Etodolac	↔	↔	↔
Ketoprofene	↔	↔	↔
Meloxicam	↔	↔	↔
Clomipramina	↓	↓	↔
Fenobarbitale	↓	↓	↑
L-tiroxina	↑	?	↓
Potassio bromuro	↔	↔	↔
Prednisone, prednisolone	↓	↓	↔
Sulfamidici	↓	↓	↑
Trilostano	↔	↓	↑

↓ riduzione delle concentrazioni sieriche  
 ↑ aumento delle concentrazioni sieriche  
 ↔ nessuna variazione delle concentrazioni sieriche

tare la funzionalità tiroidea in cani che siano stati sottoposti ad un esercizio fisico intenso o prolungato.

## FARMACI

I farmaci possono modificare le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH ed essere così causa di errori diagnostici. I meccanismi d'interazione dei farmaci con la funzionalità tiroidea nel cane sono solo parzialmente conosciuti e rimangono per lo più oggetto di ipotesi.<sup>32</sup>

In medicina umana studi condotti *in vivo* e *in vitro* hanno permesso di classificare i farmaci che modificano la funzionalità tiroidea in base al loro meccanismo di azione (ridotta secrezione di TSH, ridotta o aumentata secrezione di tT4 o T3, alterato trasporto o metabolismo di tT4 e T3), ma poiché l'interazione farmaci-funzionalità tiroidea è specie-specifica, le informazioni relative ad una specie devono essere applicate con prudenza ad altre specie. I dati disponibili per il cane suggeriscono che: i) le variazioni delle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH determinate da alcuni farmaci possono essere sovrapponibili a quelle presenti nei cani ipotiroidei; ii) la maggior parte dei farmaci che modifica le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei non causa segni clinici di ipotiroidismo (fanno eccezione i sulfamidici) o ipertiroidismo; iii) molti farmaci, oltre a quelli oggi noti, potrebbero modificare le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH nel cane perciò alcuni autori consigliano di sospendere quando possibile la somministrazione di qualunque farmaco almeno 4 settimane prima di valutare la funzionalità tiroidea.<sup>33</sup>

Di seguito saranno discussi quei farmaci per i quali siano stati indagati nel cane gli effetti sulle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH.

### Amiodarone

L'amiodarone è un farmaco impiegato nel cane come antiaritmico. In medicina umana è noto che l'amiodarone, attraverso l'inibizione della conversione periferica del tT4 in T3, può determinare una riduzione delle concentrazioni sieriche di T3 ed un aumento delle concentrazioni sieriche di tT4 e *reverse-T3* (rT3).<sup>34</sup> È stato ipotizzato che l'impiego di amiodarone nel cane possa modificare le concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei, ma i dati a disposizione sono scarsi.<sup>35,36</sup> Uno studio condotto da Bicer *et al.* (2002) suggerisce che in cani trattati con amiodarone potrebbe essere prudente valutare la funzionalità tiroidea durante la fase di mantenimento della terapia (dopo la sesta settimana di trattamento) piuttosto che durante la fase di induzione, quando le concentrazioni sieriche di tT4 e T3 potrebbero essere ridotte.<sup>35</sup>

### Antinfiammatori non-steroidi

La somministrazione di antinfiammatori non-steroidi può determinare variazioni nelle concentrazioni sieriche di tT4, probabilmente attraverso un meccanismo di competizione con le proteine plasmatiche di trasporto.<sup>32,37</sup> I dati ad oggi disponibili suggeriscono che l'effetto degli antinfiammatori non-steroidi sulle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei varia a seconda del farmaco, della dose e della durata di somministrazione.<sup>32-40</sup> Dopo 24 ore dall'inizio di una terapia con acido acetilsalicilico (25 mg/kg PO ogni 12 ore) la concentrazione di tT4 può scendere al di sotto degli intervalli di riferimento in più della metà dei soggetti trattati per poi tornare ai valori iniziali dopo 7 giorni dalla sospensione del farmaco.<sup>37</sup> Al contrario, la somministrazione di carprofen (1,7-2,3 mg/kg PO ogni 12 ore per 60 giorni),<sup>38</sup> deracoxib (1,60 mg/kg ogni 24 ore per 28 giorni),<sup>39</sup> etodolac (13,7 mg/kg ogni 24 ore per 4 settimane),<sup>40</sup> ketoprofene (1 mg/kg ogni 24 ore per 7 giorni),<sup>37</sup> e meloxicam (0,2 mg/kg ogni 24 ore il primo giorno, seguito da 0,1 mg/kg ogni 24 ore per 59 giorni)<sup>38</sup> non determina modificazioni nelle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei. Tuttavia non è possibile escludere che un diverso regime terapeutico degli stessi farmaci o farmaci diversi da quelli qui riportati, possano provocare alterazioni delle concentrazioni di ormoni tiroidei. In conclusione, sulla base di quanto al momento noto, in cani trattati con acido acetilsalicilico le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei devono essere valutate dopo almeno 7 giorni dalla sospensione del trattamento.

### Clomipramina

La clomipramina, un antidepressivo triciclico utilizzato per il trattamento dell'ansia da separazione del cane, agisce come potente inibitore della sintesi degli ormoni tiroidei in diverse specie animali. Nel cane, in seguito alla somministrazione prolungata (3 mg/kg ogni 12 ore per 112 giorni) di clomipramina, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa delle concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4.<sup>41</sup> Non è possibile escludere che terapie più lunghe con clomipramina, l'associazione con altri farmaci che sopprimano la funzionalità tiroidea o il suo impiego in cani con ipotiroidismo sub-clinico possano portare ad una condizione di ipotiroidismo clinicamente manifesto.

### Fenobarbitale

La somministrazione a cani epilettici di fenobarbitale per brevi periodi (3 settimane) non sembra modificare le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei.<sup>46</sup> D'altro canto, cani eutiroidei sottoposti a terapia prolungata con fenobarbitale possono presentare alterazioni clinico-patologiche (aumento di peso, letargia, ipercolesterole-

mia) e concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH sovrapponibili a quelle di cani ipotiroidici.<sup>42-45</sup> La somministrazione di fenobarbitale (5 mg/kg ogni 12 ore) può ridurre le concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4 al di sotto degli intervalli di riferimento già dopo 5 settimane di terapia.<sup>44</sup> Un aumento statisticamente significativo delle concentrazioni sieriche di TSH richiede invece tempi di somministrazione più lunghi (> 13 settimane) e si osserva meno frequentemente.<sup>44</sup> Dopo la sospensione di una terapia prolungata (29 settimane) con fenobarbitale le concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4 possono richiedere fino a 10 settimane prima di ritornare ai valori iniziali.<sup>43</sup> L'aumento delle concentrazioni sieriche di TSH si risolve invece subito dopo l'interruzione della terapia.<sup>43</sup> Si può concludere che la funzionalità tiroidea in cani trattati con fenobarbitale per un tempo superiore alle 3 settimane dovrebbe essere valutata con prudenza e, quando possibile, eseguita dopo almeno 10 settimane dalla sospensione della terapia.

### L-tiroxina

Occasionalmente può essere necessario valutare la funzionalità tiroidea in cani già sottoposti a terapia con L-tiroxina per i quali la diagnosi di ipotiroidismo venga messa in discussione. In questo caso è necessario sospendere la terapia poiché le concentrazioni sieriche di tT4 sono aumentate per l'effetto della somministrazione di ormoni tiroidei.<sup>47</sup> È inoltre fondamentale considerare che la somministrazione prolungata (> 4 settimane) di L-tiroxina in cani eutiroidei causa la soppressione della secrezione di tT4 e TSH.<sup>47,48</sup> In cani eutiroidei trattati con L-tiroxina per 8 settimane è stata infatti documentata una ridotta risposta alla stimolazione con TSH e l'esame istologico dell'ipofisi di questi stessi cani ha permesso di osservare una riduzione del contenuto di TSH nelle cellule tireotrope dell'ipofisi.<sup>47</sup> Il tempo necessario affinché l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e quindi le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH tornino alla normalità è variabile e dipende dalla dose, dalla durata della somministrazione e dal singolo individuo. In generale, è sufficiente attendere 4-6 settimane dopo la sospensione della terapia con L-tiroxina ma in alcuni casi può essere prudente attendere fino a 13 settimane prima di valutare la funzionalità tiroidea.<sup>47,48</sup>

### Potassio bromuro

Non è ben chiaro se il potassio bromuro abbia nel cane, come in altre specie animali, la capacità di alterare la funzionalità tiroidea.<sup>32,42,49</sup> La somministrazione di potassio bromuro (alla dose necessaria per raggiungere una concentrazione sierica di 250-300 mg/dl) in cani sani per 6 mesi, non ha determinato modificazioni nelle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH rispetto ad un gruppo di

controllo trattato con placebo.<sup>49</sup> Tuttavia, durante lo studio le concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4 diminuivano in entrambi i gruppi in maniera statisticamente significativa senza poter identificare una causa. Ulteriori studi sono pertanto necessari prima di affermare che il potassio bromuro non altera le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei nel cane.

### Prednisone e prednisolone

I meccanismi principali attraverso cui i corticosteroidi modificano le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei potrebbero essere la competizione con tT4 e T3 per il legame con le proteine di trasporto plasmatiche, l'alterazione del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei,<sup>46,51,52,76,77</sup> l'inibizione dell'idrolisi lisosomiale della sostanza colloide della tiroide con conseguente riduzione del rilascio di ormoni tiroidei<sup>51</sup> e la soppressione della secrezione di TSH.<sup>61</sup> L'effetto della terapia con prednisone o prednisolone sulle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei nel cane sembra essere principalmente legato alla posologia. Sulla possibilità che dosi antinfiammatorie di prednisone possano modificare le concentrazioni sieriche di fT4 i dati sono contrastanti.<sup>50,51</sup> Un dosaggio immunosoppressivo di prednisone o prednisolone (1,1-2 mg/kg ogni 12 ore per 3 settimane) può modificare le concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4 dopo il primo giorno di somministrazione e dopo una settimana di terapia si osserva una riduzione statisticamente significativa delle concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4 rispetto a cani non trattati.<sup>46,51,52</sup> Secondo uno studio condotto da Kurtdebe A *et al.* (2004) le concentrazioni sieriche di tT4 e fT4 nel cane potrebbero essere valutate già dopo 15 giorni dalla sospensione di una terapia con prednisolone a dosaggio antiinfiammatorio o immunosoppressivo, con regime a scalare, della durata rispettivamente di 21 e 50 giorni.<sup>51</sup> La somministrazione di prednisone a dosaggio immunosoppressivo per 3 settimane non modifica le concentrazioni sieriche di TSH.<sup>46,53</sup>

### Sulfamidici

I sulfamidici sono in grado, attraverso l'inibizione reversibile dose e tempo-dipendente della perossidasi tiroidea, di ridurre la sintesi di ormoni tiroidei fino a poter determinare segni clinici di ipotiroidismo.<sup>54-60</sup> La somministrazione di sulfamidici può causare una riduzione della concentrazione di tT4 e di fT4 e un conseguente aumento della concentrazione di TSH. Queste variazioni possono persistere fino ad 8-12 settimane dopo la sospensione della terapia.<sup>54</sup> In cani con ipotiroidismo associato a gozzo, causato dal trattamento con sulfamidici potenziati per 5-18 settimane, i segni clinici regrediscono e le prove di funzionalità tiroidea tornano nella norma in 1-3 settimane dopo la sospensione della terapia.<sup>57-60</sup>

### Trilostano

Il trilostano è un inibitore competitivo della 3  $\beta$ -idrossisteroide-deidrogenasi, enzima essenziale per la sintesi di cortisolo, aldosterone e androstenedione, ed è utilizzato nel cane principalmente per controllare i segni clinici dell'iperadrenocorticismo ipofisario, ma il suo impiego è stato proposto anche per il trattamento dell'alopecia X, nonostante la natura di tale malattia rimanga da stabilire. Occasionalmente può essere necessario escludere l'ipotiroidismo in cani sottoposti a terapia con trilostano. Gli effetti del trilostano sulle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH in cani sani non sono noti. D'altra parte, cani con iperadrenocorticismo ipofisario, trattati con dosi terapeutiche di trilostano, dopo 6 mesi di terapia hanno mostrato un aumento delle concentrazioni sieriche di TSH (oltre gli intervalli di riferimento in 2 cani su 20) e una riduzione delle concentrazioni sieriche di fT4 statisticamente significativi rispetto ai valori precedenti il trattamento.<sup>61</sup> Non è possibile stabilire se tali variazioni nelle concentrazioni sieriche di fT4 e di TSH rappresentino un effetto del trilostano sulla funzionalità tiroidea o se siano invece causate dal controllo dell'iperadrenocorticismo. In assenza di ulteriori studi, le concentrazioni di tT4, fT4 e TSH in cani sottoposti a terapia con trilostano dovrebbero essere valutate con prudenza.

## CONDIZIONI PATOLOGICHE

### Obesità

L'obesità è considerata un segno clinico comune di ipotiroidismo<sup>62,63</sup> ma, a causa delle nuove abitudini alimentari e delle frequenti sterilizzazioni, è anche un problema emergente in cani eutiroidei. Per evitare errori diagnostici in cani obesi è importante sapere se e come l'obesità modifica le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH dato che molti cani obesi sono sottoposti ad una valutazione della funzionalità tiroidea dopo la mancata risposta ad una dieta dimagrante. Nei cani obesi eutiroidei le concentrazioni sieriche di tT4 e di TSH possono aumentare ma rimangono comunque comprese negli intervalli di riferimento.<sup>64,65</sup> È possibile che l'aumento delle concentrazioni sieriche di tT4 e di TSH osservato in cani obesi alimentati *ad libitum* rappresenti un tentativo per contrastare l'aumento di peso corporeo, come recentemente descritto nei bambini obesi.<sup>27</sup> La restrizione calorica in cani obesi eutiroidei non modifica le concentrazioni di tT4 e fT4 ma può determinare una riduzione delle concentrazioni sieriche di TSH, che rimangono comunque comprese negli intervalli di riferimento.<sup>65</sup> Non è noto se la restrizione calorica in un soggetto ipotiroidico obeso possa ridurre i livelli sierici di TSH fino a riportarli negli intervalli di riferimento, rendendo complessa la diagnosi di ipotiroidismo.

### Non-thyroidal illness syndrome

L'alterazione delle concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei in pazienti con malattie sistemiche, in assenza di una malattia della tiroide, si definisce *non-thyroidal illness syndrome (NTIS)* o *euthyroid sick syndrome*. Si tratta di una sindrome complessa caratterizzata nei pazienti umani principalmente da una riduzione delle concentrazioni sieriche di T3, più raramente di tT4, associata a un aumento delle concentrazioni sieriche di rT3, la forma biologicamente inattiva di T3. Si ipotizza che il declino delle concentrazioni sieriche di T3 sia in larga parte il risultato della ridotta conversione di T4 a T3 nei tessuti periferici.<sup>66,70</sup> Le concentrazioni sieriche di TSH sono da normali a ridotte e possono aumentare nella fase di convalescenza.<sup>66</sup> Numerosi studi in medicina umana suggeriscono che alcune citochine pro-infiammatorie e immunomodulatrici (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e interferone- $\gamma$ ),<sup>66-69</sup> in grado di inibire *in vitro* l'attività della tiroide, giochino un ruolo fondamentale nello sviluppo della NTIS. Altri meccanismi in grado di contribuire allo sviluppo della NTIS includono le variazioni nel metabolismo del *thyrotropin-releasing hormone (TRH)*<sup>71</sup> o l'alterato legame degli ormoni tiroidei circolanti con le proteine di trasporto. È stato ipotizzato che questa sindrome rappresenti un meccanismo di protezione nei confronti del catabolismo indotto dalla malattia sistemica, dal momento che dovrebbe portare ad una riduzione del consumo di ossigeno tissutale e quindi di energia.<sup>72</sup> D'altra parte, l'osservazione che ridotte concentrazioni sieriche di T3 e di tT4 in corso di malattie gravi sono associate ad una prognosi peggiore, indica che la NTIS possa essere piuttosto la conseguenza di un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Inoltre, non è chiaro se la somministrazione di ormoni tiroidei in corso di NTIS possa essere utile o se, al contrario, sia dannosa.<sup>66</sup> Anche in cani con malattie sistemiche gravi, in assenza di alterazioni della ghiandola tiroide, è nota una NTIS.<sup>5-10,73,84</sup> Le alterazioni più comunemente osservate sono la riduzione delle concentrazioni sieriche di fT4 di tT4 o di T3, mentre le concentrazioni sieriche di TSH in genere rimangono negli intervalli di riferimento anche se possono aumentare durante la convalescenza.<sup>5,8,84</sup> Gli studi condotti suggeriscono che nel cane questa sindrome non sia legata al tipo di malattia o all'organo coinvolto ma piuttosto alla natura sistemica e alla gravità della malattia.<sup>5,8</sup> Malattie dermatologiche, anche generalizzate,<sup>74-77</sup> e osteoartriti<sup>78</sup> non sembrano modificare le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei, al contrario la NTIS è stata descritta in cani affetti da iperadrenocorticismo,<sup>79,80</sup> crisi convulsive,<sup>81</sup> cardiomiopatia dilatativa<sup>82</sup>, cachessia neoplastica,<sup>83</sup> nonché in cani sottoposti ad anestesia generale e interventi chirurgici.<sup>84</sup> Recentemente è stato suggerito che le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei possano essere utilizzate come fattori prognostici<sup>85</sup> in

cani affetti da malattie sistemiche quali la babesiosi, causata da *Babesia canis rossi*,<sup>86</sup> o la parvoviroosi,<sup>87</sup> nelle quali la gravità della malattia e la mortalità appaiono correlate alla riduzione delle concentrazioni sieriche di tT4 e di fT4. Sulla base di quanto detto appare evidente che la presenza di malattie sistemiche deve essere sempre attentamente considerata quando si valutano le concentrazioni sieriche tT4 e fT4. In particolare sembra che la concentrazione sierica di tT4 sia l'ultimo parametro a tornare negli intervalli di riferimento nella fase di convalescenza. Per evitare di diagnosticare erroneamente l'ipotiroidismo in cani affetti da altre malattie sistemiche, risulta particolarmente utile la misurazione contestuale delle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH. Infatti, in uno studio condotto da Kantrowitz *et al.* (2001) soltanto l'1,8% dei cani con NTIS presentava una riduzione della concentrazione di tT4 e fT4 associata ad un'aumentata concentrazione di TSH.<sup>8</sup>

### CONCLUSIONI

Numerose condizioni fisiologiche, patologiche o interventi iatrogeni sono in grado di modificare le concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH nel cane. Attraverso quali meccanismi questa modifica avvenga, quale significato fisio-patologico abbia, e quanto ciascuna condizione possa contribuire a determinare errori diagnostici è nella maggior parte dei casi ancora oggetto di studio. I dati disponibili indicano che, per evitare di incorrere in errori diagnostici, è indispensabile valutare le concentrazioni sieriche di tT4 e/o di fT4 in associazione con la concentrazione sierica di TSH e considerare con prudenza i risultati discordanti. Tra questi ultimi lo scenario più comune è quello che vede ridotte concentrazioni sieriche di tT4 e/o di fT4 associate a normali o ridotte concentrazioni sieriche di TSH. In questo caso è consigliabile considerare una diagnosi di ipotiroidismo solo quando, in presenza di alterazioni clinico-patologiche suggestive (segnali clinici cutanei, obesità, ipercolesterolemia etc.),<sup>62,63,88</sup>

siano state accuratamente escluse tutte le cause di riduzione delle concentrazioni sieriche di tT4 e/o di fT4 diverse dall'ipotiroidismo. Talvolta la sola misurazione delle concentrazioni sieriche di tT4, fT4 e TSH non è tuttavia sufficiente. Per aggiungere dati potenzialmente utili a scopo diagnostico, altre indagini da eseguire in questi casi includono la ricerca degli anticorpi anti-tireoglobulina,<sup>89</sup> il test di stimolazione con TSH ricombinante umano,<sup>90-94</sup> il test di stimolazione con TRH<sup>99</sup> o l'ecografia o la scintigrafia della tiroide.<sup>17,60,95-98</sup>

### Parole chiave

Tiroxina, tireotropina, cane, euthyroid sick syndrome, non-thyroidal illness syndrome, ipotiroidismo.

### ■ Serum thyroxine (tT4), free thyroxine (fT4) and thyrotropin (TSH) concentrations in dogs: changes not related to spontaneous hypothyroidism

#### Summary

Thyroid gland function is commonly evaluated in dogs by means of serum total thyroxine (tT4), free thyroxine (fT4) and thyrotropin (TSH) concentrations. The diagnosis of hypothyroidism is based on the combination of low serum tT4 or fT4 levels and high serum TSH levels. Unfortunately, there may be many factors, other than hypothyroidism, that affect serum baseline thyroid hormones and TSH concentrations. This manuscript reviews physiological conditions, drugs and diseases (non-thyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome) known to interfere with canine thyroid function. Moreover, based on published data, timing for thyroidal function evaluation is suggested in dogs receiving drugs known to affect serum thyroid hormone concentrations.

#### Key words

Thyroxine, thyrotropin, dog, euthyroid sick syndrome, non-thyroidal illness syndrome, hypothyroidism.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ferguson DC: Testing for Hypothyroidism in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 37:617-669, 2007.
2. Peterson ME, Melián C, Nichols R: Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 211:1396-1401, 1997.
3. Nelson RW: Use of Baseline Thyroid Hormone Concentrations for Diagnosing Canine Hypothyroidism. *Canine Practice* 22:39-40, 1997.
4. Scott-Moncrieff JC: Serum Canine Thyrotropin Concentrations in Experimental and Spontaneous Canine Hypothyroidism. *Canine Practice* 22:41-42, 1997.
5. Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, Bottoms GD: Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *J Am Vet Med Assoc* 198: 1401-1405, 1991.
6. Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM, Williams DA: Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J Am Vet Med Assoc* 212:387-391, 1998.
7. Scott-Moncrieff JC, Nelson RW: Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J Am Vet Med Assoc* 15:1435-1438, 1998.

8. Kantrowitz LB, Peterson ME, Melián C, Nichols R: Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal diseases. *J Am Vet Med Assoc* 6: 765-769, 2001.
9. Panciera DL, Ritchey JW, Ward DL: Endotoxin-induced nonthyroidal illness in dogs. *Am J Vet Res* 2:229-234, 2003.
10. Torres SMF, Feeney DA, Lekcharoensuk C, Fletcher TF, et al: Comparison of colloid, thyroid follicular epithelium, and thyroid hormone concentrations in healthy and severely sick dogs. *J Am Vet Med Assoc* 15:1079-1085, 2003.
11. Graham P: Canine hypothyroidism: diagnosis and therapy. *In Practice* 31:77-82, 2009.
12. Schachter SS, Nelson WR, Scott-Moncrieff C, Ferguson DC, et al: Comparison of Serum Free Thyroxine Concentrations Determined by Standard Equilibrium Dialysis, Modified Equilibrium Dialysis, and 5 Radioimmunoassays in Dogs. *J Vet Intern Med* 18:259-264, 2004.
13. Reimers TJ, Lawler DF, Sutaría PM, Correa MT, et al: Effects of age, sex and body size on serum concentration of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *Am J Vet Res* 51:454-457, 1988.
14. Reimers TJ, Mummery LK, Mc Cann JP, Cowan RG, et al: Effects of Reproductive State on Concentrations of Thyroxine, 3,5,3'-Triiodothyronine and Cortisol in Serum of Dogs. *Biology of Reproduction* 31:148-154, 1984.
15. Oohashi E, Yagi K, Uzuka Y, Tanabe S, et al: Seasonal Changes in Serum Total Thyroxine, Free Thyroxine, and Canine Thyroid-Stimulating Hormone in Clinically Healthy Beagles in Hokkaido. *J Vet Med Sci* 63(11):1241-1243, 2001.
16. Gaughan KR, Bruyette DS: Thyroid function testing in Greyhounds. *Am J Vet Res* 62:1130-1133, 2001.
17. Pinilla M, Shiel RE, Brennan SF, McAllister H, et al: Quantitative thyroid scintigraphy in Greyhounds suspected of primary hypothyroidism. *Vet Radiol Ultrasound* 50:224-229, 2009.
18. Shiel RE, Brennan SF, Omodo-Eluk AJ, Mooney CT: Thyroid hormone concentrations in young, healthy, pretraining greyhounds. *Vet Rec* 3:616-619, 2007.
19. Hill RC, Fox LE, Lewis DD, et al: Effects of racing and training on serum thyroid hormone concentrations in racing Greyhounds. *Am J Vet Res* 62:1969-1972, 2001.
20. Lee JA, Hinchcliff KW, Piercy RJ, Beale KM, et al: Effects of racing and non training on plasma thyroid hormone concentrations in sled dogs. *J Am Vet Med Assoc* 15:226-231, 2004.
21. Evason MD, Carr AP, Taylor SM, Waldner CL: Alteration in thyroid hormone concentrations in healthy sled dogs before and after athletic conditioning. *Am J Vet Res* 65:333-337, 2004.
22. Panciera DL, Hinchcliff KW, Olson J, Constable PD: Plasma Thyroid Hormone Concentrations in Dogs Competing in a Long Distance Sled Dog Race. *J Vet Intern Med* 17:593-596, 2003.
23. Van Geffen C, Bavegems V, Duchateau L, De Roover K, et al: Serum thyroid hormone concentrations and thyroglobulin autoantibodies in trained and non-trained healthy whippets. *Vet J* 172:135-140, 2006.
24. Seavers A, Snow DH, Mason KV, Malik R: Evaluation of the thyroid status of Basenji in Australia. *Aust Vet J* 86:429434, 2008.
25. Panakova L, Koch H, Kolb S, Mueller RS: Thyroid Testing in Sloughis. *J Vet Intern Med* 22:1144-1148, 2008.
26. Günzel-Apel AR, Seefeldt A, Eschricht FM, Urhausen C, et al: Effects of gonadectomy on prolactin and LH secretion and the pituitary-thyroid axis in male dogs. *Theriogenology* 71:746-753, 2009.
27. Jeusette I, Daminet S, Nguyen P, Shibata H, et al: Effect of ovariectomy and ad libitum feeding on body composition, thyroid status, ghrelin and leptin plasma concentrations in female dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 90:12-18, 2006.
28. Castillo VA, Lalia JC, Junco M, Sartorio G, et al: Changes in Thyroid Function in Puppies Fed a High Iodine Commercial Diet. *Vet J* 161:80-84, 2001.
29. Cerundolo R, Michel KE, Court MH, Shrestha B, et al: Effects of dietary soy isoflavones on health, steroidogenesis, and thyroid gland function in dogs. *Am J Vet Res* 70:353-360, 2009.
30. Kooistra HS, Diaz-Espineira M, Mol JA, van den Brom WE, et al: Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domestic Animal Endocrinology* 18:19-29, 2000.
31. Hoh WP, Oh TH: Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine concentrations in healthy dogs. *J Vet Sci* 7(1):25-29, 2006.
32. Daminet S, Ferguson DC: Influence of Drugs on Thyroid Function in dogs. *J Vet Intern Med* 17:463-472, 2003.
33. Ramsey I: Diagnosing canine hypothyroidism. *In Practice* 19:378-383, 1997.
34. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, et al: Effect of Amiodarone on Serum Triiodothyronine, Reverse Triiodothyronine, Thyroxin and Thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *The Journal of Clinical Investigation* 58:255-259, 1976.
35. Bicer S, Nakayama T, Hamlin RL: Effects of Chronic Oral Amiodarone on Left Ventricular Function, ECGs, Serum Chemistries, and Exercise Tolerance in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med* 16:247-254, 2002.
36. Saunders AB, Miller MW, Gordon SG, Van De Wiele CM: Oral Amiodarone Therapy in Dogs with Atrial Fibrillation. *J Vet Intern Med* 20:921-926, 2006.
37. Daminet S, Croubels S, Duchateau L, Debunne A, et al: Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Vet J* 166:224-232, 2003.
38. Sauvé F, Paradis M, Refsal K, Moreau M, et al: Effects of oral administration of meloxicam, carprofen, and a nutraceutical on thyroid function in dogs with osteoarthritis. *Can Vet J* 44:474-479, 2003.
39. Panciera DL, Refsal KR, Sennello KA, Ward DL: Effects of deracoxib and aspirin on serum concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone in healthy dogs. *Am J Vet Res* 67:599-603, 2006.
40. Panciera DL, Johnston AS: Results of thyroid function tests and concentrations of plasma proteins in dogs administered etodolac. *Am J Vet Res* 11:1492-1495, 2002.
41. Gulikers KP, Panciera DL: Evaluation of the Effects of Clomipramine on Canine Thyroid Function Tests. *J Vet Intern Med* 17:44-49, 2003.
42. Kantrowitz LB, Peterson ME, Trepanier LA, Melián C, et al: Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc* 214:1804-1808, 1999.
43. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer KJ, et al: Thyroid Function and Serum Hepatic Enzyme Activity in Dogs after Phenobarbital Administration. *J Vet Intern Med* 14:277-281, 2000.
44. Müller PB, Wolfsheimer KJ, Taboada J, Hosgood G, et al: Effects of Long-Term Phenobarbital Treatment on the Thyroid and Adrenal Axis and Adrenal Function Tests in Dogs. *J Vet Intern Med* 14:157-164, 2000.
45. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HCJ, Ihle SL, et al: Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year. *J Vet Pharmacol Therap* 23:243-249, 2000.
46. Daminet S, Paradis M, Refsal KR, Price C: Short term influence of prednisone and Phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. *Can Vet J* 40:411-415, 1999.
47. Panciera DL, MacEwen EG, Atkins CE, Bosu WT, et al: Thyroid function tests in euthyroid dogs treated with L-thyroxine. *Am J Vet Res* 51:222-226, 1988.
48. Feldman EC, Nelson RW. *Canine and Feline endocrinology and reproduction*. 3rd Edition. St. Louis, Saunders, 2004, pp135-136.
49. Paull LC, Scott-Moncrieff JCR, DeNicola DB, Glickman N, et al: Effect of Anticonvulsant Dosages Potassium Bromide on Thyroid Function and Morphology in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 39:193-202, 2003.
50. Moore GE, Ferguson DC, Hoening M: Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 54:130-135, 1993.
51. Kurtdebe A, Asti RN, Sel T, Kurtdebe N, et al: Effects of Anti-Inflammatory and Immunosuppressive doses of Prednisolone on Serum Triiodothyronine, Thyroxine, and free Thyroxine Concentrations and Thyroid Morphology in the Dog. *Revue Méd. Vet* 155:324-330, 2004.
52. Torres SMF, McKeever PJ, Johnston SD: Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res* 52:416-421, 1991.
53. Kaptein EM, Moore GE, Ferguson DC, M Hoening: Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinology* 130:1669-1679, 1992.
54. Hall IA, Campbell KL, Chambers MD, Davis CN: Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *J Am Vet Med Assoc* 202:1959-1962, 1993.

55. Frank LA, Hnilica KA, May ER: Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res* 66:256-259, 2005.
56. Williamson NL, Frank LA, Hnilica KA. Effects of short-term trimethoprim-sulfamethoxazole administration on thyroid function in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 6:802-806, 2002.
57. Torres SMF, McKeever PJ, Johnston SD: Hypothyroidism in a dog associated with trimethoprim-sulphadiazina therapy. *Vet Dermatol* 7:105-108, 1996.
58. Gookin JL, Trepanier LA, Bunch SE: Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 214:1028-1031, 1999.
59. Seelig DM, Whittlemore JC, Lappin MR, Myers AM, et al: Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog. *J Am Vet Med Assoc* 8:1181-1185, 2008.
60. Taeymans O, O'Marra SK: Imaging diagnosis: Acquired goitrous hypothyroidism following treatment with trimethoprim sulfamethoxazole. *Vet Radiol Ultrasound* 50:442-444, 2009.
61. Kenefick SJ, Neiger R: The effect of trilostane treatment on circulating thyroid hormone concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 49:139-143, 2008.
62. Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT: Epidemiological, clinical haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec* 145:481-487, 1999.
63. Panciera DL: Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 204:761-767, 1994.
64. Martin LJM, Siliart B, Dumon HJW, Nguyen PG: Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 90:355-360, 2006.
65. Daminet S, Jeusette I, Duchateau L, Diez M, et al: Evaluation of Thyroid Function in Obese Dogs Undergoing a Weight Loss Protocol. *J Am Vet Med Assoc* 50:213-218, 2003.
66. Warner MH, Beckett GJ: Mechanism behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*, 2009 Dec 16 [Epub ahead of print].
67. Boelen A, Maas MAW, Lowik CWGM, Platvoet MC, et al: Induced Illness in Interleukin-6 (IL-6) Knock-Out Mice: A Causal Role of IL-6 in the Development of the Low 3,5,3'-Triiodothyronine Syndrome. *Endocrinology* 137:5250-5254, 1996.
68. Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Shizume K, et al: Interleukin-6 (IL-6) Inhibits Thyroid Function in the Presence of Soluble IL-6 Receptor in Cultured Human Thyroid Follicles. *Endocrinology* 137:4857-4863, 1996.
69. Karga H, Papaioannou P, Venetsanou K, Papandroulaki F, et al: The role of cytokines and cortisol in the non-thyroidal illness syndrome following acute myocardial infarction. *European Journal of Endocrinology* 142:236-242, 2000.
70. Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, Darras VM, et al: Tissue Thyroid Hormone Levels in Critical Illness. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90(12):6498-6507, 2005.
71. Duntas LH, Nguyen TT, Keck FS, Nelson DK, et al: Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome. *European Journal of Endocrinology* 141:337-341, 1999.
72. Greco DS, Rosychuck RAW, Ogilvie GK, Harpold LM, et al: The effect of Levothyroxine Treatment on Resting Energy Expenditure of Hypothyroid Dogs. *J Vet Intern Med* 12:7-10, 1998.
73. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME: Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract* 38:540-545, 1997.
74. Slade EA, Thompson FN, Lorenz MD, Kempainen RJ: Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations in canine pyoderma. *J Am Vet Med Assoc* 185:216-218, 1984.
75. Beale KM, Keisling K, Forster-Blouin S: Serum thyroid hormone concentrations and thyrotropin responsiveness in dogs with generalized dermatologic disease. *J Am Vet Med Assoc* 11:1715-1719, 1992.
76. Miller AB, Nelson RW, Scott-Moncrieff JC, Neal L, et al: Serial thyroid hormone concentrations in healthy euthyroid dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with atopic dermatitis. *Br Vet J* 148:451-458, 1992.
77. Paradis M, Pagé N, Larivière N, Fontaine M: Serum free thyroxine concentrations, measured by chemiluminescence assay before and after thyrotropin administration in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with dermatopathies. *Can Vet J* 37:289-294, 1996.
78. Paradis M, Sauvé F, Charest J, Refsal KR, et al: Effects of moderate to severe osteoarthritis on canine thyroid function. *Can Vet J* 44:407-412, 2003.
79. Ferguson DC, Peterson ME: Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res* 53:1636-1640, 1992.
80. Peterson ME, Ferguson DC, Kintzer PP, Drucker WD: Effects of spontaneous hyperadrenocorticism on serum thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 45:2034-2038, 1983.
81. Von Klopman T, Boettcher IC, Rotermund A, Rohn K, et al: Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs. *J Vet Intern Med* 20:516-522, 2006.
82. Tidholm A, Häggström J, Hansson K: Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 62:961-967, 2001.
83. Vail DM, Panciera DL, Ogilvie GK: Thyroid Hormone Concentrations in Dogs With Chronic Weight Loss, With Special Reference to Cancer Cachexia. *J Vet Intern Med* 8:122-127, 1994.
84. Wood MA, Panciera DL, Berry SH, Monroe WE, et al: Influence of Isoflurane General Anesthesia or Anesthesia and Surgery on Thyroid Function Tests in Dogs. *J Vet Intern Med* 23:7-15, 2009.
85. Mooney CT, Shiel RE, Dixon RM: Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. *J Small Anim Pract* 49:11-16, 2008.
86. Schoeman JP, Rees P, Herrtage ME: Endocrine predictors of mortality in canine babesiosis caused by *Babesia canis rossi*. *Vet Parasitol* 148:75-82, 2007.
87. Schoeman JP, Herrtage ME: Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human pediatric critical illness? *Microbes and Infection* 10:203-207, 2008.
88. Diaz Espiñeira MM, Mol JA, van den Ingh TSGAM, van der Vlugt-Meijer RH, et al: Functional and morphological changes in the adenohypophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: Loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domestic Animal Endocrinology* 35:98-111, 2008.
89. Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF: Etiopathologic findings of Canine Hypothyroidism. *Vet Clin Small Anim* 37:617-631, 2007.
90. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME: Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract* 38:540-545, 1997.
91. Sauvé F, Paradis M: Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid stimulation test in euthyroid dogs. *Can Vet J* 41:215219, 2000.
92. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl N, Favrot C, Lutz H, et al: Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism. *Am J Vet Res* 67:2012-2016, 2006.
93. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl N, Willi B, Lutz H, et al: Comparison of the biological activity of recombinant human thyroid-stimulating hormone with bovine thyroid-stimulating hormone and evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. *Am J Vet Res* 67:1169-1172, 2006.
94. De Roover K, Duchateau L, Carmichael N, van Geffen C, et al: Effect of Storage of Reconstituted Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone (rhTSH) on Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Response Testing in Euthyroid Dogs. *J Vet Intern Med* 20:812-817, 2006.
95. Brömel C, Pollard RE, Kass PH, Samii VF, et al: Ultrasonographic Evaluation of the Thyroid Gland in Healthy, Hypothyroid, and Euthyroid Golden Retrievers with Nonthyroidal Illness. *J Vet Intern Med* 19:499-506, 2005.
96. Reese S, Breyer U, Deeg C, Kraft W, et al: Thyroid Sonography as an effective Tool to discriminate between Euthyroid Sick and Hypothyroid Dogs. *J Vet Intern Med* 19:491-498, 2005.
97. Diaz Espiñeira MM, Mol JA, Peeters ME, Pollak YW, et al: Assessment of Thyroid Function in dogs with Low Plasma Thyroxine Concentration. *J Vet Intern Med* 21:25-32, 2007.
98. Taeymans O, Peremans K, Saunders JH: Thyroid Imaging in the Dog: Current Status and Future Directions. *J Vet Intern Med* 21:673-684, 2007.
99. Frank LA: Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH) to thyrotropin (TSH) stimulation for evaluating thyroid function in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:481-487, 1996.