

Ipertiroidismo felino: aspetti clinici e diagnostici



L'ipertiroidismo felino è una patologia ad eziologia multifattoriale che rappresenta oggi l'endocrinopatia più comune di questa specie. Nella maggiore parte dei casi è dovuto alla presenza di un'iperplasia adenomatosa che può coinvolgere uno o entrambi i lobi tiroidei, più raramente può essere conseguente ad un carcinoma o alla presenza di tessuto tiroideo ectopico. Si tratta di una patologia insidiosa e progressiva i cui effetti possono interessare tutto l'organismo. La maggior parte dei soggetti si presenta in uno stato di nutrizione scadente e in oltre il 90% dei casi è possibile apprezzare un nodulo tiroideo palpabile. Gli esami emato-biochimici di base e l'esame delle urine sono utili soprattutto per escludere altre patologie e in parte permettono di supportare la diagnosi che deve essere confermata dal riscontro di elevate concentrazioni di ormoni tiroidei o dalla scintigrafia tiroidea che evidenzia un'aumentata captazione di radioisotopi.



Gaia Carotenuto*,
Med Vet



Federico Fracassi,
Med Vet, PhD,
Dipl ECVIM-CA

INTRODUZIONE

L'ipertiroidismo felino è stato descritto per la prima volta nel 1979,^{1,2} da allora, la frequenza della patologia è andata progressivamente aumentando fino ad oggi dove rappresenta la più comune endocrinopatia della specie. Attualmente viene diagnosticato nell'1,5-11,4% dei gatti anziani in tutto il mondo.^{3,4,5} L'ipertiroidismo felino è una patologia sistemica secondaria a un'eccessiva produzione e secrezione di tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) da parte della tiroide. Nella maggior parte dei casi la patologia è dovuta alla presenza di un'iperplasia adenomatosa tiroidea (gozzo nodulare tossico) (Figura 1), simile alla malattia di Plummer dell'uomo, oppure, meno frequentemente, ad un adenoma tiroideo.^{6,7} Ad oggi non sono descritti casi analoghi alla patologia di Graves umana, nella quale l'ipertiroidismo è la conseguenza di un processo immunomediato. All'esame istologico della tiroide si assiste ad un sovvertimento della normale architettura follicolare per la presenza di aree ben circoscritte di tessuto iperplastico che possono organizzarsi in noduli del diametro variabile da meno di 1 mm a più di 3 cm.² Nella maggiore parte dei gatti ipertiroidei la patologia coinvolge entrambi i lobi tiroidei (63%), mentre in un numero inferiore di casi vi è un interessamento monolaterale (32%)

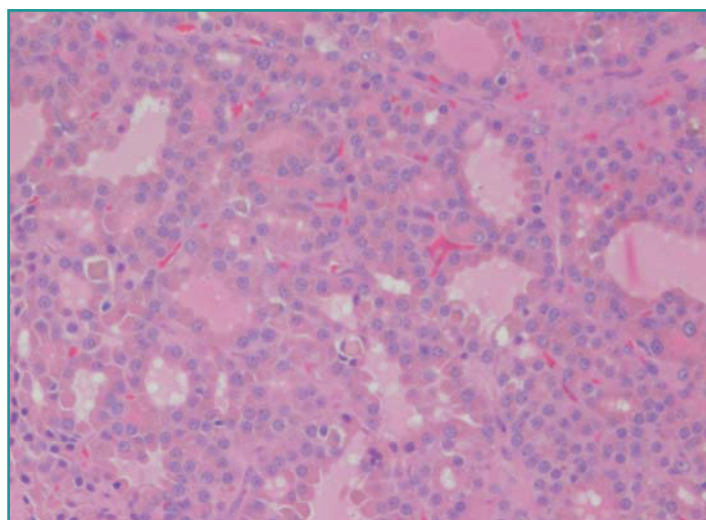


Figura 1 - Esame istologico di nodulo tiroideo iperplastico asportato chirurgicamente ad un gatto europeo maschio castrato di 14 anni. Proliferazione iperplastica dei follicoli tiroidei che assumono dimensioni variabili. I follicoli sono bordati da epitelio da colonnare a cuboidale e contengono colloide in quantità variabile. Le cellule epiteliali presentano moderato citoplasma eosinofilo finemente granulare e nucleo rotondo basale con nucleoli singoli ben evidenti. Anisocitosi e anisocariosi sono lievi. Le mitosi sono rare. Non si osserva tessuto tiroideo normale.

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie,
Ozzano dell'Emilia (BO)
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

*Corresponding Author (gaia.carotenuto2@unibo.it)

Ricevuto: 05/03/2019 - Accettato: 07/05/2019



Figura 2 - Gatto europeo maschio di 14 anni affetto da ipertiroidismo. Si noti lo scarso stato di nutrizione e lo scadente stato del mantello.



Figura 3 - Gatto persiano anni 14 affetto da ipertiroidismo. Si noti il mantello opaco e poco curato.



Figura 4 - Gatto europeo anni 15 affetto da ipertiroidismo. Si noti lo scadente stato generale del soggetto.

o una presentazione multifocale (4%) della malattia.^{8,9} In circa il 4% dei casi l'ipertiroidismo può essere dato da iperplasia di tessuto tiroideo ectopico che può manifestarsi come lesione singola o multifocale (3 o più noduli caldi).⁹ Solo nel 2% dei casi l'ipertiroidismo è causato da un carcinoma tiroideo,^{10,11,12} tuttavia, gli adenomi tiroidei possono continuare a crescere ed evolvere in forme maligne soprattutto in gatti trattati con metimazolo per lunghi periodi.^{11,13}

L'ipertiroidismo è l'endocrinopatia più frequente in gatti adulti-anziani ed ha un'eziologia multifattoriale.

L'eziologia dell'ipertiroidismo è complessa e multifattoriale; sono stati presi in causa fattori genetici, immunologici e nutrizionali senza tuttavia individuare il ruolo predominante di uno rispetto agli altri.^{3,14,15} Anche l'esposizione cronica a interferenti endocrini attraverso l'ambiente, la dieta o l'acqua potrebbe ricoprire un ruolo nella patogenesi dell'ipertiroidismo, così come dimostrato per le patologie tiroidee nell'uomo.^{16,17} Ad esempio, il Bisfenolo A (BPA), un plasticizzante utilizzato per il rivestimento interno delle lattine, può contaminare l'alimento e, una volta assorbito, interferire con l'asse tiroideo.^{3,18,19} Recenti studi hanno dimostrato la presenza di alti livelli nel siero di gatti di un altro gruppo di contaminanti ambientali, i polibromodifenileteri (PBDE), anch'essi noti per le loro caratteristiche nocive.^{20,21} I PBDE fanno parte dei ritardanti di fiamma e, come tali, si ritrovano in un'ampia gamma di prodotti (es: plastiche, articoli tessili e apparecchiature elettroniche). Tali molecole possono migrare e unirsi alla polvere dove raggiungono alte concentrazioni.²² I gatti domestici, considerate le loro abitudini, possono quindi venire in contatto con queste sostanze sia attraverso la via alimentare che tramite il grooming e, condividendo lo stesso ambiente dell'uomo, rappresentano l'animale sentinella per le contaminazioni ambientali domestiche.²³

ASPETTI CLINICI E DIAGNOSTICI DELL'IPERTIROIDISMO FELINO

Segnalamento

Non vi sono predisposizioni di razza o sesso per lo sviluppo dell'ipertiroidismo, tuttavia è stata ipotizzata una sorta di "protezione genetica" poiché alcune razze, quali il Siamese e l'Himalayano, presentano un'incidenza minore della patologia.^{5,15,24,25,26}

Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene effettuata a 12-13 anni di età (range 4-22) e in meno del 5% dei soggetti è diagnosticato ad un'età inferiore ai 10 anni. In letteratura esiste solo un caso di ipertiroidismo giovanile dove la patologia è stata riscontrata in un gattino di 8 mesi.²⁷

Presentazione clinica

Si tratta di una patologia insidiosa e progressiva i cui effetti possono interessare tutto l'organismo o interessare un singolo apparato. La presentazione clinica e la gravità dei segni clinici sono variabili e dipendono dalle capacità di adattamento dell'organismo, dalla durata e dalla presenza o meno di patologie concomitanti.

Il segno clinico più comune è la perdita di peso (Figura 2), presente nel 90% circa dei soggetti, associata spesso a polifagia; entrambi questi sintomi sono legati ad un accelerato metabolismo secondario alla patologia. Il dimagrimento può essere lieve o esitare in cachessia cui si può associare atrofia muscolare per un aumentato catabolismo proteico.²⁸ Comunemente si osserva vomito ed occasionalmente diarrea (aumentata frequenza di defecazione, aumento di volume delle feci o steatorrea).^{8,29} La presenza di vomito può essere dovuta all'azione diretta degli ormoni tiroidei sulla *chemoreceptor trigger zone* o conseguente alla distensione gastrica per eccessiva voracità. L'aumento del transito gastrointestinale e la maggiore ingestione di grassi dovuta alla polifagia possono a volte portare a diarrea.^{29,30}

Il sintomo principe è la perdita di peso (90% dei soggetti) a cui spesso si associa polifagia; comunemente si osserva il vomito. In meno della metà dei soggetti è segnalata la presenza di Pu/Pd.

In meno della metà dei soggetti è segnalata la presenza di poliuria/polidipsia. L'aumento dell'output urinario può essere una conseguenza diretta o indiretta dell'ipertiroidismo che porta ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR, *glomerular filtration rate*) e del flusso ematico alla midollare (RBF, *renal blood flow*) con conseguente ipotonicità della midollare. L'ipertiroidismo può causare uno stato di ipertensione sistemica che riflettendosi a livello glomerulare e, in assenza di autoregolazione, può determinare sclerosi glomerulare.^{31,32} La poliuria può essere dovuta anche ad un disturbo renale preesistente evidente solo dopo il trattamento dell'ipertiroidismo. L'azione degli ormoni tiroidei a livello ipotalamico può inoltre essere causa di polidipsia primaria (polidipsia psicogena).

All'esame fisico la maggior parte dei soggetti si presenta in stato di nutrizione scadente, con mantello ispido, trasandato (Figura 2, 3, 4), talvolta possono essere presenti aree alopeciche; in oltre il 90% dei casi è possibile apprezzare un nodulo tiroideo palpabile (BOX 1) (Figura A, B). In rari casi il nodulo può raggiungere notevoli dimensioni e spesso si tratta di carcinomi (Figura 5). I pazienti ipertiroidei sono soggetti particolarmente stressabili, pertanto la visita clinica e le successive manualità



Figura 5 - Gatto europeo maschio. Si noti il gozzo dovuto allo sviluppo di un carcinoma tiroideo.

dovrebbero essere eseguite con particolare cautela (ad esempio evitando lunghe attese, movimenti bruschi e repentini, eccessive manipolazioni) onde evitare scompenso cardio-circolatorio (Figura 6).

In oltre il 90% dei casi è possibile apprezzare un nodulo tiroideo palpabile. Non escludere l'ipertiroidismo sulla base di una palpazione cervicale negativa (nodulo tiroideo di piccole dimensioni, tessuto tiroideo ectopico) e viceversa (possono essere presenti noduli anche in gatti eutiroidei).



Figura 6 - Gatto ipertiroideo che al momento della visita si presenta particolarmente stressato ed inizia a respirare a bocca aperta.

BOX 1 - Palpazione della tiroide

Solo occasionalmente la presenza del gozzo (neoformazione) è macroscopicamente visibile, mentre nella maggioranza dei casi è invece necessaria la palpazione della ghiandola. La palpazione della tiroide è una manualità che prevede una tecnica di facile esecuzione che dovrebbe essere considerata come parte integrante della visita clinica per tutti i gatti soprattutto se al di sopra degli otto anni di età. La manualità migliore per l'esplorazione della tiroide nel gatto prevede il posizionamento dell'animale con gli arti anteriori dritti ed il collo in linea con gli arti e tenuto leggermente esteso (Figura A). In questa posizione tenendo la testa con una mano, con l'altra si percorrerà delicatamente la trachea con pollice ed indice apposti tra di loro dall'alto verso il basso e viceversa, a partire dalla laringe fino all'ingresso del torace all'altezza del manubrio (Figura A e B, Video 1). In condizioni di normalità la ghiandola tiroidea non è esplorabile attraverso la palpazione; nel caso in cui siano presenti dei noduli questi si avvertiranno come delle strutture relativamente mobili delle dimensioni variabili da 1 mm a 3 cm che scivoleranno attraverso le dita. Circa nel 90% dei gatti ipertiroidi sono presenti uno o più noduli palpabili che interessano uno o più spesso entrambi i lobi della ghiandola. Da recenti studi si è visto che maggiori sono le dimensioni del/dei nodulo/i e più elevata è l'età del gatto maggiore è la probabilità che il soggetto sia effettivamente ipertiroidico; la presenza di un nodulo o anche di una massa nella regione cervicale possono tuttavia presentarsi anche in una percentuale elevata di gatti eutiroidei o in gatti con altre patologie non tiroidee (iperplasia paratiroidea, neoplasia); per questo motivo è sempre indispensabile confermare il sospetto diagnostico attraverso l'ausilio degli esami di laboratorio o della scintigrafia.



Figura A e B - Manualità per una corretta palpazione della tiroide. La testa deve essere estesa e il gatto deve stare dritto. Con indice e pollice che quasi si toccano si parte dalla laringe (A) e si scende lungo la trachea fino all'entrata del petto (B). Il nodulo o i noduli tiroidei, se presenti, si possono apprezzare con lo scorrimento delle dita.

**Video 1**

Manualità per una corretta palpazione della tiroide. La testa deve essere estesa e il gatto deve stare dritto. Con indice e pollice che quasi si toccano si parte dalla laringe e si scende lungo la trachea fino all'entrata del petto. Si può notare un nodulo tiroideo destro che scorre al di sotto delle dita.

<https://www.scivac.it/it/v/17186/1>

È importante visitare il paziente in un ambiente tranquillo e non affollato, parlare con tono di voce basso e tranquillo e rispettare alcuni accorgimenti: aspettare che il gatto esca volontariamente dal trasportino o incoraggiarlo delicatamente, visitare il paziente in una cesta o su una coperta prediligendo un approccio laterale o ponendosi dietro ad esso e interrompere la visita qualora mostri segni di forte stress.

Tachipnea e respiro a bocca aperta non sono riscontri infrequenti durante la visita di un gatto ipertiroidico e possono essere esacerbati dallo stress dovuto al viaggio o alla visita clinica. Non tutti i gatti con alterazioni dei caratteri del respiro hanno un'insufficienza cardiaca congestizia o patologie respiratorie sottostanti, ma bi-

sogna considerarle tra le diagnosi differenziali di distress respiratorio e, se necessario, procedere con ulteriori accertamenti diagnostici.^{33,34} Iperventilazione e dispnea sono sintomi comuni anche nelle persone con ipertiroidismo e sono conseguenti alla debolezza dei muscoli respiratori, alla minore compliance polmonare, all'aumento della risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia e alla presenza di concomitanti patologie cardiache.³⁵ Anche nel gatto le cause di tachipnea e panting sembrano essere multifattoriali.

All'auscultazione è frequente evidenziare la presenza di tachicardia sinusale, soffio sistolico, ritmo di galoppo e, meno frequentemente, aritmie. La tachicardia (≥ 220 bpm), presente nel 30% dei gatti ipertiroidici, è dovuta

ad un aumento del tono simpatico e ad una diminuzione del parasimpatico.³⁶ Il T₃ ha un effetto diretto sulla muscolatura liscia arteriolare con conseguente riduzione delle resistenze periferiche. La diminuzione del volume circolante porta all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e quindi a un'espansione del volume ematico. Gli ormoni tiroidei attivano, inoltre, geni che codificano per le proteine strutturali e regolatorie cardiache con conseguente aumento della contrattilità miocardica.

I risultati di tali effetti sono evidenti all'esame ecocardiografico che comunemente riscontra la presenza di una cardiomiopatia ipertrofica che può portare ad insufficienza cardiaca e tromboembolismo aortico. A differenza di quanto riportato in precedenza³⁷, studi più recenti hanno riscontrato che solo una bassa percentuale (5-15%) di gatti ipertiroidi presenta, alla diagnosi, una lieve-moderata ipertensione.³⁸ Nonostante l'ipertiroidismo sia associato ad un aumento dell'output cardiaco, le resistenze vascolari periferiche diminuiscono notevolmente pertanto l'aumento della pressione sistemica è di solito modesto. L'ipertensione può svilupparsi dopo diversi mesi di terapia come riscontrato in due studi nei quali un 20-25% di gatti ipertiroidi normotesi

alla diagnosi aveva sviluppato ipertensione in corso di terapia.^{39,40} Non è chiaro se lo sviluppo di ipertensione sia associato ad un declino della funzionalità renale una volta raggiunto l'eutiroidismo; i risultati di uno studio del 2013 mostrano come lo sviluppo di ipertensione post-trattamento non sia limitato ai gatti diventati iperazotemici in seguito alla terapia, inoltre non sono state riscontrate delle differenze significative nell'attivazione del RAAS tra i gatti ipertiroidi che avevano sviluppato ipertensione e quelli che erano rimasti normotesi in corso di terapia.⁴⁰

In circa il 10% dei casi è possibile riscontrare quello che viene chiamato "ipertiroidismo apatico" dove polifagia e iperattività sono sostituite da anoressia e depressione, permane invece il dimagrimento.

I sintomi ed i reperti clinici principali descritti in letteratura sono riportati in Tabella 1.

Procedure diagnostiche

Trattandosi di una patologia geriatrica, nei pazienti ipertiroidi è frequente la presenza di patologie concomitanti che possono complicarne il quadro clinico. Non esistono segni clinici patognomonici per l'ipertiroidismo, pertanto la diagnosi definitiva richiede la di-

In circa il 10% dei casi è possibile riscontrare quello che viene chiamato "ipertiroidismo apatico" dove polifagia e iperattività sono sostituite da anoressia e depressione, permane invece il dimagrimento.

Spesso i gatti ipertiroidi presentano patologie concomitanti che complicano il quadro clinico. La diagnosi definitiva richiede la dimostrazione di un persistente aumento degli ormoni tiroidei in circolo.

Tabella 1 - Sintomi e reperti clinici principali dell'ipertiroidismo felino^{8,28,36}

Sintomo o reperto clinico	Peterson et al. (1983) 131 gatti	Broussard et al. (1995) 202 gatti	Peterson et al. (2016) 462 gatti
Dimagrimento	128 (98%)	177 (87%)	425 (92%)
Polifagia	106 (81%)	99 (49%)	253 (55%)
Iperattività	99 (76%)	63 (31%)	190 (41%)
Pu/Pd	78 (60%)	73 (36%)	152 (33%)
Vomito	72 (55%)	89 (44%)	216 (47%)
Diarrea	43 (33%)	30 (15%)	95 (21%)
Aumento del volume fecale	41 (31%)	17 (8%)	
Anoressia/Inappetenza	34 (26%)	14 (7%)	
Debolezza muscolare/Letargia	33 (25%)	24 (12%)	60 (13%)
Dispnea	14 (11%)	20 (10%)	
Alopecia/Alterazioni del pelo	9 (7%)	6 (3%)	
Tachicardia	87 (66%)	85 (42%)	145 (31%)
Soffio cardiaco	70 (53%)	109 (54%)	134 (29%)
Nodulo tiroideo palpabile	118 (90%)	167 (83%)	450 (97%)

mostrazione di un persistente aumento degli ormoni tiroidei in circolo. Il diagnostico differenziale di gatti con segni clinici compatibili con ipertiroidismo dovrebbe includere: diabete mellito, malassorbimento gastrointestinale o maldigestione (es. insufficienza pancreatica esocrina), neoplasie (es. linfoma del tratto gastroenterico), malattia renale cronica (CKD, *chronic kidney disease*), parassiti, gravi errori nutrizionali.^{29,41}

Il 90% dei gatti ipertiroidei presenta un aumento lieve-moderato di almeno uno degli enzimi epatici (ALT, AST, SAP, LDH). Sono consigliati accertamenti solamente in caso di mancato miglioramento dei valori epatici nei primi due mesi di terapia o qualora il paziente mostri ittero o disoressia/anoressia.

Test di screening

Gli esami emato-biochimici di base e l'esame delle urine sono utili soprattutto per escludere altre patologie e in parte permettono di supportare la diagnosi.

L'esame emocromocitometrico fornisce solitamente informazioni aspecifiche. È frequente il riscontro di un leucogramma da stress mentre è raro il riscontro di anemia. In alcuni casi è possibile osservare una lieve-moderata eritrocitosi dovuta alla maggiore produzione di eritropoietina.⁴² La presenza di corpi di Heinz è più frequente nei gatti ipertiroidei rispetto a gatti sani e, probabilmente, è conseguente alla deplezione di sostanze antiossidanti e ad un eccessivo catabolismo di grassi e proteine.⁴³

Nel 90% dei gatti ipertiroidei, il profilo biochimico rivela un lieve-moderato aumento di almeno uno degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi ALT, aspartato aminotransferasi AST, fosfatasi alcalina ALP, lattato deidrogenasi LDH) e nel 75% un aumento dell'ALT e della ALP. Un aumento marcato degli enzimi epatici potrebbe essere suggestivo di danno d'organo, tuttavia molti gatti ipertiroidei anche con un grave aumento di attività sierica degli enzimi epatici hanno una funzionalità epatica normale.⁴⁴ Ulteriori approfondimenti per patologie epatobiliari trovano una giustificazione solamente in caso di mancato miglioramento dei valori epatici nei primi due mesi di terapia o qualora il paziente risulti itterico o si presenti disoressico/anoressico.⁴⁵

In alcuni casi si può osservare iperglicemia da stress e, nel 17-50% dei casi, una diminuzione delle fruttosamine presumibilmente per un aumentato proteocatabolismo.^{46,47} Un recente studio ha evidenziato che la concentrazione delle fruttosamine è significativamente più bassa nei gatti diabetici con ipertiroidismo non controllato, rispetto a gatti diabetici eutiroidei.⁴⁸

Iperfosfatemia, ipocalcemia ionica e ipocolesterolemia possono essere inoltre riscontrate nei gatti ipertiroidei. All'esame delle urine il peso specifico urinario è estremamente variabile con un intervallo che può oscillare da 1009 a 1050.⁸ Si osserva frequentemente (75-80%) la presenza di proteinuria, solitamente di lieve entità, la cui gravità solitamente si riduce con il trattamento dell'ipertiroidismo.^{38,44,49,50} Il meccanismo alla base della proteinuria nei gatti ipertiroidei non è stato del tutto chiarito. Iperensione e iperfiltrazione glomerulare, cambiamenti nella gestione delle proteine tubulari e modificazioni strutturali della barriera glomerulare potrebbero avere un ruolo nella patogenesi.⁵⁰ La presenza di proteinuria pretrattamento è correlata ad una riduzione dei tempi di sopravvivenza, ma non allo sviluppo di iperazotemia.³⁸ Le infezioni del tratto urinario (UTI, *urinary tract infection*) sono relativamente frequenti nei gatti con ipertiroidismo; in uno studio il 12% dei gatti ipertiroidei aveva un esame colturale positivo, ma solo in 2 di questi gatti era presente sintomatologia specifica.⁵⁰ La presenza di UTI pertanto non può essere esclusa sulla base dell'assenza di sintomi clinici e di un esame del sedimento urinario.

La diagnosi di ipertiroidismo è confermata con il riscontro di un aumento delle concentrazioni circolanti di ormoni tiroidei o alla scintigrafia tiroidea che evidenzia un'aumentata captazione di radioisotopi.

Test di funzionalità tiroidea

La diagnosi di ipertiroidismo è confermata con il riscontro di un aumento delle concentrazioni circolanti di ormoni tiroidei.

Nella maggior parte dei gatti ipertiroidei si assiste ad un aumento delle concentrazioni sieriche di T_4 , free T_4 (f T_4) e T_3 . La diagnosi di ipertiroidismo viene eseguita mediante valutazione delle concentrazioni di T_4 totale poiché la misurazione del T_3 si associa ad un 25-30% di falsi negativi. Nonostante ciò la patologia non può essere esclusa dal solo ritrovamento di valori di T_4 entro i limiti di riferimento, soprattutto nei gatti in cui la sintomatologia clinica e la presenza di un nodulo tiroideo risultino evidenti. In questi casi è consigliato ripetere le misurazioni del T_4 dopo 2-4 settimane o eventualmente effettuare un test dinamico di funzionalità tiroidea (test di soppressione con T_3 , ad oggi test utilizzato raramente). Il free T_4 presenta una sensibilità leggermente superiore rispetto al T_4 totale, tuttavia pecca di specificità e spesso risulta elevato in gatti eutiroidei con patologie concomitanti.^{51,52}

In gatti anziani con sintomi clinici compatibili con l'ipertiroidismo, confermare la diagnosi è abbastanza

semplice, infatti, più del 90% presenta delle concentrazioni sieriche di T_4 molto al di sopra del range di riferimento.^{8,42,51,52,53} La misurazione del T_4 è relativamente economica e facilmente attuabile, per questi motivi è il test di scelta per lo screening di gatti con sospetto ipertiroidismo. Sono disponibili diverse metodiche per la misurazione del T_4 nessuna delle quali ha una sensibilità e specificità del 100% (Tabella 2).⁵⁴

Di seguito vengono riportate le principali *performances* diagnostiche nelle misurazioni degli ormoni connessi alla funzionalità tiroidea.

T_4

- Sensibilità 91%; specificità 100%.⁵¹ Uno studio effettuato da Peterson e colleghi (2001) su 917 gatti iper-

tiroidei, 172 gatti clinicamente sani e 221 gatti con patologie non tiroidee ha evidenziato come nessun gatto con ipertiroidismo avesse concentrazioni T_4 al di sotto del range di normalità e nessun gatto con patologie non tiroidee avesse concentrazioni elevate di T_4 . Circa

La misurazione del T_4 rappresenta il test di screening di scelta poiché ha una sensibilità del 91% e una specificità del 100% per la diagnosi di ipertiroidismo. Gatti con ipertiroidismo in fase iniziale o con patologie concomitanti possono avere un T_4 nei range.

Tabella 2 - Metodiche per la misurazione del T_4

Metodica	Caratteristiche
DOSAGGIO RADIOIMMUNOLOGICO (RIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Per lungo tempo considerato il gold standard • Norme che regolamentano la radioattività hanno portato alla ricerca di metodiche alternative • Non automatizzata e costosa • Usata prevalentemente nei centri di ricerca
CHEMILUMINESCENZA (CEIAs)	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizza gli stessi anticorpi della RIA • Non misura gli isotopi radioattivi legati all'ormone ma usa un fotomoltiplicatore che conta le emissioni luminose • Validata per l'utilizzo sul siero felino • > automatismo vs RIA • Immulite = ≠ tecnologie con ≠ caratteristiche e performance • Risultati molto simili a RIA
KIT ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • Economico • Risultato immediato • Meno preciso e affidabile se comparato con RIA; tende a sovrastimare il T_4, valori discordanti in + del 56% dei casi che hanno portato a decisioni cliniche errate • Non accurato per la misurazione del T_4 nel gatto
DOSAGGIO IMMUNOENZIMATICO (EIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Non usa reagenti radioattivi • Validato per l'uso nel cane e nel gatto • Completamente automatizzato, i risultati sono disponibili in breve tempo • Non necessita di strumentazione separata → può essere effettuato assieme alle analisi chimiche di routine • Costi più contenuti • I valori mostrano una buona correlazione se comparati con RIA • Tende a sottostimare sia per valori bassi che alti di T_4 se comparato con CEIA → EIA= elevata frequenza di falsi negativi e positivi che possono portare a decisioni cliniche errate in gatti con valori borderline (sia alti che bassi) di T_4
ALTRE METODICHE "UMANE"	<ul style="list-style-type: none"> • Per la maggiore parte non validate per l'utilizzo nel cane e nel gatto • Mancanza di sensibilità e performance scarse soprattutto per valori bassi di T_4 • Non raccomandate
LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Sempre più utilizzata nell'uomo per la quantificazione degli ormoni tiroidei poiché ha maggiore specificità, accuratezza e precisione rispetto alle metodiche immunologiche. Non necessita inoltre dell'utilizzo di radioisotopi • Promettente utilizzo in medicina veterinaria, necessari studi clinici per raccomandarne il routinario utilizzo

il 9% di gatti ipertiroidici aveva tuttavia concentrazioni di T_4 sierico all'interno dei range di riferimento.⁵¹

- Ottimo test di screening.
- Gatti con ipertiroidismo in fase iniziale o con patologie concomitanti possono avere un T_4 nei range. La presenza di comorbidità è associata ad una diminuzione del T_4 sia in gatti eutiroidei che ipertiroidici. Le principali patologie concomitanti associate ad una diminuzione del T_4 sono il diabete mellito, le epatopatie, la CKD, le patologie gastrointestinali e le neoplasie. La gravità della patologia ha un effetto maggiore sul T_4 rispetto alla tipologia della patologia.^{51,52,55,56,57}
- Possibili fluttuazioni.
- Poche informazioni riguardo all'influenza di età e trattamenti farmacologici. Si suppone che molti dei farmaci in grado di influenzare i livelli di T_4 nel cane possano avere un'influenza simile nel gatto, ma non sono presenti studi che dimostrino questa teoria.

FT₄

- Rappresenta la forma biologicamente attiva del T_4 (1% del T_4 non legato a carrier).
- Gold standard per la misurazione: equilibrio dialitico, metodica lunga e costosa (centri di ricerca). Prestare attenzione alle performance delle altre metodiche.
- Elevata sensibilità, ma scarsa specificità: il 6-31% dei gatti eutiroidei con patologie concomitanti hanno un fT_4 elevato. Facendo sempre riferimento allo studio di Peterson e colleghi (2001), il 98,5% dei gatti ipertiroidici aveva una concentrazione elevata di fT_4 , conferendo a tale parametro una sensibilità diagnostica superiore rispetto al T_4 e al T_3 . Dall'altra parte, i valori di fT_4 di alcuni gatti con patologie non tiroidee si trovavano nel range considerato diagnostico per l'ipertiroidismo, determinando quindi dei risultati falsi positivi.⁵¹ Non usare quindi come unico parametro di valutazione.
- Può risultare utile nei gatti con un T_4 nei range nei quali si sospetta l'ipertiroidismo.

T₃

- Deriva dal metabolismo periferico del T_4 ; biologicamente attivo.
- Scarsa sensibilità: 25-30% di falsi negativi.⁵¹
- Poco utilizzato.

TSH

- La metodica per la misurazione del cTSH (TSH canino) è stata validata per l'utilizzo anche nel gatto.^{14,57,58} Nell'uomo la misurazione del TSH viene eseguita di routine come test di prima scelta per valutare la funzionalità tiroidea e rappresenta il migliore test di screening (se scelto come unico para-

metro) per escludere l'ipertiroidismo subclinico.⁵⁹ Uno studio ha valutato l'impiego del TSH come test diagnostico per l'ipertiroidismo felino; in questo studio il 98% dei gatti ipertiroidici aveva concentrazioni sieriche di TSH al di sotto del limite di quantificazione ($<0,03$ ng/mL), tuttavia il cTSH non era rilevabile anche nel 30% dei gatti anziani eutiroidei.⁵⁸ Emerge quindi che il principale limite di questa metodica sia la bassa sensibilità, non in grado di distinguere tra concentrazioni normali-basse e indosabili. Con una metodica sensibile, il rilevamento di concentrazioni sieriche misurabili di cTSH permetterebbe di escludere l'ipertiroidismo nei casi equivoci, soprattutto in riferimento a gatti con ipertiroidismo live-moderato e a gatti eutiroidei malati.

- Associare alla misurazione del cTSH, la valutazione di T_4 e fT_4 aumenta la specificità del test.^{14,57,58} Un T_4 nel terzo superiore del range associato ad un fT_4 elevato e a un TSH soppresso è compatibile con ipertiroidismo in fase iniziale.⁵⁸

TEST DINAMICI

- Valutano la funzionalità tiroidea in seguito ad una stimolazione o soppressione. Non sono di uso comune, ma possono essere utili per arrivare alla diagnosi nei casi in cui la clinica sia in contrasto con la misurazione del T_4 . Possono essere d'aiuto quando i valori di T_4 rimangono normali anche a distanza di tempo, quando la concentrazione di fT_4 è equivoca e quando non è possibile effettuare la scintigrafia.
- Test di soppressione con T_3 ; Test di stimolazione con TRH.

La scintigrafia tiroidea è l'unica tecnica di imaging che consente di stimare il grado di coinvolgimento dei lobi tiroidei e di evidenziare l'eventuale presenza di tessuto tiroideo ectopico iperfunzionante o di metastasi a distanza.

Scintigrafia tiroidea

Consiste nella somministrazione per via EV o SC di radioisotopi ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) a cui segue il rilevamento, dopo 20-60 minuti, della distribuzione e dell'intensità del tracciante nei vari tessuti. Nei gatti ipertiroidici si assiste ad una più rapida e ingente captazione del tracciante da parte della tiroide (Figura 7); l'intensità è inoltre correlata positivamente alla concentrazione di T_4 .⁹ Questa tecnica di imaging permette di stimare il grado di coinvolgimento dei lobi tiroidei e di evidenziare l'eventuale presenza di interessamento bilaterale simmetrico (Figura 8), bilaterale asimmetrico (Figura 9) tessuto tiroideo



Figura 7 - Scintigrafia con tecnecio-99m in gatto ipertiroidico. Si noti un nodulo tiroideo monolaterale di moderate dimensioni. Immagine gentilmente fornita dal Dr Mark Peterson.



Figura 9 - Scintigrafia con tecnecio-99m in gatto ipertiroidico. Si noti l'interessamento asimmetrico di entrambi i lobi tiroidei. Immagine gentilmente fornita dal Dr Mark Peterson.



Figura 8 - Scintigrafia con tecnecio-99m in gatto ipertiroidico. Si noti l'interessamento simmetrico di entrambi i lobi tiroidei. Immagine gentilmente fornita dal Dr Mark Peterson.

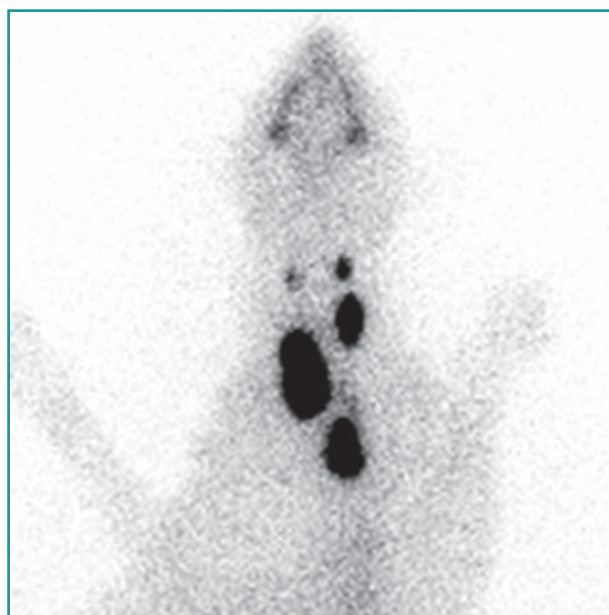


Figura 10 - Scintigrafia con tecnecio-99m in gatto ipertiroidico. Si notino i noduli multifocali legati alla presenza di un carcinoma tiroideo. Immagine gentilmente fornita dal Dr Mark Peterson.

ectopico iperfunzionante o di metastasi (Figura 10) distanti in caso di carcinoma tiroideo.⁹

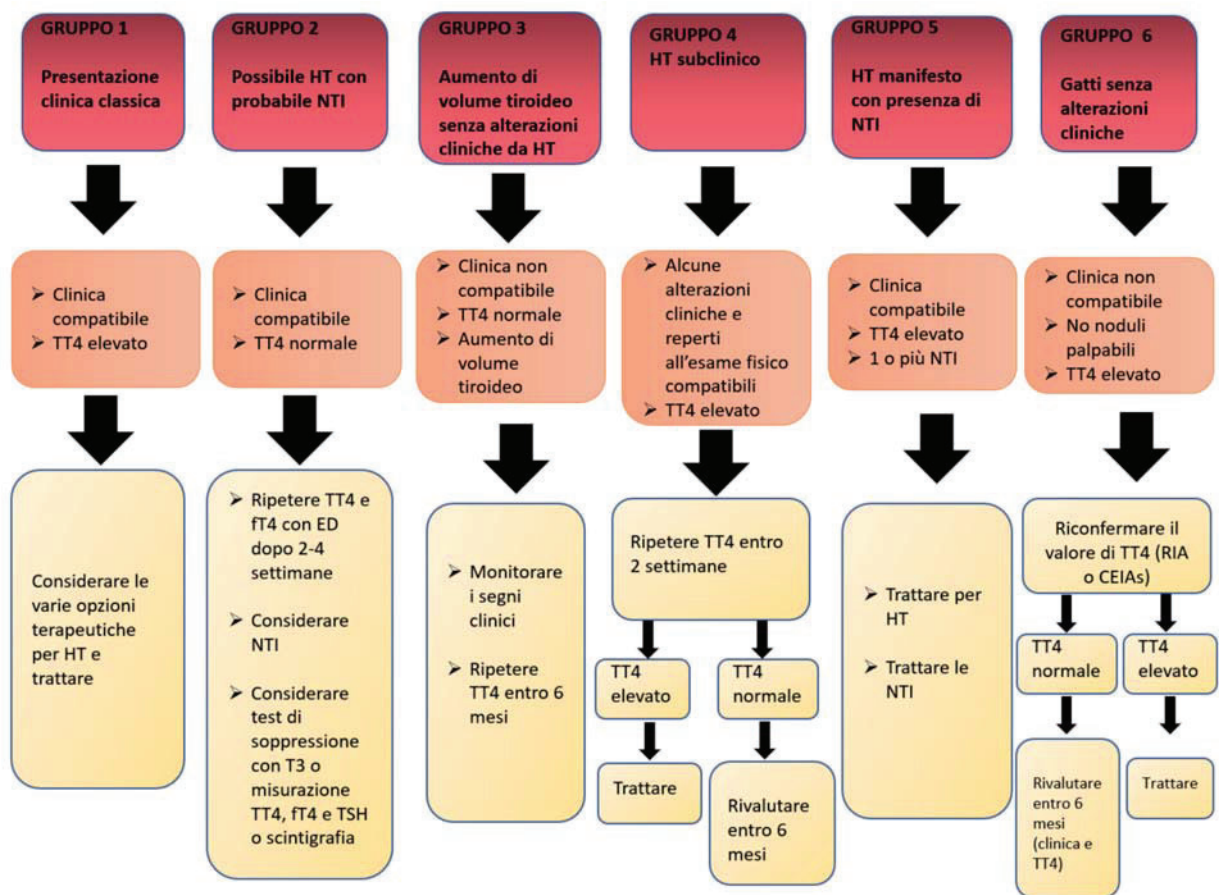
Uno studio effettuato su 2096 gatti ipertiroidici sottoposti a scintigrafia ha evidenziato la presenza di una patologia unilaterale nel 31,7%, bilaterale asimmetrica nel 50,6%, bilaterale simmetrica nel 12,3% e multifocale nel 3,9% dei soggetti. La presenza di tessuto tiroideo ectopico è stata riscontrata nel 3,9% dei gatti mentre la presenza di un carcinoma tiroideo è stata sospettata

nell'1,7% dei casi. Nella maggiore parte dei gatti si assiste quindi alla presenza di noduli tiroidei uni o bilaterali, mentre un quadro multifocale si può sviluppare nei rari casi di tessuto tiroideo ectopico o carcinoma.⁶⁰

Approccio diagnostico

Nelle linee guida per il trattamento dell'ipertiroidismo felino, gli autori propongono un protocollo diagnostico in base al quadro laboratoristico di partenza. I casi

Tabella 3 - Algoritmo per la diagnosi dell'ipertiroidismo felino



Modificato da Norsworthy GD, Carney HC and Ward CR.
 2016 AAFP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism.
 Journal of Feline Medicine and Surgery 18: 400-416, 2016.
 HT = ipertiroidismo, NTI = soggetto eutiroideo con patologie non tiroidee.

vengono suddivisi in sei gruppi in base ai dati anamnestici, ai reperti dell'esame fisico diretto e a un minimo database iniziale (Tabella 3).⁴¹

Diagnostica per immagini

Ecocardiografia

Di comune riscontro all'esame ecocardiografico di gatti ipertiroidici è la presenza della cardiomiopatia ipertrofica che si evidenzia con ipertrofia del ventricolo sinistro, dilatazione di atrio e ventricolo sinistro e ipertrofia del setto interventricolare.⁶¹ Frequentemente si riscontra l'aumento della frazione di accorciamento, conseguente all'ipercontrattilità miocardica. Nei casi più avanzati la cardiomiopatia ipertrofica può portare ad insufficienza cardiaca e tromboembolismo aortico.

Radiografia

Più della metà dei gatti ipertiroidici mostra segni di cardiomegalia del settore sinistro che si associano a versa-

mento pleurico ed edema polmonare in caso di insufficienza cardiaca.

Ecografia tiroidea

L'ecografia della regione cervicale può essere usata per valutare la ghiandola tiroidea e fare una stima del suo volume. I lobi tiroidei di gatti sani appaiono come strutture sottili, di forma fusiforme, moderatamente e uniformemente ecogeni situati medialmente alle arterie carotidi comuni e circondati da una sottile fascia iperecogena.²⁹ Normalmente ogni lobo tiroideo è lungo dai 15 ai 25 mm con un volume calcolato di 40-140 mm³ e l'ecogenicità del parenchima varia da lieve a moderata se comparata con il tessuto circostante. I lobi tiroidei dei gatti con ipertiroidismo sono solitamente aumentati di dimensioni in modo uniforme e meno ecogeni rispetto ai lobi tiroidei normali. In un numero non esiguo di gatti ipertiroidici possono essere identificate delle strutture cistiche all'interno della ti-

roide. L'ecografia tiroidea e la scintigrafia sono concordi nell'85% dei casi nel differenziare i lobi tiroidei normali da quelli patologici.⁶² L'ecografia tiroidea rimane tuttavia una tecnica operatore dipendente, non è in grado di identificare la presenza di tessuto tiroideo ectopico o di metastasi a distanza in caso di car-

cinoma tiroideo e non fornisce informazioni sull'attività biologica o sulla malignità delle lesioni. Anche la citologia tiroidea, che può essere effettuata per via ecoguidata, non è accurata per differenziare le patologie tiroide benigne da quelle maligne e non viene pertanto solitamente consigliata.

PUNTI CHIAVE

- L'ipertiroidismo felino è l'endocrinopatia più comune nei gatti adulti/anziani. Si tratta di una patologia insidiosa e progressiva i cui effetti possono interessare tutto l'organismo. I sintomi riscontrati più di frequente sono il dimagrimento spesso associato a polifagia, il vomito e alterazioni comportamentali.
- Gli esami emato-biochimici di base e l'esame delle urine sono utili soprattutto per escludere altre patologie e in parte permettono di supportare la diagnosi. Un aumento degli enzimi epatici e il riscontro di una proteinuria patologica sono i reperti più costanti nei gatti ipertiroidi.
- La diagnosi di ipertiroidismo è confermata con il riscontro di un aumento delle concentrazioni circolanti di ormoni tiroidei o dalla scintigrafia tiroidea che evidenzia un'aumentata captazione di radioisotopi.
- L'elevata sensibilità e specificità del T₄, la praticità di esecuzione e il costo contenuto ne fanno il test di scelta per lo screening di gatti con sospetto ipertiroidismo.

Feline hyperthyroidism: clinical presentation and diagnosis

Summary

Feline hyperthyroidism (FHT) is the most common endocrine disorder of this specie and has a multifactorial origin. In most cases FHT is due to adenomatous hyperplasia of one or both thyroid lobes, less frequently it may be the consequence of a thyroid carcinomas or due to the presence of ectopic thyroid tissue. FHT is a chronically progressive and insidious disease, and the clinical signs can vary from mild to severe. The majority of the cats with hyperthyroidism shows clinically poor body conditions and more than 90% has a palpable goiter. A complete blood cell count, serum biochemistry, and urinalysis are useful in supporting the diagnosis or excluding other diseases; a definitive diagnosis requires demonstration of persistently elevated thyroid hormone concentrations or increased radioisotope uptake after thyroid scintigraphy.

BIBLIOGRAFIA

- Peterson ME, Johnson JG and Andrews LK. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. Proceeding of the American College of Veterinary Internal Medicine; Seattle, USA; 1979, p108.
- Holzworth J, Tharan P, Carpenter JL, *et al.* Hyperthyroidism in the cat: ten cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 176:345-353, 1980.
- Peterson ME. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?. Journal of Feline Medicine and Surgery 14:804-818, 2012.
- Wakeling J, Melian C, Font A, *et al.* Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London UK and Spain. Proceeding of the 15th European College of Veterinary Internal Medicine-Companion Animals; Glasgow; 2005, Sept 1-3, p 220.
- De Wet CS, Mooney CT, Thompson PN, *et al.* Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. Journal of Feline Medicine and Surgery 11:315-321, 2009.
- Gerber H, Peter H, Studer H, *et al.* Autonomy of growth of and iodine metabolism of hyperthyroid feline goiters transplanted into nude mice. Journal of Clinical Investigation 80:491-498, 1987.
- Hammer KB, Holt DE and Ward CR. Altered suppression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. American Journal of Veterinary Research 61:874-879, 2000.
- Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, *et al.* Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 183:103-110, 1983.
- Peterson ME and Broome MR. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. Veterinary Radiology & Ultrasound 56:84-95, 2015.
- Turrel JM, Feldman EC, Nelson RW, *et al.* Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). Journal of the American Veterinary Medical Association 193:359-364, 1988.
- Hibbert A, Gruffydd-Jones T, Barrett EL, *et al.* Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. Journal of Feline Medicine and Surgery 11:116-124, 2009.
- Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, *et al.* Result of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. Veterinary Surgery 35:287-293, 2006.
- Peterson ME and Broome MR. Hyperthyroid cats on long-term medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroid masses, and suspected thyroid car-

- cinoma. Proceedings of the 22nd Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine-Companion Animals, 2012, p 224.
14. Wakeling J, Elliot J and Syme H. Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1057-1065, 2011.
15. Wakeling J, Everard A, Brodbelt D, *et al.* Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice* 50:406-414, 2009.
16. Calsolaro V, Pasquetti G, Nicolai F, *et al.* Thyroid disrupting chemicals. *International Journal of Molecular Sciences* 18:2583, 2017.
17. Silva MMD, Xavier LLF, Gonçalves CFL, *et al.* Bisphenol A increases hydrogenperoxide generation by thyrocytes both in vivo and in vitro. *Endocrine Connections* 7:1196-1207, 2018.
18. Noonan GO, Ackerman LK and Begley TH. Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the US market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59:7178-7185, 2011.
19. Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, *et al.* Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 224:879-886, 2004.
20. Norrgran J, Jones B, Bignert A, *et al.* Higher PBDE serum concentrations may be associated with feline hyperthyroidism in Swedish cats. *Environmental Science & Technology* 49:5107-5114, 2015.
21. Guo W, Gardner S, Yen S, *et al.* Temporal changes of PBDE levels in California house cats and a link to cat hyperthyroidism. *Environmental Science & Technology* 50:1510-1518, 2016.
22. Guo W, Park JS, Wang Y, *et al.* High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source? *Environmental Toxicology and Chemistry* 31:301-306, 2012.
23. Dye JA, Venier M, Zhu L, *et al.* Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans? *Environmental Science & Technology* 41:6350-6356, 2007.
24. Scarlett JM, Moise JN and Rayl J. Feline hyperthyroidism: goitrogens descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine* 6:295-309, 1998.
25. Kass PH, Peterson ME, Levy J, *et al.* Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13:323-329, 1999.
26. Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, *et al.* Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 53:53-58, 2004.
27. Gordon JM, Ehrhart EJ, Sisson DD, *et al.* Juvenile hyperthyroidism in cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39:67-71, 2003.
28. Peterson ME, Castellano CA and Rishniw M. Evaluation of body weight, body condition, and muscle condition in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:1780-1789, 2016.
29. Scott-Moncrieff JC. Feline hyperthyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend EN (eds) *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St. Luis: Elsevier Inc, 2015, pp. 136-195.
30. Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, *et al.* Use of breath hydrogen measurement to evaluate orocecal transit time in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Canadian Journal of Veterinary Research* 57:88-94, 1993.
31. Bradley SE, Stephan F, Coelho JB, *et al.* The thyroid and the kidney. *Kidney International* 6:346-365, 1974.
32. Langston CE and Reine NJ. Hyperthyroidism and the Kidney. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 21:17-21, 2006.
33. Mooney CT and Peterson ME. Feline hyperthyroidism. In: Mooney CT and Peterson ME (eds). *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. 4th ed. USA:Wiley, 2012, pp. 92-110.
34. Syme HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 37:723-743, 2007.
35. Burch HB. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism. In: Braverman LE, Cooper DS (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2013, p. 434.
36. Sun ZQ, Ojamaa K, Nakamura TY, *et al.* Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 33:811-824, 2001.
37. Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, *et al.* Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4:58-62, 1990.
38. Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, *et al.* Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:863-869, 2010.
39. Morrow LD, Adams VJ, Elliott J, *et al.* Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine; Montreal, Canada; 2009, June 3 to 6 pp. 699.
40. Williams TL, Elliott J and Syme HM. Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:522-529, 2013.
41. Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, *et al.* 2016 AAEP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:400-416, 2016.
42. Broussard JD, Peterson ME and Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206:302-305, 1995.
43. Branter E, Drescher N, Padilla M, *et al.* Antioxidant status in hyperthyroid cats before and after radioiodine treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:582-58, 2012.
44. Berent AC, Drobatz KJ, Ziemer L, *et al.* Liver function in cats with hyperthyroidism before and after 131I therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:1217-1223, 2007.
45. Daminet S, Kooistra HS, Fracassi F, *et al.* Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *Journal of Small Animal Practice* 55:4-13, 2014.
46. Graham PA, Mooney CT and Murray M. Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* 67:171-175, 1999.
47. Reusch CE and Tomsa K. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215:1297-1300, 1999.
48. Gal A, Trusiano B, French A, *et al.* Serum fructosamine concentration in uncontrolled hyperthyroid diabetic cats is within the population reference interval. *Veterinary Science* 4:17, 2017.
49. van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, *et al.* Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domestic Animal Endocrinology* 36:45-56, 2009.
50. Mayer-Roenne B, Goldstein RE and Erb HN. Urinary tract infection in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9:124-132, 2007.
51. Peterson ME, Melian C and Nicholas R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with non-thyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218:529-536, 2001.
52. Peterson ME. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 21:2-9, 2006.
53. Thoday KL and Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Veterinary Research* 131:257-264, 1992.
54. Peterson ME. More than just T4. Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15:765-777, 2013.
55. McLoughlin MA. Influence of systemic nonthyroidal illness in serum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. *Journal of The American Animal Hospital Association* 29: 227, 1993.
56. Tomsa K, Glaus TM, Kael GM, *et al.* Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15:89-93, 2001.
57. Wakeling J, Moore K, Elliott J, *et al.* Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice* 49:287-294, 2008.
58. Peterson ME, Guterl JN, Nicholas R, *et al.* Evaluation of serum thyroid-stimulating hormone concentration as a diagnostic test for hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1327-1334, 2015.
59. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21:593-646, 2011.
60. Peterson ME and Broome MR. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 56:84-95, 2015.
61. Bond BR, Fox PR, Peterson ME, *et al.* Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192:1546-1549, 1988.
62. Wisner ER, Théon AP, Nyland TG, *et al.* Ultrasonographic examination of the thyroid gland in hyperthyroid cats: comparison to 99mTc scintigraphy. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 35:53, 1994.