

La terapia dell'ipertiroidismo felino



L'ipertiroidismo nel gatto è una patologia grave che richiede un tempestivo intervento da parte del veterinario. Dopo avere stabilito la diagnosi, l'attenzione va riposta sulla scelta terapeutica da intraprendere. Esistono diverse opzioni per il trattamento dell'ipertiroidismo felino quali: terapia con iodio radioattivo, tiroidectomia, uso di farmaci antitiroidei e una dieta a forte restrizione di iodio. La scelta dipende dalle condizioni del soggetto, dalle disponibilità economiche del proprietario e dalla presenza o meno di centri specializzati per effettuare la radioiodoterapia. L'obiettivo terapeutico consiste nel ripristinare una condizione di eutiroidismo, evitare l'ipotiroidismo e minimizzare gli effetti avversi del trattamento.



Gaia Carotenuto*,
Med Vet



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

INTRODUZIONE

L'ipertiroidismo è oggi la più comune endocrinopatia del gatto. Le ripercussioni date dal persistente aumento degli ormoni tiroidei in circolo possono essere gravi e, se non opportunamente trattate, determinare la morte del soggetto. Ad oggi esistono diverse opzioni terapeutiche e possono essere suddivise in terapie potenzialmente curative (radioiodio terapia e tiroidectomia) e terapie non curative (terapia medica con farmaci antitiroidei e dieta a forte restrizione di iodio). Il trattamento con ^{131}I è considerato d'elezione per l'ipertiroidismo felino per via dell'elevata efficacia terapeutica e la relativa assenza di complicazioni;^{1,2} rappresenta inoltre la terapia d'elezione nei rari casi di carcinoma tiroideo. I costi piuttosto sostenuti e la necessità di strutture specializzate

sono i principali fattori che ne limitano l'impiego. Nel caso di pazienti geriatrici, con patologie concomitanti (soprattutto patologia renale cronica: chronic kidney disease, CKD) e nei casi in cui il cliente rifiuti la radioterapia o la chirurgia, la somministrazione a lungo termine di farmaci antitiroidei risulta una valida opzione, con un'efficacia terapeutica che supera il 90%.³ Ipertiroidismo e malattia renale cronica sono due problematiche che si incontrano spesso nei pazienti anziani; le raccomandazioni terapeutiche differiscono a seconda dello stadio IRIS, risulta quindi fondamentale determinare la funzionalità renale prima di iniziare la terapia per l'ipertiroidismo. La scelta terapeutica deve quindi tenere conto in primo luogo delle condizioni cliniche del paziente; compliance del proprietario e disponibilità di centri specializzati giocano comunque un ruolo importante. Indipendentemente dal trattamento intrapreso, l'obiettivo terapeutico consiste nel raggiungere lo stato di eutiroidismo, evitare l'ipotiroidismo e ridurre gli effetti avversi garantendo una buona qualità di vita.³

Le opzioni terapeutiche includono la terapia con iodio radioattivo, l'utilizzo di farmaci antitiroidei, la dieta a forte restrizione di iodio e la tiroidectomia. Obiettivo terapeutico: ripristinare l'eutiroidismo, evitare l'ipotiroidismo e minimizzare gli effetti avversi del trattamento.

TRATTAMENTO

Le opzioni terapeutiche includono la terapia con iodio radioattivo, la tiroidectomia, l'uso di farmaci antitiroidei

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

Tabella 1 Caratteristiche della terapia con iodio radioattivo		
Terapia con iodio radioattivo		
Vantaggi	Svantaggi	Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Curativa nel ≥95% ➤ Efficace in presenza di tessuto ectopico o carcinoma ➤ Nella maggiore parte dei casi sufficiente una singola somministrazione ➤ Effetti avversi gravi molto rari ➤ Minimo rischio di ipotiroidismo permanente ➤ Se trattamento efficace, necessari pochi controlli ➤ Tasso di recidiva 5% 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Irreversibile ➤ Limitata disponibilità di centri specializzati ➤ Necessaria ospedalizzazione da 3 giorni a 4 settimane ➤ Non è possibile visitare il gatto ➤ Nelle 2 settimane dopo la dimissione: il gatto deve rimanere in casa, devono essere adeguatamente smaltite tutte le deiezioni e non è possibile accarezzare il gatto per lunghi periodi ➤ Elevati costi iniziali 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gatti con concomitante grave insufficienza renale

Tabella 2 Caratteristiche della terapia con farmaci antitiroidei		
Terapia medica		
Vantaggi	Svantaggi	Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reversibilità (no rischi di ipotiroidismo permanente, reversibile in caso di peggioramento della funzionalità renale) ➤ Elevata efficacia ≥95% ➤ Permette la stabilizzazione della patologia prima della tiroidectomia o della terapia con ¹³¹I ➤ Costo contenuto nel breve periodo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non curativa: il tumore continua a crescere e può diventare maligno ➤ Tasso di recidiva del 100% se interrotta ➤ Necessaria compliance del proprietario (somministrazioni BID o SID) ➤ Possibili effetti avversi in un 25% dei gatti ➤ Scarsa o nessuna risposta in una piccola % di gatti ➤ Maggiore frequenza dei controlli per valutarne efficacia e sicurezza ➤ Costo sfavorevole nel lungo periodo ➤ Non raccomandata nei rari casi di carcinoma tiroideo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nessuna

Tabella 3 Caratteristiche della terapia alimentare		
Terapia alimentare		
Vantaggi	Svantaggi	Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reversibilità ➤ Tasso di risposta ≥82% ➤ Effetti collaterali quasi nulli (necessari ulteriori studi) ➤ Non stressante per il gatto ➤ Sicura in gatti con insufficienza renale ➤ Efficacia non influenzata da precedenti terapie farmacologiche ➤ Non necessario wash out prima della chirurgia 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non curativa ➤ Scarsa appetibilità ➤ 25% dei gatti ancora ipertiroidei dopo 8 settimane ➤ Con elevati valori di T₄ necessario più tempo per raggiungere l'eutiroidismo ➤ Mancato miglioramento di tutti i segni clinici (es: BCS) ➤ Tasso di recidiva del 100% se interrotta ➤ Alimentazione esclusiva per tutta la vita ➤ Patologie concomitanti che necessitano di un regime dietetico specifico ➤ Gatti che assumono farmaci aromatizzati (possono contenere iodio) ➤ Non si conosce l'influenza sull'eventuale terapia con ¹³¹I (necessario wash out?) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nessuna

Tabella 4
Caratteristiche della terapia chirurgica

Tiroidectomia		
Vantaggi	Svantaggi	Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Curativa nel ≥90% se viene effettuata una tiroidectomia bilaterale ➤ Curativa nel 35-60% se viene effettuata una tiroidectomia monolaterale ➤ Eutiroidismo raggiunto in 1-2 giorni ➤ Non richiede particolari strumentazioni ➤ Tecnica chirurgica semplice ➤ Tasso di recidiva: 5% se bilaterale, ≤30% se monolaterale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Irreversibile ➤ Necessaria stabilizzazione prechirurgia ➤ Rischi anestesilogici ➤ Possibile sviluppo di ipoparatiroidismo transitorio o permanente ➤ Possibile sviluppo di ipotiroidismo transitorio o permanente ➤ Possibile danneggiamento del nervo laringeo ricorrente (raro) ➤ Possibile Sindrome di Horner (raro) ➤ Necessaria ospedalizzazione ➤ Elevato costo iniziale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Insufficienza renale grave ➤ Tessuto tiroideo ectopico ➤ Carcinoma metastatico ➤ Grave compromissione sistemica ➤ Aritmie o insufficienza cardiaca

e una dieta a forte restrizione di iodio. Vantaggi e svantaggi delle varie opzioni terapeutiche sono riassunti nelle Tabelle 1, 2, 3, 4.

Terapia con iodio radioattivo

La terapia con iodio radioattivo è considerata d'elezione per l'ipertiroidismo felino; ciò è legato all'elevata efficacia terapeutica e la relativa assenza di complicazioni; risulta inoltre un'ottima opzione terapeutica nei casi di carcinoma tiroideo.¹ A causa del potenziale radioattivo della molecola il trattamento può essere eseguito solo in strutture autorizzate, motivo per cui ad oggi il suo impiego è limitato a pochi centri.

Lo ¹³¹I viene somministrato sottocute e questo va rapi-

damente ad accumularsi nella tiroide. Le radiazioni β dello ¹³¹I distruggono selettivamente le cellule tiroidee iperfunzionanti risparmiando il tessuto tiroideo normale, le paratiroidi e le altre strutture adiacenti. Il trattamento è sicuro e risulta efficace nel 95% dei casi (Figura 1A e 1B).^{2,4} Gatti con tumori di grandi dimensioni, con segni clinici gravi, elevati valori di T₄ o con carcinoma tiroideo, rappresentano solitamente il 5% dei

La terapia con ¹³¹I è considerata il gold standard per l'elevata efficacia (95%) e la relativa assenza di complicazioni.

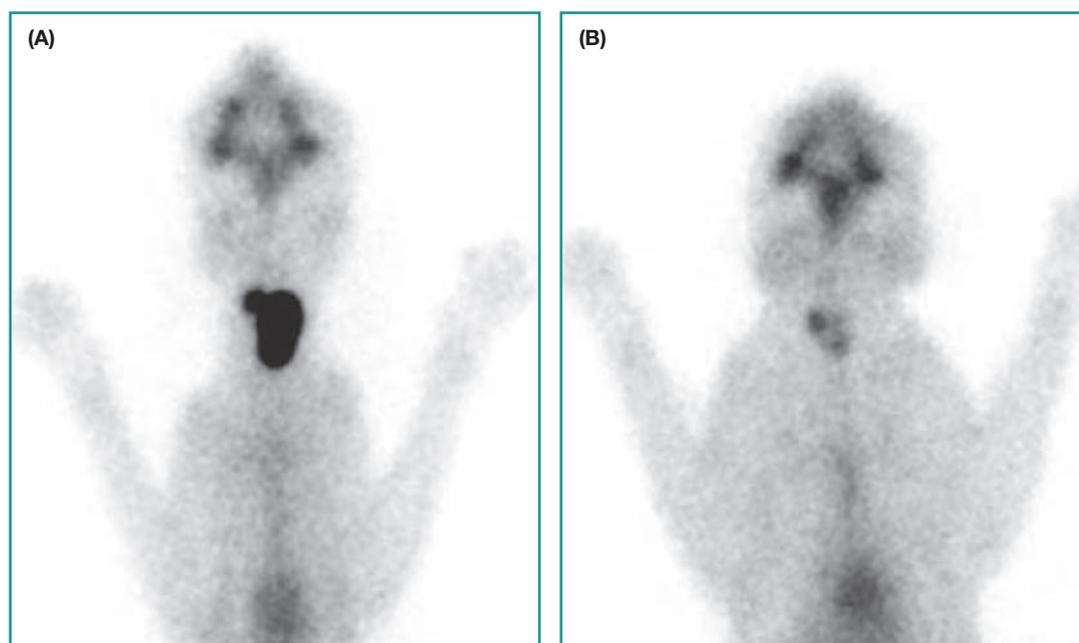


Figura 1
Immagini scintigrafiche di un gatto ipertiroideo di 16 anni prima e dopo il trattamento con ¹³¹I. Prima del trattamento (A) il gatto presentava un T₄ di 140 nmol/L e un TSH <0,03 ng/ml. Si notano noduli "caldi" presenti bilateralmente e asimmetrici. Scintigrafia (B) allo stesso gatto a 6 mesi dalla terapia con ¹³¹I. Il T₄ è rientrato nei limiti di normalità (24 nmol/L) con TSH leggermente elevato (0,48 ng/ml). Entrambi i lobi tiroidei sono tornati nei limiti della norma. Immagini cortesemente fornite dal Dr. M. Peterson.

soggetti che non raggiunge l'eutiroidismo dopo una singola somministrazione di ^{131}I . Il trattamento richiede l'ospedalizzazione e l'isolamento del gatto per un tempo variabile (da 3 giorni a 4 settimane) dopo la somministrazione dello ^{131}I a causa dell'elevata eliminazione di radiazioni attraverso feci e urine. Il target terapeutico consiste nel ripristinare l'eutiroidismo usando la più bassa dose singola di ^{131}I evitando allo stesso tempo lo sviluppo di ipotiroidismo.

Esistono diversi approcci per determinare la dose esatta di ^{131}I da somministrare ai gatti ipertiroidici. L'approccio più utilizzato è un protocollo a dose fissa, nel quale viene somministrata una dose standard di 4-5 millicurie (mCi; 148-185 megabecquerel [mBq]) di ^{131}I indipendentemente dalla gravità dell'ipertiroidismo o dalle dimensioni del tumore tiroideo.^{5,6} Meno comunemente vengono utilizzati protocolli individualizzati o dosi personalizzate, nei quali la dose di ^{131}I può essere bassa (3 mCi; 110 mBq), media (4 mCi; 150 mBq), o elevata (5 mCi; 185 mBq) in base alla gravità della malattia e alle dimensioni del gozzo.¹ Uno studio preliminare suggerisce che anche la dose di 3 mCi potrebbe apportare più radioiodio di quanto molti gatti ipertiroidici necessitino e che 2 mCi (75 mBq) di ^{131}I potrebbero essere sufficienti per trattare la maggiore parte dei gatti con ipertiroidismo lieve-moderato.⁷ Il principale svantaggio di un più basso dosaggio di radioiodio consiste nel potenziale fallimento terapeutico. Dall'altra parte, un dosaggio inferiore, ridurrebbe la radioesposizione ai gatti e personale, i costi, i tempi di quarantena e probabilmente diminuirebbe anche l'incidenza di ipotiroidismo iatrogeno. I risultati di uno studio recente hanno confermato che un basso dosaggio di ^{131}I (2 mCi) risulta sicuro ed efficace per trattare i gatti con ipertiroidismo lieve-moderato; inoltre, i gatti trattati con un basso dosaggio avevano concentrazioni inferiori di creatinina e sviluppavano ipotiroidismo meno frequentemente rispetto ai gatti trattati con la dose standard (4 mCi) di ^{131}I . I gatti trattati con 2 mCi di ^{131}I mostravano raramente la persistenza dell'ipertiroidismo (3,3%), frequenza comparabile a quella dei gatti trattati con i dosaggi convenzionali di radioiodio.⁸

Terapia medica

La terapia medica può essere usata a lungo termine per il trattamento dell'ipertiroidismo o a breve termine prima della radioterapia o della chirurgia.⁹ Nel secondo caso permette di ridurre i rischi di complicazioni (tachiaritmie) durante l'anestesia e di valutare se la concentrazione di T_4 possa essere ridotta in modo sicuro senza causare uno scompenso della funzionalità renale. Tra i farmaci antitiroidei, quelli più utilizzati sono i composti tiouracilici (metimazolo, carbimazolo e propiltiouracile).

Metimazolo

Il metimazolo (o tiamazolo) inibisce la perossidasi tiroidea determinando il blocco della sintesi di T_3 e T_4 . Non interferendo con il rilascio degli ormoni già formati, la normalizzazione delle concentrazioni sieriche di T_4 viene raggiunta dopo 2-4 settimane dall'inizio della terapia.¹⁰

Non determina una riduzione delle dimensioni dei noduli che nel tempo, nonostante il trattamento, possono aumentare. Ad oggi in Italia esistono 2 formulazioni registrate per la medicina veterinaria, il Felimazole® compresse rivestite (Dechra s.r.l.) e l'Apelka® (Boehringer Ingelheim) che è una formulazione liquida appetibile.

La dose iniziale consigliata è di 1,25-2,5 mg due volte al giorno per os; un dosaggio doppio (5 mg BID) può essere usato in caso di valori estremamente elevati di T_4 in assenza di alterazioni dei parametri di funzionalità renale.^{3,11} La somministrazione del farmaco in un'unica dose giornaliera può essere presa in considerazione dopo il raggiungimento dello stato di eutiroidismo.³

Nei gatti che tollerano il farmaco senza sviluppare effetti avversi l'efficacia supera il 90%.

Circa il 18% dei pazienti trattati nei vari studi ha sviluppato effetti collaterali quali disturbi gastroenterici, discrasie ematiche, escoriazioni facciali ed epatotossicità^{10,12,13,14} che più frequentemente si verificano nelle prime 4-6 settimane di terapia, meno frequentemente dopo 2-3 mesi di trattamento.¹⁰

La terapia con farmaci antitiroidei ha un'efficacia del 90%. Nel 18% dei casi si possono verificare effetti avversi che non sempre necessitano la sospensione del farmaco.

Sintomi gastroenterici:

➤ 23% → anoressia, vomito, letargia e segni GI aspecifici.

Sono più frequenti nelle prime 4 settimane di trattamento, si risolvono solitamente diminuendo il dosaggio o passando ad una formulazione transdermica.

Sono dovuti in parte all'irritazione gastrica diretta da parte del farmaco.

Discrasie ematiche moderate:

➤ 16% → leucopenia, eosinofilia, linfocitosi.

Se non associate a segni clinici, continuare il trattamento con metimazolo.

Discrasie ematiche gravi:

➤ 2,8% → marcata trombocitopenia.

➤ 2,7% → agranulocitosi e neutropenia.

➤ Un case report → anemia (compresa anemia aplastica).¹³

Sospendere il trattamento e non reintrodurre il farmaco.

Reazioni dermatologiche:

➤ 4% → escoriazioni di faccia e collo, eritema generalizzato e prurito.

Sono solo parzialmente responsive ai corticosteroidi e solitamente richiedono l'interruzione del farmaco.

Epatotossicità:

➤ 2-6% → aumento di fosfatasi alcalina e bilirubina o ALT +/- associati a ittero e anoressia.

Solitamente i valori rientrano nei range dopo qualche settimana dall'inizio della terapia che va sospesa solo in casi gravi.

Diatesi emorragica:

➤ 2,5% → epistassi, sanguinamenti orali

Ad alte dosi il metimazolo può inibire i fattori della coagulazione Vit. K dipendenti e l'epossido reduttasi.

Formazione di anticorpi antinucleo:

➤ 23%

Causa la positività all'ANA test.

Miastenia gravis, linfadenopatia periferica generalizzata, follicolite piogranulomatosa:

Solo rari casi riportati in letteratura.¹⁵⁻¹⁹

Metimazolo transdermico

Una possibile alternativa alla terapia orale è la somministrazione di una formulazione transdermica di metimazolo all'interno di un organogel di lectina pleuronica (PLO) che ne facilita l'assorbimento attraverso l'epidermide. In Italia è disponibile solo come prodotto galenico. La pomata deve essere applicata sulla faccia interna del padiglione auricolare facendo attenzione a rimuovere eventuali residui di gel rimasti precedentemente e alternando le orecchie ad ogni somministrazione (Video 1). Il proprietario deve sempre indossare i guanti durante tale operazione. La dose di partenza consigliata è la stessa utilizzata per il metimazolo in compresse (2,5 mg/gatto BID), stessa cosa vale per gli eventuali adeguamenti della dose.³



Video 1
Somministrazione transdermica del metimazolo in gel PLO (concentrazione 25 mg/ml) ad un gatto ipertiroidico.

Gli effetti avversi sull'apparato gastroenterico sono minori se comparato con il metimazolo PO.¹² Con questo tipo di formulazione l'assorbimento risulta tuttavia meno costante rispetto alla formulazione PO e può rendere più difficoltoso mantenere i valori di T₄ entro i range di riferimento nel lungo periodo.²⁰

Carbimazolo

È un derivato del metimazolo e agisce come profarmaco venendo convertito efficacemente in metimazolo all'interno dell'organismo. La dose di partenza richiesta è di 10 mg una volta al giorno e risulta solitamente efficace nella maggior parte dei gatti. In casi con ipertiroidismo grave, con T₄ estremamente elevato, può essere indicato iniziare con 15 mg una volta al giorno. Se necessario, le dosi possono essere aumentate o diminuite o è possibile somministrarlo a giorni alterni.³

Il carbimazolo determina gli stessi effetti avversi del metimazolo.

Non è raccomandato nei gatti intolleranti al metimazolo poiché gli effetti avversi sono analoghi.

Da alcuni studi emerge che la prevalenza di effetti avversi durante la terapia con carbimazolo risulta inferiore rispetto a quella riscontrata durante il trattamento con metimazolo.^{10,21,22}

Frénais e colleghi (2008) hanno studiato, nei gatti sani, la farmacocinetica del metimazolo contenuto in compresse a rilascio controllato (Vidalta®, MSD)²³. I risultati dello studio comparativo tra carbimazolo compresse e carbimazolo nuova formulazione mostrano che queste ultime non determinano un pronunciato picco plasmatico di metimazolo e mostrano una presenza costante del principio attivo in circolo. Questo riscontro supporta l'uso in un'unica somministrazione giornaliera nei gatti con ipertiroidismo (15 mg/die sia come dose iniziale che per il mantenimento).^{23,24}

Riducendo la frequenza di somministrazione ci si aspetta una maggiore compliance da parte del proprietario, fondamentale per migliorare la gestione della patologia.

Ad ogni controllo è importante rivalutare la funzionalità renale e la pressione arteriosa.

Monitoraggio terapeutico

Il follow-up di un paziente ipertiroidico prevede un primo controllo a 2-3 settimane dall'inizio della terapia al fine di valutare la concentrazione sierica di T₄ totale, monitorare la funzionalità renale ed escludere la com-

parsa di possibili effetti avversi alla terapia medica. È necessario pertanto effettuare un'accurata anamnesi, valutare il gatto da un punto di vista clinico (peso corporeo e body condition score, palpazione cervicale, auscultazione cardiaca, valutazione della pressione sistolica ed esame del fondo dell'occhio) e laboratoristico (CBC, parametri renali ed epatici). I monitoraggi successivi, in corso di terapia medica, andranno effettuati ogni 2-3 settimane qualora venisse modificato il dosaggio e fino al raggiungimento dell'eutiroidismo. I pazienti stabili, senza patologie concomitanti, devono essere rivalutati dopo 3 mesi dall'inizio della terapia e poi ogni 6 mesi.³

Il tempo tra la somministrazione di metimazolo e il prelievo ematico per la misurazione del T₄ totale non è importante, è tuttavia importante che il giorno del prelievo il gatto abbia assunto il farmaco.¹⁸

Ematologia

Le alterazioni ematologiche in corso di terapia con farmaci antitiroidei possono essere lievi e subcliniche o più gravi (neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica). Vista la bassa incidenza di tali problematiche, almeno le più gravi, non è necessario eseguire un esame emocromocitometrico ad ogni controllo ma solo nei casi in cui l'animale mostri segni clinici non spiegabili dal solo ipertiroidismo.³

Biochimica

La funzione renale deve essere valutata ad ogni visita di controllo.³ Nei gatti trattati con iodio radioattivo è stato dimostrato che la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) si stabilizza (diminuendo) dopo circa un mese di terapia.^{25,26,27}

La maggior parte dei gatti ipertiroidei presenta inizialmente elevati livelli degli enzimi epatici. Dopo la radioiodio terapia gli enzimi epatici si normalizzano entro sei settimane.³ In uno studio è stato visto che dopo 20 settimane di trattamento con metimazolo, l'80% dei gatti presentava una concentrazione di alanina-amino-transferasi (ALT) inferiore a valori pretrattamento, ma solo il 25% aveva un valore entro l'intervallo di riferimento.²⁸ L'aumento degli enzimi epatici non necessita solitamente di indagini specifiche (es. biopsia epatica), a meno che non vi sia alcun decremento dopo 2 mesi di terapia o il soggetto manifesti anoressia e ittero.³

L'aumento o il mancato decremento delle concentrazioni degli enzimi epatici in corso di terapia può essere legato a: controllo inadeguato dell'ipertiroidismo, progressione o insorgenza di malattia epatica primaria, o epatopatia indotta dal farmaco (non frequente).

Modifiche del dosaggio

Nella maggiore parte dei gatti ipertiroidei il T₄ rientra nei range in 2-3 settimane, di conseguenza il T₄ deve esse-

sere rivalutato dopo questo periodo. Se il paziente è ancora ipertiroideo, la dose di metimazolo può essere aumentata di 1,25-2,5 mg/giorno fino a che non viene raggiunto l'eutiroidismo. Quando la dose di mantenimento eccede i 10 mg/giorno è bene accertarsi della compliance del proprietario. Se il T₄ scende al di sotto del li-

Il metimazolo non distrugge il tessuto iperplastico o adenomatoso che può quindi continuare a crescere.

mite inferiore dell'intervallo di riferimento è necessario ridurre la dose di 1,25-2,5 mg/giorno ed è opportuno rivalutare la funzionalità renale dopo una settimana.³ Si può seguire uno schema simile per i gatti in terapia con metimazolo transdermico. Prendere in considerazione di passare al metimazolo per bocca qualora dovessero comparire segni da irritazione cutanea in seguito alla somministrazione transdermica. Nei gatti in terapia con carbimazolo l'incremento del dosaggio non deve eccedere i 5 mg/giorno. La somministrazione a giorni alterni può essere presa in considerazione per gatti che necessitano di un dosaggio inferiore ai 10 mg/giorno. Indicazioni, posologia ed effetti avversi dei principali farmaci antitiroidei sono riassunti in Tabella 5.

Outcome

Il metimazolo o il carbimazolo non distruggono il tessuto iperplastico o adenomatoso che può quindi continuare a crescere. Le dimensioni, il volume e il numero di noduli tiroidei funzionanti aumenteranno proporzionalmente alla durata della patologia quindi potrebbe aumentare in proporzione la dose di farmaco necessaria per controllare la tireotossicosi.¹⁴ Qualora il gatto non dovesse tollerare la dose di metimazolo/carbimazolo necessaria o dovesse diventare resistente, sarà necessario considerare altre opzioni terapeutiche.²⁹

PRESSIONE ARTERIOSA SISTEMICA

La misurazione della pressione arteriosa deve essere eseguita di routine nei gatti ipertiroidei. L'ipertensione inizialmente è poco frequente, ma può svilupparsi dopo diversi mesi di terapia e può essere o meno correlata alla presenza di una nefropatia sottostante. Morrow e coll. (2009) hanno riscontrato una prevalenza di ipertensione del 13% in una popolazione di gatti ipertiroidei non trattati, e una incidenza del 23% in corso di terapia per l'ipertiroidismo.³⁰ Un altro studio ha evidenziato che non vi sono differenze significative nella probabilità di avere una CKD o l'ipertensione tra gatti con lieve, moderato o grave ipertiroidismo. Al contrario, gatti con ipertiroidismo grave erano significativamente più affetti da patologie cardiache con maggiore rischio di scompenso.³¹ La

Tabella 5 - Indicazioni, posologia ed effetti avversi dei principali farmaci antitiroidei

Farmaco	Indicazioni	Dose	Effetti avversi
METIMAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gatti ipertiroidei con azotemia ✓ Clienti che rifiutano la radioterapia ✓ Gatti con patologie concomitanti che non giustificano la spesa per la radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose iniziale: 2,5 mg/gatto BID ✓ Nel monitoraggio: se T₄ sotto al range → < la dose di 2,5 mg/die ✓ Nel monitoraggio: se permane l'ipertiroidismo → aumentare la dose di 2,5 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Segni GI ✓ Discrasie ematiche ✓ Reazioni dermatologiche ✓ Epatotossicità ✓ Diatesi emorragica
CARBIMAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Le stesse del metimazolo 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose iniziale: 10 mg/gatto SID ✓ Incrementi: non superiori a 5 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Segni GI ✓ Discrasie ematiche ✓ Reazioni dermatologiche ✓ Epatotossicità ✓ Diatesi emorragica
METIMAZOLO GEL PLO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gatti aggressivi ai quali è impossibile somministrare prodotti per via orale ✓ Gatti in terapia con metimazolo cpr che sviluppano sintomatologia GI 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose iniziale: 2,5 mg/gatto BID ✓ Indicazioni analoghe al metimazolo per gli adeguamenti della dose 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Irritazione/eritema locale ✓ Segni GI in % minore rispetto al metimazolo cpr

pressione arteriosa andrebbe misurata al momento della diagnosi e monitorata durante i primi sei mesi, dopo il ripristino dell'eutiroidismo e poi ogni due anni. Se presente, è bene che l'ipertensione venga trattata.³

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E FUNZIONALITÀ RENALE

La funzione renale è profondamente influenzata dallo stato funzionale della tiroide. Eccessive concentrazioni di ormone tiroideo portano ad un aumento della gittata cardiaca e a una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche; ne risulta un aumento della velocità di filtrazione glomerulare con conseguente diminuzione della concentrazione di creatinina circolante. La successiva normalizzazione del T₄ determina una normalizzazione della velocità di filtrazione glomerulare ed è possibile che vengano smascherate sottostanti alterazioni della funzionalità renale, con conseguente sviluppo di iperazotemia.³² Nella radioiodio terapia è stato visto che il GFR diminuisce entro 4 settimane dal trattamento, dopodiché si stabilizza.

Azotemia-ipertiroidismo

La malattia renale cronica (CKD) e l'ipertiroidismo sono due problematiche che si incontrano spesso nei pazienti anziani. La CKD può essere evidente già alla diagnosi o svilupparsi (o risultare evidente) soltanto durante la terapia per l'ipertiroidismo. In entrambi i casi è indicata una gestione secondo le linee guida (IRIS: www.iris-kidney.com). Nei gatti con concomitante CKD il trattamento dell'ipertiroidismo è solitamente indi-

Gatti iperazotemici alla diagnosi hanno un tempo di sopravvivenza più breve rispetto ai gatti senza preesistente iperazotemia.

cato; in tali pazienti è tuttavia particolarmente importante evitare l'ipotiroidismo.^{33,34} Le raccomandazioni terapeutiche differiscono a seconda dello stadio IRIS, risulta quindi importante determinare correttamente la funzionalità renale prima di iniziare la terapia per l'ipertiroidismo. Bisogna ricordare che la cachessia può influenzare i livelli sierici di urea (aumenta per maggiore turnover proteico) e creatinina (diminuisce per la perdita di massa muscolare).

I gatti con iperazotemia alla diagnosi hanno un tempo di sopravvivenza più breve rispetto ai gatti senza preesistente iperazotemia.³⁵ Williams e coll. (2010a), hanno dimostrato che la sopravvivenza mediana è stata di 178 giorni per i gatti ipertiroidei con iperazotemia o precedentemente diagnosticata malattia renale cronica (CKD) e giorni 612 per i gatti ipertiroidei non azotemici.³⁶

Preesistente azotemia in un gatto ipertiroideo di nuova diagnosi

Con questo scenario il trattamento può risultare più complesso. In primo luogo, la diagnosi di ipertiroidismo a volte può essere difficile a causa di una diminuzione del T₄ (che può risultare entro i valori di riferimento) dovuta alla CKD (*euthyroid sick syndrome*). In secondo luogo, dato l'ulteriore calo del GFR indotto dalla risoluzione dello stato di ipertiroidismo, è opportuno non approc-

ciare il paziente con chirurgia o radioiodio terapia bensì è appropriato utilizzare una terapia farmacologica. Per gatti con stadio IRIS III o IV la malattia deve essere gestita con attenzione cercando di garantire la qualità della vita del soggetto. In questi animali il trattamento per l'ipertiroidismo deve essere iniziato con prudenza e idealmente a dosaggi più bassi. Con uno stadio IRIS I o II il trattamento per l'ipertiroidismo deve essere iniziato normalmente.³

Sviluppo di azotemia renale post-trattamento

Nel caso di sviluppo di iperazotemia in corso di trattamento non è solitamente necessario diminuire la dose del farmaco. Williams e coll. (2010a) hanno dimostrato che il 15% (41 su 268 gatti) dei soggetti sviluppava iperazotemia entro 240 giorni dalla diagnosi e l'inizio della terapia.³⁶ Tuttavia, lo stesso studio ha dimostrato che lo sviluppo di iperazotemia non influenzava la sopravvivenza dei gatti in trattamento per ipertiroidismo. Mantenere i gatti azotemici "un po' ipertiroidici" per aumentare la perfusione renale e abbassare i livelli sierici di creatinina è deleterio. Con questo approccio si può esacerbare il danno renale: elevati livelli di T_4 aumentano l'attività beta-adrenergica e attivano il sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS) che determina un aumento dell'output cardiaco, overload volumetrico, ritenzione di sodio, ipertensione glomerulare e glomerulo sclerosi che, in ultimo, determina la progressione, o peggiora la CKD. La comparsa di una lieve insufficienza renale stabile non deve pertanto indurre a modificare il trattamento. La dose va diminuita solo nel caso di sviluppo di grave iperazotemia e malessere dell'animale. Vari studi hanno dimostrato che la concentrazione di creatinina sierica può continuare ad aumentare per 6 mesi dopo il raggiungimento dell'eutiroidismo, mentre il calo del GFR si verifica nel primo mese e poi tende a stabilizzarsi. Si consiglia quindi di monitorare la concentrazione sierica di creatinina per almeno 6 mesi dopo aver riportato alla normalità i valori del T_4 .

TERAPIA MEDICA E IPOTIROIDISMO

L'ipotiroidismo iatrogeno è una complicazione nota della terapia dell'ipertiroidismo, e viene definito come una diminuzione del T_4 in concomitanza ad un aumento del TSH (misurato con la metodica validata nel cane).³⁷ I segni clinici dell'ipotiroidismo possono includere: letargia, inappetenza, aumento di peso e alterazioni dermatologiche. Nella maggiore parte degli studi, la diagnosi di ipotiroidismo si basa sul riscontro di concentrazioni di T_4 al di sotto dell'intervallo di riferimento in seguito al trattamento.^{26,38,39} Tuttavia, basandosi esclusivamente sulla concentrazione di T_4 basale, si potrebbe incorrere in errori diagnostici per

diversi motivi: una bassa concentrazione di T_4 in corso di terapia per l'ipertiroidismo non sempre si associa a segni clinici, gli intervalli di riferimento per il T_4 nel gatto raramente sono specifici per una popolazione geriatrica (che tende ad avere valori di T_4 più bassi), la concentrazione di T_4 può essere soppressa dalla presenza di patologie concomitanti e in seguito a somministrazione di farmaci.^{10,40} Inoltre, riuscire a discriminare tra segni legati alla risoluzione dell'ipertiroidismo piuttosto che a un ipotiroidismo in fase iniziale può non essere semplice.

Williams e colleghi (2010b) hanno evidenziato come l'iperazotemia sia significativamente più probabile nei gatti con ipotiroidismo iatrogeno, e che l'associazione di ipotiroidismo iatrogeno e iperazotemia era associata a un minore tempo di sopravvivenza.³⁷ Un altro studio suggerisce che la funzione renale migliora dopo il ripristino di una normale funzionalità tiroidea nei gatti con ipotiroidismo iatrogeno.⁴¹

Si evince quindi che riuscire ad identificare con certezza i gatti con ipotiroidismo iatrogeno risulta importante per potere intervenire tempestivamente. Nell'uomo la misurazione del TSH è molto più sensibile rispetto a T_4 e fT_4 nel rilevare minime alterazioni della funzionalità tiroidea.⁴² Alcuni studi, che hanno valutato la concentrazione di TSH nei gatti in terapia con metimazolo o dopo radioiodio terapia, sembrano avvalorarne l'utilizzo come parametro utile per discriminare i casi di ipotiroidismo iatrogeno. Uno studio ha determinato la prevalenza dell'ipotiroidismo iatrogeno in 125 gatti in terapia con metimazolo e ha comparato l'abilità di T_4 e fT_4 in associazione al TSH nel definirne la funzionalità tiroidea. La prevalenza di ipotiroidismo iatrogeno è risultata essere del 20% e il TSH sembrerebbe indicare che l'iperazotemia, qualora presente, sia almeno in parte correlata allo sviluppo di ipotiroidismo.⁴³

Peterson e colleghi (2017) hanno evidenziato come il riscontro di elevate concentrazioni di TSH rappresenti un parametro più sensibile e specifico rispetto a T_4 e fT_4 nel diagnosticare l'ipotiroidismo in gatti che sviluppano CKD iperazotemica dopo il trattamento con ¹³¹I. I dati di questo studio suggeriscono inoltre che una concentrazione di TSH maggiore di 0,9 ng/mL in gatti trattati con ¹³¹I sia consistente con la diagnosi di ipotiroidismo iatrogeno.⁴⁴ Un altro studio effettuato su gatti con ipertiroidismo lieve trattati con ¹³¹I, ha classificato i gatti in ipertiroidici, eutiroidici, gatti con ipotiroidismo conclamato e subclinico, sulla base delle concentrazioni sieriche di T_4 e TSH. Tutti i gatti eutiroidici avevano concentrazioni sieriche di TSH al di sotto di 0,4 ng/mL, al contrario, tutti i gatti ipotiroidici avevano valori > 0,4 ng/mL.⁸

Tenendo in considerazione tutte queste informazioni,

le linee guida per il trattamento dell'ipertiroidismo suggeriscono di:³

- diminuire di un 25-50% la dose di farmaco antitiroideo se la concentrazione di T_4 è molto bassa (<10 nmol/L) e/o se il T_4 è nella metà inferiore del range ed il TSH è elevato, anche in assenza di segni clinici;
- non modificare la dose se il gatto non presenta segni clinici, le concentrazioni di T_4 sono tra i <10 nmol/L e i 15 nmol/L e non è presente iperazotemia;
- ridurre la dose se il T_4 <10 nmol/L e il gatto è azotemico;
- se il gatto sta assumendo la dose minima di farmaco (es. 2,5 mg/die di metimazolo o 10 mg di carbimazolo SID) questo può essere somministrato ogni 36 o 48 ore.

La terapia alimentare determina un miglioramento dei segni clinici nel 75% dei casi, ma a volte non si riesce a raggiungere l'eutiroidismo.

MONITORAGGIO DEI GATTI IPERTIROIDEI CON CONCOMITANTI PATOLOGIE CARDIACHE

Le patologie cardiache sono comuni nei gatti ipertiroidei e possono o meno essere dovute all'endocrinopatia sottostante. In questi casi bisogna correggere l'ipertiroidismo e poi rivalutare la patologia cardiaca una volta raggiunto l'eutiroidismo. Gatti con ipertiroidismo neo diagnosticato ed insufficienza cardiaca congestizia (CHF) richiedono un trattamento simultaneo delle due patologie e regolari monitoraggi per la CHF una volta che il gatto è tornato eutiroidico.

Terapia alimentare

La sintesi degli ormoni tiroidei necessita di un sufficiente uptake di iodio alimentare da parte della tiroide. L'ultima frontiera nella terapia dell'ipertiroidismo felino consiste pertanto nella possibilità di ridurre le concentrazioni di ormoni tiroidei mediante la somministrazione di un alimento a basso contenuto di iodio (Hill's Prescription Diet y/d). Riuscendo ad ottenere una buona compliance da parte dei proprietari, il 75% dei gatti ipertiroidei alimentati esclusivamente con questa dieta mostra una significativa diminuzione del T_4 e un miglioramento dei segni clinici in quattro settimane.^{45,46} La normalizzazione del T_4 può richiedere più di 180 giorni in gatti con valori iniziali di tale ormone molto elevati e, in alcuni casi, non si riesce a raggiungere l'eutiroidismo.⁴⁶ Nonostante la normalizzazione del T_4 molti gatti non mostrano l'incremento ponderale atteso.^{45,46,47} La precedente assunzione di farmaci anti-

roidi non influenza l'efficacia della terapia dietetica,⁴⁵ al contrario non se ne conosce l'effetto sulla sensibilità tiroidea alla terapia con ^{131}I .⁴⁸ Nonostante non siano riportati effetti avversi nel breve periodo sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia e la sicurezza come terapia a lungo termine. Recentemente, uno studio randomizzato controllato ha dimostrato come l'assunzione esclusiva, da parte di gatti adulti sani, di una dieta a basso contenuto di iodio per 24 mesi non porti a variazioni nella funzionalità tiroidea.⁴⁹

La tiroidectomia risulta curativa nel 90% dei casi. La complicazione post-operatoria più grave è l'ipocalcemia.

Terapia chirurgica

L'asportazione chirurgica della tiroide costituisce una valida possibilità terapeutica per l'ipertiroidismo. È una procedura efficace, rapida e di relativamente facile esecuzione. Nel 70% dei casi il coinvolgimento di entrambi i lobi tiroidei rende necessaria l'esecuzione di una tiroidectomia bilaterale.^{50,51} Prima di eseguire l'intervento chirurgico è importante effettuare un periodo di terapia con farmaci antitiroidei per almeno due settimane per stabilizzare i livelli di T_4 e fare sì che il paziente risulti più stabile da un punto di vista cardiocircolatorio.

La tecnica intracapsulare è da preferirsi rispetto a quella extracapsulare visto il minor rischio di una compromissione (danno o rimozione) della ghiandola paratiroidica adiacente.

La più grave complicazione postoperatoria, soprattutto in caso di tiroidectomia bilaterale, è l'ipocalcemia (6-82%) per ipoparatiroidismo iatrogeno generalmente transitorio; motivo per cui, è necessario monitorare le concentrazioni di calcio sierico (ideale il calcio ionico) per almeno una settimana dall'intervento. Il trattamento dell'ipocalcemia si rende necessario qualora si manifestino segni clinici associati (Tabella 6) o se le concentrazioni di calcio totale sierico risultino inferiori a 6,5 mg/dl anche in assenza di sintomatologia. Altre com-

Tabella 6
Segni clinici associati ad ipocalcemia nel gatto

Anoressia
Letargia
Irritabilità
Comportamenti anomali
Crampi o dolori muscolari
Tremori muscolari specialmente di faccia e orecchie
Tetania
Convulsioni

plicazioni della tiroidectomia includono la sindrome di Horner, la paralisi del nervo laringeo e la recidiva dell'ipertiroidismo.⁵² La scintigrafia può svelare la presenza di un coinvolgimento bilaterale della tiroide o di una patologia multinodulare; se eseguita prima della chirurgia permette di diminuire il numero di tiroidectomie subtotali. Risulta inoltre una tecnica molto utile per svelare la presenza di tessuto adenomatoso in siti ectopici (4-9% dei casi) o di metastasi da carcinoma tiroideo che altrimenti sfuggirebbero al chirurgo. La tiroidectomia monolaterale si associa a ipotiroidismo transitorio che si risolve nel giro di 1-3 mesi. La tiroidectomia bilaterale può portare a ipotiroidismo clinicamente manifesto che necessita di supplementazione ormonale.

Outcome

La tiroidectomia è associata ad un elevato tasso di successo terapeutico, più del 90% dei gatti raggiunge l'eutiroidismo ed il tasso di recidiva è del 5% nei 3 anni successivi.⁵³ L'eutiroidismo viene raggiunto di solito in 24-48 ore post chirurgia.

PROGNOSI

La sopravvivenza mediana per gatti ipertiroidei senza una concomitante CKD supera i 5,3 anni mentre se non trattata è una patologia progressiva con elevata morbilità e mortalità. La prognosi peggiora per i gatti ipertiroidei con carcinoma. Tuttavia, con un adeguato trattamento, anche questi pazienti possono vivere a lungo e morire per patologie non correlate alla neoplasia.

PUNTI CHIAVE

- Le opzioni terapeutiche dell'ipertiroidismo felino includono la terapia con iodio radioattivo, la tiroidectomia, l'uso di farmaci antitiroidei e una dieta a forte restrizione di iodio. L'obiettivo terapeutico consiste nel ripristinare una condizione di eutiroidismo, evitare l'ipotiroidismo e minimizzare gli effetti avversi del trattamento.
- Durante il trattamento è di fondamentale importanza monitorare la funzionalità renale e la pressione arteriosa. Iperazotemia e ipertensione possono non essere presenti alla diagnosi, ma comparire durante il trattamento e necessitano di un supporto terapeutico adeguato.
- La concentrazione di creatinina sierica può continuare ad aumentare per 6 mesi dopo il raggiungimento dell'eutiroidismo, mentre il calo del GFR si verifica dopo il primo mese e poi tende a stabilizzarsi.
- In caso di CKD concomitante, è indicata una gestione secondo le linee guida IRIS e il concomitante trattamento dell'ipertiroidismo.
- La misurazione del TSH, valutato assieme al T4, può essere utile per identificare i casi di ipotiroidismo iatrogeno.

Treatment of feline hyperthyroidism

Summary

Feline hyperthyroidism is a life-threatening disease requiring prompt veterinary treatment. After the diagnosis, it is mandatory to choose the appropriate treatment. There are several options for the treatment of feline hyperthyroidism: radioactive iodine, surgical thyroidectomy, use of antithyroid drugs and dietary therapy using an iodine-restricted food. The choice of therapy is based on the clinical conditions of the cat, treatment costs and the presence or specialized centres for the treatment with radioactive iodine. The goal of the therapy is to restore euthyroidism, avoid hypothyroidism and minimize side effects of the treatment.

BIBLIOGRAFIA

1. Peterson ME and Becker DV. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207:1422-1428, 1995.
2. Slater MR, Komkov A, Robinson LE, et al. Long-term follow-up of hyperthyroid cats treated with iodine-131. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 35:204-209, 1994.
3. 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.
4. Craig A. A prospective study of 66 cases of feline hyperthyroidism treated with a fixed dose of intravenous 131-I. *Australian Veterinary Practitioner* 23:2-6, 1993.
5. Meric SM and Rubin SI. Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197:621-623, 1990.
6. Van Dijk IC and Hof AJ. Treatment of feline hyperthyroidism with radioactive iodine-131. *Tijdschr Diergeneeskde* 133:54-62, 2008.
7. Peterson ME and Broome MR. Ultra-low doses of radioiodine are highly effective in restoring euthyroidism without inducing hypothyroidism in most

- cats with milder forms of hyperthyroidism: 131 cases (abstract). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:1031, 2014.
8. Lucy JM, Peterson ME, Randolph JF, *et al.* Efficacy of low-dose (2 millicurie) versus standard-dose (4 millicurie) radioiodine treatment for cats with mild-to-moderate hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:326-334, 2017.
 9. Mooney CT. Feline hyperthyroidism: diagnostics and therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31: 963-983, 2001.
 10. Peterson ME, Kintzer PP and Hurvitz AI. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2:150-157, 1988.
 11. Trepanier LA. Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37:775-788, 2007.
 12. Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, *et al.* Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:651-655, 2004.
 13. Weiss DJ. Aplastic anemia in cats-clinicopathological features and associated disease conditions 1996-2004. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8:203-206, 2006.
 14. Hill KE, Gieseg MA, Kingsbury D, *et al.* The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1357-1365, 2011.
 15. Shelton GD, Joseph R, Richter K, *et al.* Acquired myasthenia gravis in hyperthyroid cats on Tapazole therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11:120, 1997.
 16. Bell ET, Mansfield CS and James FE. Immune-mediated myasthenia gravis in a methimazole-treated cat. *Journal of Small Animal Practice* 53:661-663, 2012.
 17. Niessen SJM, Voyle MJ, de Villiers L, *et al.* Generalised lymphadenomegaly associated with methimazole treatment in a hyperthyroid cat. *Journal of Small Animal Practice* 48:165-168, 2007.
 18. Rutland BE, Nachreiner RF and Kruger JM. Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:1025-1030, 2009.
 19. Castro López J, Lloret A, Ravera I, *et al.* Pyogranulomatous mural folliculitis in a cat treated with methimazole. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:527-531, 2014.
 20. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schäfer S, *et al.* Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:453-459, 2014.
 21. Mooney CT, Thoday KL and Doxey DL. Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice* 33:228-235, 1992.
 22. Bucknell D.G. Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian Veterinary Journal*, 78:462-465, 2000.
 23. Frénais R, Burgaud S and Horspool LJ. Pharmacokinetics of controlled-release carbimazole tablets support once daily dosing in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31: 213-219, 2008.
 24. Frénais R, Rosenberg D, Burgaud S, *et al.* Clinical efficacy and safety of once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice* 50:510-515, 2009.
 25. 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.
 26. Boag A, Neiger R, Slater L, *et al.* Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Veterinary Record* 161:711-715, 2007.
 27. Van Hoek I, Lefebvre HP, Kooistra HS, *et al.* Plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, and endo-iohexol in hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:879-885, 2008.
 28. Chapman E, Johnston L and Graham P. Treatment of feline hyperthyroidism with 2.5 mg thiamazole (methimazole): efficacy and safety. *Proceeding of 15th European College of Veterinary Internal Medicine-Companion Animals*; Glasgow; 2005, Sept 1-3, pp 218-219.
 29. Peterson ME, Broome MR and Rishniw M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:92-103, 2016.
 30. 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.
 31. Watson N, Murray JK, Fonfara S, *et al.* Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *Journal of Feline Medicine and Surgery* doi: 10.1177/1098612X18755925, 2018.
 32. van Hoek I and Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *General and Comparative Endocrinology* 160:205-215, 2009.
 33. Higgs P, Murray JK and Hibbert A. Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:788-795, 2014.
 34. Vaske HH, Schermerhorn T and Grauer GF. Effect of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:55-59, 2016.
 35. Milner RJ, Channell CD, Levy JK, *et al.* Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228:559-563, 2006.
 36. 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, 2010a.
 37. Williams TL, Elliott J and Syme HM. Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:1086-1092, 2010b.
 38. Chun R, Garrett LD, Sargeant J, *et al.* Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 43:587-591, 2002.
 39. Nykamp SG, Dykes NL, Zarfoss MK, *et al.* Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate TC 99m uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226:1671-1675, 2005.
 40. 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.
 41. Williams TL, Elliott J and Syme HM. Effect on renal function of restoration of euthyroidism in hyperthyroid cats with iatrogenic hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1251-1258, 2014.
 42. Benhadi N, Fliers E, Visser TJ, *et al.* Pilot study on the assessment of the set-point of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in healthy volunteers. *European Journal of Endocrinology* 162:323-329, 2010.
 43. Aldrige C, Behrend EN, Martin LG, *et al.* Evaluation of thyroid-stimulating hormone, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in hyperthyroid cats receiving methimazole treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:862-868, 2015.
 44. Peterson ME, Nicholas R and Rishniw M. Serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentration in hyperthyroid cats that develop azotemia after radioiodine therapy. *Journal of Small Animal Practice* 58:519-530, 2017.
 45. van der Kooij M, Becvárová I, Meyer HP, *et al.* Effects of an iodine food restricted diet on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:491-498, 2014.
 46. Hui TY, Bruyette DS, Moore GE, *et al.* Effect of feeding an iodine restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1063-1068, 2015.
 47. Fritsch D, Allen T, Dodd C, *et al.* A restricted iodine food reduces circulating thyroxine concentrations in cats with hyperthyroidism. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 12:24-32, 2014.
 48. Scott-Moncrieff JC, Heng HG, Weng HY, *et al.* Effect of a limited iodine diet on iodine uptake by thyroid glands in hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1322-1326, 2015.
 49. Paetau-Robinson I, Melendez LD, Forrester SD, *et al.* Comparison of health parameters in normal cats fed a limited iodine prescription food vs a conventional diet. *Journal of feline medicine and Surgery* 20:142-148, 2018.
 50. Birchard SJ. Thyroidectomy in the Cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 21:29-33, 2006.
 51. Radlinsky MG. Thyroid Surgery in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 37:789-798, 2007.
 52. Welches CD, Scavelli TD, Matthiesen DT, *et al.* Occurrence of problems after three techniques of bilateral thyroidectomy in cats. *Veterinary Surgery* 18:392-296, 1989.
 53. Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, *et al.* Result of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Surgery* 35:287-293, 2006.