

Ipotiroidismo canino: assenza di correlazione fra aspetti clinici e alterazioni clinico-patologiche



Francesco Lunetta,
Med Vet

Gaia Carotenuto,
Med Vet

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

Sara Corradini,
Med Vet, PhD,
Dipl. ECVIM-CA

Introduzione - La diagnosi di ipotiroidismo nel cane è spesso complessa e si basa sull'interpretazione combinata degli aspetti clinici e clinico-patologici di base in associazione a test specifici. Non sono presenti in letteratura studi che abbiano comparato l'entità del quadro clinico con le alterazioni clinico-patologiche della malattia. Un precedente studio, condotto su cani con ipotiroidismo indotto sperimentalmente, ha evidenziato la progressiva riduzione nel tempo della concentrazione sierica di tireotropina (cTSH). Tali soggetti, nel corso dei mesi e degli anni successivi all'induzione della malattia, sviluppavano evidente sintomatologia clinica e alterazioni clinico-patologiche. È pertanto ipotizzabile che i cani affetti da ipotiroidismo spontaneo sviluppino, nel corso del tempo, alterazioni cliniche e clinico-patologiche più gravi associate ad una concentrazione sierica di cTSH nella norma. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se esista una correlazione tra la gravità dei segni clinici e i risultati delle variabili clinico-patologiche in una popolazione di cani con ipotiroidismo spontaneo.

Materiali e metodi - I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in funzione di uno score clinico (cani meno sintomatici VS cani maggiormente sintomatici) ed in due ulteriori gruppi in funzione della concentrazione sierica di cTSH (all'interno dell'intervallo di riferimento VS al di sopra dell'intervallo di riferimento). Lo score clinico, i parametri emato-chimici e i risultati dei test ormonali sono quindi stati comparati tra i differenti gruppi.

Risultati - I risultati ottenuti dal presente studio non hanno messo in evidenza alcuna differenza significativa dei parametri emato-chimici, dei risultati dei test ormonali e dello score clinico tra i diversi gruppi.

Discussione - Sulla base del presente studio è possibile affermare che i cani con ipotiroidismo ma una concentrazione di cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento non presentano sintomatologia clinica più marcata.

INTRODUZIONE

L'ipotiroidismo primario è una delle più comuni endocrinopatie nel cane e nel 95% dei casi è causato dalla mancata/ridotta produzione di ormoni tiroidei secondariamente ad una tiroidite linfocitica o ad una atrofia idiopatica¹. I segni clinici più comuni sono rappresentati

da riluttanza all'esercizio fisico, letargia, aumento di peso e alterazioni dermatologiche^{2,3}. Dal punto di vista ematochimico le alterazioni risultano poco specifiche, tuttavia la loro presenza può supportare il sospetto di ipotiroidismo in un cane con segni clinici tipici. Anemia normocitica normocromica non rigenerativa, ipercolesterolemia e aumento delle transaminasi epatiche sono le alterazioni clinico-patologiche più comuni. Il protocollo

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET),
Università di Bologna, 40064 Ozzano dell'Emilia (BO), Italia

*Corresponding Author (federico.fracassi@unibo.it)

Ricevuto: 26/09/2018 - Accettato: 15/05/2019

diagnostico per la diagnosi di ipotiroidismo deve includere la valutazione combinata di anamnesi, esame fisico diretto, valutazione del profilo emato-chimico, ovvero la misurazione delle concentrazioni sieriche di colesterolo, trigliceridi e l'attività delle transaminasi, ed indagini ormonali specifiche per la funzionalità tiroidea, ovvero tiroxina totale (T_4), tiroxina libera (fT_4) e tireotropina canina (cTSH). Ad oggi le tecniche considerate *gold standard* per la diagnosi di ipotiroidismo sono l'esame scintigrafico della tiroide⁴ e il test di stimolazione con rhTSH⁵. Entrambe le tecniche sono, tuttavia, disponibili solo presso alcuni centri di referenza e sono inoltre piuttosto costose. Nei pazienti eutiroidei affetti da patologie non tiroidee si può osservare una caratteristica diminuzione della concentrazione sierica degli ormoni tiroidei, la cosiddetta *euthyroid sick syndrome* o *non-thyroidal illness*. In questi soggetti risulta pertanto difficile giungere ad una

Circa il 30% dei cani ipotiroidei presenta una concentrazione sierica di cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento: in tali casi risulta difficile discriminare tra ipotiroidismo ed euthyroid sick syndrome.

corretta diagnosi e spesso i cani con *euthyroid sick syndrome* vengono considerati erroneamente ipotiroidei. Circa il 70% dei cani ipotiroidei presenta una concentrazione sierica di cTSH al di sopra dell'intervallo di riferimento normale; tuttavia, circa il 30% dei cani non manifesta tale alterazione⁶. I profili ormonali caratterizzati da ridotte concentrazioni di ormoni tiroidei (T_4 e/o fT_4) associati a normali concentrazioni di cTSH sono ovviamente quelli di più difficile interpretazione. In tali casi risulta difficile discriminare fra ipotiroidismo ed *euthyroid sick syndrome*. Uno studio in cui l'ipotiroidismo era stato sperimentalmente indotto ad un gruppo di cani ha dimostrato come tali soggetti, nei mesi immediatamente successivi all'induzione, presentassero un caratteristico aumento della concentrazione plasmatica di cTSH. Nell'arco dei tre anni seguenti, nonostante non fossero stati trattati con levotiroxina, era stata osservata una progressiva riduzione della concentrazione di cTSH, fino al raggiungimento di valori simili a quelli di un cane eutiroideo⁷. Si è pertanto ipotizzato che, in corso di ipotiroidismo, la persistente stimolazione delle cellule tireotrope ipofisarie determini, tramite *feedback* negativo, una progressiva desensibilizzazione dei recettori ipofisari del TRH e una conseguente diminuzione della secrezione del cTSH. L'iniziale stimolazione da parte del cTSH promuoverebbe, inoltre, la mitosi di cellule tireotrope pre-esistenti, determinando una minore differenziazione delle cellule staminali e portando così allo sviluppo di cellule tireotrope non-secerenti⁷. Pertanto, se ciò fosse vero, i soggetti ipotiroidei

con cTSH normale, essendo malati da più tempo, se non sottoposti a terapia, dovrebbero presentare un quadro clinico e clinico-patologico più marcato rispetto ai cani ipotiroidei con elevate concentrazioni di cTSH. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la presenza di una possibile correlazione tra la gravità della condizione clinica dei pazienti ipotiroidei, le variabili emato-chimiche e le concentrazioni di cTSH sieriche.

MATERIALI E METODI

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi cani con diagnosi di ipotiroidismo portati in visita presso l'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Università di Bologna (DIMEVET) dal 2006 al 2018. Tutte le misurazioni delle variabili clinico-patologiche sono state svolte presso il laboratorio CLINLAB del DIMEVET. La diagnosi di ipotiroidismo è stata raggiunta attraverso la valutazione dell'anamnesi, esame fisico diretto, alterazioni emato-chimiche di base e valutazioni della concentrazione ormonale ed è stata confermata quando si evidenziava una delle seguenti condizioni:

- $T_4 < 13$ nmol/L (intervallo di riferimento 13-51 nmol/L) e cTSH $> 0,38$ ng/ml (intervallo di riferimento 0,03-0,38 ng/ml);
- T_4 post rhTSH < 20 nmol/L o $< a$ 1,5 volte il T_4 basale;
- Entrambe le condizioni precedenti.

Sono stati esclusi dalla popolazione presa in esame cani con evidenti patologie concomitanti (es. neoplasie, gravi infezioni, sindrome di Cushing) che avrebbero potuto influenzare i risultati dei test endocrini (*euthyroid sick syndrome*).

I valori di riferimento per le determinazioni ormonali sono stati quelli stabiliti dal laboratorio nel quale sono state effettuate le analisi. Per i risultati del test di stimolazione con rhTSH sono stati invece presi come riferimento i valori stabiliti in letteratura⁸.

Al fine di classificare la gravità del quadro clinico è stato ideato uno specifico *score clinico*, assegnando un punteggio a ciascuna alterazione clinica riscontrata in anamnesi e all'esame fisico. In particolare, come specificato nella Tabella 1, è stato assegnato un punteggio di 1 alle alterazioni cliniche compatibili con l'ipotiroidismo (letargia, ottundimento del sensorio, astenia, aumento di peso, intolleranza al freddo, alopecia sul corpo, alterazioni del mantello, seborrea o piodermite, alterazioni comportamentali, cambio della voce, bradicardia o aritmia, costipazione o diarrea, megaesofago, otite esterna, neuropatia periferica o miopatia, sindrome vestibolare periferica, paralisi del trigemino, crisi convulsive, mixedema coma, deposito lipidico corneale e problemi riproduttivi), il punteggio di 2, invece, è stato assegnato ai segni clinici estremamente indicativi di ipotiroidismo (iperpigmen-

Tabella 1 - Principali segni clinici valutati nel gruppo di 68 pazienti ipotiroidici. Ai segni clinici "alopecia sulla coda", "iperpigmentazione canna nasale" e "mixedema facciale" è stato assegnato il punteggio di 2; agli altri segni clinici è stato dato il punteggio di 1

Segni/Sintomi	Punteggio	Segni/Sintomi	Punteggio
Letargia	1	Bradycardia/aritmia	1
Ottundimento del sensorio	1	Costipazione/diarrea	1
Astenia	1	Megaesofago	1
Aumento di peso	1	Otite esterna	1
Intolleranza al freddo	1	Mixedema facciale	2
Alopecia sul corpo	1	Neuropatia periferica/miopia	1
Alopecia sulla coda	2	Sindrome vestibolare periferica	1
Mantello alterato/ipercheratosi dei cuscinetti/iperpigmentazione su corpo	1	Paralisi del trigemino	1
Iperpigmentazione della canna nasale	2	Crisi convulsive	1
Seborrea/pioderma	1	Mixedema coma	1
Comportamento alterato	1	Deposito lipidico corneale	1
Cambio della voce	1	Problemi riproduttivi	1

tazione della canna nasale, alopecia della coda, mixedema facciale). Lo *score* clinico è risultato dalla somma dei punteggi assegnati a ciascun paziente.

I cani sono stati successivamente divisi in due gruppi:

- 1) *Low Clinical Score Group* (LCS) con *score* ≤ 5 ossia i cani meno sintomatici;
- 2) *High Clinical Score Group* (HCS) con *score* > 5 ossia i cani più sintomatici.

Il test di stimolazione con rhTSH è stato eseguito mediante valutazione delle concentrazioni di T_4 su un campione di siero collezionato prima e dopo 6 ore (T_4 post-stimolazione) dalla somministrazione endovenosa di 75 μ g di rhTSH (Thyrogen[®], Sanofi Genzyme, Cambridge). Tutte le valutazioni emato-chimiche sono state effettuate presso il laboratorio di riferimento tramite utilizzo degli analizzatori Siemens ADVIA[®] 2120 (Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, NY, USA), Olympus[®] AU400 (Olympus/Beckman Coulter, Brea, California, USA) e Beckman Coulter[®] AU480 (Olympus/Beckman Coulter, Brea, CA, USA), che sono stati utilizzati nel laboratorio di riferimento in successione temporale. Le determinazioni di T_4 sono state eseguite presso il laboratorio di riferimento tramite tecnica di estrazione in fase solida abbinata alla tecnica immunoenzimatica di chemiluminescenza (Immulite 2000[®], Siemens Healthcare Diagnostic, Flanders, NJ, USA; Canine Total T_4 , Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). I coefficienti di variazione *intra-assay* erano 5,9% e 5,3% a concentrazioni di T_4 di 8,75 e 146,7 nmol/L, rispettivamente, come riportato dai produttori dell'analizzatore. La determinazione della concentrazione sierica di cTSH è stata effettuata presso il laboratorio di riferimento tramite tecnica di estrazione in fase solida abbinata alla tec-

È stato ideato uno *score clinico* assegnando un punteggio a ciascuna alterazione clinica compatibile con l'ipotiroidismo, suddividendo i soggetti ipotiroidici nei gruppi *high clinical score* (HCS, segni clinici più evidenti e gravi) e *low clinical score* (LCS, segni clinici meno evidenti e meno gravi).

nica immunoenzimatica di chemiluminescenza effettuata in due siti (Immulite 2000[®], Siemens Healthcare Diagnostic, Flanders, NJ, USA; Canine TSH, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). I coefficienti di variazione *intra-assay* erano 5,0%, 4,7% e 5,7% a concentrazioni di cTSH di 0,2, 2,35 e 6,1 ng/mL, rispettivamente, come riportato dai produttori dell'analizzatore.

Tramite la valutazione della concentrazione sierica di cTSH sono stati creati due gruppi, sulla base dei valori utilizzati presso il laboratorio di riferimento:

- 1) cTSH al di sopra dell'intervallo di riferimento, se $>0,38$ ng/ml;
- 2) cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento, se 0,03-0,38 ng/ml.

Si è quindi valutato se fra questi due gruppi vi fossero differenze in merito a peso o età dell'animale, *score* clinico, parametri emato-chimici di base, ovvero il valore ematocrito (Hct), la concentrazione sierica del colesterolo, dei trigliceridi, del calcio totale e del T_4 , l'attività sierica della lattato deidrogenasi (LDH), dell'alanina aminotransferasi (ALT), dell'aspartato aminotransferasi (AST) e della fosfatasi alcalina (ALP).

Le stesse comparazioni, con l'aggiunta della concentrazione sierica di cTSH, sono state inoltre effettuate suddividendo i soggetti sulla base dello *score* clinico (HCS e LCS).

L'analisi statistica è stata eseguita mediante l'utilizzo del software commerciale GraphPad Prism 5.0. La distribuzione dei dati è stata valutata tramite l'utilizzo del test di D'Agostino e Pearson, permettendo di distinguere le variabili con distribuzione normale, espresse come media \pm deviazione standard, dalle variabili distribuite in modo non normale, espresse come mediana (max-min). Nelle comparazioni fra i gruppi è stato utilizzato il test

t di Student, per dati parametrici, o il test di Mann-Whitney per dati non parametrici. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Sessantotto cani ipotiroidici sono stati inclusi nel presente studio. L'età media era di 7,4 anni ($\pm 3,2$) (Figura 1); 33 cani (49%) erano maschi (di cui 30 interi e 3 castrati) e 35 (51%) erano femmine (di cui 13 intere e 22 sterilizzate) (Figura 2); il peso corporeo medio era di 29,1 kg ($\pm 14,15$). I cani appartenevano a 28 razze diverse tra cui: 21 meticci, 5 Pastore Tedesco, 4 Labrador Retriever, 4 Setter Inglese, 3 Dobermann Pinscher, 3 Cane da Pastore Maremmano Abruzzese, 3 Segugio Italiano a pelo raso, 2 di ciascuna delle seguenti razze: Setter Irlandese, Beagle, Dogue de Bordeaux, Lagotto Romagnolo e 1 di ciascuna delle seguenti razze: Rottweiler, Épagneul Breton, Pinscher Tedesco, Hovawart, Cane da Pastore Belga, Bull Terrier, Cane Corso Italiano, Cane da Pastore Svizzero Bianco, Schnauzer Medio, Dogo Argentino, Pointer Inglese, Deutscher Boxer, American Pit Bull Terrier, Tibetan Terrier, Cocker Americano, Spitz Tedesco e American Staffordshire Terrier.

Nella Tabella 2 sono riportate le alterazioni riscontrate agli esami emato-chimici effettuati nel gruppo di cani ipotiroidici al momento della diagnosi.

La concentrazione sierica di T_4 è stata valutata in tutti i 68 cani. Tutti i soggetti presentavano una diminuita concentrazione di questo ormone con valore mediano di 6,4 nmol/L (6,4-8,8).

La concentrazione sierica di cTSH è stata valutata in tutti i 68 cani e il valore mediano è risultato essere 0,77 ng/ml (0,03-11,9) (Figura 3). Il 72% dei soggetti ipotiroidici presentava un aumento della concentrazione sierica di cTSH. La concentrazione sierica di T_4 post-stimolazione è stata valutata in 32/68 cani (47%). Tutti i soggetti ipotiroidici presentavano una riduzione della concentrazione di questo ormone con valore mediano di 6,4 nmol/L (6,4-16,2 nmol/L).

In 58/68 cani ipotiroidici è stato possibile valutare lo *score* clinico; 10/68 cani, appartenenti al gruppo con cTSH sierico aumentato, sono stati esclusi dalla valutazione di tale *score* poiché le cartelle cliniche non erano adeguatamente compilate alla diagnosi.

I principali segni clinici evidenziati nei cani ipotiroidici sono riportati nella Tabella 3.

La media dei punteggi dello *score* clinico calcolato sui pazienti ipotiroidici è stata di 5,2 ($\pm 2,2$). Il 41% (24/58) dei pazienti presentava uno *score* clinico elevato (>5) (HCS) mentre il 59% (34/58) presentava uno *score* clinico basso (≤ 5) (LCS) (Figura 4).

I risultati della comparazione fra cani con cTSH sierico al di sopra dell'intervallo di riferimento ($n=50$) e quelli con cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento

È stato valutato se fossero presenti differenze significative tra i pazienti ipotiroidici con cTSH al di sopra e quelli con cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento in merito a segnalamento, *score* clinico, alterazioni emato-chimiche e test ormonali.

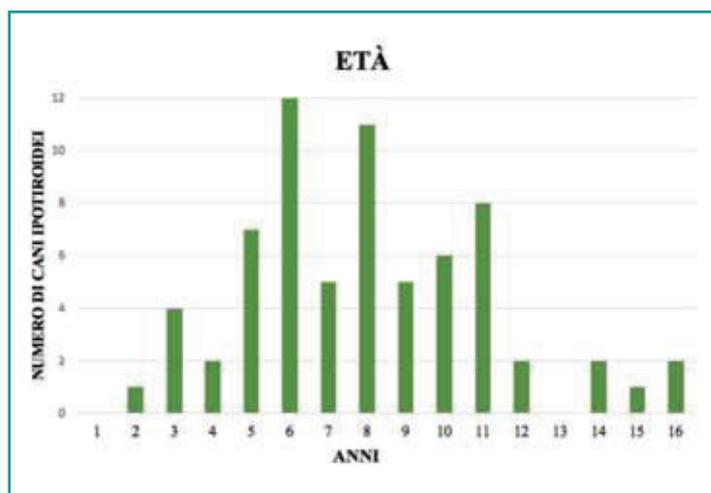


Figura 1 - Istogramma rappresentativo della distribuzione dell'età dei soggetti ipotiroidici inclusi nello studio.

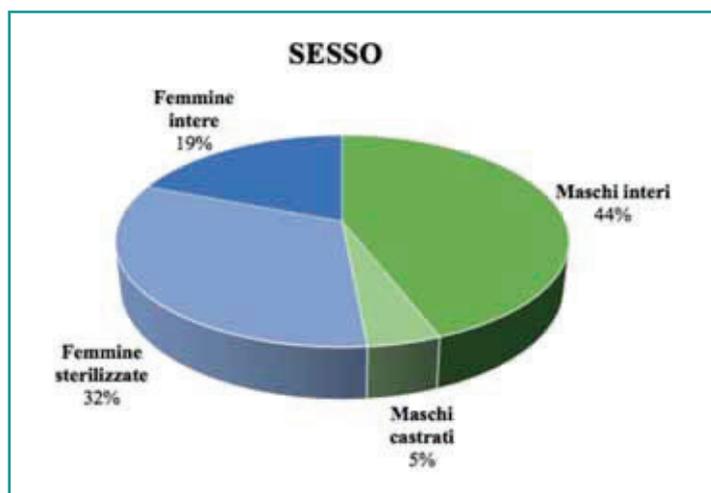


Figura 2 - Distribuzione del sesso della popolazione di cani ipotiroidici.

Tabella 2 - Alterazioni riscontrate agli esami emato-chimici nel gruppo di cani ipotiroidei				
Alterazioni emato-biochimiche	Media (± DS) o Mediana (minimo-massimo)	Intervallo di riferimento (unità di misura)	Numero di soggetti nei quali il dato era disponibile	% di soggetti che presentavano tale alterazione
Anemia normocitica normocromica non rigenerativa	37,7% (± 5,6)	37-55%	60/68	48%
Ipercolesterolemia	564 mg/dl (219-1339)	140-350 mg/dl	59/68	95%
Ipertrigliceridemia	195 mg/dl (41-1231)	30-120 mg/dl	33/68	79%
Aumento della lattato deidrogenasi (LDH)	559 UI/L (± 460)	30-130 UI/L	13/68	100%
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)	41,5 UI/L (20-202)	20-42 UI/L	60/68	48%
Aumento della alanina aminotransferasi (ALT)	64 UI/L (10-491)	20-55 UI/L	61/68	54%
Aumento della fosfatasi alcalina (ALP)	144,5 UI/L (13-1794)	42-180 UI/L	58/68	43%
Ipercalcemia	10,4 mg/dl (± 0,7)	9-11,8 mg/dl	56/68	0%

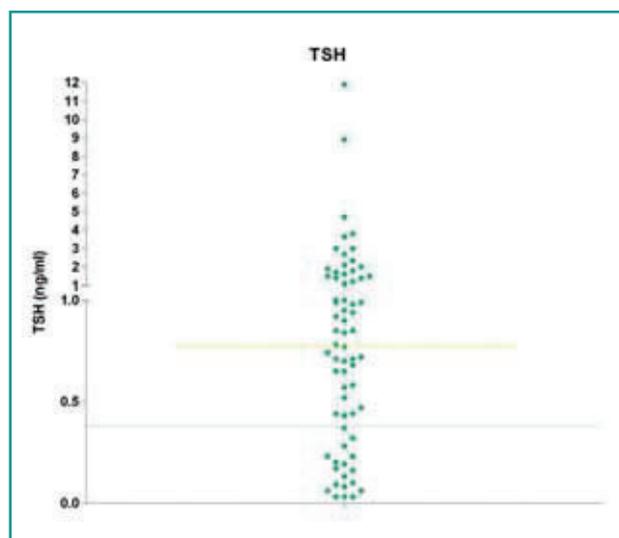


Figura 3 - Dot plot rappresentativo della concentrazione sierica di cTSH misurato nella popolazione di 68 cani ipotiroidei. La linea orizzontale gialla rappresenta la concentrazione mediana del gruppo di studio. La linea orizzontale grigia delimita il limite superiore dell'intervallo di riferimento per questo parametro.

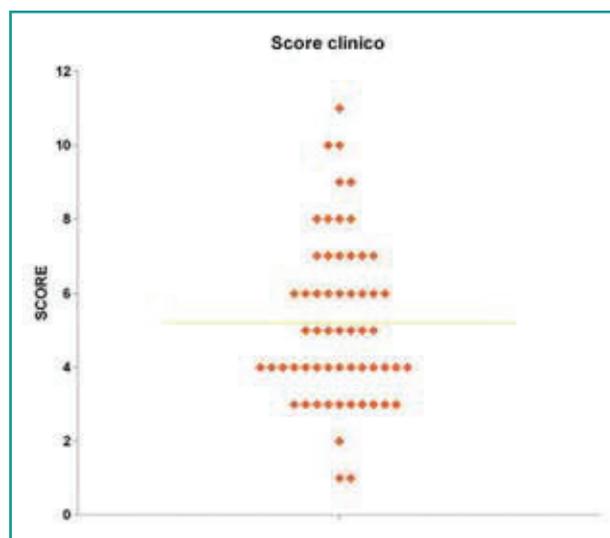


Figura 4 - Dot plot dei valori dello score clinico calcolato nella popolazione di 58 cani ipotiroidei. La linea orizzontale gialla rappresenta il valore mediano del gruppo di studio.

(n=18) è riportata in Tabella 4. Fra i due gruppi non è emersa alcuna differenza significativa. Nessuna differenza significativa è emersa tra età, peso, alterazioni emato-chimiche ed ormonali tra i due gruppi HCS e LCS (Tabella 5).

DISCUSSIONE

Per quanto riguarda le razze, il gruppo maggiormente rappresentato è risultato essere quello dei meticci (30%), seguito dal cane da Pastore Tedesco (7%), Setter Inglese (6%), Labrador Retriever (5%), Segugio Italiano a pelo raso (4%) e Cane da Pastore Maremmano Abruzzese (4%). Tale riscontro si discosta in parte da quanto evi-

denziato in studi precedenti in cui è descritta una maggiore predisposizione per Golden Retriever e Doberman Pinscher^{6,9,10,11}. È presumibile che la diversa prevalenza delle razze di cani ipotiroidei riscontrata in questo studio possa essere dovuta alla differente localizzazione geografica rispetto agli studi precedentemente svolti. La prevalenza dei segni clinici riscontrati nei cani ipotiroidei è concorde con quella riportata in letteratura: l'84% dei pazienti presentava segni dermatologici indicativi di ipotiroidismo, il 46% era affetto da una condizione di sovrappeso, il 41% da letargia, il 15% da bradicardia e il 5% dei cani presentava dei sintomi neurologici riconducibili ad una polineuropatia perife-

Tabella 3 - Principali segni clinici e sintomi riscontrati nel gruppo di 58 cani ipotiroidei	
Apparato/Sistema	Segni/Sintomi
Metabolico	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia e riluttanza all'esercizio (48%) • Aumento di peso (46%) • Letargia (41%) • Intolleranza al freddo (33%) • Mixedema facciale (14%) • Coma mixedematoso (3%)
Dermatocutaneo	<ul style="list-style-type: none"> • Aree alopeciche simmetriche e non pruriginose sul corpo (55%) • Iperpigmentazione diffusa di tronco/addome, cute forforosa, ipercheratosi dei cuscinetti plantari (53%) • Alopecia della coda (40%) • Iperpigmentazione dorsale della canna nasale (9%) • Seborrea (2%) • Pioderma (2%)
Neuromuscolare	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferica/miopia (26%) • Ottundimento del sensorio (21%) • Cambio della sonorità dell'abbaio (17%) • Sindrome vestibolare periferica (5%) • Crisi convulsive (3%) • Modificazioni comportamentali (2%) • Diminuzione dei riflessi spinali (2%)
Cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia (15%) • Aritmia (2%)
Riproduttivo	<ul style="list-style-type: none"> • Testicoli piccoli, anestro prolungato, galattorrea (12%)
Gastroenterico	<ul style="list-style-type: none"> • Costipazione (5%) • Diarrea (2%)

rica¹². Il riscontro di debolezza (48%), polineuropatia periferica/miopia (26%) e alterazioni dell'apparato riproduttivo (12%) sono maggiormente rappresentati rispetto a quanto riportato in precedenti studi^{12,13}.

Per quanto riguarda le alterazioni clinico-patologiche, nel 48% dei cani inclusi in questo studio si evidenziava anemia normocitica normocromica non rigenerativa e tale percentuale è paragonabile a quella riscontrata in precedenti studi^{12,14}. Analogamente a quanto riportato in letteratura, è stato evidenziato un aumento delle concentrazioni sieriche di colesterolo, trigliceridi e dell'attività enzimatica di AST, ALT e ALP^{12,13}.

Un valore di T₄ al di sotto dell'intervallo di riferimento associato ad aumento della concentrazione sierica di cTSH è stato riscontrato nel 72% dei pazienti inclusi nello studio: tale prevalenza è paragonabile a quanto riportato nei precedenti studi, in cui la percentuale di cani ipotiroidei che presentavano una diminuita concentrazione sierica di T₄ e un'aumentata concentrazione sierica di cTSH è risultata essere del 76%⁶ e del 62%¹¹, rispettivamente.

Nessuna differenza è stata riscontrata tra il gruppo di cani ipotiroidei HCS e LCS per quanto riguarda età, peso, risultati delle variabili clinico-patologiche e concentrazioni

Non sono emerse differenze significative tra il gruppo di cani con concentrazioni sieriche di cTSH al di sopra e quelli con concentrazioni sieriche di cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento, così come tra il gruppo di cani con HCS e LCS.

Tabella 4 - Confronto tra peso, età, score clinico, parametri emato-chimici e ormonali indicativi di ipotiroidismo tra il gruppo di cani con cTSH al di sopra dell'intervallo di riferimento (>0,38 ng/ml) e cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento (0,03-0,38 ng/ml). Nelle colonne 2 e 3 sono riportate la media (± DS) o la mediana (valore minimo e valore massimo) dei vari parametri. Nella colonna 3 è riportato il risultato del p value			
Parametro	cTSH Elevato	cTSH Normale	p
Ematocrito	38,4% (± 5,74)	36,1% (± 5,2)	0,165
Colesterolo	552 mg/dl (± 229)	562 mg/dl (± 255)	0,890
Trigliceridi	194 mg/dl (41 - 1231)	244 mg/dl (66 - 1032)	0,919
AST	42 UI/L (23 - 202)	37 UI/L (20 - 176)	0,393
ALT	54 UI/L (10 - 491)	69 UI/L (20 - 320)	0,182
ALP	118 UI/L (24 - 1794)	232 UI/L (13 - 1194)	0,452
Calcio	10,4 mg/dl (± 0,59)	10,26 mg/dl (± 0,89)	0,388
T ₄	6,4 nmol/L (6,4 - 8,8)	6,4 nmol/L (6,4 - 6,5)	0,534
Score clinico	5,37 (± 2,3)	4,8 (± 1,9)	0,393
T ₄ post stimolazione	6,4 nmol/L (6,4 - 16,2)	6,4 nmol/L (6,4 - 10,9)	0,709
Peso	30,3 kg (± 13,7)	26,1 kg (± 15,2)	0,202
Età	7,4 anni (± 3)	7,6 anni (± 3,7)	0,820

Tabella 5 - Confronto tra peso, età, parametri emato-chimici ed ormonali indicativi di ipotiroidismo tra il gruppo di cani ipotiroidei *high clinical score* (HCS) ed il gruppo *low clinical score* (LCS). Nelle colonne 2 e 3 sono riportate la media (\pm DS) o la mediana (valore minimo e valore massimo) dei vari parametri. Nella colonna 3 è riportato il *p* value

Parametro	Cani ipotiroidei HCS	Cani ipotiroidei LCS	<i>p</i>
Ematocrito	36,4% (\pm 5,2)	38,1% (\pm 5,8)	0,260
Colesterolo	554 mg/dl (321 - 748)	565 mg/dl (219 - 1339)	0,538
Trigliceridi	195 mg/dl (41 - 859)	218 mg/dl (47 - 1231)	0,674
LDH	647 UI/L (\pm 685)	523 UI/L (\pm 310)	0,697
AST	41 UI/L (27 - 133)	43 UI/L (20 - 202)	0,336
ALT	64 UI/L (10 - 491)	67 UI/L (18 - 275)	0,894
ALP	76 UI/L (13 - 551)	179 UI/L (39 - 1478)	0,069
Calcio	10,6 mg/dl (\pm 0,65)	10,2 mg/dl (\pm 0,68)	0,102
T₄	6,4 nmol/L (6,4 - 6,5)	6,4 nmol/L (6,4 - 8,8)	0,483
cTSH	0,695 ng/ml (0,06 - 8,9)	0,725 ng/ml (0,03 - 3)	0,608
T₄ post stimolazione	6,4 nmol/L (6,4 - 6,5)	6,4 nmol/L (6,4 - 16,2)	0,324
Peso	29,2 kg (\pm 14,7)	29,1 kg (\pm 14,9)	0,980
Età	7 anni (\pm 2,8)	7,8 anni (\pm 3,6)	0,347

sieriche di T₄ e cTSH. La presenza di uno *score* clinico elevato non sembra pertanto correlarsi con le alterazioni emato-chimiche indicative di ipotiroidismo e nemmeno con i risultati dei test ormonali specifici. Il riscontro di segni clinici, tuttavia, può risultare utile al fine di aumentare il sospetto di ipotiroidismo in soggetti in cui le alterazioni emato-chimiche e le concentrazioni ormonali non siano particolarmente suggestive della disendocrinia.

Nonostante un precedente studio abbia dimostrato che i cani ipotiroidei con concentrazioni di cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento risultino probabilmente malati da più tempo rispetto ai cani con cTSH aumentato⁷, i risultati del presente lavoro non hanno messo in evidenza alcuna differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda la gravità della condizione clinica.

Da questo studio non emergono differenze significative per quanto riguarda età, peso, alterazioni emato-chimi-

che e valori ormonali (T₄) tra il gruppo di cani ipotiroidei con concentrazioni sieriche di cTSH al di sopra dell'intervallo e all'interno dell'intervallo di riferimento. Non è stata quindi confermata l'ipotesi iniziale, ovvero la presenza di una relazione inversa tra l'entità dei sintomi clinici e le concentrazioni sieriche di cTSH. Possiamo quindi affermare che i pazienti con ipotiroidismo ma concentrazioni di cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento non presentino sintomatologia clinica ed alterazioni clinico-patologiche più evidenti rispetto ai soggetti con cTSH sierico al di sopra dell'intervallo di riferimento.

CONCLUSIONI

Il presente studio non ha permesso di identificare una correlazione tra entità della sintomatologia clinica e i risultati delle variabili clinico-patologiche suggestive di ipotiroidismo.

PUNTI CHIAVE

- Distinguere tra una condizione di ipotiroidismo e di *euthyroid sick syndrome* risulta spesso difficile in assenza di test specifici quali la scintigrafia e il test di stimolazione con rhTSH, disponibili ad oggi solo in centri specializzati.
- Precedenti studi scientifici dimostrano come cani ipotiroidei non sottoposti a trattamento ormonale tendano, nel tempo, a normalizzare (diminuire) i valori sierici di cTSH.
- Non si hanno prove che la condizione clinica dei pazienti ipotiroidei possa essere correlata alla concentrazione sierica di cTSH e che, pertanto, pazienti con cTSH all'interno dell'intervallo di riferimento siano ipotiroidei da più tempo rispetto a quelli con cTSH al di sopra dell'intervallo di riferimento.

Lack of correlation between clinical presentation and clinicopathological abnormalities in canine hypothyroidism

Summary

Introduction - *The diagnosis of canine hypothyroidism is often challenging, and it relies upon a combined interpretation of the clinical condition, the clinicopathological data and hormonal tests. There are no previous studies in literature that compare the severity of the clinical condition with the clinicopathological data of this disease. A previous study involving a group of dogs with experimentally-induced-hypothyroidism showed a progressive reduction in time of thyrotropin (cTSH) serum concentration. These dogs, in the following months and years after the induction of the disease, developed the typical clinical condition and clinicopathological alterations. It is therefore possible that dogs affected by hypothyroidism for a longer period of time present a normal cTSH serum concentration associated with a more severe clinical condition and clinicopathological data related to this endocrine disease. The aim of this study was to evaluate the correlation between the severity of the clinical condition of hypothyroid dogs and clinicopathological data in a population of dogs with spontaneous hypothyroidism.*

Material and methods - *The patients were subsequently divided into two groups, on the basis of a clinical score (dogs with few clinical signs VS dogs with many clinical signs) and two more groups on the basis of the cTSH serum concentration (within the reference interval VS above the reference interval). The clinical score, the clinicopathological data and the specific hormonal tests were subsequently compared between the different groups.*

Results - *The results of this study did not show any significant difference regarding clinicopathological results, specific hormonal tests and clinical score between the different groups.*

Discussion - *Based on this study, dogs with hypothyroidism and a normal cTSH serum concentration do not have a more severe clinical condition.*

BIBLIOGRAFIA

1. Mooney CT. Canine Hypothyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. Ed. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2017, pp. 4198-4227.
2. Greco DS, Rosychuk RA, Ogilvie GK *et al.* The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12:7-10, 1998.
3. Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Ed. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2015, pp. 77-135.
4. Diaz-Espiñeira MM, Mol JA, Peeters ME *et al.* Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:25-32, 2007.
5. Daminet S, Fifle L, Paradis M *et al.* Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in healthy, hypothyroid and euthyroid sick dogs. *The Canadian Veterinary Journal* 48:1273-1279, 2007.
6. Peterson ME, Melián C, Nichols R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211:1396-1402, 1997.
7. Diaz-Espiñeira MM, Mol JA, van den Ingh TS *et al.* Functional and morphological changes in the adenohypophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domestic Animal Endocrinology* 35:98-111, 2008.
8. Scott-Moncrieff JC, Nelson RW. Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213:1435-1438, 1998.
9. Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204:761-767, 1994.
10. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *Journal of Small Animal Practice* 38:540-545, 1997.
11. Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM *et al.* Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212:387-391, 1998.
12. Panciera DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31:935-950, 2001.
13. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record* 145:481-487, 1999.
14. Kaelin S, Watson ADJ, Church DB. Hypothyroidism in the dog: a retrospective study of sixteen cases. *Journal of Small Animal Practice* 27:533-539, 1986.