

Ipotiroidismo primario nel cane



L'ipotiroidismo è una disendocrinia causata dalla ridotta produzione di ormoni tiroidei. Nel cane, si osserva più comunemente una forma primaria, dovuta ad una tiroidite linfoplasmocellulare o a una atrofia idiopatica della tiroide. I segni clinici e clinico-patologici maggiormente associati sono spesso aspecifici e rappresentati da riluttanza all'esercizio, letargia, aumento di peso, alterazioni cutanee, ipercolesterolemia e anemia non rigenerativa. Per formulare una corretta diagnosi è pertanto importante la valutazione combinata dell'anamnesi, dell'esame fisico diretto, del profilo emato-biochimico e della concentrazione sierica di ormoni tiroidei. La principale difficoltà diagnostica sta nel fatto che è molto frequente trovare basse concentrazioni degli ormoni tiroidei senza che vi sia ipotiroidismo. Ciò può essere legato a caratteristiche di razza, specifici stati fisiologici, malattie concomitanti (*euthyroid sick syndrome*) o assunzione di alcuni farmaci. La terapia prevede la supplementazione per via orale con ormoni tiroidei sintetici. Lo scopo terapeutico è ripristinare una condizione clinica di normalità, evitando la tireotossicosi.



Francesco Lunetta,
Med Vet



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

INTRODUZIONE

L'ipotiroidismo è una condizione clinica che si instaura in seguito a una mancata produzione di ormoni tiroidei. Si tratta di una delle endocrinopatie più comuni nel cane e la prevalenza è stimata tra lo 0,2 e lo 0,8%.^{1,2} Molte patologie non tiroidee condividono simili segni clinici e laboratoristici; per tale motivo, l'ipotiroidismo risulta spesso una patologia sovra diagnosticata.

CLASSIFICAZIONE ED EZIOLOGIA

L'ipotiroidismo viene classificato come primario, per ridotta sintesi di ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroide, secondario, per ridotta secrezione di tireotropina (TSH) da parte dell'ipofisi o terziario, per ridotta secrezione dell'ormone di rilascio della tireotropina o TRH

L'ipotiroidismo primario è una delle endocrinopatie più comuni nel cane. La malattia è, in molti casi, l'esito di una grave tiroidite linfocitica.

da parte dell'ipotalamo. Le cause di tali alterazioni possono essere congenite ma, più spesso, sono acquisite. Tra le cause congenite si riscontrano una ipoplasia/aplasia o disgenesia/disormonogenesi della ghiandola tiroide, per le quali sono state evidenziate delle predisposizioni di razza (Fox Terrier, Rat Terrier).^{3,4} In alcuni casi, l'ipotiroidismo congenito è stato osservato in pazienti che presentavano un nanismo disarmonico e una carenza di TSH (ipotiroidismo secondario) come probabile conseguenza di mutazioni genetiche.^{5,6,7} Tra le cause di ipotiroidismo acquisito si possono distinguere una forma

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

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

Ricevuto: 06/05/21 - Accettato: 28/06/21

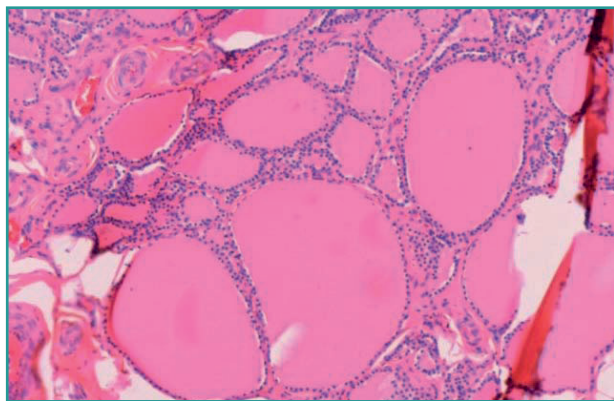


Figura 1 - Esame istologico di una ghiandola tiroidea normale in un cane. I follicoli tiroidei contengono sostanza colloide eosinofila e sono rivestiti da epitelio cuboide (Ematossilina-Eosina; ingrandimento intermedio).

centrale e una forma primaria. Le forme centrali riguardano la carenza di TSH o di TRH, perlopiù riferibili a pazienti con neoplasie ipofisarie o ipotalamiche⁸ e pazienti sottoposti a ipofisectomia.⁹ L'ipotiroidismo acquisito primario rappresenta circa il 95% dei casi, di ipotiroidismo canino.¹⁰ In rari casi, la patologia può svilupparsi secondariamente a carenza di iodio nella dieta, distruzione neoplastica della ghiandola tiroidea, trattamento con antibiotici sulfamidici¹² o radioterapia con Iodio-131.¹³ La maggior parte dei casi di ipotiroidismo si può, tuttavia, differenziare istologicamente in due diverse condizioni:

- a) una tiroidite linfocitica;
- b) un'atrofia idiopatica.

In alcuni casi, la condizione b) sembra essere la conseguenza di una tiroidite linfocitica grave (Fig. 1 e Fig. 2).¹⁴ La tiroidite linfocitica è una patologia in cui è presente una risposta autoimmune verso la ghiandola tiroide; il principale antigene che stimola questa risposta è la tireoglobulina (Tg), una proteina presente nella sostanza colloide dei follicoli tiroidei.^{15,16} In altri casi (< 20% dei cani ipotiroidici) la risposta anticorpale sembra, tuttavia, essere stimolata dalla tireoperossidasi (TPO), un enzima che catalizza la sintesi degli ormoni tiroidei e che funge da stimolo anticorpale nella maggior parte dei pazienti umani affetti da tiroidite (> 60%).¹⁷ In rari casi (6%) la risposta autoimmune può essere stimolata dalla tiroxina (T_4) o dalla triiodotironina (T_3).¹⁸ L'ipotiroidismo risulta clinicamente evidente quando circa il 75% della tiroide è stata compromessa.¹⁹ Uno studio ha evidenziato come una tiroidite linfocitica possa, nel tempo, portare allo sviluppo di un'atrofia parenchimale della tiroide²⁰ ed è stato quindi supposto che tale patologia si sviluppi progressivamente, portando a una diminuzione della produzione di ormoni tiroidei e allo sviluppo della forma clinica di ipotiroidismo. Nel corso della progressione della patologia si può, talvolta, osservare una nega-

tivizzazione della presenza di anticorpi anti-Tg (AA-Tg), supportando l'ipotesi che la tiroidite linfocitica possa progredire, nell'arco di qualche anno, portando infine ad una completa atrofia della tiroide.^{14,21} In uno studio condotto su una ampia popolazione di cani che presentavano varie patologie tiroidee è stato osservato come la negativizzazione per la presenza di AA-Tg incorra in soggetti di età maggiore (5-8 anni) e che presentano evidenti segni clinici riconducibili all'ipotiroidismo.¹⁴ Tale studio supporta ulteriormente l'ipotesi che la progressiva distruzione della ghiandola tiroide avvenga in pazienti con un decorso più lungo della malattia, causando una diminuzione dello stimolo anticorpale e che le due alterazioni istologiche riscontrate siano, pertanto, tra loro correlate. Esiste una predisposizione di alcune razze nello sviluppare la forma clinica della malattia, in cui è evidente un'aumentata prevalenza di anticorpi anti-Tg; ad esempio, sono particolarmente predisposti il Setter inglese, il Golden Retriever, il Rhodesian Ridgeback, il Cocker spaniel e il Boxer.¹⁴ L'ereditabilità familiare dell'ipotiroidismo è stata riconosciuta nelle razze Alano, Beagle, Levriero russo, Hovawart e Schnauzer gigante.^{20,22,23,24,25} Sono stati evidenziati fattori di rischio genetico (espressione di specifici alleli del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II) in razze quali Doberman Pinscher, Rhodesian Ridgeback, Setter inglese e Schnauzer gigante,^{26,27} mentre il ruolo di fattori di rischio ambientali, quali l'influenza stagionale e la localizzazione geografica, non sembra essere chiaro.¹⁴

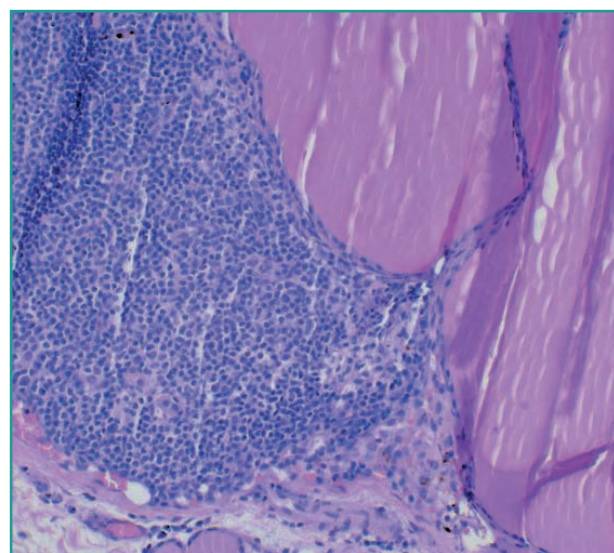


Figura 2 - Esame istologico di una ghiandola tiroide in un cane affetto da tiroidite linfoplasmocellulare. L'interstizio ghiandolare è focalmente espanso da un infiltrato infiammatorio moderatamente cellulare, costituito in prevalenza da piccoli linfociti, più rare plasmacellule e multifocali macrofagi contenenti pigmento emosiderinico. Sulla destra si osserva la presenza di follicoli tiroidei contenenti sostanza colloide eosinofila (Ematossilina-Eosina; ingrandimento intermedio). (Cortesia della Dr.ssa Barbara Banco).

ASPETTI CLINICI SEGNALAMENTO

L'ipotiroidismo è una patologia tipica dei cani di mezza età o anziani (età media nei vari studi è di 7-8 anni) (Fig. 3). Nonostante alcune razze predisposte alla tiroidite linfocitica sviluppino la malattia ad un'età inferiore² segni clinici evidenti si sviluppano in età avanzata. Non sembra esistere una predisposizione di sesso o condizione sessuale (intero/a o castrato/sterilizzata) seppure i risultati di alcuni studi appaiono discordanti.^{1,2,28,29} La prevalenza di questa patologia sembra essere maggiore in certe razze predisposte allo sviluppo di tiroidite linfocitica, come specificato precedentemente. Fra i più colpiti da ipotiroidismo vi sono i meticci, i Doberman e i Labrador Retriever.^{1,28,30,31}

SEGNI CLINICI

L'insorgenza di segni clinici è solitamente graduale, per via della lenta progressione della malattia, e vengono spesso coinvolti molteplici apparati (Tab. 1). Spesso i segni clinici sono aspecifici, il che può rendere la diagnosi di ipotiroidismo difficoltosa. Le alterazioni dermatologiche sono quelle più comunemente evidenziabili (84-88%).^{1,2,29} Si possono frequentemente osservare un pelo ispido, secco e un'alopecia non pruriginosa e simmetrica (Video 1) che comprende spesso le aree di appoggio/sfregamento quali fianchi, coda, canna nasale, regione ascellare e torace ventrale (Fig. 4 e Fig. 5). Tali alterazioni sono determinate dalla carenza di ormoni tiroidei che causa un prematuro inizio della fase telogena del pelo, provocandone l'interruzione della crescita. Altre alterazioni cutanee frequentemente riscontrate sono un'iperpigmentazione cutanea, soprattutto nelle aree alopeciche, seborrea (a cui si può associare una sintomatologia pruriginosa) e mixedema cutaneo. A causa del diminuito metabolismo energetico, causato dalla carenza di ormoni tiroidei, sono comunemente osservabili segni clinici quali letargia (41-62%), debolezza (12-67%),



Video 1:

Cane pastore belga, maschio di 7 anni, affetto da ipotiroidismo. Si evidenzia uno scadente stato del mantello (pelo forforoso, fragile e uniformemente rarefatto).
<https://www.scivac.it/it/v/21904/1>

L'ipotiroidismo è una malattia tipica dei cani di mezza età (8 anni). I segni clinici più comuni sono spesso aspecifici (letargia e dermatopatia non pruriginosa).

tendenza al sovrappeso (42-49%), intolleranza al freddo (2-33%) e intolleranza all'esercizio (24%).^{1,2,28,29}

La carenza di ormoni tiroidei determina alterazioni nella funzionalità elettrica e meccanica del miocardio, quali una riduzione della frequenza cardiaca media, riduzione dell'ampiezza dell'onda P e dell'onda R, aumento della distanza del punto E della valvola mitralica al set-

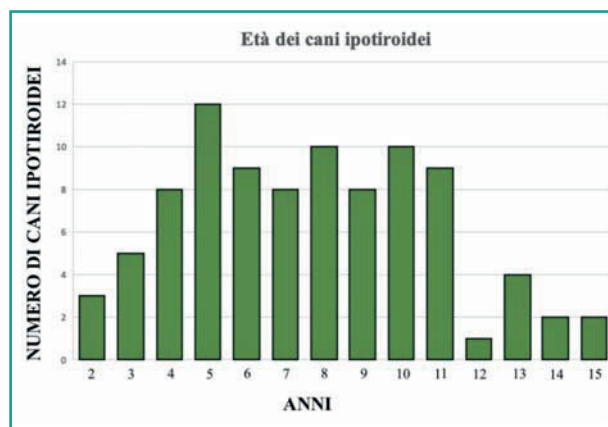


Figura 3 - Istogramma rappresentativo della distribuzione dell'età dei soggetti ipotiroidei (Lunetta et al. 2019; Corsini et al. 2021).

Tabella 1 - Sintomi e reperti clinici principali dell'ipotiroidismo primario nel cane (Panciera et al. 2001; Lunetta et al. 2019; Corsini et al. 2021).

Sintomo o reperto clinico	Panciera et al. (2001) 162 cani	Lunetta et al. (2019) 68 cani	Corsini et al. (2021) 40 cani
Alterazioni dermatologiche	88%	84%	84%
Alopecia	40%	55%	70%
Debolezza	12%	48%	67,5%
Letargia	48%	41%	62,5%
Obesità	49%	46%	42,5%
Polineuropatia	2%	26%	2,5%
Bradycardia	5%	15%	
Problemi riproduttivi	< 2%	12%	
Intolleranza al freddo	33%	2,5%	

to interventricolare (EPSS). Queste alterazioni sono rare (<15%) e il loro impatto clinico appare minimo (Fig. 6 e Fig. 7).^{32,33} Nonostante la cardiomiopatia dilatativa e l'ipotiroidismo siano due patologie comunemente riportate nei cani di razza Doberman Pinscher, non sembra essere presente una correlazione eziologica tra le due patologie.³⁴

Alterazioni del sistema nervoso compatibili con una neuropatia periferica, quali malattia del motoneurone inferiore (debolezza, deficit propriocettivi, riflessi spinali diminuiti, paraparesi e tetraparesi), deficit vestibolari periferici, megaesofago, miastenia gravis e paralisi laringea, sono stati descritti in pazienti ipotiroidici,^{35,36,37} seppure la correlazione tra l'ipotiroidismo e queste ultime tre condizioni rimanga dubbia.^{38,39,40} L'evidenza clinica di miopatia correlata all'ipotiroidismo risulta essere difficilmente distinguibile da una condizione di neuropatia periferica (debolezza e intolleranza all'esercizio sono due sintomi comuni ad entrambe), tuttavia segni clinico-patologici e morfologici di danno muscolare sono stati evidenziati in pazienti con ipotiroidismo indotto.⁴¹

In rari, gravi casi, l'ipotiroidismo può determinare una condizione di coma mixedematoso, caratterizzato da un grave stato di depressione del sensorio, debolezza, bradicardia, ipotermia, ipoventilazione e ipotensione; tale condizione, spesso complicata da ulteriori comorbidità, può evolvere in uno stato stuporoso e comatoso che necessita di un tempestivo intervento terapeutico.⁴²

Alcuni autori ritengono che l'ipotiroidismo possa essere associato a disturbi comportamentali.^{43,44} In tutti gli studi nei quali è stata rilevata la correlazione fra disturbi comportamentali e ipotiroidismo la diagnosi della disendocrinia è stata effettuata in modo questionabile. Recenti studi, condotti in modo rigoroso, soprattutto in merito alla correttezza nella diagnosi di ipotiroidismo, non hanno osservato una correlazione fra disturbi comportamentali ed ipotiroidismo.⁴⁵

Sono da tempo conosciuti gli effetti sull'apparato riproduttivo in cani ipotiroidici di sesso femminile non sterilizzati, quali un prolungamento dei tempi del parto, un'elevata mortalità dei cuccioli post-partum e galattorrea inappropriata (associata a un'aumentata secrezione di prolattina) (Video 2);^{46,47,48} l'evidenza di una diminuita fertilità in entrambi i sessi rimane invece dubbia.⁴⁹

Problemi oculari quali il deposito lipidico corneale e che-

ratocongiuntivite secca sono stati raramente riportati in cani ipotiroidici^{50,51,52} e anche in questo caso la loro rilevanza clinica appare limitata.

ALTERAZIONI EMATO-BIOCHIMICHE

Diverse alterazioni presenti agli esami emato-biochimici di base permettono di supportare l'ipotesi della diagnosi



Figura 4 - Cane Setter inglese, femmina sterilizzata di 7 anni, affetto da ipotiroidismo. Si evidenzia un'alopecia della coda che determina il tipico aspetto a "coda di topo".



Figura 5 - Cane Labrador retriever, femmina sterilizzata di 6 anni, affetto da ipotiroidismo. Si evidenzia la presenza di una canna nasale alopecica, iperpigmentata e di mixedema facciale ("facies tragica").



Video 2:

Cane meticcio, femmina di 11 anni, con diagnosi di ipotiroidismo. Si evidenzia uno scadente stato del mantello (pelo forforoso e uniformemente rarefatto), aree alopeciche non pruriginose sul dorso, alopecia della coda ("coda di topo") e galattorrea inappropriata.

<https://www.scivac.it/it/v/21904/2>

di ipotiroidismo. Nonostante nessuna alterazione laboratoristica risulti specifica, la combinazione di alcuni parametri alterati può essere di aiuto (Tab. 2). Una lieve anemia normocitica normocromica non rigenerativa è piuttosto frequente (30-40%),^{1,2,28,29} tale alterazione è presumibilmente collegata alla diminuita produzione di eritropoietina e alla diminuita eritropoiesi causate dalla carenza di ormoni tiroidei. Questi ultimi influenzano anche la sintesi e la degradazione dei lipidi circolanti, pertanto si può frequentemente evidenziare un importante aumento dei trigliceridi (80%) e del colesterolo (70-95%),^{2,28,29} In un recente studio pubblicato dagli autori, la mediana (*range*) della colesterolemia era di 564 mg/dl (219-1339) (*range* di riferimento 140-350 mg/dl).²⁸ Un lieve aumento dell'attività enzimatica della creatinichinasi (CK), alanino aminotrasferasi (ALT), aspartato aminotrasferasi (AST) e fosfatasi alcalina (ALP) sono state riportate come possibile conseguenza del danno epato-muscolare secondario alla carenza di ormoni tiroidei o a un aumentato deposito lipidico epatico.^{1,2,28,41} Un aumento della concentrazione delle fruttosamine (40-80%), nonostante la normoglicemia, è stato osservato come possibile conseguenza del rallentato metabolismo proteico.^{2,53} Un aumento della concentrazione sierica di creatinina è stato raramente riportato in un terzo dei cani ipotiroidei alla diagnosi; l'utilità della dimetilarginina simmetrica

Tabella 2 - Reperti clinico-patologici principali dell'ipotiroidismo primario nel cane (Dixon et al. 1999; Lunetta et al 2019).

Reperto clinico-patologico	Dixon et al. (1999) 50 cani	Lunetta et al. (2019) 68 cani
Anemia	40%	48%
Ipercolesterolemia	78%	95%

Le alterazioni clinico-patologiche nei cani ipotiroidei sono aspecifiche (iperlipidemia, anemia) ma, quando presenti, possono aumentare il sospetto della presenza della malattia. La diagnosi può essere confermata con misurazioni sieriche ormonali.

(SDMA) come marker di funzionalità renale in pazienti ipotiroidei non sembra essere chiaro.⁵⁴

TEST DI FUNZIONALITÀ TIROIDEA

La diagnosi di ipotiroidismo può essere confermata valutando la concentrazione di ormoni tiroidei (tiroxina totale o TT_4 , tiroxina libera o fT_4 , triiodotironina totale o TT_3), ormoni non tiroidei quali il TSH ed eventual-



Figure 6-7 - Due elettrocardiogrammi (ECG) superficiali a 12 derivate di un cane pastore maremmano abruzzese di 5 anni affetto da ipotiroidismo, effettuati rispettivamente prima (Figura 6) e dopo (Figura 7) l'introduzione della terapia specifica per l'ipotiroidismo. Nel primo ECG si evidenzia una bradicardia sinusale (frequenza cardiaca media di 42 bpm) mentre nel secondo ECG si evidenzia una frequenza cardiaca media aumentata rispetto al precedente (116 bpm). Nell'ECG registrato nel periodo post-terapia si evidenzia, inoltre, un aumento dell'ampiezza dell'onda P. Velocità = 50 mm/s; 1 cm = 1 mV.

La concentrazione sierica di TT_4 e fT_4 è sempre diminuita in corso di ipotiroidismo. Una loro diminuzione risulta, tuttavia, frequente anche in corso di *euthyroid sick syndrome*.

mente la valutazione di anticorpi (es. AA-Tg). Nei casi dubbi la diagnosi può essere raggiunta soltanto tramite l'utilizzo di test ormonali dinamici (test di stimolazione con TSH) o attraverso un esame scintigrafico della tiroide. Il quadro laboratoristico più caratteristico è rappresentato dal rinvenimento di un TT_4 e/o fT_4 indossabili in associazione a un aumento del TSH canino (cTSH). Moltissime condizioni patologiche (*euthyroid sick syndrome*) e l'assunzione di farmaci possono mimare le alterazioni ormonali dell'ipotiroidismo senza che vi sia una disfunzione tiroidea. Questo è il principale motivo per il quale viene spesso erroneamente diagnosticato un ipotiroidismo che in realtà non è presente (Tab. 3). Vista la complessità delle determinazioni ormonali, l'European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE) raccomanda fortemente che le determinazioni ormonali vengano sempre eseguite presso laboratori di riferimento, sottoposti a continui controlli di qualità, e non tramite analizzatori ambulatoriali.

TIROXINA TOTALE (TT_4)

La maggior parte degli ormoni tiroidei secreti è costituita dal T_4 che si trova perlopiù in circolo legata a proteine plasmatiche. La sua componente libera (fT_4) è quella biologicamente attiva. La misurazione del TT_4 sierico comprende entrambe le forme (libera e legata) ed è comunemente eseguita tramite le tecniche di radioimmunoassaggio (RIA), considerata la tecnica di riferimento, o di chemioilluminiscenza⁵⁵ che è la tecnica ad oggi più utilizzata. La maggior parte dei cani ipotiroidei, nel momento in cui si manifestano i segni clinici, presenta un

TT_4 non rilevabile. Una concentrazione sierica molto bassa (al di sotto del *detection limit* della metodica, ossia valore non misurabile) è considerata molto sensibile e abbastanza specifica per la diagnosi di ipotiroidismo.^{29,30} La sua specificità è tuttavia piuttosto bassa ($Sp < 60\%$) quando la concentrazione di TT_4 , seppur al di sotto del *range* di riferimento, risulta essere moderatamente diminuita [ad esempio TT_4 compreso fra 9 e 13 mmol/L (0,7-1 mcg/dl) in chemioilluminiscenza].²⁹ È quindi sempre bene dubitare della diagnosi di ipotiroidismo quando il TT_4 risulta basso ma ancora misurabile. I principali fattori che influenzano negativamente la concentrazione di TT_4 sono: la presenza di patologie concomitanti (*euthyroid sick syndrome*) quali ad esempio enteropatie, nefropatie, patologie neoplastiche, neuropatie, sindrome di Cushing, diabete mellito, cardiomiopatie, patologie respiratorie, epatopatie, artropatie, patologie immunomediate e sindrome infiammatoria sistemica (SIRS)^{29,56,57,58} o la somministrazione di particolari farmaci (prednisone, prednisolone, fenobarbitale, clomipramina, antibiotici sulfamidici, acido acetilsalicilico, ketoprofene, carprofene, e deracoxib).^{59,60,61,62,63} Alcune razze, quali il Levriero, il Whippet, il Basenji e il Saluki presentano una concentrazione di TT_4 inferiore ai *range* di normalità interspecifici^{64,65,66,67} rendendo più difficile identificare la patologia in questi pazienti. Una diminuzione della concentrazione di TT_4 sierico è stata altresì osservata in cani anziani, seppure nella maggior parte di essi il TT_4 si mantenga all'interno dei normali *range* di riferimento.^{68,69} La presenza di anticorpi anti- T_4 (AA- T_4) può, inoltre, determinare un falso aumento della concentrazione di TT_4 .⁷⁰

TIROXINA LIBERA (fT_4)

La misurazione del fT_4 può essere effettuata con metodo RIA o chemioilluminiscenza, ma per una elevata accuratezza è necessario che queste tecniche siano precedute da una preparazione del campione chiamata di equilibrio dialitico,⁷¹ una tecnica poco diffusa nei laboratori di ana-

Tabella 3 - Effetti dell'*euthyroid sick syndrome* sulla concentrazione sierica degli ormoni tiroidei (Kantrowitz et al. 2001; Mooney et al. 2008; Giunti et al. 2017) (TT_4 : tiroxina totale; TT_3 : triiodotironina totale; fT_4 : tiroxina libera; TSH: tireotropina).

Concentrazione ormonale sierica	Condizione clinica lievemente grave	Condizione clinica moderatamente grave	Condizione clinica molto grave
TT_4	↑	↓↓	↓↓↓
TT_3	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
fT_4	↓↔	↓↔	↓↓↔
TSH	↑↔	↑↔	↑↔

↓: concentrazione diminuita (il numero di frecce indica la gravità della diminuzione)

↔: concentrazione nei limiti della norma

↑: concentrazione aumentata

lisi. Se il fT_4 non viene misurato con questa metodica non vi è un evidente vantaggio rispetto alla misurazione del TT_4 .

La concentrazione sierica di fT_4 , misurata con metodica di equilibrio dialitico, appare meno influenzata dall'*euthyroid sick syndrome*.^{30,56,57} I farmaci precedentemente citati possono determinare, similmente a quanto osservato per il TT_4 , una diminuzione della concentrazione sierica del fT_4 .^{59,60,61,62,63} La presenza di AA- T_4 può, invece, determinare un falso aumento del fT_4 se l'analisi non viene effettuata tramite l'utilizzo dell'equilibrio dialitico.⁷² Una concentrazione di fT_4 inferiore ai *range* di normalità interspecifica è stata riscontrata nei cani di razza Levrier e Saluki.^{65,67} Seppure la misurazione di fT_4 venga considerata, come test di screening, il più accurato parametro ormonale per investigare la presenza di ipotiroidismo,² ciò è vero se si usa la misurazione basata sull'equilibrio dialitico; la scarsa disponibilità e l'elevato costo di tale procedura rendono difficoltosa la sua applicabilità in ambito clinico. In Italia al momento non ci sono laboratori che misurano il fT_4 con la metodica di equilibrio dialitico.

TRIIODIOTIRONINA TOTALE (TT_3)

La maggior parte del T_3 viene sintetizzata da organi periferici (tessuto muscolare, rene) in seguito a deiodinazione del T_4 . Essendo il T_3 l'ormone tiroideo più potente nel determinare effetti metabolici sistemici, la sua sintesi può inizialmente aumentare nei pazienti che non hanno ancora sviluppato la forma clinica di ipotiroidismo, come meccanismo compensatorio per la diminuita sintesi di T_4 , al fine di mantenere elevata l'attività degli ormoni tiroidei.⁷³ La misurazione della concentrazione sierica di TT_3 appare poco utile per la diagnosi di ipotiroidismo, essendo spesso all'interno dei *range* di normalità nei pazienti ipotiroidei; questo avviene sia per l'elevata sintesi periferica sia per l'elevata prevalenza di anticorpi anti- T_3 riscontrata nei pazienti ipotiroidei, che possono causare un falso aumento di questo parametro all'analisi RIA.^{14,30} La sua concentrazione sierica risulta essere, inoltre, comunemente diminuita in corso di *euthyroid sick syndrome*.^{56,57}

REVERSE T_3 (rT_3)

Una piccola parte del T_4 viene deiodinata portando alla sintesi della rT_3 che, contrariamente alla sua isoforma T_3 , risulta biologicamente inattiva. Nonostante studi di medicina umana mostrino come un aumento della rT_3 possa essere correlata alla presenza di un'*euthyroid sick syndrome*⁷⁴ un recente studio veterinario non ha messo in evidenza alcuna differenza nella concentrazione sierica di questo ormone tra cani eutiroidei settici e cani sani.⁵⁸ Nel cane, la misurazione del rT_3 sembra pertanto essere poco utile ai fini diagnostici.

Una elevata concentrazione sierica di TSH associata a una concentrazione di TT_4 molto basso può confermare l'ipotiroidismo in pazienti con alterazioni cliniche e clinico-patologiche compatibili.

TIREOTROPINA (TSH)

Una concentrazione sierica aumentata di cTSH, valutata con tecnica di chemioilluminiscenza, è piuttosto specifica per la diagnosi di ipotiroidismo, in particolare se a questo reperto clinico-patologico si associa una diminuzione della concentrazione sierica di TT_4 e/o fT_4 .⁷⁵ La quantificazione del cTSH pecca, tuttavia, di sensibilità, poiché soltanto il 60-80% dei pazienti ipotiroidei presenta un aumento di questo parametro, mentre nel restante 20-40% dei casi si osserva un cTSH all'interno dei *range* di normalità, rendendo difficile la differenziazione tra ipotiroidei e pazienti affetti da *euthyroid sick syndrome*.^{30,31,75} È possibile che questo fenomeno sia dovuto alla persistente stimolazione subita dalle cellule TSH-secernenti dell'ipofisi nei pazienti ipotiroidei e alla progressiva desensibilizzazione dei recettori ipofisari del TRH. Questa condizione determinerebbe, nel corso degli anni, una progressiva diminuzione della secrezione del TSH.⁴⁸ Soltanto una piccola percentuale di pazienti affetti da *euthyroid sick syndrome* (<10%) presenta un aumento del TSH,^{29,56,57} mentre un suo aumento risulta più frequente in pazienti trattati con antibiotici sulfamidici⁷⁶ o in pazienti affetti da ipoadrenocorticismo (37%), come probabile conseguenza della carenza cronica di cortisolo.⁷⁷

ANTICORPI ANTI-TIROIDEI

L'anticorpo anti-tiroideo più frequentemente riscontrato nei pazienti ipotiroidei è l'AA-Tg (50%).¹⁴ La presenza di anticorpi è stata, tuttavia, riscontrata anche in pazienti in cui la funzionalità tiroidea risultava normale.²¹ La presenza di questi anticorpi indica, pertanto, la presenza di una tiroidite in atto, ma non risulta utile per determinare la funzionalità della ghiandola tiroidea. Gli AA- T_4 e AA- T_3 sono poco comuni in pazienti ipotiroidei (<7%)¹⁸ e anche in questo caso la loro presenza può essere utile ai fini di identificare una tiroidite. La presenza di AA-Tg, AA- T_4 e AA- T_3 può, pertanto, essere utile esclusivamente per supportare l'ipotesi di ipotiroidismo in pazienti che presentano altre alterazioni cliniche, clinico-patologiche o ormonali compatibili con la patologia.

TEST DI STIMOLAZIONE CON TSH

Il test di stimolazione con TSH permette di determinare la capacità di riserva della ghiandola tiroide tramite la somministrazione di TSH esogeno. È considerato, insieme all'esame scintigrafico della tiroide, il *gold standard* per la

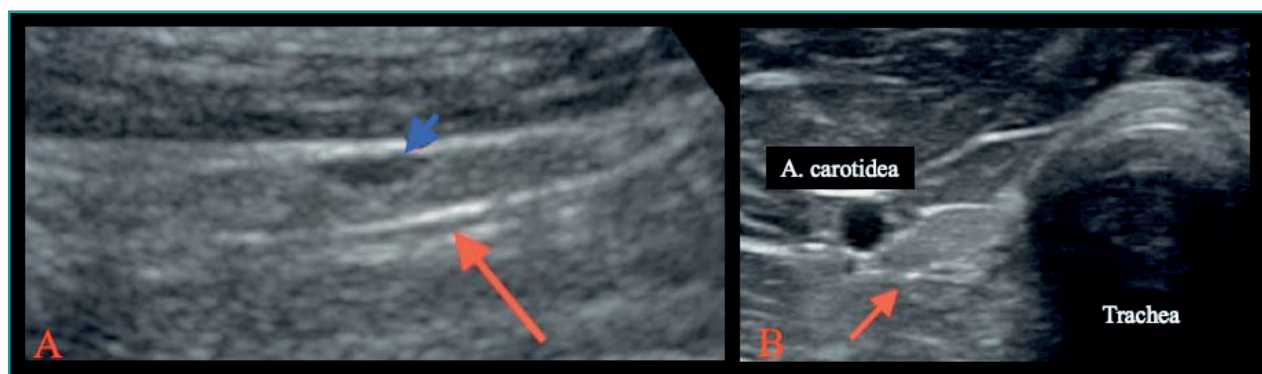


Figura 8 - Scansioni ecografiche longitudinale (A) e trasversale (B) di una tiroide (freccia) in un cane sano. L'ecostruttura è omogenea, la forma è affusolata, la capsula è ben evidente e regolare. La trachea e l'arteria carotidea (A. carotidea) sono visibili in sezione trasversale. La ghiandola paratiroidica (punta di freccia) è visibile in sezione longitudinale come un'area nodulare ipoecogena. (Cortesia Prof. Alessia Diana).

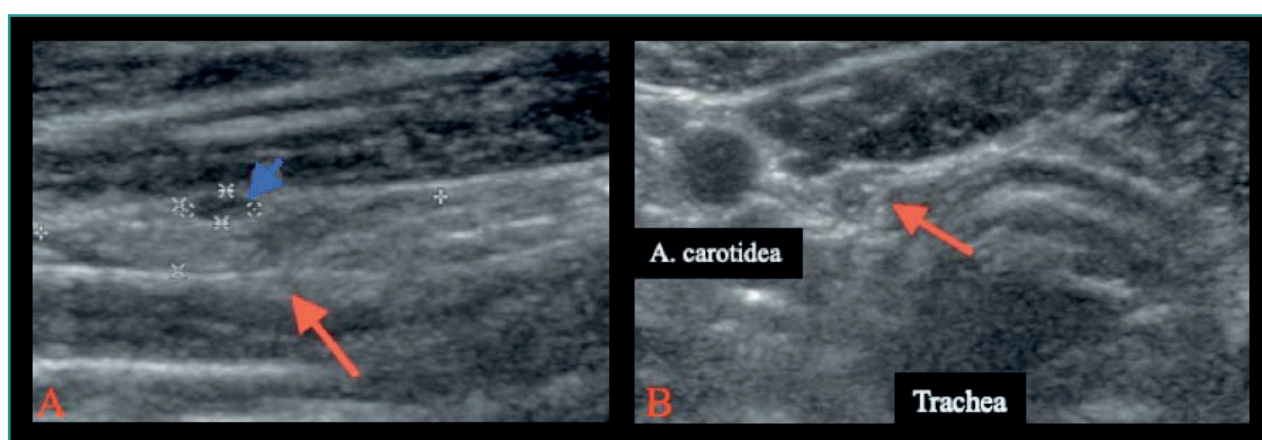


Figura 9 - Scansioni ecografiche longitudinale (A) e trasversale (B) di una tiroide (freccia) in un cane ipotiroidico. L'ecostruttura è disomogenea e lievemente ipoecogena, la forma e il profilo della capsula appaiono lievemente irregolari. La trachea e l'arteria carotidea (A. carotidea) sono visibili in sezione trasversale. La ghiandola paratiroidica (punta di freccia) è visibile in sezione longitudinale come un'area nodulare ipoecogena. (Cortesia Prof. Alessia Diana).

diagnosi di ipotiroidismo.¹⁰ Il test viene effettuato somministrando TSH ricombinante umano (rhTSH, Thyrogen®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA) per via endovenosa e misurando la concentrazione sierica di TT_4 prima e 6 ore dopo la somministrazione.⁷⁸ Alcuni studi proponevano un *cutoff* del TT_4 post-stimolazione >28 nmol/L ($2,2 \mu\text{g/dl}$), o un suo aumento di almeno 1,5 volte rispetto al TT_4 basale, per escludere una condizione di ipotiroidismo, utilizzando un dosaggio di rhTSH di $75 \mu\text{g/cane}$. Per pazienti che presentano una sospetta *eu-thyroid sick syndrome* o che mostrano una stimolazione intermedia al test precedente, Boretti e collaboratori suggeriscono di effettuare il test di stimolazione utilizzando $150 \mu\text{g/cane}$ di rhTSH.⁷⁸ Un recente studio che ha coinvolto 114 cani nei quali è stata usata una dose di

rhTSH di $75 \mu\text{g/cane}$, ha proposto un *cutoff* di TT_4 post-stimolazione $>21,9$ nmol/L ($1,7 \mu\text{g/dl}$) per escludere l'ipotiroidismo (Se 100%, Sp $>93\%$) e un TT_4 post stimolazione $<16,7$ nmol/L ($1,3 \mu\text{g/dl}$) per confermare l'ipotiroidismo (Se $>92\%$, Sp $>97\%$).²⁹ Il rhTSH viene prodotto esclusivamente in pochi centri specializzati, rendendone difficile la reperibilità con costi piuttosto elevati. Una volta ricostituito il farmaco con soluzione salina NaCl 0,9% o soluzione iniettabile, vengono preparate delle aliquote da $75 \mu\text{g}$ che possono essere conservate a -20°C fino a 12 settimane.⁷⁹ È esperienza degli autori (dato non pubblicato) che le aliquote di rhTSH risultano stabili fino a 1 anno di stoccaggio a -20°C .

TEST DI STIMOLAZIONE CON TRH

La somministrazione di TRH sintetico permette di valutare la risposta dell'ipofisi e, in piccola parte, della tiroide. L'aumento della concentrazione sierica del TT_4 in seguito alla stimolazione con TRH appare minima e poco utile per confermare o escludere la diagnosi di ipotiroidismo.⁸⁰ Un recente studio ha dimostrato che pazienti

In casi dubbi, il test di stimolazione con rhTSH e l'esame scintigrafico della tiroide possono confermare l'ipotiroidismo, essendo considerati i *gold standard* per la diagnosi della malattia.

ipotiroidici stimolati con TRH presentano un significativo aumento della concentrazione sierica dell'ormone della crescita (GH) ed un aumento significativamente inferiore del TSH sierico rispetto a pazienti affetti da *euthyroid sick syndrome*.⁸¹ Questo fenomeno avviene nei pazienti ipotiroidici poiché è stata evidenziata una progressiva desensibilizzazione dei recettori ipofisari del TRH e una conseguente diminuzione della sintesi del TSH. L'aumento della concentrazione del TRH, causato dalla carente sintesi di ormoni tiroidei, può inoltre determinare un aumento della sintesi di GH da parte dell'ipofisi.⁸² La difficile reperibilità del TRH sintetico e, soprattutto, la scarsa disponibilità di laboratorio per la quantificazione del GH canino sierico, rendono questo test poco utile nella pratica clinica.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'utilizzo di tecniche di diagnostica per immagini può essere utile per supportare o confermare una patologia tiroidea, in particolare neoplasie tiroidee o un ipotiroidismo primario.⁸³

ECOGRAFIA TIROIDEA

In pazienti ipotiroidici si possono evidenziare diverse alterazioni ecografiche a carico della tiroide: il parenchima appare ipoecogeno rispetto alla muscolatura circostante, il volume generale diminuito, i margini della capsula tiroidea irregolari e i due lobi possono presentare un'ecogenicità diversa tra di loro (Fig. 8 e Fig. 9).^{84,85} Il volume della tiroide diminuisce nel corso della progressione della patologia,⁸⁵ pertanto una valutazione ecografica effettuata nelle fasi iniziali dell'ipotiroidismo può risultare poco sensibile. L'esame ecografico è, inoltre, fortemente dipendente dall'esperienza dell'operatore, rendendo questa metodica poco sensibile.

Per escludere un'euthyroid sick syndrome è opportuno valutare la presenza di segni clinici e clinico-patologici compatibili con l'ipotiroidismo associati ad un'alterata concentrazione sierica degli ormoni tiroidei.

SCINTIGRAFIA TIROIDEA

La somministrazione dell'isotopo tecnezio-99m per tecnecio (^{99m}TcO₄) e il conseguente calcolo del suo *uptake* da parte del parenchima tiroideo è considerata, insieme al test di stimolazione con TSH, la tecnica *gold standard* per la diagnosi di ipotiroidismo.⁸⁶ Un basso *uptake* dell'isotopo (0,03-0,26% dopo 60 minuti) riesce a differenziare accuratamente pazienti ipotiroidici da pazienti affetti da *euthyroid sick syndrome* (*uptake* di 0,39-1,86 in 60 minuti). Pazienti che ricevono glucocorticoidi possono

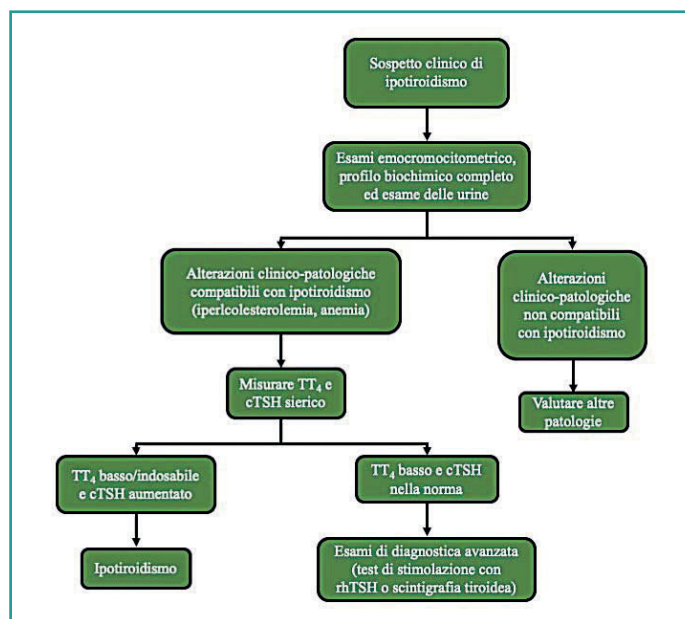


Figura 10 - Algoritmo per la diagnosi di ipotiroidismo primario nel cane.

presentare un diminuito *uptake* dell'isotopo ed essere erroneamente diagnosticati come ipotiroidici.⁸⁷

STABILIRE LA DIAGNOSI

Raggiungere una diagnosi accurata di ipotiroidismo ed escludere un'euthyroid sick syndrome o altre condizioni che possono influenzare il profilo tiroideo può essere difficile. Pertanto, l'evidenza di segni clinici più frequentemente riscontrati in corso di ipotiroidismo, quali una dermatopatia non pruriginosa, risultano di fondamentale importanza. Effettuare degli esami di base (emocromocitometrico, emato-biochimico ed esame delle urine) è utile per escludere la presenza di patologie concomitanti e, al contempo, valutare la presenza di alterazioni clinico-patologiche che supportino la diagnosi di ipotiroidismo (aumento della concentrazione sierica di colesterolo e dei trigliceridi, anemia non rigenerativa). La valutazione della concentrazione sierica dei principali ormoni tiroidei (TT₄ e cTSH) è essenziale per raggiungere una diagnosi. Poiché la sola diminuzione della concentrazione sierica del TT₄ non permette di escludere un'euthyroid sick syndrome o altre condizioni che possono influenzare il profilo tiroideo, la presenza di un cTSH sierico aumentato, in un cane con segni clinici ed emato-biochimici compatibili, può confermare la diagnosi di ipotiroidismo. Nel caso in cui le alterazioni cliniche e clinico-patologiche siano assenti o lievi, una bassa concentrazione di TT₄ associata a un TSH nella norma rende la diagnosi di ipotiroidismo molto poco probabile. Ulteriori accertamenti diagnostici, quali il test di stimolazione con rhTSH o un esame scintigrafico della tiroide,

possono essere necessari in pazienti con alterazioni cliniche e clinico-patologiche compatibili con ipotiroidismo che presentano una bassa concentrazione sierica di TT_4 ma una concentrazione di TSH normale (Fig. 10).

TERAPIA

Il trattamento consigliato per l'ipotiroidismo è la somministrazione a vita di levotiroxina sintetica. Questo prodotto riesce a sopprimere la mancata secrezione di T_4 da parte della tiroide e, grazie al processo di deiodinazione che avviene nei tessuti periferici, alla carenza di T_3 . La dose iniziale consigliata è di 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per bocca una volta al giorno (SID) o divisa in due somministrazioni giornaliere (BID). La biodisponibilità del farmaco risulta

La terapia d'elezione per l'ipotiroidismo è la somministrazione orale di ormoni tiroidei sintetici. L'aspettativa di vita di un cane in corretto trattamento è paragonabile a quella di un cane sano.

maggiore quando questo viene assunto a digiuno⁸⁸ e il picco della concentrazione sierica di TT_4 risulta massimo dopo 4-6 ore dall'assunzione.⁸⁹ In Italia sono due le formulazioni registrate per la medicina veterinaria. Esiste una formulazione liquida (Vidalta®, MSD Animal Health, Milton Keynes) che richiede una somministrazione SID e una formulazione in compresse da 200 o 400 μg (Canitroid®, Dechra Veterinary Products s.r.l., Torino) che prevede una posologia iniziale di 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID. Risulta importante che la somministrazione del farmaco avvenga in modo standardizzato (possibilmente sempre prima dei pasti e utilizzando la stessa formulazione) al fine di mantenere costante l'assorbimento del farmaco. Si consiglia di effettuare un primo monitoraggio del paziente dopo 4-6 settimane dall'inizio della terapia. La diminuzione della letargia e del peso corporeo risultano solitamente evidenti già dopo qualche settimana di terapia; la risoluzione delle problematiche dermatologiche e neurologiche richiede invece tempi più lunghi (Fig. 11 e Fig. 12).^{45,90,91,92} È inoltre possibile osservare una risoluzione dei segni elettrocardiografici (Fig. 6 e Fig. 7) ed ecocardiografici precedentemente citati, associata ad una migliore contrattilità miocardica (aumento della funzionalità sistolica ventricolare, aumento della velocità massima dell'onda E, diminuzione del volume ventricolare sinistro durante la diastole).³³ Le principali alterazioni clinico-patologiche quali anemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e aumento delle concentrazioni sieriche di fruttosammina, creatinina e SDMA possono migliora-



Figure 11-12 - Cane pastore belga, maschio di 7 anni, affetto da ipotiroidismo. Nelle due foto si può osservare il cane prima (Figura 11) e dopo (Figura 12) l'introduzione della terapia con levotiroxina sintetica. Prima dell'introduzione della terapia si poteva osservare un pelo forforoso, fragile e uniformemente rarefatto. Dopo un anno di terapia ormonale il paziente presentava un pelo visibilmente più lucido e folto.

Tabella 4 - Tempi previsti della risposta clinica e clinico-patologica in pazienti ipotiroidei in trattamento (Modificato da Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE et al. Ed. Canine and Feline Endocrinology, fourth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2015, pp. 77-135).

Alterazione clinica o clinico-patologica	Tempi di miglioramento
Letargia e astenia	2-7 giorni
Alterazioni cutanee	2-4 mesi
Alterazioni neurologiche	1-4 mesi
Alterazioni cardiache	1-2 mesi
Alterazioni dell'apparato riproduttivo	3-10 mesi
Ipercolesterolemia e anemia	2-4 settimane

re già dopo le prime settimane di trattamento (Tab. 4).^{53,54,90,91} Oltre alla valutazione delle alterazioni cliniche, è importante valutare se il farmaco sia adeguatamente dosato. La persistenza della sintomatologia clinica può fare sospettare un sotto dosaggio. Presenza di nervosismo, poliuria, polidipsia, polifagia, eccessivo dimagrimento o tachicardia devono, invece, far sospettare un sovradosaggio del farmaco (tireotossicosi).

Per oggettivare l'efficacia del trattamento è opportuno effettuare valutazioni ematiche delle concentrazioni sieriche di TT_4 e, eventualmente, di cTSH. Il fT_4 non viene solitamente utilizzato per effettuare il monitoraggio terapeutico. La valutazione delle concentrazioni sieriche del TT_4 e del cTSH deve essere effettuata 4-6 ore dopo la somministrazione del farmaco. Se il paziente, indipendentemente dalla risposta clinica, presenta un TT_4 e un cTSH sierico rispettivamente al di sotto e al di sopra dei propri *range* di riferimento, il dosaggio del farmaco è opportuno che venga aumentato. Nel caso di una buona risposta clinica associata a un TT_4 sierico nei *range* di riferimento o poco al di sopra di esso ed un TSH sierico nella norma, il dosaggio del farmaco sarà quello ottimale. Nel caso di una buona risposta clinica associata ad un TT_4 sierico molto al di sopra del *range* di riferimento è consigliato diminuire il dosaggio per evitare effetti collaterali dovuti ad una tireotossicosi.^{10,90} In corso di tireotossicosi iatrogena è consigliato sospendere la somministrazione del farmaco fino a risoluzione della stessa e abbassare successivamente il dosaggio.¹⁹ In alcuni soggetti, nonostante la normalizzazione del quadro clinico e la presenza di una concentrazione sierica di TT_4 accettabile, non si osserva una normalizzazione della concentrazione sierica del cTSH. Ciò può essere legato a una

scarsa azione biologica della levotiroxina sintetica o altre cause che, ad oggi, in veterinaria restano non chiarite.

In seguito ad ogni cambio di dosaggio è consigliato effettuare un controllo clinico e un'ulteriore misurazione delle concentrazioni sieriche ormonali dopo circa un mese.

INSUCCESSO TERAPEUTICO

Nel caso in cui il paziente non risponda positivamente alla terapia ormonale sostitutiva e mantenga una concentrazione sierica inadeguata degli ormoni tiroidei, risulta necessario rivalutare la diagnosi di ipotiroidismo ed escludere un'*euthyroid sick syndrome*. Altre comuni problematiche che possono influenzare il successo terapeutico sono una mancata compliance del proprietario o la presenza concomitante di una patologia gastrointestinale che determina un carente assorbimento del farmaco. In tal caso la sostituzione della terapia d'elezione (levotiroxina sintetica) con triiodotironina sintetica (liotironina sodica) potrebbe essere risolutiva; non esistono tuttavia studi clinici che dimostrano la migliore efficacia di questo principio attivo o della combinazione dei due farmaci (levotiroxina sintetica e liotironina sodica) in pazienti ipotiroidici.^{10,93}

PROGNOSI

Una volta diagnosticato l'ipotiroidismo primario e impostata una terapia adeguata è possibile osservare un progressivo e netto miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti affetti da questa malattia. La prognosi è buona e l'aspettativa di vita è paragonabile a quella di un paziente sano.¹⁰

PUNTI CHIAVE

- L'ipotiroidismo primario è una delle endocrinopatie più comuni nel cane. Risulta talvolta difficile distinguere questa patologia da un'*euthyroid sick syndrome* a causa della diminuita concentrazione sierica di ormoni tiroidei che avviene in entrambe le condizioni.
- La misurazione della concentrazione sierica di T_4 e cTSH è fondamentale per raggiungere la diagnosi. La presenza di segni clinici e clinico-patologici compatibili con l'endocrinopatia può supportare il clinico nel confermare o escludere questa malattia.
- Nel caso in cui le alterazioni cliniche, clinico-patologiche e ormonali siano poco chiare, risulta necessario confermare la diagnosi con un test di stimolazione con TSH o un esame scintigrafico della tiroide.
- La terapia d'elezione per l'ipotiroidismo è risolutiva e permette di mantenere un'aspettativa di vita normale nei pazienti adeguatamente monitorati.

Primary hypothyroidism in the dog

Summary

Hypothyroidism is an endocrinopathy caused by a reduced production of thyroid hormones. The most common cause in the dog is primary hypothyroidism, caused by lymphocytic thyroiditis or idiopathic atrophy of the thyroid gland. The most common clinical and clinicopathological alterations are often non-specific, such as asthenia, lethargy, weight gain, altered coat, hypercholesterolemia, and non-regenerative anemia. For a correct diagnosis, it is essential to combine the evaluation of clinical history, physical examination, hematology, serum chemistry, and the serum concentrations of thyroid hormones. The most difficult challenge is to interpret a low serum thyroid hormone concentration in dogs without hypothyroidism. This condition can be observed in some breeds, in specific physiological conditions, in euthyroid dogs affected by non-thyroidal diseases (euthyroid sick syndrome), or in dogs treated with particular medications. The therapy consists of synthetic thyroid hormones administered orally. The therapeutic goal is to restore an excellent clinical condition and to avoid thyrotoxicosis.

BIBLIOGRAFIA

- Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). Journal of the American Veterinary Medical Association 204:761-67, 1994.
- Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. Veterinary Record 145:481-87, 1999.
- Fyfe JC, Kampschmidt K, Dang V *et al.* Congenital hypothyroidism with goiter in Toy Fox Terriers. Journal of Veterinary Internal Medicine 17:50-57, 2003.
- Pettigrew R, Fyfe JC, Gregory BL *et al.* CNS hypomyelination in Rat Terrier dogs with congenital goiter and a mutation in the thyroid peroxidase gene. Veterinary Pathology 44:50-56, 2007.
- Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA *et al.* Combined pituitary hormone deficiency in German Shepherd dogs with dwarfism. Domestic Animal Endocrinology 19:177-90, 2000.
- Greco DS, Peterson ME, Cho DY *et al.* Juvenile-onset hypothyroidism in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association 187:948-50, 1985.
- Robinson WF, Shaw SE, Stanley B *et al.* Congenital hypothyroidism in Scottish Deerhound puppies. Australian Veterinary Journal 65:386-9, 1988.
- Shiel RE, Acke E, Puggioni A *et al.* Tertiary hypothyroidism in a dog. Irish Veterinary Journal 60:88-93, 2007.
- Hanson JM, M van't HM, Voorhout G *et al.* Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Journal of Veterinary Internal Medicine 19:687-94, 2005.
- Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE *et al.* Ed. Canine and Feline Endocrinology, fourth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2015, pp. 77-135.
- Nuttall WO. Iodine deficiency in working dogs. New Zealand Veterinary Journal 34:72, 1986.
- Taeymans O, O'marra SK. Imaging diagnosis: acquired goitrous hypothyroidism following treatment with trimethoprim sulfamethoxazole. Veterinary Radiology & Ultrasound 50:442-4, 2009.
- Turrel JM, McEntee MC, Burke BP *et al.* Sodium iodide I 131 treatment of dogs with nonresectable thyroid tumors: 39 cases (1990-2003). Journal of American Veterinary Medical Association 229:542-8, 2006.
- Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 37:617-31, 2007.
- Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA *et al.* Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. American Journal of Veterinary Research 59:951-5, 1998.
- Patzl M, Möstl E. Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine 50:72-8, 2003.
- Skopek E, Patzl M, Nachreiner RF. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. American Journal of Veterinary Research 67:809-14, 2006.
- Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA *et al.* Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. Journal of the American Veterinary Medical Association 220:466-71, 2002.
- Mooney CT. Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. New Zealand Veterinary Journal 59:105-114, 2011.
- Conaway DH, Padgett GA, Nachreiner RF. The familial occurrence of lymphocytic thyroiditis in Borzoi dogs. American Journal of Medical Genetics 22:409, 1985.
- Graham PA, Nachreiner RF, Refsal KR *et al.* Lymphocytic thyroiditis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 31:915-33, 2001.
- Haines DM, Lording PM, Penhale WJ. Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. American Journal of Veterinary Research 45, 1493-7, 1984.
- Benjamin SA, Stephens LC, Hamilton BF *et al.* Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in Beagles. Veterinary Pathology 33:486-94, 1996.
- Ferm K, Björnerfeldt S, Karlsson A *et al.* Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant Schnauzer and Hovawart dogs. Journal of Small Animal Practice 50:176-9, 2009.
- Ahlgren J, Uimari P. Heritability of hypothyroidism in the Finnish Hovawart population. Acta Veterinaria Scandinavica 58:39, 2016.
- Kennedy LJ, Quarumby S, Happ GM *et al.* Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. Tissue Antigens 68:82-6, 2006.
- Wilbe M, Sundberg K, Hansen IR *et al.* Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. Tissue Antigens 75:712-19, 2010.
- Lunetta F, Carotenuto G, Fracassi F *et al.* Lack of correlation between clinical presentation and clinicopathological abnormalities in canine hypothyroidism. Veterinaria 33:171-178, 2019.
- Corsini A, Faroni E, Lunetta F *et al.* Recombinant human thyrotropin stimulation test in 114 dogs with suspected hypothyroidism: a cross-sectional study. Journal of Small Animal Practice 62:257-264, 2021.
- 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 211:1396-402, 1997.
- 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 212:387-91, 1998.
- Panciera DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 31:935, 2001.
- Guglielmini C, Berlanda M, Fracassi F *et al.* Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: a prospective controlled study. Journal of Veterinary Internal Medicine 33:1935-1942, 2019.
- Beier P, Reese S, Holler PJ *et al.* The role of hypothyroidism in the eti-

- ology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:141-9, 2015.
35. Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC *et al.* Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8:328-36, 1994.
 36. Fracassi F, Tamborini A. Reversible megaesophagus associated with primary hypothyroidism in a dog. *Veterinary Record* 168:329, 2011.
 37. Giza EG, Płonek M, Nicpoń JM *et al.* Electrodiagnostic studies in presumptive primary hypothyroidism and polyneuropathy in dogs with reevaluation during hormone replacement therapy. *Acta Veterinaria Scandinavica* 58:32, 2016.
 38. Gaynor AR, Shofer FS, Washabau RJ. Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211:1406-12, 1997.
 39. MacPhail CM, Monnet E. Outcome of and post-operative complications in dogs undergoing surgical treatment of laryngeal paralysis: 140 cases (1985-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218:1949-56, 2001.
 40. Levine JM, Bergman RL, Coates JR *et al.* Myasthenia gravis and hypothyroidism in a dog with meningomyelitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41:247-251, 2005.
 41. Rossmeisl JH, Duncan RB, Inzana KD *et al.* Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 70:879-89, 2009.
 42. Pullen WH, Hess RS. Hypothyroid dogs treated with intravenous levothyroxine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:32-7, 2006.
 43. Fatjó J, Stub C, Manteca X. Four cases of aggression and hypothyroidism in dogs. *Veterinary Record* 151:547-8, 2002.
 44. Beaver BV, Haug LI. Canine behaviors associated with hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39:431-4, 2003.
 45. Hrovat A, De Keuster T, Kooistra HS *et al.* Behavior in dogs with spontaneous hypothyroidism during treatment with levothyroxine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33:64-71, 2019.
 46. Cortese L, Oliva G, Versteegen J *et al.* Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *Journal of Small Animal Practice* 38:572-5, 1997.
 47. Panciera DL, Purswell BJ, Kolster KA. Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *Theriogenology* 68:316-21, 2007.
 48. Diaz-Espinoeira MM, Mol JA, Rijnberk A *et al.* Adenohypophyseal function in dogs with primary hypothyroidism and nonthyroidal illness. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:100-7, 2009.
 49. Panciera DL, Purswell BJ, Kolster KA *et al.* Reproductive effects of prolonged experimentally induced hypothyroidism in bitches. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:326-33, 2012.
 50. Crispin SM, Barnett KC. Arcus lipoides corneae secondary to hypothyroidism in the alsation. *Journal of Small Animal Practice* 19:127-42, 1978.
 51. Williams DL, Pierce V, Mellor P *et al.* Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *Journal of Small Animal Practice* 48, 252-6, 2007.
 52. Violette NP, Ledbetter EC. Lipemic uveitis and its etiologies in dogs: 75 cases. *Veterinary Ophthalmology* 22:577-583, 2019.
 53. Reusch CE, Gerber B, Boretta FS. Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Veterinary Research Communications* 26:531-6, 2002.
 54. Di Paola A, Carotenuto G, Dondi F *et al.* Symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with hypothyroidism before and after treatment with levothyroxine. *Journal of Small Animal Practice* 62:89-96, 2021.
 55. Kempainen RJ, Birchfield JR. Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods. *American Journal of Veterinary Research* 67:259-65, 2006.
 56. Kantrowitz LB, Peterson ME, Melián C *et al.* Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219:765-69, 2001.
 57. Mooney CT, Shiel RE, Dixon RM. Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. *Journal of Small Animal Practice* 49:11-16, 2008.
 58. Giunti M, Troia R, Battilani M *et al.* Retrospective evaluation of circulating thyroid hormones in critically ill dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Science* 18:471-477, 2017.
 59. Sauve F, Paradis M, Refsal KR *et al.* Effects of oral administration of meloxicam, carprofen, and a nutraceutical on thyroid function in dogs with osteoarthritis. *Canadian Veterinary Journal* 44:474-9, 2003.
 60. Gulikers KP, Panciera DL. Evaluation of the effects of clomipramine on canine thyroid function tests. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 44-9, 2003.
 61. Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17:463-72, 2003.
 62. Daminet S, Croubels S, Duchateau L *et al.* Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Veterinary Journal* 166:224-32, 2003.
 63. Panciera DL, Refsal KR, Sennello KA *et al.* Effects of deracoxib and aspirin on serum concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 67:599-603, 2006.
 64. van Geffen C, Bavegems V, Duchateau L *et al.* Serum thyroid hormone concentrations and thyroglobulin autoantibodies in trained and non-trained healthy whippets. *The Veterinary Journal* 172:135-40, 2006.
 65. Shiel RE, Brennan SF, Omodo-Eluk AJ *et al.* Thyroid hormone concentrations in young, healthy, pretraining Greyhounds. *Veterinary Record* 161:616-9, 2007.
 66. Seavers A, Snow DH, Mason KV *et al.* Evaluation of the thyroid status of Basenji dogs in Australia. *Australian Veterinary Journal* 86:429-34, 2008.
 67. Shiel RE, Sist M, Nachreiner RF *et al.* Assessment of criteria used by veterinary practitioners to diagnose hypothyroidism in Sighthounds and investigation of serum thyroid hormone concentrations in healthy Salukis. *Journal of American Veterinary Medical Association* 236:302-8, 2010.
 68. Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM *et al.* Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 51:454-7, 1990.
 69. Scott-Moncrieff JC. Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 42:707-25, 2012.
 70. Thacker EL, Refsal KR, Bull RW. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 53:449-53, 1992.
 71. Schachter S, Nelson RW, Scott-Moncrieff JC *et al.* Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis, and 5 radioimmunoassays in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:259-64, 2004.
 72. Randolph JF, Lamb SV, Cheraskin JL *et al.* Free thyroxine concentrations by equilibrium dialysis and chemiluminescent immunoassays in 13 hypothyroid dogs positive for thyroglobulin antibody. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:877-81, 2015.
 73. Lum SM, Nicoloff JT, Spencer CA *et al.* Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *Journal of Clinical Investigation* 73:570-5, 1984.
 74. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology* 205:1-13, 2010.
 75. Boretta FS, Reusch CE. Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd* 146:183-8, 2004.
 76. Frank LA, Hnilica KA, May ER *et al.* Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on thyroid function in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66:256-9, 2005.
 77. Reusch CE, Fracassi F, Sieber-Ruckstuhl NS *et al.* Altered serum thyrotropin concentrations in dogs with primary hypoadrenocorticism before and during treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:1643-1648, 2017.
 78. Boretta FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Willi B *et al.* Comparison of the biological activity of recombinant human thyroid-stimulating hormone with bovine thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. *American Journal of Veterinary Research* 67:1169-72, 2006.
 79. 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. *Canadian Veterinary Journal* 48:1273-9, 2007.

80. Frank LA. Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH) to thyrotropin (TSH) stimulation for evaluating thyroid function in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 32:481, 1996.
81. Pijnacker T, Kooistra HS, Vermeulen CF *et al*. Use of basal and TRH-stimulated plasma growth hormone concentrations to differentiate between primary hypothyroidism and nonthyroidal illness in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1319-1324, 2018.
82. Diaz-Espineira 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.
83. Taeymans O, Peremans K, Saunders JH. Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:673-84, 2007.
84. Brömel C, Pollard RE, Kass PH *et al*. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid Golden Retrievers with nonthyroidal illness. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19:499-506, 2005.
85. Taeymans O, Daminet S, Duchateau L *et al*. Pre- and post-treatment ultrasonography in hypothyroid dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 48:262-9, 2007.
86. Diaz-Espineira 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.
87. Shiel RE, Pinilla M, McAllister H *et al*. Assessment of the value of quantitative thyroid scintigraphy for determination of thyroid function in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 53:278-85, 2012.
88. Le Traon G, Burgaud S, Horspool LJ. Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31:95-101, 2008.
89. Nachreiner RF, Refsal KR. Radioimmunoassay monitoring of thyroid hormone concentrations in dogs on thyroid replacement therapy: 2,674 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201:623-9, 1992.
90. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice* 43:334-40, 2002.
91. Le Traon G, Brennan SF, Burgaud S *et al*. Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:43-9, 2009.
92. Utsugi S, Saito M, Shelton GD. Resolution of polyneuropathy in a hypothyroid dog following thyroid supplementation. *Journal of the American Animal Hospital Association* 50:345-9, 2014.
93. Siegmund W, Spieker K, Weiße AI *et al*. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 60:750-7, 2004.

