



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper

Tyreoideastimulerande hormon (TSH) hos katt - preliminära normalvärden samt kliniska användningsområden

Rebecka Nyhlén

Uppsala

2012

Examensarbete inom veterinärprogrammet

ISSN 1652-8697
Examensarbete 2012:14

SLU
Sveriges lantbruksuniversitet

Tyreoidestimulerande hormon (TSH) hos katt - preliminära normalvärden samt kliniska användningsområden

Rebecka Nyhlén

*Huvudhandledare: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska vetenskaper
Handledare: Inger Lilliehöök, Klinisk kemiska laboratoriet, UDS*

Examinator: Ulf Emanuelson, Institutionen för Kliniska vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0239, Nivå AX, 30 hp*

Nyckelord: TSH, katt, hypertyreoidism, hypotyreoidism

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2012:14*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Syfte	3
Litteraturoversikt	4
Fysiologi	4
Reglering av tyreoideahormoner	4
Effekter i kroppen	5
Patologiska tyreoideaförändringar hos katt	5
Hypertyreoidism	5
Hypotyreoidism	8
TSH.....	10
Material och metoder	12
Prover.....	12
TSH och tT4-värden hos friska katter.....	12
Komplettering med TSH-analys på tyreoideaprov från katt.....	12
Analysmetod	13
Resultat	14
TSH och tT4-värden hos friska katter.....	14
Preliminärt referensintervall för TSH hos katt analyserat med cTSH	14
Komplettering med TSH-analys på tyreoideaprov från katt.....	15
Diskussion.....	17
Litteraturförteckning	20

SAMMANFATTNING

Tyreoideastimulerande hormon (TSH) hos katt - preliminära normalvärden samt kliniska användningsområden

Kattens vanligaste endokrina sjukdom är hypertyreoidism. Hypotyreoidism i sin primära form är å andra sidan mycket ovanligt och hos katt förekommer hypotyreoidism främst som en iatrogen sjukdom till följd av överbehandling av hypertyreoidism. Thyreoideastimulerande hormon (TSH) är ett hormon som har stor roll i regleringen av tyreoidernas aktivitet och styrs via negativ feedback.

Ett syfte med denna studie var att fastställa preliminära referensvärden för TSH hos katt med kemiluminiscent immunometrisk analys (canine TSH, Immulite 2000). Blodprov togs på 52 kliniskt friska katter i åldrarna 1-13 år för analys av TSH och tT4. Det preliminära referensintervallet för TSH på katt fastställdes till < 30 mU/L, vilket motsvarar < 0,28 ng/mL. Ingen statistisk signifikant skillnad kunde ses i TSH- eller tT4-värden, varken mellan kön eller mellan åldersgrupper.

Studien undersökte även möjligheten att använda cTSH som ett diagnostiskt hjälpmedel vid misstanke om tyreoidesjukdom hos katt. I 91 prover som inkom för analys av tT4 till Klinisk kemiska laboratoriet UDS analyserades även cTSH. Journalerna för dessa patienter studerades för att utvärdera hur TSH låg i förhållande till tT4 vid olika sjukdomstillstånd, och delades därefter in i sex kategorier. Hos de katter med tT4 över referensintervallet, både hos dem med nyupptäckt hypertyreoidism samt hos dem med otillräckligt behandlad hypertyreoidism, låg TSH under metodens lägsta mätvärde i samtliga 24 prov. Hos de katter som stod på behandling för hypertyreoidism och hade tT4-värde under referensintervallet låg TSH högt i fem av åtta prov, vilket tyder på överbehandling, det vill säga iatrogen hypotyreoidism. TSH följer alltså tT4 som förväntat i majoriteten av fallen, det vill säga ligger lågt då tT4 ligger högt samt ligger högt då tT4 ligger lågt. Det förekom även 11 katter utan någon känd tyreoidesjukdom som hade lågt tT4 men normalt TSH. Flera av dessa led av allvarliga sjukdomar såsom diabetes ketoacidosis, pyometra eller grava lungförändringar. En katt avvek från det förväntade mönstret genom att ligga högt i TSH utan några övriga tecken på hypotyreoidism.

Resultaten tyder att TSH i de flesta fall följer tT4 som förväntat vid olika typer av sjukdomstillstånd och därför har potential att användas i kliniskt arbete. Metodens lägsta mätvärde ligger dock inom referensintervallet, vilket gör att TSH ej kan användas för diagnostik av hypertyreoidism. TSH-analys kan vara värdefullt som en del i att utesluta hypertyreoidism eller för diagnostik av hypotyreoidism.

SUMMARY

Thyroid stimulating hormone (TSH) in cats – preliminary reference values and clinical use

Hyperthyroidism is the most common endocrine disorder in cats. Hypothyroidism is, on the other hand, very rare and occurs mainly as an iatrogenic disease as a result of excessive treatment of hyperthyroidism. Thyroid stimulating hormone (TSH) is responsible for regulating the thyroid activity.

One purpose of this study was to determine preliminary reference values for serum TSH in cats, using chemiluminiscent immunometric analysis (canine TSH, Immulite 2000). In 52 clinically healthy cats, aged 1-13 years, blood samples were taken for analysis of TSH and tT4. The preliminary reference values for TSH in cats was determined to < 30 mU/L (< 0.28 ng/mL). No statistically significant difference was found in TSH or tT4, neither between the sexes nor between different groups of age.

This study also examined if cTSH-analysis could be of value in clinical situations. In 91 samples, sent to Clinical Pathology Laboratory UDS for tT4-analysis, cTSH analysis was performed. The journals of these cats were studied to evaluate how TSH concentration was in relation to tT4 at different states of disease, and were then divided into six categories. In those cats with tT4 above the reference range, both in those with newly discovered hyperthyroidism as well as in those with inadequately treated hyperthyroidism, TSH was below the measuring range in all 24 samples. In eight samples from cats that were treated for hyperthyroidism and had tT4 below the reference range, TSH was high in five samples which indicate excessive treatment, that is, iatrogenic hypothyroidism. In the majority of cases, TSH follows tT4 as expected, i.e. TSH is low when tT4 is high and TSH is high when tT4 is low. There were also 11 cats without any known thyroid sickness with low tT4 and normal TSH. Several of these cats had serious diseases such as diabetic ketoacidosis, pyometra or severe pulmonary disease. One cat differed from the expected pattern, as he had high TSH without any other signs of hypothyroidism.

These results indicate that TSH in most cases follows tT4 as expected in various states of diseases, and therefore has potential for clinical use. However, the reference range and the method of analysis's lowest point of measurement overlap, which means that TSH cannot be used to diagnose hyperthyroidism. TSH can be of value as a part of excluding hyperthyroidism, or in the diagnosing of hypothyroidism.

INLEDNING

Hos både hund och katt är sjukdomar relaterade till tyreoidas funktion vanliga, men både typen av sjukdom och därmed diagnostiken skiljer sig åt mellan djurslagen. Hundar drabbas främst av hypothyroidism, det vill säga underfunktion av sköldkörteln (Nelson & Couto, 2009). Hos katt är istället överfunktion av tyreoida, hyperthyroidism betydligt vanligare. Hypothyroidism uppträder sällan primärt hos katt, men kan förekomma som en iatrogen sjukdom till följd av överbehandling av hyperthyroidism (Feldman & Nelson, 2004).

Reglering av sköldkörtelns hormonutsöndring styrs via tyrotropin releasing hormone (TRH) från hypotalamus som i sin tur stimulerar till frisättning av tyreoidastimulerande hormon (TSH) från hypofysen (Sjaastad et al., 2010). TSH verkar på tyreoida och leder till ökad sekretion av trijodtyronin och tyroxin. Sekretionen regleras via negativ feedback från tyreoidahormoner i blodet på både hypotalamus och hypofysen. TSH-nivåerna i blodet både påverkar och påverkas alltså av hur mycket tyreoidahormoner som utsöndras och speglar på så sätt den aktivitet som pågår i sköldkörteln.

Hos hund mäts TSH rutinmässigt som en del i diagnostiseringen av hypothyroidism, medan det hos katt inte har använts alls i det kliniska arbetet. Detta beror framförallt på två faktorer. Dels drabbas katt av hypothyroidism i betydligt lägre utsträckning än hund och behovet att mäta TSH har därmed inte varit lika stort, dels finns inte heller någon analysmetod som är utvecklad för mätning av TSH på katt. Hypotesen i denna studie är att TSH kan användas även hos katt som ett komplement till T4. Ett sådant komplement skulle vara användbart vid fall av svårdiagnostiserad hyperthyroidism eller för diagnostik av primär eller iatrogen hypothyroidism.

För analys av TSH på hund används Immulite canine TSH (Siemens Healthcare Diagnostics) som är en immunologisk metod. Denna metod är inte framtagen för analys av TSH på katt men har tidigare använts i det syftet med goda resultat i ett flertal studier (Graham et al., 2000; Kirkby et al., 2006; Ferguson et al., 2007; Wakeling et al., 2008; Williams et al., 2010a; Wakeling et al., 2011). Även i denna studie har metoden använts för mätning av TSH på katt, både på friska katter samt parallellt med tT4-analys hos katter med klinisk frågeställning om tyreoidasjukdom.

SYFTE

Syftet med denna studie är dels att fastställa preliminära normalvärden för TSH på katt genom att analysera TSH på blod från kliniskt friska katter. Studien syftar även till att utvärdera om analys av TSH i serumprover från katt, med Immulite canine TSH, kan användas i kliniskt arbete vid diagnostisering eller utslutning av hyper- eller hypothyroidism.

LITTERATURÖVERSIKT

Fysiologi

Tyreoides två lobber är lokaliserade strax under larynx, lateralt på vardera sidan om trakea (Sjaastad et al., 2010). Körtelvävnaden är uppbyggd av folliklar av varierande storlek vars väggar består av follikelceller. I folliklarnas lumen finns så kallad kolloid vilket är en viskös, proteinrik vätska. Kolloiden fungerar dels som extracellulär lagringsplats för tyreoideshormoner, men är även den huvudsakliga platsen för syntesen av dessa. Follikelcellerna transporterar de proteiner och enzymer som är nödvändiga för hormonsyntesen in till kolloiden via exocytos. Tight junctions binder samman follikelcellerna för att kolloiden inte ska komma i direkt kontakt med den extracellulära vätskan utanför folliklarna. Kapillärnät omringar folliklarna och förser cellerna med nutrition, samt transporterar de hormoner som frisätts från folliklarna ut i kroppen. I kolloiden bildas de två tyreoideshormonerna trijodtyronin (T3) och tyroxin (T4) då tre respektive fyra jodidjoner binds till aminosyran tyrosin (Greco & Stabenfeldt, 2002). Cirka 90 % av de bildade hormonerna är tyroxin. De färdiga hormonerna lagras i kolloiden bundna till glykoproteinet tyreoglobulin. Produktion av tyreoideshormon är i dagsläget den enda kända process i kroppen där jod ingår (Sjaastad et al., 2010). Jod cirkulerar i blodet i form av jodidjoner och tas in i follikelcellerna via aktiv transport.

Då TSH (tyreoidestimulerande hormon) frisätts från hypofysen stimuleras utsöndring av tyreoideshormon till blodet (Sjaastad et al., 2010). Follikelcellerna tar då via endocytos upp hormon från kolloiden, dessa frigörs sedan från tyreoglobulin med hjälp av lysosomala enzymer för att sedan diffundera ut från follikelcellerna till blodet. Hos de flesta djurslag binds tyreoideshormonerna till tyroxinbindande globulin (TBG) i blodet, men detta plasmaprotein har inte hittats hos katt (Greco & Stabenfeldt, 2002). Hos katt är det istället albumin som står för den huvudsakliga transporten i blodet men även hos andra djurslag fungerar albumin som ett bärarprotein. Albumin har låg affinitet för T3 och T4 men transportkapaciteten är ändå stor eftersom albuminkoncentrationen i blodet är hög. Hos alla djurslag finns ytterligare ett plasmaprotein, tyroxinbindande prealbumin som endast har affinitet för T4. Hos människa är det endast 0,03 % av det tyroxin och 0,3 % av det trijodtyronin som cirkulerar i blodet som är obundet och därmed biologiskt tillgängligt, denna siffra är något högre hos hund. Då fritt hormon förbrukas frigörs samtidigt en del av de bundna hormonerna för att på så sätt alltid upprätthålla en konstant kvot av fritt och bundet hormon (Sjaastad et al., 2010). Tyroxinnivåerna i blodet är 50-60 gånger högre än halten trijodtyronin, dock sker en omvandling av T4 till det biologiskt mer aktiva T3 i många vävnader. Denna omvandling står för den största delen av bildandet av T3 i kroppen.

I vävnaden mellan folliklarna finns parafollikulära celler, även kallade C-celler (Sjaastad et al., 2010). Dessa producerar kalcitonin som är ett viktigt hormon i regleringen av kroppens calciumnivåer.

Reglering av tyreoideshormoner

Aktiviteten i follikelcellerna styrs av tyreoidestimulerande hormon (TSH), även kallat tyrotropin, som frisätts från hypofysens främre lob (William, 2004). TSH stimulerar produktion och sekretion av tyreoideshormoner men påverkar även antalet och storleken på follikelcellerna. Utsöndringen av TSH styrs i sin tur av

TRH (tyrotropin releasing hormone) som utsöndras från hypotalamus. Regleringen av detta sker via negativ feedback, då T3 och T4 verkar på hypofysen, men till viss del även på hypotalamus.

Effekter i kroppen

Det är framförallt tyroxin som cirkulerar i blodet men omvandlas i de flesta vävnader till trijodtyronin (Greco & Stabenfeldt, 2002). Hormonerna är lipofila och kan därför passera in i cellen genom cellmembranet trots att de är aminosyror. Inne i cellen binder de till receptorer i cellkärnan. Tyreoideahormonerna har en mängd olika effekter i kroppen främst gällande metabolism och tillväxt. De ökar metabolismen i de flesta vävnader förutom i hjärnan, lungorna, näthinnan, testiklarna och mjälten, samt stimulerar det sympatiska nervsystemet (William, 1997). Kolhydrat-, protein- och fettmetabolismen påverkas också. Tyreoideahormoner ökar hjärtfrekvensen, kontraktion av hjärtmuskeln samt det systoliska blodtrycket vilket sammantaget ger en ökad minutvolym.

Normal tillväxt och utveckling är beroende av tyreoideahormoner, då brist på dessa ger en minskad utsöndring av tillväxthormon (Greco & Stabenfeldt, 2002). Brist på tyreoideahormoner under foster- och neonatalperioden leder till störd mental utveckling.

Patologiska tyreoideaförändringar hos katt

Hypertyreoidism

Hypertyreoidism är kattens vanligaste endokrinologiska sjukdom och orsakas av en funktionell hyperplasi av en eller båda av tyreoideas lober (Mooney, 2005). Även adenom och karcinom i tyreoidea förekommer som orsak till hypertyreoidism. Man vet idag inte vilka faktorer som påverkar sjukdomsutvecklingen men infektioner, foder, omgivnings-, immunologiska eller genetiska faktorer har föreslagits (Nelson & Couto, 2009). Enligt en studie löper katter som äter mat förpackad i burk högre risk att utveckla sjukdomen (Wakeling et al., 2009). Även en diet bestående av mer än 50 % blötmat, foder innehållande fisk liksom användande av kattlåda ökade risken att utveckla sjukdomen. Enligt samma studie är det mindre risk att renrasiga katter drabbas.

Sjukdomen drabbar främst katter äldre än åtta år och ingen predisposition mellan könen har setts (Nelson & Couto, 2009). I en studie hade honor högre T4-värden än hanar (Thoday et al., 1984), medan en sådan skillnad ej har setts i andra studier (Anderson & Brown, 1979). Vanliga symptom är avmagring, hyperaktivitet och polyfagi (Nelson & Couto, 2009). Även pälsförändringar, polyuri, polydipsi, diarré och kräkningar kan ses. Hos cirka 90 % av de hypertyreoida katterna kan man palpera en förstörd tyreoidea.

Diagnostik hypertyreoidism

Den initiala diagnostiken består i att identifiera kliniska symptom hos en patient samt genom palpation hitta en förstoring av tyreoidea. För att gå vidare med diagnostiken mäts i första hand totalt T4 i serum (S-tT4), det vill säga både proteinbundet och fritt hormon. I de flesta fall är detta en tillförlitlig metod där tydligt förhöjda värden är en stark indikation på att katten lider av hypertyreoidism medan normala värden gör sådan sjukdom mycket osannolik. Undantagen är de gånger katten samtidigt lider av någon annan allvarlig sjukdom

vilket kan ge sänkta T4 nivåer, så kallat euthyroid sick syndrome. Visar katten då de kliniska symptom som är typiska för sjukdomen samt har en förstörd tyreidea men tT4 ligger inom normalvärdena kan diagnosen vara svår att ställa. Hos katter med mild hypertyreoidism kan nivåerna tT4 i serum fluktuera och en enstaka mätning kan därför visa normala värden. Om en katt med typiska symptom vid ett tillfälle har normala tT4-värden ska sjukdomen därför ej uteslutas. För att få mer information om dessa patienter rekommenderas uppföljande prover 1-2 veckor senare (Mooney, 2005; Nelson & Couto, 2009).

Fritt T4

En annan diagnostisk metod är mätning av fritt, det vill säga obundet, T4. Enligt studier är denna metod särskilt användbar för katter där hypertyreoidism misstänks men där tT4 ligger inom eller precis över referensintervallet (Peterson et al., 2001). Dock har metoden vissa nackdelar där en av dem är att fritt T4 kan vara högt även hos icke hypertyreoida katter som är sjuka i någon annan typ av sjukdom. Metoden kan alltså inte ensam användas för att ställa diagnosen (Mooney et al., 1996; Peterson et al., 2001). Ytterligare en nackdel är att metoden (jämnviktsdialys) är dyr och sällan tillgänglig (Mooney, 2005).

T3-hämningstest

Vid T3-suppressionstest tillförs T3 peroralt hemma under tre dagar (Peterson, 2006). Blodprover tas före och efter T3 givan (Mooney, 2005). Hos friska katter kommer detta att via negativ feedback på hypofysen ge en hämning av T4-produktionen och alltså ge ett lägre tT4-värde vid provtagning efter T3 givan. Hos hypertyreoida katter är regleringsfunktionerna satta ur spel och ingen eller en mycket lägre sänkning kommer ske. Om T4 nivåerna sänks med 50 % eller mer är katten inte hypertyreoid, medan de hypertyreoida katterna sällan har en sänkning högre än 35 %.

TRH- och TSH-stimuleringstest

Vid TRH (tyrotropin releasing hormone) stimuleringstest mäts tT4 i serum efter injektion med TRH (Mooney, 2005). Hos friska katter stiger då både TSH och T4 kraftigt medan denna effekt uteblir eller är betydligt mindre hos hypertyreoida katter. Detta beror på att TSH sekretionen ständigt är nedtryckt till följd av negativ feedback. Testet kan vara svårtolkat och mindre pålitligt vid allvarliga icke-tyreoida sjukdomar (Tomsa et al., 2001).

Stimuleringstest kan även göras med TSH, då tillförs istället TSH varpå serumkoncentrationen av tT4 mäts (Feldman & Nelson, 2004). Inte heller detta test är dock alltid tillförlitligt då hypertyreoida katter i vissa fall kan få liknande resultat som de friska. Det är svårt att få tag på både TSH och TRH i Sverige och substanserna finns ej som extempore läkemedel (pers. medd. Annika Kirs, Leg. Receptarie. APL Sortiment (dotterbolag till apoteket) 2011-10-17).

Scintigrafi

Scintigrafi är en känslig bilddiagnostisk metod. Upptag av radioaktiva substanser i tyreidea ökar vanligtvis hos hypertyreoida katter (Mooney, 2005). Med scintigrafi kan även funktionell, ektopisk tyreideavävnad upptäckas, vilket enligt en studie förekommer hos 20-25 % av hypertyreoida katter (Harvey et al., 2009). Radioaktiv jod eller teknetium är de substanser som används (Mooney, 2005). Till

nackdelarna med metoden hör att den är relativt dyr, radioaktiva ämnen måste hanteras och att scintigrafiutrustning för diagnostik på smådjur bara finns på ett fåtal kliniker i Sverige.

Euthyroid sick syndrome

Sjukdomar som inte är kopplad till tyreoidas funktion kan som nämnts ge falskt låga tT4-värden i serum, så kallat euthyroid sick syndrome (Peterson & Gamble, 1990). Detta fenomen ses främst vid allvarliga sjukdomar eftersom graden av sänkning framförallt är relaterad till hur svårt sjukt djuret är. Vissa sjukdomar ger oftare en sänkning av tT4 nivåerna, dessa är diabetes mellitus, hepatopatier, njursvikt och systemiskt spridda neoplasier. Dock är det oklart om detta beror på den specifika typen av sjukdom eller om det främst beror på att dessa sjukdomar ofta ger ett allvarligt påverkat allmäntillstånd. Vid förbättring eller tillfriskande från den icke-tyreoida sjukdomen kommer tT4 värdena att stiga. Mekanismen bakom euthyroid sick syndrome är ännu inte känd (Tomsa et al., 2001; Mooney, 2005).

Även vissa läkemedel kan ge falskt låga tT4-värden, ett exempel på en sådan substans är glukokortikoider (Feldman & Nelson, 2004). Överlag vet man väldigt lite om vilken påverkan olika typer av läkemedel har på tyreoidahormoner hos katt.

Ett problem som troligen är vanligt hos gamla katter är att de samtidigt lider av både hypertyreoidism och kronisk njursvikt (Wakeling et al., 2008). Som beskrivet ovan kan en sjukdom som inte är relaterad till tyreoida ge tT4-värden som ligger inom referensområdet trots att katten lider av hypertyreoidism. Hypertyreoidism kan å andra sidan maskera en kronisk njursvikt då sjukdomen ger en ökad glomerulär filtration (GFR) som till viss del kan kompensera en nedsatt njurfunktion. Hos många katter upptäcks en underliggande njursvikt först när hypertyreoidismen är behandlad (Williams et al., 2010b).

Behandling av hypertyreoidism

I dagsläget finns det tre behandlingsalternativ vid hypertyreoidism: antityreoida läkemedel, tyreoidektomi eller behandling med radioaktivt jod (Mooney, 2005). Nya studier har även visat att en diet med lågt jodinhåll skulle kunna vara ett enkel och effektivt sätt att hålla tT4-värden på en bra nivå utan ytterligare behandling (Melendez et al., 2011; Yu et al., 2011).

Läkemedel såsom methimazol inhiberar hormonsyntesen och kan användas antingen inför någon av de andra behandlingarna eller som permanent behandling (Nelson & Couto, 2009). Om läkemedel är den enda behandlingen är medicineringen livslång och man bör regelbundet utvärdera doseringen utifrån den kliniska bilden samt kattens T4-nivåer. Denna typ av läkemedel hindrar syntesen av T3 och T4, och sänker därmed nivåerna i kroppen. Fördelen med behandlingen är att den är billig, relativt säker samt effektiv. Dock är risken för biverkningar inte helt obetydlig, i en studie från 2003 hade 44 % av de behandlade katterna någon typ av biverkning exempelvis gastrointestinala symptom, hudlesioner, hepatopatier eller neutropeni (Trepanier et al., 2003).

Vid tyreoidektomi, det vill säga bortopererande av en eller båda av tyreoidas lobor, rekommenderas 1-2 månaders preoperativ behandling med methimazol för att upptäcka faktorer som talar mot denna typ av behandling (Nelson & Couto,

2009). Detta kan exempelvis vara misstänkt njurinsufficiens då en ökad filtrationshastighet i njurarna på grund av hypertyreoidismen maskerar symptomen. Man bör även ta hänsyn till narkosrisken samt utesluta karcinom och ektopisk tyreoidavvävnad. Tyreoidektomi görs ytterst sällan i Sverige (pers. medd. Bernt Jones, Kliniska Vetenskaper SLU, 2012-01-03).

Behandling med radioaktiv jod är i dagsläget det alternativ med bäst resultat (Nelson & Couto, 2009). I en studie sågs en längre överlevnadstid hos de katter som antingen behandlats med först methimazol och sedan jod samt hos de som enbart var jodbehandlade, jämfört med de som endast behandlats med methimazol (Milner et al., 2006). Orsaken till detta kan sannolikt vara svårigheter att medicinera katter hemma vilket kan bidra till otillräcklig behandling av sjukdomen. Även inför jod-behandling rekommenderas först 1-2 månaders behandling med methimazol, bland annat för att hitta katter med njursvikt maskerad av hypertyreoidism (Nelson & Couto, 2009). Risken att en redan befintlig njursvikt förvärras efter jodbehandling är stor (Adams et al., 1997). Man har sett en ytterligare höjning av urea och kreatinin i blodet hos katter med förhöjda värden före behandling, men också hos dem som före behandling hade normala värden. Radioaktiv jod administreras intravenöst eller subkutant, ansamlas i tyreoida och förstör där de celler som är metaboliskt aktiva det vill säga de celler som är hyperplastiska (Nelson & Couto, 2009). De normala cellerna är vanligtvis atrofierade och påverkas därför inte av strålningen i samma utsträckning, och kan efter behandlingen återgå till att producera tyreoidahormoner. Den vanligaste biverkningen efter denna typ av behandling är hypotyroidism.

Att behandla sjukdomen med en diet innehållande låg koncentration av jod är enligt nya studier ett både effektivt och enkelt behandlingsalternativ (Melendez et al., 2011; Yu et al., 2011). Dock finns i dagsläget endast ett fåtal studier som har undersökt detta. Enligt en studie var en jodhalt på 0,32 ppm eller lägre effektivt för att kontrollera hypertyreoidism (Yu et al., 2011). I en annan studie fann man att en jodnivå på 0,39 ppm inte gav tillräcklig effekt (Melendez et al., 2011). Jodinnehållet i vanligt kattfoder varierar stort. I en studie av Ranz et al. var jodinnehållet i kommersiell kattmat mellan 218 och 6356 µg/kg torrsbstans (Ranz et al., 2002). Dock är kunskapen om biotillgängligheten av jod hos katt mycket liten.

Hypotyroidism

Primär hypotyroidism är ett mycket ovanligt tillstånd hos katt och endast ett fåtal fall finns rapporterade (Feldman & Nelson, 2004). Sjukdomen kan delas in i en kongenital form eller en form som först uppträder i vuxen ålder. Den kongenitala formen har bland annat hittats hos tre abessinier som var nära släkt (Jones et al., 1992). För att undersöka hur anlaget nedärvdes parades dessa katter med varandra samt med friska katter som inte hade någon genetisk koppling till de drabbade. I det första fallet var alla avkommor drabbade medan alla avkommor istället var friska i det andra fallet. Detta tyder enligt studien på att anlaget i detta fall var autosomt recessivt. Medfödd hypotyroidism har även hittats bland annat inom en släkt med Japanska katter (Tanase et al., 1991), hos en 18 månader gammal huskattthona (Crowe, 2004), hos två stycken 14 veckor gamla kullsyskon som var abessinierkorsningar (Traas et al., 2008) samt hos en sju månader gammal siameskorsning (Quante et al., 2010). Primär hypotyroidism uppträdande i vuxen

ålder har bland annat rapporterats hos en 12-årig korthårig huskatt som led av kroniska hud-och pälsproblem, utbredd klåda samt otitis externa (Blois et al., 2010).

En betydligt vanligare form av sjukdomen är iatrogen hypotyreoidism till följd av exempelvis jodbehandling, tyreoidektomi eller överdosering med läkemedel vid behandling av hypertyreoidism (Nelson & Couto, 2009). Hos kattungar kan sjukdomen uppstå på grund av jodbrist, om dieten endast innehåller kött. Serumkoncentrationen av tT4 kan även sänkas på grund av någon annan typ av systemisk sjukdom, vilket inte är detsamma som hypotyreoidism (Peterson & Gamble, 1990).

Symptom vid hypotyreoidism

Symptom som ses vid hypotyreoidism hos vuxna katter är främst letargi, inappetens samt viktuppgång (Feldman & Nelson, 2004). Även hud- och pälsförändringar såsom seborré, torr och glanslös päls, hår som lätt lossnar och alopeci kan ses. Bradykardi och hypotermi förekommer också. Vid den medfödda formen ser kattungarna normala ut vid födseln och det är först vid cirka åtta veckors ålder som en nedsatt tillväxt märks. Kattungarna är dvärgväxta (Jones et al., 1992). Denna dvärgväxt är oproportionell med stora huvuden, kort och bred nacke samt korta ben (Feldman & Nelson, 2004; Quante et al., 2010). Hos dessa kattungar kan även symptom såsom hypotermi, bradykardi, letargi, mental eftersatthet, förstoppning och kvarvarande mjölk tänder ses. Normocytär, normokrom, nonregenerativ anemi kan ses vid iatrogen eller kongenital hypotyreoidism (Feldman & Nelson, 2004).

Diagnos hypotyreoidism

Diagnosen ställs oftast med hjälp av kliniska fynd, anamnes samt lågt tT4 (Tanase et al., 1991; Nelson & Couto, 2009; Blois et al., 2010; Quante et al., 2010). Samtidigt höga TSH nivåer stärker misstanken på hypotyreoidism (Nelson & Couto, 2009). Vid normala tT4 värden kan diagnosen uteslutas. Låga tT4-värden hos vuxna katter ska tolkas med försiktighet då sjukdomen är ovanlig och många andra sjukdomar kan ge sänkta tT4-nivåer. Faktorer såsom att katten har genomgått tyreoidektomi eller jodbehandling samt visar kliniska symptom stödjer diagnosen.

Behandling och prognos

Behandling bör endast sättas in till de katter som har låga tT4-värdet men också visar kliniska symptom på hypotyreoidism (Nelson & Couto, 2009). Hos katter som endast har låga värden är orsaken sannolikt annan sjukdom. Behandlingen består av levotyroxin per oralt. Efter fyra veckors behandling bör man åter utvärdera kattens kliniska symptom samt T4-nivåer och därefter eventuellt modifiera dosen. Målet med behandling bör vara att eliminera de kliniska symptomen utan att överbehandla eftersom risk för iatrogen hypertyreoidism då finns.

Prognosen beror främst på vilka underliggande orsaker som har gett upphov till sjukdomen samt i vilken ålder katten befinner sig i när symptomen uppträder (Feldman & Nelson, 2004). För vuxna katter som står under korrekt behandling är prognosen god. Den medfödda formen hos kattungar har en avvaktande prognos och beror framförallt på vilken grad av skelettskador katten har hunnit få.

TSH

Tyreoidastimulerande hormon är det hormon som har störst roll i regleringen av tyreoidas aktivitet (Greco & Stabenfeldt, 2002). Thyreoidastimulerande hormon utsöndras från hypofysens framlob och verkar sedan på tyreoida att öka produktion och sekretion av tyreoidahormoner (Sjaastad et al., 2010). Utsöndring av TSH styrs i sin tur av hur mycket tyreoidahormoner som finns i blodet.

Det finns idag ingen specifik analysmetod för mätning av TSH på katt, dock har den metod som är utformad för analys av TSH på hund (Immulite canine TSH, Siemens Healthcare Diagnostics) använts även för katt i ett flertal studier (Graham et al., 2000; Kirkby et al., 2006; Ferguson et al., 2007; Wakeling et al., 2008; Williams et al., 2010a; Wakeling et al., 2011). cTSH-metoden har utvärderats för kattprover med rekombinant felint TSH som standard, överensstämmelsen blev 34 %. Vid spädning var metoden linjär för kattprover (Ferguson et al., 2007). Den genetiska sekvensen i TSH från hund och katt har 96 % homogenitet (Rayalam et al., 2006).

En förutsättning för att TSH-mätning på katt ska vara användbart är att hormonet följer de förväntade mönster vid olika sjukdomstillstånd. Vid hypertyreoidism då tT4 är högt bör TSH på grund av negativ feedback ligga lågt. Detta stämmer också enligt studier där man har analyserat både tT4 och TSH på hypertyreoida katter (Wakeling et al., 2008; Rutland et al., 2009). Vid hypotyreoidism då tT4 är lågt bör TSH istället vara högt (Wakeling et al., 2008; Williams et al., 2010a).

I Sverige har det inte funnits något laboratorium som rutinmässigt analyserar TSH på katt, dock finns ett antal potentiella användningsområden där mätning av felint TSH skulle kunna bidra med värdefull information. Wakeling har i en artikel från 2010 sammanfattat dessa till framför allt fyra olika områden. Dessa fyra är:

1. Diagnosticera iatrogen hypotyreoidism hos katter behandlade för hypertyreoidism.

Ett lågt tT4-värde behöver inte betyda att katten lider av hypotyreoidism, eftersom många andra sjukdomar kan ge sänkta tT4-nivåer (Peterson & Gamble, 1990). Graham et al. visade i en studie från 2000 att förhöjda TSH-värden, och därmed misstänkt överbehandling, varierar med typen av behandling för hypertyreoidism. Vid bilateral tyreoidektomi hade 100 % av katterna förhöjda TSH-värden. Hos de som behandlats med jod eller methimazol var siffran 50 % respektive 35 %. Enligt en annan studie var 30 % av jodbehandlade katter hypotyreoida efter behandlingen, men i denna studie baserades diagnosen endast på att de hade lågt tT4 (Nykamp et al., 2005). Betydligt färre uppvisade kliniska symptom.

2. Diagnosticera hypertyreoidism där klinisk misstanke föreligger, men tT4 är inom referensområdet.

Som tidigare nämnts kan de flesta icke tyreoidarelaterade sjukdomar ge ett falskt lågt tT4-värde vilket försvårar diagnostiken (Peterson & Gamble, 1990). Dock verkar inte TSH-nivåerna påverkas av andra sjukdomar i samma utsträckning enligt en studie med katter som samtidigt hade låggradig njursvikt, utan bör ligga lågt vid hypertyreoidism (Wakeling et al., 2008).

3. Utesluta hypertyreoidism hos katter med förhöjt tT4 men utan kliniska symptom.

I en studie såg man att av 75 katter som utvecklade hypertyreoidism inom 14 månader, var det endast 1 katt som hade TSH över analysmetodens lägsta mätvärde ($> 0,03$ ng/mL) vid första provtagningen (Wakeling et al., 2011). Dock hade dessa katter normala tT4-värden vid första provtagningstillfället. Studien visade även att alla de katter som diagnosticerades som hypertyreoida under studien hade TSH under lägsta mätvärdet innan diagnosen ställdes.

4. Diagnostisera subklinisk hypertyreoidism.

Normala tT4-värden i kombination med lågt TSH-värde skulle kunna tyda på en subklinisk hypertyreoidism (Kirkby et al., 2006; Wakeling et al., 2011). I en studie från 2006 visades att kliniskt friska katter med normala tT4-värden, men med TSH-värden som låg under analysmetodens lägsta mätvärde ($< 0,03$ ng/mL), oftare hade sådana förändringar på tyreoida som ses vid hypertyreoidism (Kirkby et al., 2006). Detta skulle, enligt studien, tyda på subklinisk hypertyreoidism hos katter med denna typ av förändringar.

Samma mönster såg man i en studie från 2011 (Wakeling et al., 2011). Där hade katter med TSH-värden som låg under analysmetodens lägsta mätvärde ($< 0,03$ ng/mL) signifikant högre risk att utveckla hypertyreoidism inom 14 månader, än de med mätbara nivåer. Studien gjordes på katter ≥ 9 år. Dock utvecklar inte alla katter med låga TSH-värden hypertyreoidism, utan även katter med fullt normal tyreoida kan vid enstaka provtagningar ha låga TSH-värden. En säkrare diagnos fås om TSH ligger lågt vid upprepade provtagningar.

MATERIAL OCH METODER

Prover

TSH och tT4-värden hos friska katter

Preliminära referensvärden för TSH på katt fastställdes genom att provta och analysera TSH på 52 kliniskt friska katter i åldrarna 1-13 år. Katterna hade ingen känd sjukdom och stod inte på någon typ av medicinering. En klinisk undersökning genomfördes i samband med provtagningen för att fånga upp eventuella symptom på pågående sjukdom. Kattägarna anmälde frivilligt sina katter till studien. Etiskt tillstånd för provtagningen fanns beviljat innan provtagningen påbörjades, diarienummer C37/11. Ett venöst blodprov togs hemma hos djurägaren eller på Universitetsdjursjukhusets smådjursklinik. Både TSH och tT4 analyserades inom 24 timmar efter provtagningen. Proverna förvarades i kylskåpstemperatur (cirka 8°C) tills analyserna genomfördes. Tre av proverna kunde ej analyseras inom 24 timmar. Dessa centrifugerades cirka 90 minuter efter provtagning, serum avskildes och frystes omgående och tinades sedan upp i samband med analysen. 21 stycken av proverna togs i samarbete med en annan studie. Provtagningen ägde rum under april-november 2011.

Statistik

TSH- och tT4-värden jämfördes utifrån katternas kön och ålder för att undersöka om statistisk signifikant skillnad förelåg. Katterna delades dels upp mellan könen och därefter jämfördes honor med hanar. De delades även in efter ålder på två olika sätt. Katter i åldern 1-8 år jämfördes med de i åldern 9-13 år och 1-6 åriga katter jämfördes med 7-13 åriga. Då materialet inte var normalfördelat användes en icke-parametrisk metod (Mann-Whitneys U-test) för statistisk jämförelse mellan de olika köns- eller åldersgrupperna. Programmet Minitab användes för statistiska analyser.

Komplettering med TSH-analys på tyreoideaprov från katt

Alla prover som inkom till Klinisk kemiska laboratoriet för analys av tT4 från Universitetsdjursjukhuset smådjurskliniken (UDS) i Uppsala samt från Jakobsbergs Veterinärpraktik i Stockholm kompletteras med analys av TSH med cTSH under perioden april-november 2011. För alla katter med avvikande tT4- eller TSH-värden, det vill säga över eller under referensintervallet, sammanställdes kliniska symptom, eventuell behandling samt ytterligare sjukdomar för att studera hur TSH ligger i förhållande till tT4 vid olika sjukdomstillstånd. För de katterna med tT4 och TSH inom referensintervallet sammanställdes endast om det fanns någon känd tyreoideasjukdom eller ej.

Ytterligare fyra prov som tidigare inkommit för tT4-analys till laboratoriet analyserades även för TSH. Dessa var misstänkt hypotyreoidea och studerades genom att via kontakt med remitterande klinik få tillgång till patienternas journaler.

Totalt 91 prover kategoriserades i en av följande sex grupper.

1. Nydiagnostiserad hypertyreoidism (tT4 > 45 nmol/L)
2. Tidigare diagnosticerad hypertyreoidism där katten står på behandling (methimazol- eller jodbehandlad), tT4 ligger över referensintervallet (> 45 nmol/L)
3. Tidigare diagnosticerad hypertyreoidism där katten står på behandling (methimazol- eller jodbehandlad), tT4 ligger inom referensintervallet (14-45 nmol/L)
4. Tidigare diagnosticerad hypertyreoidism där katten står på behandling (methimazol- eller jodbehandlad), tT4 ligger under referensintervallet (< 14 nmol/L)
5. Ingen känd tyreoidesjukdom, tT4 ligger under referensintervallet (< 14 nmol/L) men normalt TSH (< 30 mU/L)
6. Ingen känd tyreoidesjukdom, tT4- och TSH-värden ligger inom referensintervallet

I grupp 1-4 har diagnosen hypertyreoidism ställts av behandlande veterinär. Symptomen hos katterna varierar stort men samtliga med denna diagnos har vid något tillfälle haft tT4-värden > 45 nmol/L.

Analysmetod

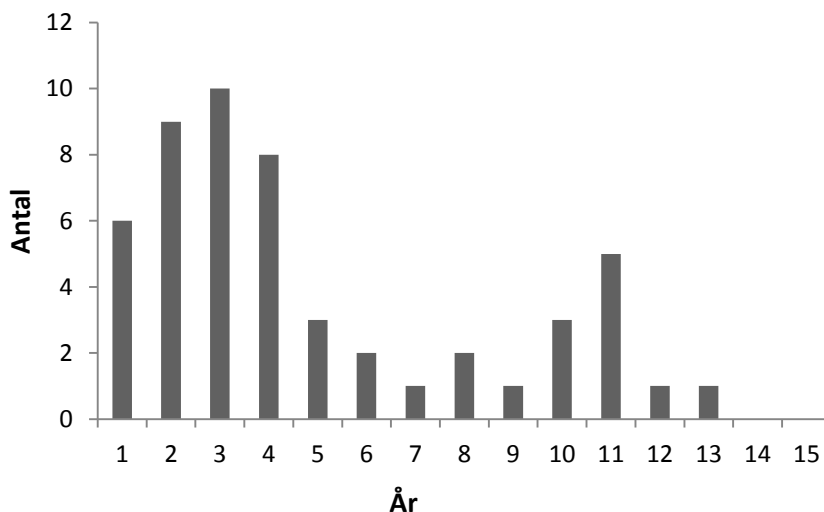
Samtliga tT4- och TSH- analyser utfördes på Klinisk kemiska laboratoriet, UDS i Uppsala med kemiluminiscent immunometrisk analys med Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics) med reagens från Siemens; canine TSH och canine tT4. Två spädningsserier av cTSH gjordes med kattprover. Vid spädning ner till 25 % av koncentrationen låg de uppmätta värdena inom 94-128 %, vid ytterligare spädning blev värdena falskt höga. Inomkörningsvariationen för kattprover med cTSH var 1,4 %. Mätområdet, det vill säga metodens högsta respektive lägsta mätbara värde, är 14-200 mU/L för cTSH och 6-193 nmol/L för tT4.

RESULTAT

TSH och tT4-värden hos friska katter

Totalt 52 kliniskt friska katter provtogs för analys av tT4 och TSH. Av dessa var 36 (69 %) kastrerade hanar och 16 (32 %) honor, där alla utom en var kastrerade.

Åldern på katterna varierade mellan 1 och 13 år med en fördelning mellan åldrarna som visas i figur 1.



Figur 1. Åldersfördelning i referensgruppen

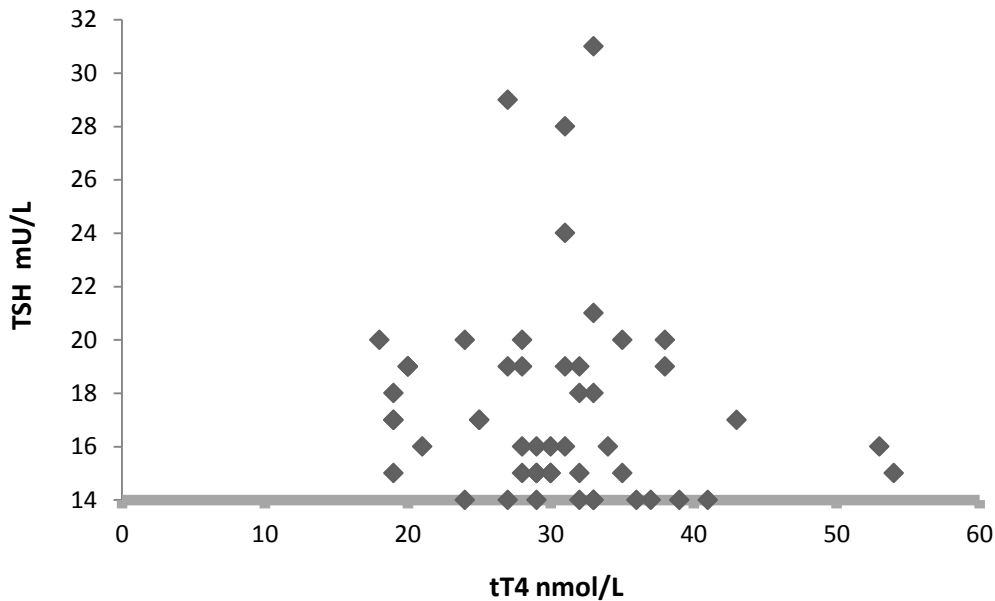
Samtliga prov i referensgruppen, förutom två, låg inom referensintervallet för tT4 (14-45 nmol/L). De två katter som låg utanför referensområdet hade 53 respektive 54 nmol/L. Båda dessa katter var 3 år gamla och kliniskt friska. Båda hade normala TSH-värden (16 respektive 15 mU/L). Den ena var en kastrerad hane och den andra en kastrerad hona.

Mann-Whitneys U-test användes för statistisk jämförelse mellan könen (honor/hanar) samt mellan olika åldersgrupper (1-8 år/9-13 år samt 1-6 år/7-13 år) för både tT4 och TSH. Ingen signifikant skillnad erhöles på signifikansnivån 0,05, varken mellan könen eller mellan de olika åldersgrupperna.

Preliminärt referensintervall för TSH hos katt analyserat med cTSH

Katterna hade TSH-värden mellan < 14 och 31 mU/L. De flesta hade värden under 22 mU/L. Endast fyra katter hade TSH mellan 22-31 mU/L. Av dessa var tre honor och en hane, åldern varierade mellan 4 och 11 år. Fem katter hade värden under metodens mätområde 14 mU/L.

Preliminärt referensintervall för TSH hos katt analyserat med cTSH beräknades till < 30 mU/L. Eftersom flera katter hade värden under lägsta mätpunkten för metoden, användes en icke parametrisk metod för att räkna fram referensintervall för TSH. I figur 2 ses sambandet mellan tT4 och TSH hos referenskatterna.



Figur 2. Samband mellan TSH och tT4 hos referenskatter. I diagrammet startar Y-axeln (TSH) på 14 mU/L eftersom detta är analysmetodens lägsta mätvärde. De katter med TSH-värde <14 mU/L visas i denna figur på linjen för 14 mU/L.

Komplettering med TSH-analys på tyreoidaprov från katt

Även cTSH analyserades på 91 prover som inkom till Klinisk kemiska laboratoriet för analys av tT4 från två olika djurkliniker. Dessa delades in i en av nedanstående sex kategorier efter att journalen från den aktuella patienten hade studerats. Det förekommer att samma katt har provtagits vid flera tillfällen och i olika stadier av utredning och behandling. Samma katt med prover från olika tillfällen kan därmed vara med flera gånger i samma grupp samt i flera olika grupper.

1. Nydiagnostiserad hypertyreoidism (tT4 > 45 nmol/L)
Samtliga 11 prov i denna grupp hade TSH < 14 mU/L.
2. Tidigare diagnosticerad hypertyreoidism där katten står på behandling (methimazol- eller jodbehandlad), tT4 ligger över referensintervallet (> 45 nmol/L)
Samtliga 13 prov (varav två var från samma katt vid två olika tillfällen) i denna grupp hade TSH < 14 mU/L.
3. Tidigare diagnosticerad hypertyreoidism där katten står på behandling (methimazol- eller jodbehandlad), tT4 ligger inom referensintervallet (14-45 nmol/L)
6 katter. 5 av dessa stod på methimazolbehandling och 1 katt var jodbehandlad. En av katterna som står på methimazolbehandling hade TSH 126 mU/L, det vill säga över referensintervallet. Övriga hade TSH <14 mU/L.

4. Tidigare diagnosticerad hypertyreoidism där katten står på behandling (methimazol- eller jodbehandlad), tT4 ligger under referensintervallet (< 14 nmol/L)

8 prover, varav två katter förekommer med två prov vardera vid olika tillfällen. I alla prov utom ett var tT4 < 6 nmol/L, ett prov hade tT4 7 nmol/L. I tre prov var TSH inom referensintervallet. Övriga fem hade TSH > 100 mU/L Tre av dessa var behandlade med methimazol medan två av proverna kom från samma katt som var behandlad med jod.

Den jodbehandlade katten fick levotyroxin efter flertalet prov med lågt tT4, vid ett av dessa prover analyserades även TSH som då var högt. Två prover togs under behandlingstiden med levotyroxin. tT4 låg då inom referensintervallet medan TSH låg kvar på samma höga nivå. När behandlingen sedan sattes ut sjönk tT4 åter till under referensområdet, medan TSH fortfarande låg högt. Katten mådde kliniskt bra under hela perioden. De två prover som togs då katten stod på levotyroxinbehandling är ej medräknade i någon grupp, utan endast de prover som togs före och efter levotyroxinbehandlingen. Dessa två prov räknades, som nämnts ovan, till grupp 4.

5. Ingen känd tyreoideasjukdom, tT4 ligger under referensintervallet (< 14 nmol/L) men normalt TSH (< 30 mU/L)

11 katter. Av dessa hade 7 katter fastställda diagnoser för annan sjukdom. Två hade diabetes ketoacidosis (där en av katterna även hade en nybildning i mjälten), en hade pyometra, en hade akut pankreatit, en hade grava lungförändringar och avlivades samma dag som den inkom till kliniken, en hade akut kolangit/kolangiohepatit och en hade någon typ av nybildning i buken, misstänkt karcinom. På övriga fyra katter fastställdes ingen diagnos.

6. Ingen känd tyreoideasjukdom, tT4- och TSH-värden ligger inom referensintervallet

40 katter. Olika diagnoser och orsak till provtagning av tT4.

DISKUSSION

Preliminära referensintervall för TSH analyserat med cTSH hos kliniskt friska katter bestämdes till < 30 mU/L, vilket motsvarar $< 0,28$ ng/mL. Tidigare studier, som även de har analyserat TSH med cTSH på Immulite, har fastställt referensintervall som ligger både högre och lägre än detta. Graham et al. bestämde 2000 referensintervallet till 0-0,32 ng/mL, Ferguson et al. hade istället värden mellan 0,01-0,21 ng/mL, men detta gällde endast icke överviktiga katter (Fergusons et al., 2007). I en studie från 2011 var referensintervallet 0-0,15 ng/mL hos friska katter ≥ 9 år (Wakeling et al., 2011). Då den använda analysmetoden är en immunologisk metod fås ej fullständig överensstämmelse mellan olika laboratorium.

De provtagna katterna i denna studie selekterades inte utifrån kön, ålder eller andra parametrar, utan deras medverkan byggde på att djurägaren frivilligt anmälde sin katt till studien. Knappt 70 % av katterna var kastrerade hanar. I en studie av Wakeling et al. sågs inte någon skillnad mellan könen gällande förekomst av hypertyreoidism (Wakeling et al., 2009), däremot sågs högre T4-nivåer hos honor än hos hanar i en studie av Thoday et al från 1984. Någon sådan skillnad mellan könen kunde inte påvisas i en studie från 1979 (Anderson & Brown, 1979). I denna studie sågs ingen signifikant skillnad mellan hanar och honor, gällande tT4- och TSH-värden. En något sned könsfördelning har därmed sannolikt mycket liten betydelse.

I denna studie fanns alla åldrar från 1-13 år representerade, dock var inga katter äldre än 13 år och en majoritet (63 %) av katterna var < 5 år. En jämförelse mellan olika åldersgrupper (1-8 år jämfört med 9-13 år samt 1-6 år jämfört med 7-13 år) visade att ingen signifikant skillnad fanns mellan de olika åldersgrupperna, varken i tT4 eller i TSH-värden, i denna studie. I en studie sågs sjunkande tT4-värden hos katter upp till 5 år, medan tT4-värdena sedan åter steg hos katter > 5 år (Thoday et al., 1984). I en annan studie sågs att T4-värdet sjönk med åldern hos honor, medan en sådan skillnad ej var signifikant hos hanar (Skinner, 1998). Andra studier har däremot inte kunnat påvisa någon skillnad i tT4-nivåer hos katter i olika åldrar (Anderson & Brown, 1979; Peterson & Gamble, 1990).

Två av de friska katter som ingick i referensgruppen hade tT4-värden som översteg referensområdet (53 respektive 54 nmol/L). Både var unga (3 år), kliniskt friska och hade TSH-värden som låg i mitten av referensintervallet (16 respektive 15 mU/L). Dessa inkluderades därför i studien, då det är osannolikt att de lider av hypertyreoidism. Varför dessa hade högt tT4 kan man spekulera i, men man ska ha i åtanke att 5 % av alla prov även hos friska individer kommer ligga utanför referensintervallet i en normalfördelad population. Optimalt hade varit att följa dessa katter med ytterligare provtagningar för att se hur värdena utvecklas över tiden, dock var detta inte praktiskt genomförbart i denna studie.

Resultaten vid komplettering med TSH vid tT4-analys visar på att TSH i många fall följer det mönster man förväntar sig, det vill säga TSH ligger lågt då tT4 är högt och TSH ligger högt då tT4 är lågt, vilket även har setts i tidigare studier (Wakeling et al., 2008; Rutland et al., 2009; Williams et al., 2010a). I grupp ett och två, det vill säga nyupptäckt hypertyreoidism eller otillräckligt behandlade hypertyreoida katter, där tT4 låg över referensintervallet hade samtliga prov TSH < 14 mU/L.

Dock finns det ibland vissa svårigheter med att utvärdera hur TSH ligger i förhållande till tT4. Tyroxinnivåerna i blodet kan sänkas till följd av många sjukdomar (Peterson & Gamble, 1990). Man har sett att vissa sjukdomar i större utsträckning ger sänkta tT4-nivåer. Dessa sjukdomar är diabetes mellitus, hepatopatier, njursvikt och systemiskt spridda neoplasier. Det är dock inte helt utrett om det är de specifika diagnoserna eller om det är sjukdomens allvarlighetsgrad som ger störst påverkan på tT4-nivåerna, även om det senare kan anses troligt då graden av tT4-sänkning främst beror på hur sjukt djuret är snarare än i vilken sjukdom (Peterson & Gamble, 1990).

Att andra allvarliga sjukdomar kan ge sänkta tT4-värden ses i grupp fem i denna studie. Dessa katter har lågt tT4 men normalt TSH och har inte någon känd tyreoidesjukdom sedan tidigare. Då katterna inte har fått någon behandling för hypertyreoidism kan de därmed inte vara iatrogen hypotyreoida. Differentialdiagnosen är primär hypotyreoidism vilket är en mycket ovanlig sjukdom på katt (Feldman & Nelson, 2004), och ingen sådan misstanke fanns hos den behandlande veterinären. Med andra ord är det mest troliga att dessa katter lider av någon annan typ av sjukdom som sänker tT4-nivåerna. Då TSH-värdena var inom referensintervallet är detta än mer troligt. De diagnoser som fastställdes som orsak till katternas symptom var varierande men de var alla grava sjukdomar. Fyra katter av elva i denna grupp har ingen fastställd diagnos. I många fall är de katter, vars journaler har studerats, inte fullständigt utredda av en mängd olika orsaker.

En annan faktor som kan komplicera tolkningen av provsvar är att TSH-metodens lägsta mätvärde ligger inom referensintervallet. Det preliminära referensintervallet blev i denna studie satt till < 30 mU/L, eftersom några friska katter hade cTSH-värden under metodens lägsta mätområde, 14 mU/L. Detta gör att det inte går att veta säkert vilka katter som har för låga TSH-värden. För att kunna utvärdera detta krävs en känsligare metod med ett mätområde som börjar vid lägre TSH-koncentrationer. Vid diagnosticering av hypertyreoidism hade det varit värdefullt att veta vilka katter som har för låga TSH-nivåer. Ett TSH-värde < 14 mU/L stödjer i och för sig diagnosen, men kan likaväl vara ett helt normalt värde.

Ett TSH-värde > 14 mU/L gör istället hypertyreoidism till en mer osannolik diagnos. I alla prov från katter med obehandlad hypertyreoidism i denna studie låg TSH < 14 mU/L. Samma resultat har man sett i tidigare studier där samtliga katter med hypertyreoidism hade TSH $< 0,03$ ng/mL, som var metodens lägsta mätvärde (Wakeling et al., 2008; Wakeling et al., 2011).

Vid behandling med methimazol bör katten regelbundet provtas för att utvärdera om dosen behöver justeras, även efter jodbehandling bör uppföljande prover tas (Mooney, 2005). Ett tT4 inom referensintervallet tyder i de flesta fall på att den aktuella methimazoldosen är korrekt, alternativt att jodbehandlingen har haft önskad effekt. Undantaget är även här att katten kan lida av euthyroid sick syndrome som ger ett falskt lågt tT4-värde. Om det sanna tT4-värdet ligger inom referensintervallet bör även TSH göra det. I grupp tre i denna studie, det vill säga de katter som står på behandling och har tT4 inom referensintervallet, ligger fem av sex katter inom referensområdet även för TSH, vilket tyder på en korrekt behandling. En katt på methimazolbehandling sedan flera år (utan symptom på underbehandling) hade tT4 inom referensintervallet men ett kraftigt förhöjt TSH

av okänd anledning. Detta innebär att det är viktigt att sammanväga klinisk bild och provresultat och inte endast basera eventuell behandling med syntetiskt levotyroxin på högt TSH-värde.

Att använda analys av TSH är ett väsentligt hjälpmedel för att skilja hypotyreoida katter från dem med euthyroid sick syndrome. Hos de katter som behandlats för hypertyreoidism med jod eller methimazol och därefter hade ett tT4-värde som låg under referensintervallet (grupp fyra) var TSH > 100 mU/L hos fyra av sex katter, det vill säga ett mycket högt TSH-värde. Detta är vad man förväntar sig hos överbehandlade, det vill säga iatrogen hypotyreoida katter. Hos övriga två katter låg TSH inom referensintervallet. Att de ej har förhöjda TSH-värden men ändå har lågt tT4 kan tyda på att de även led av någon annan sjukdom som då ger sänkta tT4-nivåer. Ingen av dessa två katter är fullständigt utredd och ingen ytterligare diagnos är ställd vilket gör dem svåra att utvärdera.

Sammanfattningsvis har den stora majoriteten av proverna analyserade med cTSH gett förväntat svar, vilket visar att det finns potential för användning av metoden inom klinisk verksamhet. Dock sågs oväntat högt TSH-värde hos en katt som inte hade några övriga tecken på hypotyreoidism. Flera andra katter var svårtolkade, då de ej var fullständigt medicinskt utredda och inte hade någon fastställd diagnos.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Adams, W. H., Daniel, G. B., Legendre, A. M., Gompf, R. E., Grove, C. A. (1997) Changes in renal function in cats following treatment of hypertyroidism. *Veterinary radiology & ultrasound* 38, 231-238
- Anderson, J. H., Brown, R. E. (1979) Serum thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) uptake values in normal adult cats as determined by radioimmunoassay. *American journal of veterinary research* 40, 1493-1494
- Blois, S. L., Abrams-Ogg, A. C. G., Mitchell, C., Yu, A., Stoewen, D., Lillie, B. N., Kiupel, M. (2010) Use of thyroid scintigraphy and pituitary immunohistochemistry in the diagnosis of spontaneous hypothyroidism in a mature cat. *Journal of feline Medicine and surgery* 12, 156-160
- Crowe, A. (2004) Congenital hypothyroidism in a cat. *The Canadian veterinary journal*. 45, 168-170
- Feldman, E., Nelson, R. W. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd ed. Sid. 143-218. St. Louis.
- Ferguson, D. C., Caffall, Z., Hoening, M. (2007) Obesity increases free thyroxine proportional to nonesterified fatty acid concentrations in adult neutered cats. *Journal of endocrinology* 194, 267-273
- Graham, P. A., Refsal, K. R., Nachreiner, R. F., Provencher-Boliger, A. L. (2000) The measurement of feline thyrotropin (TSH) using a commercial canine immunoradiometric assay. *Journal of veterinary internal medicine* 14, 342 (abstract)
- Greco, D., Stabenfeldt, G. H. (2002). Endocrinology. In: Cunningham, J. G. *Textbook of veterinary physiology*. 3rd ed. Sid. 341-372. Philadelphia.
- Harvey, A. M., Hibbert, A., Barrett, E. L., Day, M. J., Quiggin, A. V., Brannan, R. M., Caney, S. MA. (2009) Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *Journal of feline medicine and surgery* 11, 96-106
- Jones, B. R., Gruffydd-Jones, T. J., Sparkes, A. H., Lucke, V. M. (1992) Preliminary studies on congenital hypothyroidism in a family of Abyssinian cats. *The veterinary record* 131, 145-148
- Kirkby, R., Scase, T., Wakeling, J. E., Elliott, J., Syme, H. M. (2006) Adenomatous hyperplasia of the thyroid gland is related to TSH concentration in cats. *Journal of veterinary internal medicine* 20, 1522 (abstract)
- Melendez, L. D., Yamka, R. M., Forrester, S. D. (2011) Titration of dietary iodine for maintaining normal serum thyroxine concentrations in hyperthyroid cats. *Journal of veterinary internal medicine* 25, 683 (abstract)
- Milner, J. R., Chanell, C. D., Levy, J. K., Schaer, M. (2006) Survival times for cats with hypertyroidism treated with iodine 131, methimazol, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 559-563
- Mooney, C. T. (2005) Hypertyroidism. In: Ettinger, S J. Feldman, E C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th ed. Sid. 1544-1560. St. Louis.
- Mooney, C. T., Little, C. J., Mecrae, A. W. (1996) Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208, 2004-2008
- Nelson, R. W., Couto, C. G. (2009). *Small animal internal medicine*. 4th ed. Sid. 744-758. St. Louis

- Nykamp, S. G., Dykes, N. L., Zarfoss, M. K., Scarlett, J. M. (2005) Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate Tc 99m uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226, 1671-1675
- Peterson, M. E., Gamble, D. A. (1990) Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 1203-1208
- Peterson, M. E., Melián, C., Nichols, R. (2001) Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 529-536
- Peterson, M. E. (2006) Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical techniques in small animal practice* 21, 2-9
- Quante, S., Fracassi, F., Gorgas, D., Kircher, P. R., Boretti, F. S., Ohlerth, S., Reusch, C. E. (2010) Case report. Congenital hypothyroidism in a kitten resulting in decreased IGF-I concentration and abnormal liver function tests. *Journal of feline medicine and surgery* 12, 487-490
- Ranz, D., Tetrack, M., Opitz, B., Kienzle, E., Rambeck, W. A. (2002) Estimation of Iodine Status in Cats. *The American society for nutritional science* 132, 1751S-1753S
- Rayalam, S., Eizenstat, L. D., Hoening, A., Fergusin, D. C. (2006) Cloning and sequencing of feline thyrotropin (fTSH): heterodimeric and yoked constructs. *Domestic animal endocrinology* 30, 203-217
- Rutland, B. E., Nachreiner, R. F., Kruger, J. M. (2009) Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazol in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of veterinary internal medicine* 23, 1025-1030
- Sjaastad, O. V., Sand, O., Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. 2nd ed. sid. 216-221. Oslo: Scandinavian Veterinary press
- Skinner, N. D. (1998) Thyroid hormone levels in cats: colony average and the decrease with age. *The journal of nutrition* 128, 2636-2638
- Tanase, H., Kudo, K., Horikoshi, H., Mizushima, H., Okazaki, T., Ogata. (1991) Inherited primary hypothyroidism with thyrotropin resistance in Japanese cats. *Journal of endocrinology* 129, 245-251
- Thoday, K. L., Seth, J., Elton, R. A. (1984) Radioimmunoassay of serum total thyroxine and triiodothyronine in healthy cats: assay methodology and effect of age, sex, breed, heredity and environment. *Journal of small animal practice* 25, 457-472
- Tomsa, K., Glaus, T. M., Kacel, G. M., Pospischil, A., Reusch, C. E. (2001) Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *Journal of veterinary internal medicine* 15, 89-93
- Traas, A. M., Abbott, B. L., French, A., Giger, U. (2008) Congenital thyroid hypoplasia and seizures in 2 littermate kittens. *Journal of veterinary internal medicine* 22, 1427-1431
- Trepanier, L. A., Hoffman, S. B., Kroll, M., Rodan, I., Challoner, L. (2003) Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 954-958
- Wakeling, J., Moore, K., Elliott, J., Syme, H. (2008) Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal of small animal practice* 49, 287-294

- Wakeling, J., Everard, A., Brodbelt, D., Elliot, J., Syme, H. (2009) Risk factors for feline hypertyreoidism in the UK. *Journal of small animal practice* 50, 406-414
- Wakeling, J. (2010) Practice tips, Conseils pour la Clinique. *The Canadian veterinary journal* 51, 33-34
- Wakeling, J., Elliott, J., Syme, H. (2011) Evaluation of predictors for the diagnosis of hypertyreoidism in cats. *Journal of veterinary internal medicine* 25, 1057-1065
- William, R. O. (1997). *Physiology of domestic animals*. 2nd ed. Baltimore/Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- William, R. O. (2004). *Duke's physiology of domestic animals*. 12th ed. Ithaca: Cornell University press
- Williams, T. L., Elliot, J., Syme, H. M. (2010a) Association of iatrogenic hypotyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hypertyreoidism. *Journal of veterinary internal medicine* 24, 1086-1092
- Williams, T. L., Peak, K. J., Brodbelt, D., Elliott, J., Syme, H. M. (2010b) Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *Journal of veterinary internal medicine* 24, 863-869
- Yu, S., Wedekind, K. J., Burris, P. A., Forrester, D. S., Lochniskar, M. F. (2011) Controlled level of dietary iodine normalizes serum total thyroxine in cats with naturally occurring hypertyreoidism. *Journal of veterinary internal medicine* 25, 683-684 (abstract)