

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**VETERINARSKI FAKULTET ZAGREB**

**Barbara Vračar**

**POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNE ŽLIJEZDE U PASA I MAČAKA**

**Diplomski rad**

**Zagreb, 2016.**

Diplomski rad je izrađen u Zavodu za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu

**PREDSTOJNICA:** Prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas

**MENTORICE:** Doc. dr. sc. Maja Belić

Doc. dr. sc. Romana Turk

**Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:**

1. Prof. dr. sc. Mirna Robić

2. Doc. dr. sc. Maja Belić

3. Doc. dr. sc. Romana Turk

4. Prof. dr. sc. Nina Poljičak-Milas

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem svojim mentorima doc.dr.sc. Maji Belić i doc.dr.sc. Romani Turk na savjetima i stručnom vodstvu pri izradi ovog rada.*

*Također, velika hvala mojoj obitelji koji su mi bili veliki oslonac i najveća podrška za vrijeme studija.*

## **Sadržaj**

1. UVOD.....	1
2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE .....	2
2.1 ANATOMIJA ŠTITNJAČE.....	2
2.2. FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE.....	4
2.2.1. Regulacija lučenja štitnjače.....	4
2.2.2. Sinteza i sekrecija hormona štitnjače.....	5
2.2.3 Transport hormona .....	7
3. METABOLIČKI UČINCI HORMONA ŠTITNJAČE.....	8
4. POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNJAČE.....	9
4.1. HIPOTIREOIDIZAM .....	9
4.1.1. Etiologija.....	9
4.1.2. Primarni hipotireoidizam.....	10
4.1.3. Centralni hipotireoidizam.....	12
4.1.4. Hipotireoidizam u mladunčadi .....	12
4.1.5. Klinička slika hipotireoidizma.....	14
4.1.6. Dijagnoza.....	18
4.1.7. Liječenje .....	21

4.2. HIPERTIREOIDIZAM U MAČAKA .....	22
4.2.1. Etiologija.....	22
4.2.2. Multinodularno adenomatozno povećanje štitnjače (guša) .....	22
4.2.3. Karcinom štitnjače.....	23
4.2.4. Klinička slika.....	23
4.2.5. Dijagnoza.....	25
4.2.6. Liječenje .....	28
4.3. TUMORI ŠTITNJAČE .....	30
4.3.1. Tumori štitnjače u pasa.....	31
4.3.2. Klinička slika.....	32
4.3.3. Dijagnoza.....	32
4.3.4. Liječenje .....	33
4.3.5. Tumori štitnjače u mačaka.....	34
5. ZAKLJUČAK .....	35
6. LITERATURA:.....	36
7. SAŽETAK: .....	39
8. SUMMARY.....	40
9. ŽIVOTOPIS.....	41

## 1. UVOD

Poremećaji u funkciji štitnjače dobro su poznati u pasa i mačaka. Štitna žlijezda (*glandula thyroidea*) je endokrina žlijezda koja se nalazi na prednjoj strani vrata, ispod grkljana. Štitnjaču čine dva režnja povezana isthmusom (vezivnotkivni tračak) koji leže postranično uz dušnik i grkljan. Funkcionalnu jedinicu štitnjače čine folikuli čije folikularne stanice stvaraju tireoglobulin, protein od kojeg nastaju hormoni štitnjače, tiroksin (T4) i trijodtironin (T3).

Hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u regulaciji metabolizma čime utječu na pravilnu funkciju cijelog organizma. Oni djeluju na metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelancevina. Na nivou stanice, tireoidni hormoni dovode do povećanja aktivnosti i potrošnje energije, dovode do glikolize i glukoneogeneze, razgradnje masti te povećanja bazalnog metabolizma. Hormoni štitnjače su izuzetno važni za rast i razvoj mozga za vrijeme fetalnog razvoja i u prvih nekoliko godina nakon rođenja.

Poremećaji lučenja hormona štitne žlijezde mogu se podijeliti na povećano lučenje ili hipertireoidizam te smanjeno lučenje ili hipotireoidizam. Kao što je već rečeno, hormoni štitnjače djeluju na ubrzavanje bazalnog metabolizma, što znači da u slučaju viška hormona potrošnja metabolizma će biti povećana (proljevanje, mršavljenje, opadanje dlake, ubrzan rad srca itd.). U slučaju manjka hormona ili hipotireoze sva tkiva će patiti od nedostatka energije (debljanje, poremećaji probave, umor itd.)

Pokazatelji funkcije štitnjače su njezini hormoni. Na osnovu laboratorijskih pokazatelja odabire se adekvatna terapija.

## 2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE

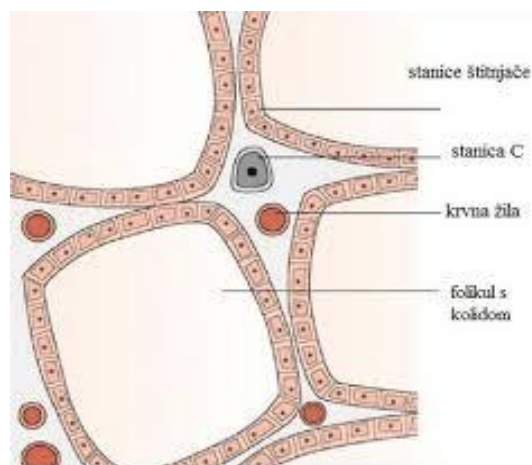
### 2.1 ANATOMIJA ŠTITNJAČE

Štitna žlijezda (lat. *glandula thyroidea*) nalazi se ventralno sa obje strane dušnika, njezin najkranijalni dio katkad prekriva grkljan. U svih domaćih životinja, osim u svinja, štitna žlijezda se sastoji od dva režnja (*lobus sinistri* i *lobus dexter*) kaudalno povezana sa vezivnotkivnom trakom (*isthmus*) preko ventralne strane dušnika.

U pasa žlijezdu čine dva izdužena ovalna režnja smještena između trećeg i osmog prstena dušnika. Desni režanj štitnjače blago je pomaknut kranijalno prema lijevoj strani i dodiruje kaudalni dio grkljana. Režnjevi u pasa su male veličine, smješteni ispod sternocefaličnih mišića zbog čega je štitnjača teško opipljiva. Isthmus je često građen od žlijezdanog parenhima, naročito u velikih pasmina pasa (HULLINGER, 1979).

U mačaka režnjevi štitne žlijezde su vretenastog izgleda i pružaju se preko prvih sedam do deset prstenova dušnika (CROUCH, 1969).

Struktura štitnjače je jedinstvena. Funkcionalnu jedinicu štitnjače čine folikuli. Folikuli su okrugli mjehurići okruženi jednim slojem epitelnih (folikularnih) stanica. U središtu folikula nalazi se koloid kojeg luče folikularne stanice. Epitelne stanice folikula pokazuju sve značajke stanica koje luče proteine. U citoplazmi im se nalazi velika količina ribosoma i dobro razvijeni hrapavi endoplazmatski retikulum. Stanice su kubičnog do prizmatičnog oblika sa sekretornim polom okrenutim prema lumenu folikula. Izgled stanica može se mijenjati od prizmatičnog u slučaju pojačane aktivnosti, do pločastog u slučaju smanjene aktivnosti žlijezde. Obilno su opskrbljene krvlju iz mreže inter- i intrafolikularnih kapilara (BELSHAW, 1983). Između folikularnih stanica u vezivnom tkivu nalaze se C ili parafolikularne stanice sa sekretornim polom okrenutim prema interfolikularnim kapilarama. Koloid sadrži tireoglobulin. Tireoglobulin se sintetizira na ribosomima u folikularnim stanicama. Upravo iz tireoglobulina nastaju hormoni štitne žlijezde.



Slika 1. Građa štitne žlijezde

(Izvor: <http://www.svevesti.com/a92005-%C5%A1titnja%C4%8Da-uloga-i-poreme%C4%87aji> )

Vaskularizaciju štitne žlijezde vrše grane *a. carotis communis*. Glavna grana je *a. thyroidea cranialis* koja se razgranjuje dijelom i u grkljan. Dodatnu vaskularizaciju vrši slabija *a. thyroidea caudalis*.

Venski odvod vrše *v. thyroidea cranialis* i *v. thyroidea media* koje odvede krv u *v. jugularis internu*. U pasa i mačaka *vv.thyroideae cranialis* povezuju se u *arcus laryngeus caudalis* u koji utječe neparna *v.thyroidea caudalis*.

Limfne žile odvede limfu iz štitne žlijezde u *lnn. cervicalis profundi* ili neposredno u *truncus trachealis*.

U inervaciji žlijezde sudjeluju simpatički i parasimpatički živčani sustav. Simpatička vlakna potječu iz gangliona cervikale craniale, dok parasimpatička vlakna opskrbljuju žlijezdu putem kaudalnog i kranijalnog živca grkljana (*n.laryngeus caudalis s.laryngeus recurrens* i *n.laryngeus cranialis* ), a oba živca grane su *n.vagusa*.

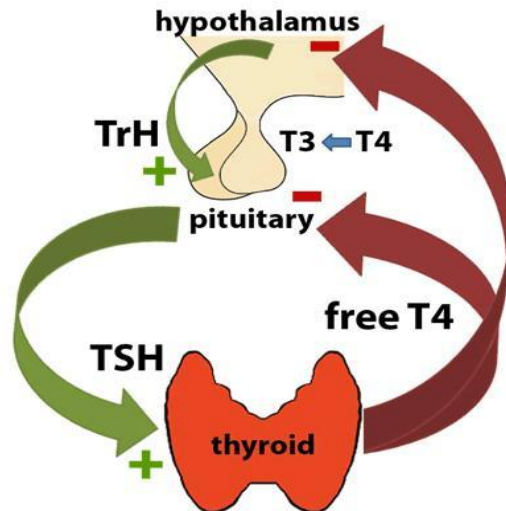


## 2.2 FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE

### 2.2.1 REGULACIJA LUČENJA ŠTITNJAČE

Štitnjača djeluje zajedno sa hipofizom i hipotalamusom i to putem negativne povratne sprege. Supraoptičke i supraventrikularne jezgre u hipotalamusu luče tireotropni releasing hormon (TRH) koji portalnim krvotokom dolazi u tireotropne stanice adenohipofize, gdje se veže na receptore za TRH te izaziva lučenje i stvaranje tireotropina (TSH). TSH se veže na receptore na stanicama folikula te potiče stvaranje cikličke adenzin monofosfataze (cAMP) te na taj način povećava biokemijske reakcije povezane sa stvaranjem i sekrecijom hormona štitnjače (CAPEN, 2000; WYNFORD-THOMAS i sur., 1987.). TRH se luči kada u serumu i neuronima nema dovoljno trijodtironina (T3) i tiroksina (T4) koji sprječavaju njegovu sintezu i lučenje. Također, neurogeni podražaji, izlaganje hladnoći te podržaj alfa adrenergičkim katekolaminima izazivaju lučenje TRH. TSH se luči i stvara nakon spajanja TRH sa receptorom na površini tireotropnih stanica. Lučenje TSH potiču smanjena količina T3 i T4 u serumu i tireotropnim stanicama, smanjena aktivnost enzima dejodinaze tipa II te estrogini hormoni koji povećavaju broj receptora za TRH. Lučenje TSH smanjuju somatostatin, dopamini i glukokortikoidi. Povećana koncentracija T3 i T4 u krvi mehanizmom negativne povratne sprege dovodi do smanjenog lučenja TRH i TSH, na taj se način prekida sinteza hormona štitne žlijezde. Kada se koncentracija T3 i T4 u krvi snizi dolazi do pozitivne povratne sprege te pojačanog lučenja TRH i TSH, sukladno s tim raste koncentracija hormona štitne žlijezde u krvi (DUNCAN i sur., 2003; SNYDER, 2000.).

Postoji i regulacija unutar same štitnjače koja kontrolira količinu stvorenih hormona. Ovaj autoregulacijski mehanizam omogućava stabilizaciju produkcije hormona unatoč različitim količinama dostupnog joda (LARSEN i sur., 2008).



Slika 2. Regulacija lučenja hormona

(Izvor: <http://www.labmedic.org/bs/strucni-radovi/566-tireo-stimulirajui-hormon>)

## 2.2.2 SINTEZA I SEKRECIJA HORMONA ŠTITNJAČE

Hormoni štitnjače su jedine ionizirane organske komponente u tijelu sa dva glavna sekretorna produkta, tiroksin (T4) i 3,5,3 trijodtironin (T3). Sinteza hormona štitnjače je jedinstvena, hormoni se skupljaju ekstracelularno i ne luče izravno u krv. U koloidu se mogu stvarati zalihe hormona koje su dovoljne za naredna dva do tri mjeseca. To je razlog zašto se fiziološki manjak hormona štitnjače očituje tek mjesecima nakon prestanka njihove sinteze.

Jod je sastavni dio hormona štitnjače, tiroksina i trijodtironina, a time je i važan za normalnu funkciju štitnjače. Jod koji se unese ingestijom apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta i odlazi u cirkulaciju. Štitnjača aktivno apsorbira jod iz krvi. Apsorpcija joda započinje odmah i u pravilu je gotova za dva sata.

Bazalna membrana stanica ima specifičnu sposobnost aktivnog prijenosa joda u unutrašnjost stanice. Proces koncentriranja joda u stanici naziva se "hvatanje" joda (DOHAN i sur., 2003; KRENNING i sur., 2007; LARSEN i sur., 2008.). Koncentracija joda u stanicama može biti oko

30 puta veća nego u krvi. Kada štitnjača postane maksimalno aktivna, koncentracija se može povisiti na vrijednosti koje su čak 250 puta veće. Na brzinu hvatanja joda u štitnoj žlijezdi utječe tireostimulirajući hormon (TSH). Prvi bitan korak u stvaranju hormona štitnjače je pretvorba jodidnih iona u oksidirani oblik joda. Enzim preoksidaza oksidira jodid do elementarnog joda koji se može izravno vezati s tirozinom. Kada je peroksidaza zakočena ili kada postoji nasljedni nedostatak, stvaranje hormona se potpuno obustavlja. Pomoću enzima jodaze jod se veže za tireoglobulin. Pomanjkanje joda u hrani može izazvati povećanje štitne žlijezde (struma, gušavost).

U štitnoj žlijezdi jod se zarobi u folikularnim stanicama te se veže na poseban protein, tireoglobulin, koji se nalazi na apikalnoj površini stanica štitnjače. Jednom kada dospije u stanicu, jod sudjeluje u sintezi aktivnih hormona štitnjače. Glavni sekretorni produkt štitnjače je tiroksin (T4), dok je sekrecija drugog hormona, trijodtironina (T3), u manjim količinama. Omjer sekrecije T4 i T3 u pasa je 4:1 (LAURBERG, 1976). Ovaj proces je potaknut interakcijom TSH sa receptorima na folikularnim stanicama i tako dovodi do aktivacije cikličke adenozin monofosfataze.

Tireoglobulin je veliki glikoprotein koji se sintetizira na hrapavom endoplazmatskom retikulumu unutar Golgijevog aparata u folikularnim stanicama štitnjače i pomaže u sintezi njenih hormona. Uz pomoć vodikove peroksidaze i tiroperoksidaze, jodid se oksidira i potiče se njegovo vezanje na aminokiselinske ostatke tirozina na tireoglobulinskoj molekuli čime nastaju prekursori, dijodotirozin i monojodotirozin.

Tiroperoksidaza katalizira reakcije spajanja dviju molekula dijodotirozina čime nastaje tetrajodotironin (T4), dok spajanjem jedne molekule monojodotirozina i jedne molekule dijodotirozina nastaje trijodotironin (T3) (LARSEN i sur., 2008). U štitnjači je uvijek prisutan tireoglobulin koji sadrži jod, a kada su potrebni hormoni štitnjače, enzimi u lizosomima razgrade tireoglobulin čime se hormoni oslobađaju. Po potrebi se tiroksin i trijodtironin iz koloida oslobađaju kroz epitel folikula i ulaze u perifolikularnu kapilarnu mrežu. Hormoni se prije otpuštanja u krv moraju odvojiti od tireoglobulina. Brojne proteaze probavljaju tireoglobulinske

molekule i oslobađaju hormone štitnjače u slobodnom obliku. Tireoglobulin se također u manjoj količini otpušta u krv.

### **2.2.3 TRANSPORT HORMONA**

Tiroksin i manje količine trijodtironina putuju krvotokom do ciljnih tkiva vezani za proteine prijenosnike. Glavni protein prijenosnik je globulin, glikoprotein koji se sintetizira u jetri, koji veže tiroksin (Thyroxine-Binding Globulin, TBG). Zbog velikog afiniteta bjelančevina za hormone štitnjače ti se hormoni vrlo sporo otpuštaju u tkivne stanice. Vrlo je mali postotak aktivnog hormona. Količina slobodnih hormona u krvi je ona količina koju mogu iskoristiti ciljane stanice za normalan rad metabolizma. Kada dospiju u stanice, T3 i T4 ponovno se vežu za bjelančevine. Funkciju štitne žlijezde određuju koncentracije slobodnih hormona (FT3 i FT4). Veliki udio (99%) plazminih T4 i T3 su vezani za proteine plazme, u većem postotku T4 nego T3(?). Količina cirkulirajućih „binding proteina“ može biti promijenjena pod utjecajem nekih bolesti ili lijekova te stoga utjecati na ukupnu koncentraciju hormona u plazmi, iako koncentracija slobodnih hormona štitnjače može ostati nepromijenjena. Dejodacija je glavni proces u metabolizmu hormona štitnjače. Dejodacija T4 se odvija u perifernom tkivu, uglavnom u jetri i bubrezima (KUIPER i sur., 2005.).

Kada navedeni hormoni dođu do ciljnih tkiva, T4 se pretvara u T3, aktivni oblik hormona. Da bi se to ostvarilo potrebno je ukloniti jedan atom joda s T4 iz vanjskog tirozinskog prstena. Jod koji se oslobodio se vraća natrag u krvotok i koristi se za daljnju uporabu u štitnjači. Tireotropin (TSH) je hormon koji luči hipofiza i koji regulira otpuštanje hormona štitnjače. TSH pojačava unos joda u štitnjači i potiče sintezu te otpuštanje T3 i T4.

Wolff-chaikoff efekt, mehanizam autoregulacije štitnjače, aktivira se kada se unese velika količina joda. Dolazi do inhibicije TPO enzima te smanjenja razine relativne i apsolutne organifikacije joda.

Trijodtironin (T3) sadrži tri atoma joda i aktivan je oblik hormona. Poluživot ovog hormona je kratak i štitnjača ga proizvodi u manjoj mjeri. Tiroksin (T4) posjeduje četiri atoma joda. Štitnjača ga proizvodi u najvećoj mjeri i ima dug poluživot. Iz njega u krvi dejodacijom nastaje T3. Od ukupne količine hormona otpuštenih iz štitnjače 93% čini tiroksin, a samo 7% trijodtironin(?).

Zaključno, funkcije tih dvaju hormona kvalitativno su jednake, ali se hormoni razlikuju brzinom i intezitetom djelovanja. Djelovanje trijodtironina četiri je puta jače od djelovanja tiroksina, ali je u krvi nazočan u puno manjoj količini i zadržava se znatno kraće od tiroksina. Hormon koji konačno dospjeva u tkiva i u njima se iskorištava je T3.

### **3. METABOLIČKI UČINCI HORMONA ŠTITNJAČE**

Hormoni štitnjače imaju utjecaj na gotovo sve jedan organski sustav u tijelu. Ovo objašnjava široki spektar kliničkih manifestacija kod bolesti štitnjače. Obično su znakovi i simptomi na početku nespecifični i često podmukli.

Samo slobodni hormoni ulaze u stanice i stvaraju biološki efekt ili negativnu povratnu spregu na hipotalamus ili hipofizu. Trijodtironin brže ulazi u stanice i ima veći metabolički potencijal od tiroksina tako da se zapravo sva metabolička aktivnost koja se odvija može prepisati T3 hormonu.

Hormoni štitnjače utječu na rast i maturaciju tkiva, razvoju neurološkog i skeletnog sustava, reguliraju stvaranje i razgradnju različitih supstanci i reguliraju različite enzimatske reakcije, imaju pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje na srce, povećavaju broj beta adrenergičnih receptora te poboljšavaju (potiču) odgovor na katekolamine i stimuliraju eritopoezu (GREENSPAN, 2001). Hormoni štitnjače su izuzetno važni za rast i razvoj mozga za vrijeme fetalnog života i u prvih nekoliko godina nakon rođenja. Potiču proliferaciju granulosa stanica jajnika, stoga su važni za pravilne spolne cikluse.

Tireoidni hormoni djeluju na metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Na nivou stanice tireoidni hormoni dovode do povećanja aktivnosti i potrošnje energije zbog povećanja broja i

veliĉine mitohondrija u veĉini stanica u tijelu, dovode do glikolize i glukoneogeneze, razgradnje masti iz masnog tkiva i porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi, potiču sintezu kolesterola isto kao i njegovu razgradnju, povećavaju bazalni metabolizam, aktivnost Na-K pumpe, sintezu proteina te rast (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; SCOTT-MONCRIEFF i GUPTILL-YORAN, 2005.).

Za razliku od maĉaka, psi imaju efikasniji enterohepatički ekskretorni mehanizam za hormone štitnjaĉe, zbog toga je klinički oblik hipertireodizma u pasa rijedak. Maĉke imaju oslabljenu glukuronidaciju.

## **4. POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNJAČE**

### **4.1. HIPOTIREOIDIZAM**

#### **4.1.1. ETIOLOGIJA**

Ovaj poremećaj se veĉinom javlja u pasa, rjeđe u maĉaka. Hipotireoidizam u pasa javlja se u dobi od 4 do 10 godina starosti te zahvaća srednje do velike pasmine. Predisponirane pasmine su zlatni retriveri, dobermani, iriski seteri i koker španijeli (GRAHAM i sur., 2007; FERM i sur. 2009.). Spolne predispozicije nema, premda se u kastriranih ženki nešto češće javlja nego u nekastriranih. Klinički oblik hipotireoidizma javlja se u slučaju primarnih poremećaja štitne žlijezde, pogotovo kod idiopatske folikularne atrofije tzv. „folikularnog kolapsa“ te limfocitnog tireoiditisa. U odraslih pasa folikularna atrofija je najčešći uzrok hipotireoidizma. Hipotireoidizam također može biti sekundarni koji nastaje zbog insuficijencije hipofize koja onemogućuje oslobađanje tireostimulirajućeg hormona (TSH) ili zbog insuficijencije hipotalamusa koji onemogućuje oslobađanje tireotropnog oslobađajućeg hormona (TRH). Ostali rijetki oblici hipotireoidizma u pasa ukljuĉuju neoplastičnu destrukciju tkiva štitnjaĉe i kongenitalni hipotireoidizam.

Ovaj endokrinološki poremećaj se javlja u više oblika:

1. Primarni hipotireoidizam
2. Sekundarni hipotireoidizam
3. Tercijarni hipotireoidizam
4. Hipotireoidizam u mladih

#### **4.1.2. PRIMARNI HIPOTIREOIDIZAM**

Najčešći uzroci primarnog hipotireoidizma u pasa su autoimune (limfocitni tireoiditis) i idiopatske etiologije (idiopatska atrofija štitne žlijezde).

##### **LIMFOCITNI TIREOIDITIS**

Limfocitni tireoiditis histološki karakterizira infiltracija tkiva štitnjače sa limfocitima, plazma stanicama i makrofazima koja rezultira progresivnom destrukcijom folikula štitnjače i sekundarnom fibrozom (BELSHAW, 1986). Klinički znakovi hipotireoidizma se pojavljuju tek kada je 75% žlijezde uništeno. Limfocitni tireoiditis smatra se imunosno posredovanom bolešću koja se može uočiti morfološkom lezijom štitnjače (elektronskim mikroskopom mogu se vidjeti antigen-protutijelo kompleksi na bazalnoj membrani folikularnih stanica) i po učestalosti pojavljivanje cirkulirajućih tireoglobulin autoprotutijela. Autoprotutijela su glavna značajka ove bolesti te njihova prisutnost može dovesti do dijagnoze bolesti. Najučestalija autoprotutijela (50-60%) su tireoglobulinska protutijela štitnjače (NACHREINER i sur., 1998; GRAHAM i sur., 2007). Autoprotutijela za mikrosomalni antigen, peroksidazu, se pojavljuju u manjem postotku (manje od 30 %) isto kao i protutijela za tiroksin i trijodtironin. Jedna od hipoteza sugerira da su pomoćnički T limfociti u interakciji sa komplementarnim autoprotutijelima štitnjače i na taj način potiču imunosnu reakciju koja dovodi do upale štitnjače. Također, poremećaji u pomoćničkim T limfocitima mogu potaknuti B limfocite na proizvodnju protutijela za antigene štitnjače. Dakle, stanična i humoralna imunost se smatraju odgovornim za ovaj poremećaj. U posljednjem stadiju ove bolesti, preostali folikuli su hipertrofični, najvjerojatnije kao posljedica

pojačane stimulacije TSH iz hipofize. Štitnjača u završnom stadiju ima karakteristično povećanu količinu kolagena koji okružuje folikule, degenerirane folikularne stanice i raspršene upalne stanice. Iako se sigurna dijagnoza ove bolesti postavlja na temelju biopsije štitnjače, postojanje ove bolesti se može dokazati i dokazivanjem cirkulirajućih autoprotutijela. Dostupni komercijalni testovi su testovi kojima se dokazuju protutijela za tiroksin, trijodtironin i tireoglobulin.

Postoje različiti stadiji progresije ove bolesti koja se mogu podijeliti na :

Tihi tireoiditis pri kojem su hormoni u referentnim vrijednostima, a test je pozitivan na protutijela.

Subklinički tireoiditis pri kojem su hormoni unutar referentnih vrijednosti dok imamo visoke koncentracije TSH i pozitivan test na protutijela.

Klinički oblik pri kojem imamo snižene vrijednosti hormona, kliničke znakove hipotireoidizma te pozitivan test na protutijela.

## IDIOPATSKA ATROFIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Idiopatska atrofija štitne žlijezde predstavlja drugi najčešći oblik primarnog hipotireoidizma. Kao što i samo ime govori, kod ovog oblika hipotireoidizma uzrok je nepoznat. Histološki se može uočiti gubitak parenhima štitnjače te njegova zamjena sa masnim tkivom. Iako folikularna atrofija može predstavljati završni stadij limfocitnog tireoiditisa, u ovom slučaju se ne radi o tome jer ne postoji upalni infiltrat u stanicama. Kod ovog oblika hipotireoidizma najvjerojatnije riječ je o primarnom degenerativnom poremećaju štitne žlijezde koja zahvaća pojedine folikularne stanice. Od lezija u stanicama mogu se uočiti dilatacija hrapavog endoplazmatskog retikuluma, nabubreni mitohondriji te smanjene jezgre. Smatra se da se oba oblika primarnog hipotireoidizma u pasa odvijaju vrlo sporo gdje se funkcionalno tkiva gubi kroz dvije do tri godine.



### **4.1.3. CENTRALNI HIPOTIREOIDIZAM**

#### **HIPOFIZNI (SEKUNDARNI ) HIPOTIREOIDIZAM**

Hipotireoidizam može nastati kao rezultat nemogućnosti hipofize da izlučuje TSH koja rezultira sekundarnom folikularnom atrofijom. U pasa sekundarni hipotireoidizam javlja se u manje od 5 % kliničkih slučajeva (BELSHAW, 1986). Najčešći uzrok sekundarnog hipotireoidizma je supresija TSH sekrecije od strane hipofize zbog primjene egzogenih glukokortikoida ili spontanog hiperadrenokortizma. Ovo je kratkotrajno i reverzibilno stanje kod kojeg nije potrebno medikamentozno liječenje. Ostali potencijalni uzroci mogu biti hipofizni tumori, kongenitalne malformacije hipofize, TSH deficijencija te kirurško liječenje tumora hipofize koji je doveo do oštećenja hipofize. Tumori hipofize dovode do destrukcije (kompresivne atrofije) same hipofize. Deficit ostalih hormona hipofize se može pojaviti. Odgovor na ACTH test dobar je pokazatelj zahvaćenosti hipofizne adrenokortikalne osi.

Štitnjača kod sekundarnog hipotireoidizma ne pokazuje nikakav gubitak ni destrukciju folikula niti upalnu infiltraciju već su epitelne stanice folikula spljoštene, a folikuli prošireni sa koloidom.

#### **HIPOTALAMUSNI (TERCIJARNI) HIPOTIREOIDIZAM**

Iako rijetki poremećaj, deficijencija u stvaranju ili oslobađanju tireotropnog releasing hormona (TRH) iz hipotalamusa također je zabilježeno kao uzrok hipotireoidizma. U pasa se još ne može sa sigurnošću razlikovati sekundarni od tercijarnog hipotireoidizma.

### **4.1.4. HIPOTIREOIDIZAM U MLADUNČADI**

#### **STEČENI JUVENILNI HIPOTIREOIDIZAM**

Prisutnost hormona štitnjače nakon rođenja od izuzetne je važnosti za rast i razvoj svih tkiva u tijelu, pogotvo skeletnog sustava (SAUNDERS i JEZYK, 1991.). Deficit joda je glavni uzrok stečenog juvenilnog hipotireoidizma. Najčešće se javlja kada vlasnici hrane svoje životinje samo

sa mesnim proizvodima koji dovodi do deficita mnogih elemenata, pogotovo joda. Nedostatak ovog esencijalnog dodatka rezultira u TSH potaknutom hiperplazijom štitnjače. U slučajevima teškog deficita joda dolazi do smanjene produkcije hormona štitnjače unatoč kompenzatornoj hiperplaziji štitnjače. Poznato je također da dugotrajna terapija sulfonamidima dovodi do inhibicije TPO (peroksidaza štitnjače) koja dovodi do snižene koncentracije ukupnog tiroksina (TT4) u plazmi i rezultira kliničkim manifestacijama hipotireoze (DOERGE i DECKER, 1994.). Drugi, rijetki uzrok stečenog juvenilnog hipotireoidizma je limfocitni tireoiditis.

## DISGENEZA ŠTITNJAČE

Ektopična tkiva štitnjače su dobro poznata u pasa te se također mogu pojaviti u mačaka (BLESSING i ZABORSKY, 1966.). Najčešći je uzrok nedostatak primitivnog tkiva štitnjače tokom embrionalnog razvoja. U 50% odraslih pasa akcesorno tkivo štitnjače se može naći uklopljeno u masno tkivo intraperikardijalnog područja aorte. Klinički znakovi mogu se uočiti tokom rasta životinje gdje se uoči relativno velika i okrugla glava, nabubreno lice i životinje su jače tjelesne građe. Rast im je usporen te im je smanjena fizička aktivnost u odnosu na ostalo leglo. Radiološka pretraga kralježnice i drugih kostiju otkriva zakašnjelu maturaciju skeleta i abnormalno kratka tijela kralježaka.

## POREMEĆAJ U SINTEZI HORMONA ŠTITNJAČE

Kongenitalni hipotireoidizam također se može pojaviti zbog deficita enzima što dovodi do prevencije stvaranja hormona štitnjače. Životinje sa ovim tzv. defektom organifikacije koncentriraju jod u štitnjači, ali imaju limitiranu sposobnost da iskoriste jod za sintezu hormona. Od kliničkih znakova pojavljuje se znakovi hipotireoze i guše.

## CENTRALNI HIPOTIREOIDIZAM U MLADUNČADI

Centralni hipotireoidizam nastaje zbog deficita tireostimulirajućeg hormona (TSH). Hiposekrecija TSH se javlja i u sklopu deficita ostalih hormona hipofize. Najbolji primjer sekundarnog hipotireoidizma u mlađoj dobi je hipofizni dwarfizam u njemačkih ovčara koje karakterizira i kombinirani deficit adenohipofiznih hormona. Kod ovih životinja deficit TSH je

povezan sa apsolutnim deficitom hormona rasta i prolaktina, dok je sekrecija luteinizirajućeg hormona i folikulostimulirajućeg hormona uredna. Kod ovih pasa manifestacije hipotireoidizma su prekrivene od strane deficita hormona rasta iz razloga što je mali dio štitne žlijezde neovisan o TSH stoga je centralni hipotireoidizam manje opasan od primarnog.

#### **4.1.5. KLINIČKA SLIKA HIPOTIREOIDIZMA**

Deficijencija hormona štitnjače utječe na funkciju svih organskih sustava te je zbog toga klinička slika raznolika, nespecifična i nije patognomonična. Dolazi do usporavanja staničnog metabolizma te se javlja letargija. Intolerancija na aktivnost i debljanje bez znakova povećanog apetita su česti znakovi hipotireoidizma. Javlja se nemogućnosti zadržavanja topline te zbog toga može doći do hipotermije.

#### **REPRODUKTIVNI POREMEĆAJI**

Između štitnjače i reproduktivnog sustava postoje brojne interakcije i to putem hormona. Tipični primjer za to je tireostimulirajući hormon (TRH) koji stimulira hipofizu na izlučivanje prolaktina (PRL) isto kao i na oslobađanje tireotropina. Estrogen stimulira tireotropin hipofize i djeluje na oslobađanje gonadotropina. U pasa je dokazano da je razina tiroksina znatno veća za vrijeme diestrusa i tokom trudnoće. Trijodtironin je također povišen tokom diestrusa, ali ne i tokom trudnoće. Razina hormona štitnjače se ne mijenja tokom anestrusa, proestrusa ili laktacije. Funkcija štitnjače i reproduktivnog sustava su također pod utjecajem vanjskih faktora poput primjene egzogenih glukokortikoida koji suprimiraju hormone štitnjače i gonadne steroide.

Hipotireoidizam spada u najčešći endokrinološki poremećaj u pasa. Limfocitni tireoiditis povezan sa limfocitnim orhitisom je dokazan kao nasljedni poremećaj u skupini biglova. Zahvaćeni psi imaju smanjene testise i smanjenu fertilitnost ili su sterilni. Limfocitni tireoiditis i limfocitni orhitis se smatraju imunogeno posredovanim bolestima. Utjecaji hipotireoidizma na reproduktivni sustav su proučeni, ali sami mehanizam interakcije između funkcije štitnjače i gonadalne funkcije ostaju nejasni. Hipotireoidizam ne uzrokuje samo kliničke znakove

reproduktivnog sustava već su prisutni i smanjen libido i lošija kvaliteta sperme u pasa (CHASTAIN, 1982.).

U slučaju primarnog hipotireoidizma u manjem postotku kod pasa izražena je povećana serumska koncentracija prolaktina (DIAZ-ESPINEIRA i sur., 2008.). Hiperprolaktinemija je važan čimbenik kod neplodnosti ženki. Iako lažna trudnoća, najčešći uzrok galaktoreje u pasa, se smatra normalnom pojavom u kuja, kod nekih kuja je jače izraženo. Lažna trudnoća se pojavljuje na kraju diestrusa kad se serumske koncentracije progesterona smanjuju. Kod nekih kuja sa naglašenom lažnom trudnoćom je ustanovljen hipotireoidizam. Glavni uzrok tome je pojačano oslobađanje TRH koji dovodi do hiperprolaktinemije. TRH se smatra glavnim stimulatorom za sekreciju prolaktina u pasa. Uz izraženu galaktoreju u ženki se može javiti odsutnost ciklusa (anestrus) ili sporadični ciklusi, neplodnost, pobačaji i mali postotak preživljavanja mladih (CHASTAIN, 1982.). Povećani prolaktin također smanjuje povratnu spregu estrogena na oslobađanje gonadotropina te je in vitro dokazano da direktno inhibira stvaranje progesterona.

#### NEUROLOŠKI ZNAKOVI

Primarni hipotireoidizam uzrokuje različite simptome, a među njima i neurološke manifestacije (INDRIERI i sur., 1987; Jaggy, 1991; JAGGY, 1990). Tijekom fetalnog razvoja i u prvih par mjeseci postnatalnog života, hormoni štitnjače su ključni za rast i razvoja kostura i CNS-a. Dakle, vidljivi znakovi poput dwarfizma te mentalne nerazvijenosti (kretinizam) su prominentni znakovi kongenitalnog hipotireoidizma. Kod primarnog kongenitalnog hipotireoidizma mogu se pojaviti promjene na kostima poput epifizijalne disgeneze (slabo razvijene epifize dugih kostiju), skraćenih kralježaka te zakašnjalo zatvaranje epifiza. Obično se klinički znakovi kod ovog tipa hipotireoidizma javljaju zbog deficijencije hormona rasta stoga imamo proporcionalni dwarfizam, zadržavanje dlake šteneta, hiperpigmentacija kože i bilateralne simetrične alopecije.

Nekoliko simptoma u kojima prevladavaju znakovi disfunkcije perifernih živaca i abnormalnosti štitnjače su opisani u pasa (CARDINET i HOLLIDAY, 1979; DUNCAN i GRIFFITHS, 1984.). Takve abnormalnosti uključuju poremećaj donjih motoričkih neurona i vestibularni periferni sindrom, laringealna paraliza i megaezofagus. Dijagnoza se postavlja određivanjem T4 u serumu prije i poslije stimulacije štitnjače (FERGUSON, 1984).

### *Poremećaj donjih motoričkih neurona*

U slučaju poremećaja donjih motoričkih neurona primarno se radi o starijim psima (DYER i sur., 1986; INDRIERI i sur., 1987; JAGGY, 1991.). Ovakvi pacijenti imaju generaliziranu slabost, smanjen apetit i intoleranciju na tjelesnu aktivnost. Neki psi mogu osjećati i slabost jednog ekstremiteta ili generaliziranu bolnost mišića na palpaciju. Ova bolest je većinom progresivna. Tijekom neurološkog pregleda većina pasa je depresivna i pokazuju slabost sa generaliziranom mišićnom atrofijom. Javlja se i ataksija koja se uočava posrtanjem i potrošnjom noktiju, uglavnom stražnjih nogu. U nekim slučajevima javi se i tetrapareza, propiocepcija je smanjena i smanjeni su spinalni refleksi ili odsutni u sva četiri ekstremiteta. Ostali znakovi disfunkcije donjih motoričkih neurona poput unilateralne i bilateralne paralize nervusa facijalisa se jave nakon nekog vremena (JAGGY, 1990.). Smatra se da su elektrodijagnostički testovi korisni za detekciju ovog poremećaja.

Iako se i danas nije otkrila povezanost hipotireoidizma sa poremećajem donjih motoričkih neurona smatra se da su histološke promjene nađene biopsijom mišića pridonijele poremećaju.

### *Periferni vestibularni sindrom*

Periferni vestibularni poremećaj zajedno sa primarnim hipotireoidizmom se javlja pretežno u starijih pasa bez pasminske i spolne predispozicije. Klinički znakovi u većini slučajeva su akutni i neprogresivni premda su se u nekim slučajevima pokazali kao kronični progresivni. Neurološki znakovi perifernog vestibularnog sindroma su vidljivi te je prisutan vestibularni strabizam i nagnutost glave (BICHSEL i sur., 1988.). Većina simptoma karakterizirani su kao kruženje u jednu stranu i generalizirana ataksija. Posturalne reakcije i spinalni refleksi su normalni. Otokopska pretraga vanjskog slušnog kanala i timpanične membrane kao i radiološka pretraga bule su uredni. Dijagnoza primarnog hipotireoidizma zajedno sa vestibularnim sindromom se temelji na kliničkim znakovima i abnormalnim funkcijama štitnjače. Psi se tretiraju sa levotiroksinom. Vestibularni znakovi povezani sa hipotireoidizmom traju najmanje jedan do dva mjeseca, a najčešće prolaze nakon četiri mjeseca.

### *Laringealna paraliza*

Laringealna paraliza javlja se pretežno u starijih pasa, velikih i gigantskih pasmina. Klinički znakovi ovise o jakosti opstrukcije dišnih prohoda. Kašljanje, promjena glasa i nepodnošenje napora jedni su od ključnih znakova. Opisana je neurološka atrofija laringealne muskulatura u velikih pasmina pasa sa laringealnom paralizom. Kirurško liječenje je indicirano u slučaju laringealne paralize povezane sa hipotireoidizmom.

### *Megaezofagus*

Megaezofagus je poremećaj u motilitetu jednjaka pri čemu dolazi do njegovog proširenja te rezultira u zadržavanju hrane i daljenjem proširenju. Većina slučajeva pojave megaezofagusa su idiopatska premda postoje slučajevi gdje se javila povezanost megaezofagusa i primarnog hipotireoidizma. Kod takvih pacijenata se javila regurgitacija i kašljanje, slabost stražnjih nogu i niska razina T4 nakon TSH stimulacijskog testa. Prognoza je dosta nepovoljna u slučaju megaezofagusa.

## KARDIOVASKULARNI ZNAKOVI

Hormoni štitnjače imaju pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje na srce, imaju katabolički utjecaj na mišićno i masno tkivo, stimuliraju eritropoezu i reguliraju sintezu kolesterola i njegovu degradaciju. Kardiovaskularne abnormalnosti su česta pojava u nekih pasmina kod hipotireoidizma. Dijagnostičkim postupcima u pasa sa kardiološkim znakovima nađeni su niski QRS kompleksi i uranjeni ventrikularni kompleksi na EKG-u te kardiomegalija na rentgenu (ROSSMIESL i sur., 2009.). Uočena je bradikardija te slaba funkcija lijevog ventrikula. Infiltracija miokarda sa mukopolisaharidima može nastati zbog dugotrajne poremećene funkcije srca (MAYR, 2007.). Terapija sa inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) i levotiroksinom su pokazala poboljšanja u kliničkoj slici (FLOOD i HOOVER, 2009.).

## PROMJENE NA KOŽI

Česte su promjene na koži i dlaci poput suhoće, intenzivnog linjanja i abnormalnog rasta dlačnog pokrivača. Stanjivanje dlake ili alopecija ( bilateralno simetrična) koja najčešće zahvaća kaudalnu površinu bedara, dorzum repa, ventralnu stranu vrata te dorzum nosa pojavljuje se u dvije trećine pasa sa hipotireoidizmom. U rijetkim slučajevima se može uočiti zadebljanje kože koja se javlja sekundarno zbog akumulacije glikozaminoglikana (hijaluronske kiseline) u dermisu. Čelu i lice poprima nabubreni izgled i zadebljana koža pada preko očiju. Ovakav izgled im daje tragičan izraz lica.

## RIJETKI KLINIČKI ZNAKOVI

Od gastrointestinalnih znakova može se javiti suha stolica i produženo vrijeme crijevne peristaltike. Istraživanja su pokazala da je u hipotireotičnih pasa smanjena motorička aktivnost crijeva i želudca. Povremeno se mogu javiti blagi proljevi, a uzrok toga ostaje nepoznat.

U hipotireotičnih pasa može doći do odlaganje masti u rožnici, kroničnog uveitisa, sekundarnog glaukom i keratokonjunktivitis. Svi ovi znakovi se pojavljuju zbog hiperlipidemije povezane sa smanjenom funkcijom štitnjače.

Rezultati krvi mogu pokazivati hiperkolesterolemiju, hipernarijemiju, lipemiju i normocitnu normokromnu anemiju (HESS i sur., 1993.).

### **4.1.6. DIJAGNOZA**

U otprilike polovice slučajeva hipotireoidizam u pasa je povezan sa autoimunim tireoiditisom (pozitivni TgAA) (GOSSELIN i sur., 1982.). Preostala većina je idiopatska (bez poznatog uzroka i TgAA negativni), dok je manjina povezana sa poremećajem hipofize (sekundarni hipotireoidizam).

Kao pokazatelj funkcije štitnjače prvenstveno se obraća pažnja na njene hormone. Tiroksin ( T4) je vjerodostojniji pokazatelj funkcije štitnjače od trijodtironina (T3) jer se stvara isključivo u štitnoj žlijezdi za razliku od trijodtironina koji se nalazi u plazmi zbog periferne konverzije. U većini pasa sa primarnim hipotireoidizmom, koncentracija ukupnog T4 (TT4) i slobodnog T4 (fT4) su ispod normalne vrijednosti. Sami nalaz niskih koncentracija hormona štitnjače u plazmi nisu konačni dijagnostički pokazatelji. Zbog toga se koriste testovi stimulacije sa TSH ili TRH. U pasa sa kliničkim znakovima hipotireoidizma, kombinacija niske razine TT4 u plazmi i visoke razine TSH u plazmi je dijagnostički pokazatelj primarnog hipotireoidizma. Prisutnost cirkulirajućih protutijela za tireoglobulin su pokazatelji prisutnosti upale (tireoiditisa), ali nisu pokazatelji funkcije štitnjače.

Endokrinološki testovi:

#### *Serumska koncentracija ukupnog tiroksina (TT4)*

Određivanje ukupne količine T4 u serumu predstavlja zlatni standard za dijagnostiku hipotireoidizma. Serumska koncentracija T4 nalazi se ispod referentne vrijednosti u 90% pasa sa hipotireoidizmom. Svakako treba uzeti u obzir bolesti koje nisu povezane sa štitnjačom i uzimanje lijekova (sulfonamidi, fenobarbital, glukokortikoidi) koji će smanjiti razinu T4 (DAMINET i sur., 2003.). Autoprotutijela za T4, koja se pojavljuju u 10% hipotireotičnih pasa, uzrokovat će povišenje izmjerenog T4. Može biti riječ o blagom povišenju (povisi se do normalne razine u hipotireotičnom psu) ili znantnom povišenju (povišeno iznad referentne vrijednosti pa ukazuje čak i na hipertireoidizam).

#### *Serumska koncentracija slobodnog tiroksina (fT4)*

Slobodni T4 se smatra metabolički aktivnim oblikom T4. Teoretski, određivanje količine slobodnog T4 daje najprecizniji uvid u stanje štitnjače. Određivanje slobodnog T4 je specifičniji test koji ukazuje na funkciju štitnjače od ostalih jer ne podliježe utjecaju drugih bolesti koje nisu



povezane sa štitnjačom, utjecaju autoprotutijla za T4 ili nekim lijekovima. Ove životinje imaju niske razine slobodnog T4.

#### *Serumska koncentracija tireostimulirajućeg hormona (TSH)*

U slučaju primarnog hipotireoidizma dolazi do poremećaja u regulaciji povratne sprege hipofize i njene sinteze i sekrecije TSH. U ovom slučaju se očekuje povećana vrijednost TSH. Ovo mjerenje pomaže u razlikovanju sniženih vrijednosti T4 kao posljedica hipotireoidizma od ostalih uzroka, ali se nikada ne smije samostalno gledati. Osjetljivost ovog testa je 75%, a specifičnost 80% pa se stoga preporučuje da se koristi zajedno sa testom za određivanje koncentracije T4 u serumu.

#### *Test odgovora na tireotropni releasing hormon (TRH)*

TRH iz hipotalamusa dovodi do oslobađanje TSH iz hipofize koji stimulira sekreciju T4. Test odgovora na TRH je najbolje upotrijebiti u slučaju nemogućnosti postavljanje dijagnoze na temelju primarnih dijagnostičkih testova. Sami postupak uključuje uzimanje uzoraka krvi prije i četiri sata poslije administracije 200 mikrograma TRH. Ako je serumska koncentracija T4 veća od 25 nmol/L nakon davanje TRH, to se smatra normalnim.

#### *Anti-tireoglobulinska protutijela*

Ovaj način dijagnostike (TgAA test) nije pokazatelj funkcije štitnjače, već je pokazatelj prisutnosti autoimunog tireoiditisa. Može biti koristan za otkrivanje upale, ali ne i u dijagnostici hipotireoidizma.

Ostalih metoda dijagnostike koja mogu upućivati na poremećaj u radu štitnjače su rentgenska i ultrazvučna dijagnostika, te kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Zbog širokog raspona kliničkih simptoma jedini način dijagnoze ove bolesti je da se sagleda njena mogućnost na temelju simptoma. Nerijetko se javlja da psi sa hipotireozom dođu na

kardiološki pregled zbog letargije zamijenjene sa intolerancijom na fizičku aktivnost ili na ortopedski pregled zbog lokomotornih poremećaja. Letargija, najčešći znak hipotireoidizma se može zamijeniti sa metaboličkim poremećajima (hepatoencefalopatija) ili sa cerebrokortikalnim bolestima (encefalitis, meningitis).

#### **4.1.7. LIJEČENJE**

Iako je trijodtironin ( T3) metabolički aktivni hormon štitnjače, on nije izbor terapije. Prednost davanja „prohormona“ T4 je ta što se tijelu daje mogućnost da regulira količinu stvorenog T3 normalnim fiziološkim mehanizmima. Najčešće se preporučava oralna konzumacija sintetskog L-tiroksina (levotiroksin) u dozi od 0.02 mg/kg dva puta dnevno (DIXON i sur., 2002; LE TRAON i sur., 2009.)

Koncentracija T4 u plazmi se povisi nakon oralne terapije, najviša 4-6 sati nakon konzumacije pa opada do sljedeće doze (NACHREINER i sur., 1993.). Kontrolni pregled se radi nakon 2 mjeseca terapije. Krv se uzima 10-12 sati nakon zadnje date doze te bi koncentracija T4 u plazmi trebala biti iznad donje granice, ako nije trebalo bi ju korigirati.

Komplikacije liječenja se mogu pojaviti u slučaju predoziranja sa levotiroksinom gdje se u tom slučaju javljaju znakovi hipertireoidizma. Takvi klinički znakovi uključuju polidipsiju, poliuriju, hiperaktivnost, tahikardiju i gubitak težine. Ako se hipertireoidizam javi u slučaju davanja standardne doze levotiroksina, takvi psi trebali bi biti pregledani za druga moguća stanja, uključujući jetrene i bubrežne bolesti.

## **4.2. HIPERTIREOIDIZAM U MAČAKA**

### **4.2.1. ETIOLOGIJA**

Hipertireoidizam (tireotoksikoza) predstavlja stanje povećane aktivnosti štitnjače, čija je posljedica prekomjerno lučenje njezina hormona. Hipertireoidizam je najčešća endokrinopatija u mačaka koja zahvaća mačke u dobi od 4 do 20 godina starosti, u prosjeku 13 godina (EDINBORO i sur., 2004.). Nema pasminske ni spolne predispozicije, premda se po nekim istraživanjima pokazalo da čiste pasmine, pogotovo sijemske i himalajske mačke, imaju smanjeni rizik od oboljenja (SCARLETT i sur., 1988; KASS i sur., 1999; OLCZAK i sur., 2005.).

Hipertireoza u mačaka gotovo uvijek je rezultat autoimunog stanja same štitnjače, najčešće uzrokovana adenomatoznom hiperplazijom štitnjače, koja je i ujedno najčešća patološka promjena, ili benignim adenomom (HOENIG i sur., 1982; HOLZWORTH i sur., 1980; PETERSON i sur., 1983.). Hipertireoidizam u mačaka također može biti uzrokovan funkcionalnim karcinomom štitnjače.

### **4.2.2. MULTINODULARNO ADENOMATOZNO POVEĆANJE ŠTITNJAČE (GUŠA)**

Adenom folikularnih stanica i multinodularna adenomatozna hiperplazija štitnjače su najčešće histološke abnormalnosti opisane u mačaka sa hipertireozom. Ove su promjene benigne prirode i mogu se pojaviti istovremeno na štitnjači.

Adenomi štitnjače su veliki i uočljivi, imaju tanku fibroznu kapsulu te često vrše kompresiju na ostatak tkiva štitnjače. U slučaju adenomatozne hiperplazije nalazimo jedan ili više čvorića hiperplastičnih folikularnih stanica unutar štitne žlijezde. Fokalna područja nekroze, mineralizacije i cistične degeneracije su često prisutna u većim adenomima i rijetko, ali znaju stvoriti ciste ispunjene tekućinom. Folikularne stanice koje okružuju adenome i hiperplastične čvoriće su nisko kubične ili atrofirane sa malim naznakama aktivnosti. Adenomatozna

hiperplazija i benigni adenomi su bilateralni u otprilike 70% mačaka, a unilateralni u preostalih 30%.

#### **4.2.3. KARCINOM ŠTITNJAČE**

Maligna hiperplazija se smatra uzrokom hipertireoze u otprilike 1 do 3% mačaka i može zahvatiti jedan ili oba režnja štitnjače. Zahvaćene mačke pokazuju slične kliničke znakove kao i one sa benignom adenomatoznom hiperplazijom. Dokazi karcinoma uključuju palpabilnu veliku, multilobularnu masu u području vrata i metastaze po cijelom tijelu (obično u intratorakalnom području). Može doći do neoplastične invazije krvnih žila i tkiva kapsule. Nefunkcionalni tumori štitnjače u mačaka su rijetki (TURREL i sur., 1988; GUPTILL i sur., 1995.).

Nije uvijek moguće u potpunosti razlikovati dobro diferencirane folikularne karcinome štitnjače i benigne proliferacije folikularnog epitela štitnjače na temelju samih histoloških dokaza (GUPTILL i sur., 1995.). Značajke na temelju kojih se može postaviti sumnja da se radi o karcinomu folikularnih stanica uključuju dokaz o kapsularnoj i vaskularnoj invaziji, stanični pleomorfizam, te prisutnost metastaza.

#### **4.2.4. KLINIČKA SLIKA**

Hormoni štitnjače reguliraju metaboličke procese u organizmu poput regulacije temperature tijela te metabolizam ugljikohidrata, proteina i lipida u svim tkivima, stoga povećani energetskei metabolizam i povećano stvaranje topline primarno uzrokuju povećani apetit, gubitak težine, trošenje mišića, slabost, intolerancija na toplinu i blago povišenu tjelesnu temperaturu.

Hipertireoidizam u mačaka je kronična progresivna bolest. Mogu se pojaviti blaži do teži klinički znakovi koji su mogli biti prisutni mjesecima ili čak godinu do dvije prije postavljene dijagnoze (THODAY i MOONEY, 1992.). Najčešći razlozi zbog kojih vlasnici dolaze potražiti pomoć su gubitak težine, polifagija, polidipsija/poliurija, povraćanje i/ili proljev. Gubitak težine

je najčešći klinički znak u mačaka sa hipertireozom. Otprilike 90% oboljelih imaju obilježen gubitak tjelesne mase za vrijeme postavljene dijagnoze. Gubitak tjelesne težine zajedno sa naznakama polifagije nam daje vrlo bitnu kliničku sliku pri dijagnosticiranju bolesti jer se u tom slučaju smanji broj diferencijalnih dijagnoza u odnosu na kliničku sliku anoreksije i gubitka težine.

Većina oboljelih mačaka su tjeskobne tijekom fizičkog pregleda. Neke postanu čak i agresivne ako ih se pokuša ukrotiti. Uzrok ovih kliničkih znakova je multifaktorijalan, međutim neki od ovih znakova su uzrokovane povećanom adrenergičnom aktivnošću te se može uočiti određeni stupanj poboljšanja tokom terapije sa adrenergičnim antagonistima.

Poliurija i poidipsija su česti zabilježeni simptomi kod hipertireoidizma. Iako se oba klinička znaka javljaju zajedno, često se vlasnici žale na polidipsiju u odsutnosti poliurije ili obrnuto. Poliurija i polidipsija se javljaju u 30 do 40 % mačaka sa hipertireoidizmom.

Najčešći znakovi gastrointestinalnog trakta su već spomenuti znakovi polifagije i gubitka težine. Ostali znakovi uključuju anoreksiju, povraćanje, proljev, povećani fekalni volume i povećana učestalost defekacije. Povraćanje je relativno česta pojava, uglavnom se javi u 50 % slučajeva.

Nepodnošenje vrućine je jedan znak koji se može uočiti od strane vlasnika. Većina zdravih mačaka traži toplinu, sunčana mjesta gdje mogu spavati. Mačke sa hipertireozom spavaju na hladnim mjestima (hladne pločice, kada) zbog pojačanog stvaranja topline u tijelu.

U hipertireotičnih mačaka može se javiti i izražena ventrofleksija glave. Kod takvih mačaka glava se može podići bez poteškoća, ali mačka automatski vraća glavu u abnormalni položaj kada ju pustimo.

Srce je vrlo osjetljiv organ na utjecaje hormona štitnjače i većina hipertireotičnih mačaka su srčani bolesnici. Česte su kardiovaskularne abnormalnosti poput tahiaritmija i srčanih šumova. Kongestivno zatajivanje srca rijede se javlja. Tahikardija koja se javlja u većini mačaka nastaje zbog pojačanog simpatičkog i smanjenog parasimpatičkog tonusa (KLEIN i OJAMAA, 2001.).

#### 4.2.5. DIJAGNOZA

Ciljevi dijagnostičkog razmatranja u mačaka sa sumnjom na hipertireozu su takvi da se potvrdi dijagnoza, da se prepoznaju komplikacije hipertireoidizma (npr. hipertenzija i zatajivanje srca koji zahtjevaju daljnje razmatranje ili posebno liječenje) te da se razmotri postojanje drugih poremećaja koji zahtjevaju liječenje ili čije postojanje može utjecati na izbor liječenja hipertireoidizma.

Dijagnoza hipertireoidizma može se postaviti na temelju detaljnog fizikalnog pregleda. Gubitak težine i tahikardija su obično prisutni. Najvažnije, opipljiva cervikalna masa je prisutna u 90% slučajeva gdje je prisutno povećanje jednog ili oba režnja (guša). Ako se štitnjača ne može opipati, kliničar može posumnjati da se abnormalno tkivo štitnjače nalazi u medijastinumu, ali i ostali mogući uzroci koji mogu dovesti do ovakvih kliničkih znakova moraju biti razmotreni.

U zdravih mačaka, režnjevi štitnjače se nalaze neposredno ispod krikoidne hrskavice te se šire ventralno preko prvog prstena dušnika. Režnjevi leže dorzolateralno sa obje strane dušnika, te u slučaju zdrave štitnjače nisu opipljivi. Uzroci povećanja štitne žlijezde osim adenomatozne hiperplazije ili adenoma uključuju tireoiditis (upala štitnjače) i cistadenom štitnjače (NORSWORTHY i sur., 2002.). Ostale moguće palpebralne cervikalne mase su slinske žlijezde, mase ili ciste paraštitne žlijezde, dermoidne ciste i ždrijelne ciste ( NORSWORTHY i sur., 2002; PHILLIPS i sur, 2003; LYNN i sur., 2009; TOLBERT i sur., 2009, NELSON i sur., 2012)

Minimalni dijagnostički postupci koji su potrebni za dijagnosticiranje hipertireoidizma trebali bi uključivati kompletnu krvnu sliku (KKS), biokemijski profil seruma, analiza urina, određivanje koncentracije T4 u serumu, radiografija toraksa i mjerenje krvnog tlaka.

##### *Kompletna krvna slika*

Najčešće promjene koje vidimo u krvnoj slici su promjene kod eritrocita i trombocita. Otprilike 40 do 50% mačaka sa hipertireoidizmom imaju blago povišeni hematokrit (BROUSSARD i sur., 1995). Porast crvenih krvnih stanica može biti direktno povezano sa tireotoksikozom zbog toga što hormoni štitnjače stimuliraju sekreciju eritropoetina (KLEIN i OJAMAA, 2001). Trombociti hipertireotičnih mačaka su se pokazali većim nego u zdravih mačaka, ali njihov broj je sličan.

### *Biokemijski profil*

Povišeni enzimi jetre su jedan od najčešćih promjena viđenih screening testom u hipertireotičnih mačaka. Više od 75% oboljelih mačaka imaju abnormalnosti u aktivnosti serumske alanin aminotransferaze (ALT) i serumske alkalne fosfataze (ALP) te više od 90% imaju povišen barem jedan od ovih parametara. Povišena aspartat transaminaza (AST) i kreatinin kinaza (CK) su zabilježeni u nekih hipertireotičnih mačaka (ARCHER i TAYLOR, 1996).

### *Analiza urina*

Najčešće promjene u urinu hipertireotičnih mačaka su smanjena specifična težina mokraće, proteinurija, infekcije urinarnog trakta i ketonurija. Kao što je prethodno napisano, kronično zatajenje bubrega je čest slučaj kod ovog poremećaja i može biti uzrok smanjene specifične težine mokraće. Proteinurija se javlja u 75- 80% slučajeva i obično zahtjeva daljnje liječenje (BERENT i sur., 2007; VAN HOEK i sur., 2009; WILLIAMS i sur., 2010). Istraživanja su pokazala da je proteinurija, koja je povezana sa hipertireoidizmom, nastala primarno zbog povećane ekskrecije proteina, ne samo albumina, već i drugih (WILLIAMS i sur., 2010). Uzroci proteinurije u ovom slučaju mogu biti posljedica glomerularne hipertenzije i hiperfiltracije te posljedica promjena u tubulima bubrega i strukturi glomerula (VAN HOEK i sur., 2009).

### *Radiografija*

Radiografija toraksa je bitan dijagnostički faktor pri diagnosticiranju hipertireoze u slučaju prisutnosti dispneje, tahipneje i srčanih šumova. Cilj radiografije je takav da se pronađe dokaz o srčanom ili nekom drugom poremećaju. Najčešće se torakalnom radiografijom nađe blaga kardiomegalija.

### *Koncentracije ukupnog tiroksina u serumu (TT4)*

Test izbora za dijagnostiku hipertireoidizma je test kojim se određuje bazalna koncentracija serumskog T4. Radi se o visoko specifičnim i osjetljivim testom. Referentne vrijednosti su obično od 1 do 4.5 µg/dL u zdravih mačaka. U bolesnih mačaka te vrijednosti trebale bi biti povišene.

Mačke za koje se sumnja da su hipertireotične, a nemaju dijagnostičkih pokazatelja hipertireoidizma ( ukupni T4 povišen) i nemaju drugog mogućeg uzroka koji bi doveo do takvih kliničkih znakova trebale bi ponoviti test za par dana ili tjedana zajedno sa određivanjem serumske koncentracije slobodnog T4 (fT4).

Ako serumske koncentracije slobodnog i ukupnog T4 ne potvrde hipertireozu po drugi put treba se razmotriti trijodtironin supresijski test. Dijagnostička terapija sa metamizolom se ne preporučuje.

#### *Trijodtironin supresijski test*

Mačke sa hipertireoidizmom imaju autoimunu sekreciju hormona štitnjače (hormonska sekrecija je neovisna o hipofizi). Stoga, davanje T3 hipertireotičnim mačkama nema nikakvog utjecaja na koncentraciju serumskog T4 jer hipofizna TSH sekrecija je već kronično suprimirana te daljnje davanje T3 nema supresivni učinak.

T3 supresijski test trebao bi razlikovati mačke sa normalnom povratnom spregom hipofiza-štitnjača od onih sa autonomnom sekrecijom koja rezultira hipertireoidizmom. Prije testa obavezno se izmjeri T4 u serumu. T3 se daje u dozi od 25 µg svakih 8 sati u 7 doza. Krv se uzima 2-4 sata od zadnje date doze te se mjeri koncentracija T4 i T3 u serumu. Normalni odgovor je smanjena koncentracija tiroksin (<20 nmol/L), dok je u hipertireotičnih povišena (>20nmol/L). Zdrave mačke pokazuju smanjenu serumsku koncentraciju T4 nakon sedam doza sintetskog T3. Mačke sa hipertireoidizmom pokazuju minimalno ili nikakvo smanjenje serumske koncentracije T4.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Hipertireoidizam je bolest starijih mačaka i njeni klinički znakovi se ne razlikuju bitno od ostalih poremećajima te je stoga diferencijalna dijagnoza hipertireoidizma široka. U diferencijalnu



dijagnozu, od najčešćih poremećaja, treba uključiti gastrointestinalne poremećaje, srčane bolesti, dijabetes mellitus i kronično zatajivanje bubrega.

Od hormona štitnjače koji se često koriste za potvrdu dijagnoze hipertireoidizma određuju se koncentracije ukupnog T4 (TT4) i slobodnog T4 (fT4) u serumu. Referentne vrijednosti ukupnog T4 su od 1 do 4.5 µg/dL u zdravih mačaka.

#### **4.2.6. LIJEČENJE**

Cilj terapijanja hipertireoze je u tome da se ukloni ili uništi nefunkcionalno tkivo štitnjače, farmakološki inhibira sinteza i oslobađanja hormona štitnjače ili da se smanji utjecaj hormona štitnjače na periferna tkiva. Tri su načina liječenja hipertireoidizma, a tu spada medikamentozno liječenje, terapija radioaktivnim jodom i kirurško uklanjanje štitnjače (tireodektomija). Kirurška tireodektomija ili ablacija štitnjače koristeći se radioaktivnim jodom je metoda izbora za izliječenje. Terapija lijekovima ne dovodi do izliječenja te se zbog toga ne može preporučiti kao jedina terapija u slučaju karcinoma štitnjače.

##### *Medikamentozna terapija*

Terapija lijekovima je praktični način terapije za većinu mačaka. Međutim, medikamentozna terapija ne dovodi do izliječenja, ovisna je o vlasnicima i zahtjeva redovito biokemijsko praćenje da se osigura efikasnost liječenja.

Medikamentozna terapija se preporučava za mačke u poodmakloj dobi ili za one koje imaju prisutne i druge bolesti, te za one čiji vlasnici odbijaju kiruršku operaciju ili terapiju radioaktivnim jodom. Oba lijeka, metimizol i karbamizol, se preporučuju za preoperativnu i dugoročnu terapiju hipertireoidizma. Imaju takav utjecaj da suprimiraju produkciju hormona štitnjače.

Nakon uporabe, metamizol se aktivno koncentrira u štitnjači, gdje inhibira sintezu hormona štitnjače, ali ne i otpuštanje već stvorenih hormona. Metamizol se dobro apsorbira te mu je poluživot u serumu 4-6 sati.

Karbamizol se daje u dopuštenoj dozi ( tableta od 10 do 15 mg). Na temelju njene apsorpcije i konverzije, procjenjuje se da 15 mg karbamizola je jednaka otprilike 7.5 mg metamizola (FRENAIS i sur., 2009). Dokazano je da upotreba ovih lijekova sa hranom znatno poboljšava njihovu apsorpciju.

Doze: trenutno se preporuča davanje 2.5 mg metamizola mački svakih 12 sati, te 5 mg karbamizola svakih 12 sati.

Praćenje: koncentracije ukupnog T4 u serumu se mjere 10 dana do 3 tjedna nakon započete terapije ili nakon svake terapije, a kada dođe do stabilizacije, svakih 3-6 mjeseci.

#### *Alternativni lijekovi*

Povremeno, alternativni lijekovi su potrebni zbog nuspojava koje izazivaju tablete. U većini slučajeva, ove terapije su kratkoročne.

Propranolol i atenolol su najčešći korišteni blokatori beta-adrenergičnih receptora u hipertireotičnih mačaka. Koriste se za kontroliranje tahikardije, tahipneje, hipertenzije i hiperekscitacija povezanih sa hipertireoidizmom. Stabilni jod smanjuje učestalost sinteze i oslobađanja hormona štitnjače.

#### *Terapija radioaktivnim jodom*

Terapija radioaktivnim jodom koristi radioaktivni jod (L-131) za razaranje stanica raka štitnjače bilo gdje u tijelu. Apsorbirani radioaktivni jod se nakuplja u stanicama štitnjače i uništava tumorske stanice proširene na vratu ili u drugim dijelovima tijela. Terapija radioaktivnim jodom gotovo u potpunosti liječi problem (samo je u 2-4% mačaka potrebno još jedno tretiranje), a nije invazivna metoda. Negativna strana ovog načina liječenja je ta što je potrebna minimalna desetodnevna hospitalizacija i troškovi liječenja.

### *Kirurška tireodektomija*

Kirurška tireodektomija je vrlo učinkovit način liječenja hipertireoidizma; jednostavan je, brz i dovodi do izliječenja. U praksi se on smatra terapijom izbora, pogotovo ako je radioaktivni jod nedostupan.

Da bi se mogla obaviti kirurška tireodektomija potrebna je najprije medikamentozna terapija da bi se koncentracija T4 u serumu smanjila. Ako je serumska koncentracija ukupnog T4 na donjoj granici ili ispod referentnog intervala, tireodektomija se može obaviti, dajući zadnju dozu na dan operacije.

### *Utjecaj liječenja na funkciju bubrega*

Hipertireoidizam dovodi do povišenja glomerularne filtracije te do smanjenja koncentracije cirkulirajućeg kreatinina. Znakovi uspješnog liječenja su smanjena glomerularna filtracija, povećane koncentracije ureje i kreatinina u serumu te gubitak kliničkih znakova koji ukazuju na bolest bubrega.

## **4.3. TUMORI ŠTITNJAČE**

Štitnjaču čine dva tipa stanica. Epitelne stanice štitnjače, stanice odgovorne za sintezu hormona, čine folikule štitnjače koje okružuju centralno smješteni koloid. U prostoru između folikula se nalaze parafolikularne ili tzv. C stanice koje stvaraju hormon kalcitonin. Oba tipa ovih stanica mogu biti tumorozno promjenjene.

Neoplastične transformacije štitnjače mogu se otkriti na dva načina. U pasa najčešće se može uočiti vidljiva masa u području vrata, dok se u mačaka najčešće javljaju simptomi hipertireoidizma uzrokovane funkcionalnim tumorima koji vrše sekreciju hormona.

### 4.3.1. TUMORI ŠTITNJAČE U PASA

Tumori štitnjače predstavljaju 1-4% svih tumora u pasa (BRODEY i KELLY, 1968; BIRCHARD i ROSEL, 1981; HARARI i sur., 1986). Najčešće zahvaća pse u dobi od 9 do 10 godina starosti. Istraživanja su pokazala da su češće zahvaćeni bokseri, biglovi, zlatni retriveri i sibirski haskiji (LEAV i sur., 1976; HARARI i sur., 1986; VERSCHUEREN i sur., 1992; WUCHERER i sur., 2010). Spolne predispozicije nema (LEAV i sur., 1976).

Većina benignih tumora (adenomi) su mali i ne otkriju se tijekom života. Preko 85% svih tumora štitnjače u pasa koji se otkriju klinički su veliki (promjer veći od 3 cm), tvrde konzistencije i maligni. Njihova malignost može se uočiti tokom samog pregleda zbog prirastanja s okolnim tkivom te metastaziranjem u regionalne limfne čvorove i pluća.

Tumori epitelnih stanica folikula, poznati kao folikularni karcinomi, su subkategorizirani kao papilarni, kompaktni i anaplastični karcinomi. Tumori parafolikularnih stanica se još nazivaju medularni karcinomi štitnjače ili karcinomi C stanica, a oni se rjeđe javljaju (CARVER i sur., 1995).

#### BENIGNI TUMORI ŠTITNJAČE

Benigni tumori štitnjače (adenomi) čine 30-50 % svih masa na štitnjači koji su identificirani najčešće postmortalno (BRODEY i KELLY, 1968; LEAV i sur., 1976). Radi se o malim fokalnim lezijama. Ako se dijagnosticiraju, obično su slučajni nalaz otkriven cervikalnom ultrasonografijom. Adenomi u pasa su obično čvrste ili cistične mase, okrugle ili ovalne te malog promjera. Obično su crvenkaste boje i mogu vršiti kompresiju na tkivo štitnjače. Cistični adenomi mogu biti ispunjene crvenkastom (krvavom) tekućinom (LEAV i sur., 1976).

#### MALIGNI TUMORI ŠTITNJAČE

Maligni tumori štitnjače su velike mase koje su lako opipljive. Otprilike 2/3 karcinoma su smješteni samo u jednom režnju štitnjače dok je preostala 1/3 smještena u oba režnja. Karcinomi

štitnjače najčešće su slabo kapsulirani te se šire u okolna područja poput okoline dušnika, jednjaka i mišićja vrata. Ovi tumori su dobro vaskularizirani i mogu invadirati okolne krvne žile što može rezultirati krvarenjem. Stvaraju metastaze koje su najčešće rasprostranjene u plućnom parenhimu i regionalnim limfnim čvorovima (retrofaringealni, mandibularni i cervikalni superficialni) (LEAV i sur., 1976; AUPPERLE i sur., 2003).

Kao i kod većine neoplazija u pasa, točan uzrok nastanka ovih neoplazija je nepoznat. U pasa jedini poznati rizični faktori za nastanak tumora štitnjače su hipotireoidizam uzrokovan tireoiditisom i ionizirajućim zračenjem (BENJAMIN i sur., 1996; BENJAMIN i sur., 1997).

#### **4.3.2. KLINIČKA SLIKA**

Klinički znakovi ovise o lokaciji i funkcionalnost tumora. U većini slučajeva, lezije su nefunkcionalne u pasa i nalaze se u području štitne žlijezde, stoga je vidljiva masa u području vrata najčešći klinički znak. Većina tumora štitnjače su otkriveni od strane vlasnika kao bezbolne tvorbe u ventrocervikalnom području koje ne izazivaju nikakvu nelagodu. Ako se tumor poveća može izazvati kompresiju na dišni sustav te izazvati dispneju, trahealnu opstrukciju i kašalj. Dispneja može biti povezana sa primarnom masom, koja pritišće na dušnik, ili se može javiti uslijed plućnih metastaza. Tumoroza masa može vršiti pritisak na jednjak te izazvati disfagiju. Ponekad se mogu javiti znakovi laringealne paralize jer masa ošteti rekurentne laringealne živce. Hipersekrecija hormona se javlja u 10 % slučajeva te može rezultirati sindromom hipertireoidizma, vrlo slično kao i kod mačaka, ali u blažem obliku. U nekim slučajevima dolazi do destrukcije tkiva štitnjače te do pojave hipotireoidizma.

#### **4.3.3. DIJAGNOZA**

Procjenjuje se da su 85-90% opipljivih masa na štitnjači maligne promjene. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti apscese, granulome, strana tijela, limfadenitis, metastaze limfnih čvorova, limfome, hematome i subkutane tumore poput sarkoma i tumora masnih stanica (WISNER i sur., 1994).

Sama prisutnost i lokacija mase može se odrediti pažljivom palpacijom vrata dok životinja sjedi sa glavom blago pomaknutom unatrag. Mali i srednje veliki tumori mogu se palpirati uz traheju dok su veliki tumori vidljivi golim okom. Funkcionalno stanje štitnjače se može odrediti mjerenjem koncentracije T4 i TSH u plazmi. Niska razina T4 i visoka razina TSH u plazmi, koja ukazuje na hipofunkciju, može se naći u pasa kod kojih je normalno tkivo štitnjače zamijenjeno bilateralnim karcinomom štitnjače. Hiperfunkcionalni tumori dovode do visoke koncentracije T4 u plazmi i niske koncentracije TSH.

Jednom kad se histopatološko razmatranje može uzeti u obzir, imunohistokemijski se može analizirati tip tumora. Citološka pretraga uzorka dobivenog FNA-om (fine needle aspiration) može dijagnosticirati masu iako se teško dobije čisti uzorak bez krvavog sadržaja i degeneriranih tumorskih stanica. Folikularni tumori su pozitivni na tireoglobulin, dok su medularni pozitivni na kalcitonin.

Rentgen toraks trebao bi uvijek biti uključen u dijagnostički postupak zbog mogućnosti metastaziranja u pluća. Pulmonalne metastaze se javljaju u 30-40% slučajeva karcinoma štitnjače. Uz rentgen preporučava se napraviti i ultrasonografiju cervikalnog područja te CT i MR tijela. Od ostalih pretraga mogu se još napraviti i kirurška biopsija, ali se zbog opasnosti od krvarenja rijetko izvodi.

#### **4.3.4. LIJEČENJE**

Kako je većina klinički otkrivenih tumora maligna, takve mase bi se trebale kirurški ukloniti te bi takav zahvat mogao dovesti do nestanka znakova hipertireoidizma. Psi sa velikim i invazivnim tumorima, pogotovo bilateralnim ili ektopičnim, su često loši kandidati za operaciju te se njima preporučuje druga metoda poput terapije radioaktivnim jodom. Kemoterapija se preporučuje psima sa velikim rizikom od nastanka metastaza, uglavnom kod onih sa velikim i bilateralnim karcinomima.

#### **4.3.5. TUMORI ŠTITNJAČE U MAČAKA**

Maligni tumori štitnjače dijagnosticirani su u otprilike 1-3% mačaka sa hipertireoidizmom. Većina malignih tumora u mačaka su funkcionalni tumori te je najčešće riječ o folikularnim karcinomima. Nefunkcionalni i nesekretorni tumori se rijetko javljaju. Klinički znakovi su slični znakovima benignog hipertireoidizma. Izbor dijagnosticiranja i liječenja je isti kao i u pasa.

## 5. ZAKLJUČAK

Najčešća bolest štitnjače, a ujedno i najčešća endokrinopatija, u pasa je hipotireoidizam uzrokovan idiopatskom folikularnom atrofijom i limfocitnim tireoiditisom. U mačaka se češće javlja hipertireoza koja je gotovo uvijek rezultat autoimunog stanja same štitnjače, prvenstveno uzrokovana adenomatoznom hiperplazijom ili benignim adenomom. Kada se javi poremećaj u izlučivanju hormona štitnjače, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), dolazi do poremećaja u metabolizmu. Tako na primjer kod hipertireoze dolazi do nekontroliranog trošenja energije što dovodi do iscrpljenja metabolizma za razliku od hipotireoze koja se očituje usporenim radom stanica.

Iako su bolesti štitnjače relativno česte u pasa i mačaka, subkličički oblici ovog poremećaja i varijabilnost u biokemijskim i hormonskim pokazateljima može predstavljati problem u dijagnosticiranju ove bolesti. Veterinari bi trebali biti svjesni da ove bolesti nisu samo bolesti starijih životinja te da se ne iskazuju na jedinstven način.

Kao pokazatelje funkcije štitnjače prvenstveno se obraća pažnja na njene hormone. Tiroksin (T4) je vjerodostojniji pokazatelj funkcije štitnjače od trijodtironina (T3) jer se stvara isključivo u štitnoj žlijezdi za razliku od trijodtironina koji se nalazi u plazmi zbog periferne konverzije. Uz ostale metode dijagnostike treba doći do pravilne dijagnoze i odabrati odgovarajuću terapiju koja bi se trebala redovito kontrolirati.



## 6. LITERATURA:

- CORNELL UNIVERSITY, COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE, ANIMAL HEALTH DIAGNOSTIC CENTER (2014): Canine Thyroid Testing. www...
- 2. BONAGURA, J. D., D. C. TWEDT (2009): Kirks Current Veterinary Therapy XV. Elsevier Saunders, pp. 178-185.
- 3. CASTILLE, V. (2011): Canine hypothyroidism. Veterinary Focus. Vol 21 No 1/ 2011, 2-8
- 4. CHOKSI, N. Y., G. D JAHNKE, C. ST. HILAIRE, M. SHELBY (2003): Role of Thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health. Wiley-Liss, Inc., pp. 479-491.
- 5. DAMINET, S., D. C. FERGUSON (2003): Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs. J Vet Intern Med 17: 463-472
- 6. ESPINEIRA D., M. MONTSERRAT (2008): Pituitary Function and Morphology in Dogs with Primary Hypothyroidism. PhD Thesis, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- 7. ETTINGER. S. J. (1989): Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and cat. Thyroid diseases. 3rd ed. W. B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, pp. 1532-1671.
- 8. FELDMAN, E. C., R. W. NELSON, C. REUSCH, J. C. SCOTT-MONARIEFF, E. BEHREND (2015): Canine and Feline Endocrinology. The Thyroid Gland. 4th ed., Elsevier, pp. 77-196.
- 9. FERGUSON, D.C. (1994): The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. Thyroid Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, pp. 456-545.

10. GIUSTINA, A., W.B. WEHREBERG (1995) : Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. *European Journal of Endocrinology* 133:646-53
11. GUYTON, A., J. HALL (2012): *Medicinska fiziologija-udžbenik. Metabolički hormoni štitnjače*. 12.Izd. Medicinska naklada. Zagreb, pp. 918-929.
12. HERAK-PERKOVIĆ, V., Ž. GRABAREVIĆ, J. KOS (2012) : *Veterinarski priručnik. Hipotireoza u pasa*. 6.Izd. Medicinska naklada. Zagreb, pp. 2064-2080.
13. KARLAPUDI, S. K., D. SRIKALA (2012): Hypothyroidism- A cause of dilated cardiomyopathy in dogs; four year study (2008-2011). *Vet World*, 5 (12): 742-747.
14. KONIG, H. E. (2009) : *Anatomija domaćih sisavaca; Udžbenik i atlas. Štitasta žlijezda (glandula thyroidea)*. Naklada slap, pp. 583-587.
15. LEAV, I., A. L. SCHILLER, A. RIJNBERK, M. A. LEGG (1976): Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *American Journal of Pathology*, pp. 61-88.
16. LEE, W. M., M. DIAZ-ESPINEIRA, J.A. MOL, A. RIJNBERK, H.S. KOOISTRA (2001): Primary hypothyroidism in dogs is associated with elevated GH release. *Journal of Endocrinology* 168, 59-66
17. MOONEY, C. T, M. E. PETERSON (2012): *BSAVA Manual of canine and Feline Endocrinology*. 4th ed., British Small Animal Veterinary Association, pp. 63-111.
18. PETERSON, M. E (1984): Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice-Vol. 14. No.*, pp. 809-825.
19. RAND, J. (2013): *Clinical Endocrinology of Companion Animals. Hyperthyroidism in Cats*. Wiley-Blackwell, pp. 263-311.
20. RIJNBERK, A., H. S. KOOISTRA (2010) : *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Thyroids*. 2nd ed., Scgultersche, pp. 55-79.

21. ROOT, A. W., D. SHULMAN, J. ROOT, F. DIAMOND (1986): The interrelationships of thyroid and growth hormones: effect of growth hormone releasing hormone in hypo- and hyperthyroid male rats. *Acta endocrinologica. Supplementum* 279:367-75

22. SINGH, R., S. A. BEIGH (2013): Diseases of Thyroid in Animals and Their Management. In: *Insights from Veterinary Medicine*, (Payan-Carreira, R.), InTech, pp. 233-239.

## 7. SAŽETAK:

### POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNE ŽLIJEZDE U PASA I MAČAKA

Među bolestima štitnjače koje se javljaju u pasa i mačaka nesumnjivu važnost imaju hipotireoidizam i hipertireoidizam. Kada govorimo o hipotireozu, govorimo o najčešćem endokrinološkom poremećaju u pasa u kojem dolazi do prekomjernog stvaranja hormona štitnjače. Sama terapija pasa usmjerena je dakle na medikamentozno liječenje tj. na nadoknadu hormona štitnjače.

Iako je T3 metabolički aktivni oblik hormona štitnjače, nije izbor terapije. Primarna prednost pružanja prohormona T4 je taj da tijelo ima priliku regulirati količinu T3 generirana normalnim fiziološkim mehanizmima. Odgovarajuća T4 terapija rezultira u normalnim koncentracijama T4 i T3. Najprimjenjiviji oblik terapije je oralna terapija sintetskog l-tiroksina u početnoj dozi od 10  $\mu$ /kg dva puta dnevno. Kontrolni pregled bi se trebao obaviti za dva mjeseca.

Hipotireoidizam je jedna od najzahvalnijih bolesti za liječenje zbog lakoće liječenja i njenog pozitivnog odgovora na liječenje. Sa odgovarajućom terapijom i redovitim kontrolnim pregledima svakih pola godine, obično sve promjene povezane sa hipotireoidizmom postanu reverzibilne. Dugoročna prognoza za ovu bolest je odlična.

Postoje tri opcije za eliminiranje pretjerane produkcije tiroksina u hipertireotičnih mačaka, a to su kirurška tireodektomija, terapija radioaktivnim jodom te inhibicija sekrecije hormona lijekovima.

Za mačke sa hipertireozom koje nisu razvile teške komplikacije poput srčanih i bubrežnih bolesti prognoza za očuvanja zdravlja je odlična nakon uspješne kirurške intervencije. Nakon terapije radioaktivnim jodom prognoza je jednako dobra ili čak i bolja. U većini hipertireotičnih mačaka metamizol ili karbamizol dovode do poboljšanja.

## 8. SUMMARY

### **DISORDERS OF THYROID FUNCTION IN DOGS AND CATS**

Among thyroid diseases that occur in dogs and cats undoubtedly great importance carry hypothyroidism and hyperthyroidism. Hypothyroidism is the most common endocrine disorder in dogs which is marked by excessive secretion of thyroid hormones. The therapy for dogs is therefore focused on drug therapy ie. the compensation of thyroid hormones.

Although T3 is the metabolically active thyroid hormone, it is not the supplement of choice. A primary advantage of providing the “prohormone” T4 is that the body is given the opportunity to regulate the amount of T3 generated by normal physiologic mechanisms. Appropriate T4 therapy results in normal levels of both T4 and T3. Most commonly oral supplementation with tablets of synthetic l-thyroxine is started at a dose rate of 10 ng/kg twice daily. A follow-up examination is made after two months.

Hypothyroidism is one of the most gratifying diseases to treat because of the ease and completeness with which it responds to treatment. With appropriate treatment and follow-up examinations every half year, usually all of the alterations associated with hypothyroidism are reversible. The long term prognosis is excellent.

There are three options for eliminating the excess production of T4: surgical thyroidectomy, radioiodine ablation of the thyroid and inhibition of secretion by antithyroid drugs. In cats without severe complicating cardiac or kidney disease the prognosis for restoration of health is excellent after successful surgery. After radioiodine treatment the prognosis is as good or even better. In the great majority of hyperthyroid cats either methimazole or carbimazole is effective.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 04.05.1992. u Kninu, Hrvatska. Osnovnu školu pohađala sam u Gospiću, gdje sam i upisala Opću gimnaziju. Nakon položene mature upisujem se na Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, akademske godine 2010/2011., te sam od tada redovna studentica. Posljednje dvije godine akademskog obrazovanja kao svoje usmjerenje odabrala sam smjer “ Kućni ljubimci”.