

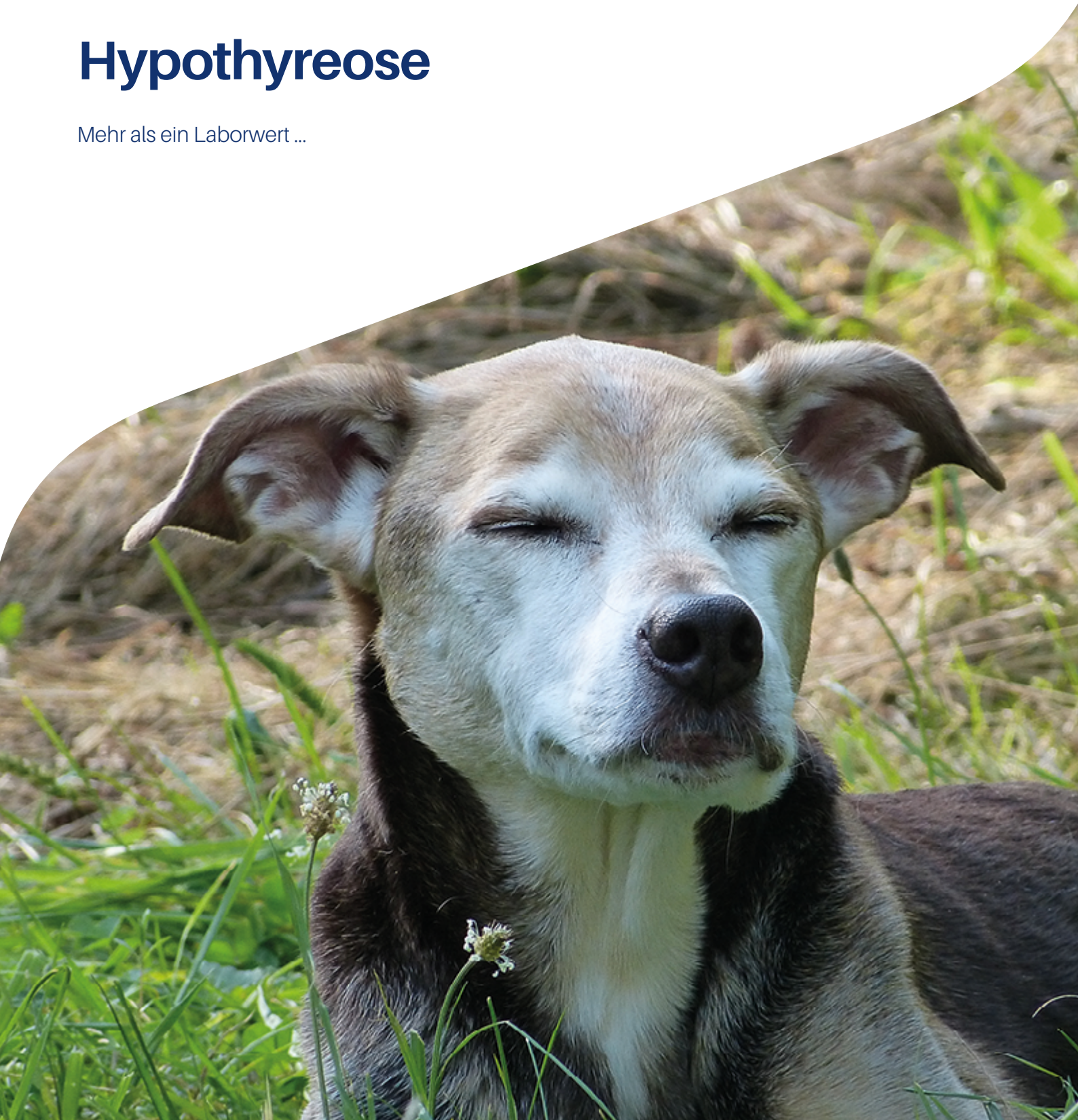


BIOCONTROL
Veterinär. Labor. Partner.

Fachinformation

Hypothyreose

Mehr als ein Laborwert ...



Das Wichtigste vorab

Anamnese: Kausaler Zusammenhang Hypothyreose und Verhaltensveränderungen nicht bewiesen

Klinik: Basis für die Interpretation der Laborwerte

Diagnose:

- T4 bleibt wichtigster Screeningtest
- TSH bei ca. 25% nicht erhöht

Therapie:

- Kontrolle 4-6 h post-pill
- bei 1x tgl. Gabe prä- und post-pill Wert

Physiologie

Die Schilddrüse ist ein zentrales endokrines Organ, das vielfältige Aufgaben im Stoffwechsel regelt und die meisten Organsysteme beeinflusst.

Die Schilddrüse sezerniert überwiegend T4, welches im Blut größtenteils an Plasmaproteine gebunden vorliegt. Das gebundene T4 bildet ein Reservoir für das biologisch aktive fT4, welches in den Zielzellen wiederum in das

potentere T3 umgewandelt wird. Zu einem geringen Anteil wird T3 auch von der Schilddrüse selbst gebildet.

Neben der Wirkung am Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sind die Schilddrüsenhormone auch am Stoffwechsel zahlreicher anderer Hormone und deren Wirkung an den Zielorganen beteiligt. Außerdem haben sie einen erheblichen Einfluss u.a. auf

das kardiovaskuläre System, die fetale Entwicklung, die Erythropoese sowie den Knochenstoffwechsel.

Geregelt wird die Hormonproduktion von TSH aus der Hypophyse und TRH aus dem Hypothalamus sowie entsprechenden Feedback-Mechanismen.

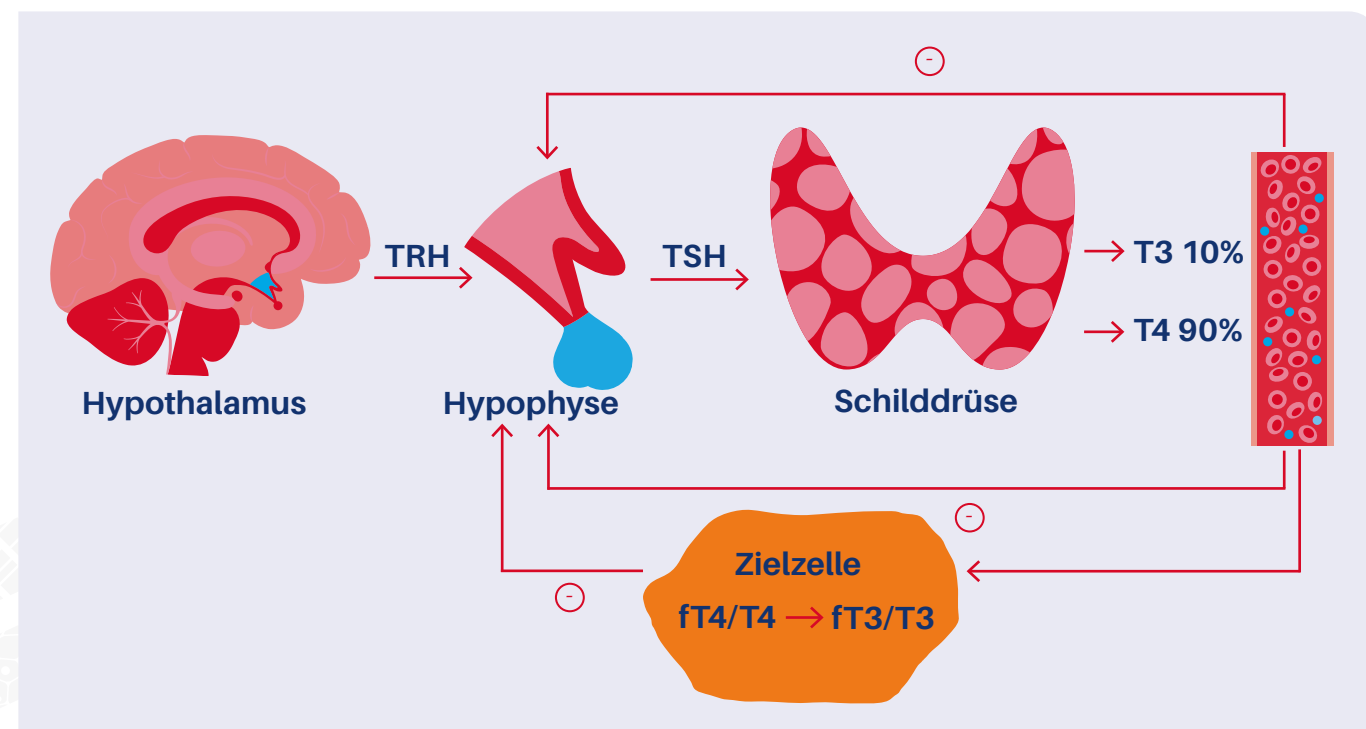


ABB. 1 Regelkreis der Schilddrüse

Hypothyreose

ANGEBOREN

- Fehlentwicklung der Hypophyse
- Fehlentwicklung der Schilddrüse
- Gestörte Hormonsynthese
- Defekte Schilddrüsenhormonrezeptoren
- Jodmangel
- Maternale Antikörper
- Medikamentengabe während der Embryonalentwicklung

Symptome:

- Welpenfell
- Alopezie
- Verzögerter Zahnwechsel
- Unproportionierter Zwergenwuchs
- Gestörte Entwicklung

ERWORBEN

- Primär (Schilddrüse)
Häufigste Form der Hypothyreose (95%)
 - Immunvermittelte lymphozytäre Thyreoiditis, welche zur Atrophie der Schilddrüse führt (Autoantikörper gegen Thyreoglobulin, T4 und T3)
 - Idiopathische Atrophie
 - Neoplasie
 - Iatrogen (Chirurgie, Thyreostatika, Radioiod)
 - Jodmangel
- Sekundär (Hypophyse)
Selten: nur 5% der Hypothyreosen
 - Dysfunktion thyreotroper Zellen
 - Trauma
 - Iatrogen (z. B. Glukokortikoide, Bestrahlung)
 - Neoplasie
- Tertiär (Hypothalamus)
Neoplasien beschrieben

Euthyroid sick syndrom (ESS)

Mögliche Mechanismen:

- Verminderte Synthese T4
- Verminderte TSH-Ausschüttung
- Verminderte Synthese Bindungsproteine
- Verminderte Bindungsaffinität der Bindungsproteine
- Hemmung der Deiodierung von T4 zu T3

Häufige Ursachen:

- Hyperadrenokortizismus
- Diabetes mellitus
- Immunbedingte Erkrankungen
- Herzerkrankungen
- Anfallsleiden
- Lebererkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Neoplasien
- Medikamente

Medikamente als Ursache für T4 ↓ / fT4 ↓

- Glukokortikoide (TSH normal)
- Phenobarbital (TSH ↑/ normal)
- Sulfonamide (TSH ↑)
- NSAIDs (TSH normal)
- Trizyklische Antidepressiva (TSH normal)
- u.a.

ABB. 2 Ätiologien der Hypothyreose und Differentialdiagnosen für einen niedrigen T4/fT4 Spiegel im Rahmen eines ESS oder bei Medikamentengabe

Anamnese und Klinik

Die erworbene Hypothyreose ist primär eine Erkrankung des jung-adulten bis mittelalten Hundes (3-6 Jahre). Klinische Symptome treten erst dann auf, wenn im Rahmen der langsam fortschreitenden lymphozytären Thyreoiditis mehr als 75% des Schilddrüsengewebes zerstört sind. Für eine Vielzahl von Rassen ist eine Prädisposition für die Entstehung einer Hypothyreose beschrieben: zu häufig betroffenen Rassen gehören bspw. der Golden Retriever, Dobermann, Boxer, Riesenschnauzer, Beagle u.a.

Durch die Interaktionen in den verschiedenen Zielorganen ergibt sich eine vielfältige Hormonwirkung.

Am häufigsten werden die Tiere aufgrund von Lethargie, Gewichtszunahme oder Veränderungen von Haut- und Haarkleid vorgestellt. Seltener treten neuromuskuläre oder gynäkologische Probleme auf. Seit einigen Jahren werden die Hunde häufiger bei Verhaltensauffälligkeiten zur Abklärung einer Hypothyreose in der Praxis vorgestellt. Allerdings ist der kausale Zusammenhang bisher nicht bewiesen.

Polyurie, Hyposthenurie und Infektionen des Harntraktes sind keine typischen Symptome einer Hypothyreose.

Häufige Laborveränderungen

- Hypercholesterinämie (75-85%)
- Hypertriglyceridämie (60-70%)
- Geringgradige normozytär-normochrome Anämie (70%)
- Geringgradige Erhöhung der Fruktosamine
- Erhöhung der Leberenzyme (selten)

Spezielle labordiagnostische Aufarbeitung bei Verdacht auf Hypothyreose

Bei allen dargestellten Tests ist es von zentraler Bedeutung, die Ergebnisse im klinischen Gesamtkontext von Anamnese, klinischer Untersuchung und den Ergebnissen der Hämatologie, klinischen Chemie und Urinuntersuchung zu betrachten. Auch bei sorgfältiger Untersuchung ist die eindeutige Diagnose „Hypothyreose“ nicht immer möglich – in solchen Fällen kann eine Nachuntersuchung nach 4-6 Monaten hilfreich sein (siehe ABB. 4).

Nervensystem:

Schwäche, Parese
Fazialisparese
Ataxie
Anfälle
Vestibularsyndrom
Larynxparalyse (?)
Megaösophagus (?)

Herz-Kreislauf:

Bradykardie
Arrhythmie
Schwacher Puls
Verminderung der myokardialen Funktion

Geschlechtsapparat:

Zyklusstörungen
Unfruchtbarkeit
Aborte
lebensschwache Welpen
Oligospermie
Gynäkomastie

Allgemein:

Trägheit
Leistungsschwäche
Gewichtszunahme
Kälteintoleranz

Ophthalmologie:

Lipideinlagerungen in der Cornea
Uveitis (?)

Haut/Haare:

Schuppen
Seborrhoe
Hyperpigmentation
Komedone
Pyodermie, Otitis
Myxödem
Alopezie
„Rattenschwanz“

Magen-Darm-Trakt:

Diarrhoe (?)
Konstipation



Verhaltens-Auffälligkeiten (?)

(?) = Fraglicher Zusammenhang

ABB. 3 Beschriebene Symptome einer Hypothyreose

T4	
Screeningtest bei V.a. Hypothyreose mit guter Sensitivität, aber mäßiger Spezifität	
Methodik	Biocontrol: Massenspektrometrie (LC-MS/ MS) ■ Goldstandard ■ keine Interferenzen durch T4-Autoantikörper ■ geringe Materialmenge ■ großer Messbereich
Interpretation	Referenzbereich Erlaubt Ausschluss einer Hypothyreose CAVE: selten falsch hoher Wert aufgrund von T4-Autoantikörpern (methodenabhängig; betrifft nicht den Test von Biocontrol) Erniedrigter Wert Interpretation im klinischen Kontext, da T4 erniedrigt sein kann bei ■ Hypothyreose ■ Euthyroid sick syndrome (ESS) ■ Gabe von Medikamenten (z. B. Glukokortikoide, Phenobarbital, Sulfonamide) CAVE: Windhundrassen haben niedrigere Referenzwerte Erhöhter Wert ■ Substitution, auch ungewollt z. B. bei BARF-Fütterung mit Schlundanteilen ■ Jungtiere (< 3 Monate) ■ Selten: ■ T4-Autoantikörper (methodenabhängig; betrifft nicht den Test von Biocontrol) ■ Hormonell aktive Schilddrüsenkarzinome
fT4	
Screeningtest bei V.a. Hypothyreose/ ggf. Folgetest, wenn T4 ↓ zur Abgrenzung Hypothyreose vs. ESS/Medikamentengabe CAVE: trotz besserer Spezifität sind niedrige Werte beim ESS möglich	
Methodik	■ Ergebnisse schnell verfügbar
Chemilumineszenz	■ Preisgünstig ■ Cave: falsch negative Ergebnisse sind möglich (fT4 im Referenzbereich trotz vorliegender Hypothyreose) → T4-Autoantikörper mögliche Erklärung

Methodik	▪ „Goldstandard“ der fT4-Bestimmung
Equilibrium-Dialyse	▪ Kein Einfluss von T4-Autoantikörpern auf das Ergebnis ▪ In Deutschland exklusiv bei Biocontrol verfügbar

Interpretation	Siehe T4
----------------	----------

TSH

Interpretation	▪ Erhöhter TSH-Wert bei erniedrigtem T4 und/oder fT4 bestätigt die Hypothyreose Cave: kann selten auch beim ESS erhöht sein ▪ Interpretation eines erhöhten TSH-Wertes bei T4 und/oder fT4 im Referenzbereich: ▪ Beginnende Hypothyreose möglich, Nachkontrolle angeraten, aber nicht behandlungsbedürftig ▪ Tageszeitliche Schwankungen ▪ Ein TSH-Wert im Referenzbereich ist nicht zum Ausschluss einer Hypothyreose geeignet, da ca. 25% der hypothyreoten Hunde ein TSH im Referenzbereich haben ▪ sekundäre Hypothyreose (Erkrankungen der Hypophyse) ▪ begleitende nicht-thyreoidale Erkrankung/ Medikamentengabe ▪ TSH fällt bei langfristig (über Jahre) bestehender Hypothyreose langsam ab
----------------	--

Thyreoglobulin-Autoantikörper (TgAAk)

- Ein positives Ergebnis bedeutet nicht zwangsläufig, dass der Hund eine Hypothyreose entwickeln wird
- Ein positives Ergebnis bei einem Hund mit klinisch und labordiagnostisch manifester Hypothyreose spricht für das Vorliegen einer lymphozytären Thyreoiditis
- Ein negatives Ergebnis schließt eine vorangegangene lymphozytäre Thyreoiditis nicht aus (vollständige Zerstörung des Schilddrüsengewebes, keine Unterscheidung zu atrophischer Hypothyreose möglich)
- Keine (therapeutische) Bedeutung bei der Diagnose der klinisch manifesten Hypothyreose
- Die Bedeutung liegt eher in der Selektion der Tiere für die weitere Zucht aufgrund der Erbllichkeit der Erkrankung

Anti-T4-Autoantikörper

- Ein positives Ergebnis bei einem Hund mit klinisch und labordiagnostisch manifester Hypothyreose spricht für das Vorliegen einer lymphozytären Thyreoiditis
- Keine Bedeutung bei der Diagnose der klinisch manifesten Hypothyreose
- Die Bedeutung der Messung von T4-Autoantikörpern liegt in der falsch hohen Messung von T4 und fT4 und in der Selektion der Tiere für die weitere Zucht aufgrund der Erbllichkeit der Erkrankung

Anti-T3-Autoantikörper

- Ein positives Ergebnis bei einem Hund mit klinisch und labordiagnostisch manifester Hypothyreose spricht für das Vorliegen einer lymphozytären Thyreoiditis
- Keine Bedeutung bei der Diagnose der klinisch manifesten Hypothyreose
- Die Bedeutung liegt eher in der Selektion der Tiere für die weitere Zucht aufgrund der Erbllichkeit der Erkrankung

T3

- Keine Bedeutung bei der Diagnose der klinisch manifesten Hypothyreose
- Bei einer beginnenden Hypothyreose wird bevorzugt T3 gebildet
- CAVE: Hunde mit einer Schilddrüsenunterfunktion können normale T3-Werte aufweisen

rT3

- T4, fT4 → T3 und rT3
- T3 biologisch aktiv
- rT3 biologisch inaktiv
- rT3 entsteht, um überschüssiges T4 zu beseitigen
(z. B. wenn der Stoffwechsel bei nicht-thyreoidaler Erkrankung niedriger ist)
- kann zur Differenzierung von Hypothyreose und ESS beitragen
- Hypothyreose: Serum-Konzentration unterhalb des Referenzbereichs
- ESS: Serum-Konzentration innerhalb des Referenzbereichs oder darüber

rhTSH-STIMULATIONSTEST

- Test kann zur Differenzierung zwischen Hypothyreose und ESS beitragen
- Bei unklaren Befunden T4, fT4 und TSH
- ggf. höhere TSH-Dosis bei Hunden mit gleichzeitiger nicht-thyreoidaler Erkrankung oder Medikamentengabe
- wird selten durchgeführt (hohe Kosten, Stabilität der Aliquote begrenzt); Ergebnisse nicht in allen Fällen eindeutig

TRH-STIMULATIONSTEST

- Alternative zum rhTSH-Stimulationstest
- Durchführung mit Messparameter T4 oder in Kombination mit Messparameter TSH (zum Nachweis einer sekundären Hypothyreose, primären Hypothyreose ohne TSH-Erhöhung)
- Ergebnisse nicht in allen Fällen eindeutig

Therapie

Die Therapie einer Hypothyreose erfolgt mit Levothyroxin (siehe ABB. 5). Je nach Literaturstelle beträgt die Anfangsdosis zwischen 10 und 20 µg/kg 2x täglich.

Die erste Schilddrüsenkontrolle sollte 4-8 Wochen nach Therapiebeginn oder bei Bedarf (Verdacht auf Thyreotoxikose) durchgeführt werden. Die Blutentnahme muss 4-6 Stunden nach der Tablettengabe erfolgen. Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden T4 und ggf. TSH herangezogen. Sofern eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die nächste Kontrolle nach 2-4 Wochen erfolgen.

Zum Ausschluss von Eingabefehlern oder Resorptionsproblemen kann die Durchführung einer Schilddrüsen-Substitutionskontrolle sinnvoll sein.

Hierzu wird T4 vor und 4-6 Stunden nach der Tablettengabe bestimmt. Eine T3-Substitution ist nur selten angezeigt, z. B. bei Verdacht auf enterale Resorptionsstörungen.

Vor Beginn der Substitutionstherapie sind alle nicht-thyreoidalen Erkrankungen und Medikamente, die zu einer Erniedrigung der Schilddrüsenwerte T4/fT4 führen können, auszuschließen bzw. abzusetzen (falls möglich).

Die ungerechtfertigte Gabe von Thyroxin führt beim euthyreoten Hund zu einer temporären Atrophie der Schilddrüse mit verminderter körpereigener Produktion. Den gleichen Effekt hat die Verfütterung von Schilddrüsen-gewebe, z. B. bei BARF-Fütterung mit Schlundanteilen.

Bleibt nach 2-3 Monaten Behandlung der Therapieerfolg aus, ist die Diagnose Hypothyreose zu überprüfen. Die dafür erforderliche Bestimmung von T4 und fT4 sowie Funktionstests liefern frühestens 6 Wochen nach Absetzen der T4-Substitution verlässliche Ergebnisse.

1. EINMALIGE BLUTENTNAHME 4-6 h NACH TABLETTENGABE (POST-PILL)

In unkomplizierten Fällen der Hypothyreose und bei 2 x täglicher Gabe reicht meist die T4-Bestimmung aus einer einmaligen Blutentnahme 4-6 Stunden nach der Tablettengabe.

2. ZWEIMALIGE BLUTENTNAHME PRÄ- UND 4-6 h POST-PILL

Unter Umständen kann eine zusätzliche T4-Bestimmung VOR der Tablettengabe sinnvoll sein. Der prä-pill Wert wird hinzugezogen, um sicherzustellen, dass ein adäquater Serumspiegel über 24 Stunden gegeben ist. Indikationen für diese Art der Substitutionskontrolle sind:

- 1 x tägliche Medikamentengabe
- Kein Therapieerfolg und post-pill Wert im Referenzbereich sowie TSH normal
 - Prä-pill Wert niedrig und post-pill Wert im mittleren Referenzbereich
 - Nochmals Ursachen für ein ESS ausschließen
 - Dosiserhöhung oder Frequenz der Medikamentengabe erhöhen
 - Prä- und post-pill Werte im Referenzbereich
 - Andere Erkrankungen für die Symptomatik ausschließen
- Kein Therapieerfolg und post-pill Wert niedrig
 - Prä- und post-pill Werte niedrig
 - Dosis überprüfen
 - Applikationsfehler ausschließen
 - Enterale Resorptionsstörung abklären
 - Änderung der Gabe (z. B. ohne Futter) oder Wechsel auf ein anderes Schilddrüsenpräparat, da die Bioverfügbarkeit je nach Präparat variieren kann.

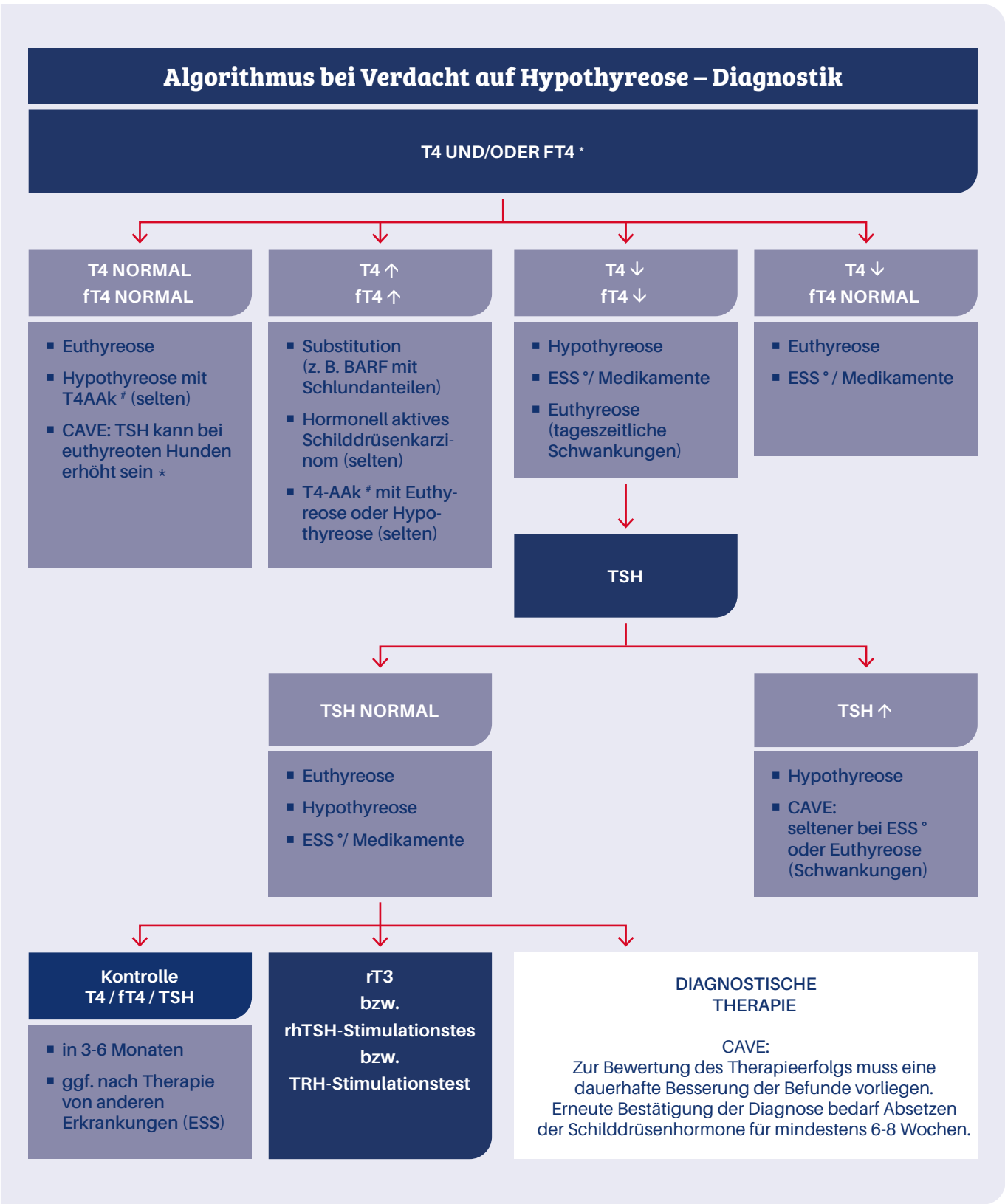


ABB. 4 Algorithmus bei Verdacht auf Hypothyreose – Diagnostik (Unter Berücksichtigung der Anamnese, Klinische Untersuchung, Hämatologie, Klinische Chemie, Urinuntersuchung)

* gemessen mit Chemilumineszenz: bessere Spezifität (weniger falsch positive als T4) bei Vorliegen eines ESS
* - tageszeitliche Schwankungen (pulsatile Ausschüttung) | - Erholungsphase einer nicht-thyreoidalen Erkrankung (ESS) |
- Sulfonamid-Therapie | - Trilostan-Therapie | - Hunde mit Hypoadrenokortizismus vor Therapie
AAK = Autoantikörper; betrifft nicht T4/ fT4 (Equilibriumdialyse) bei Biocontrol
° ESS = Euthyroid sick syndrome

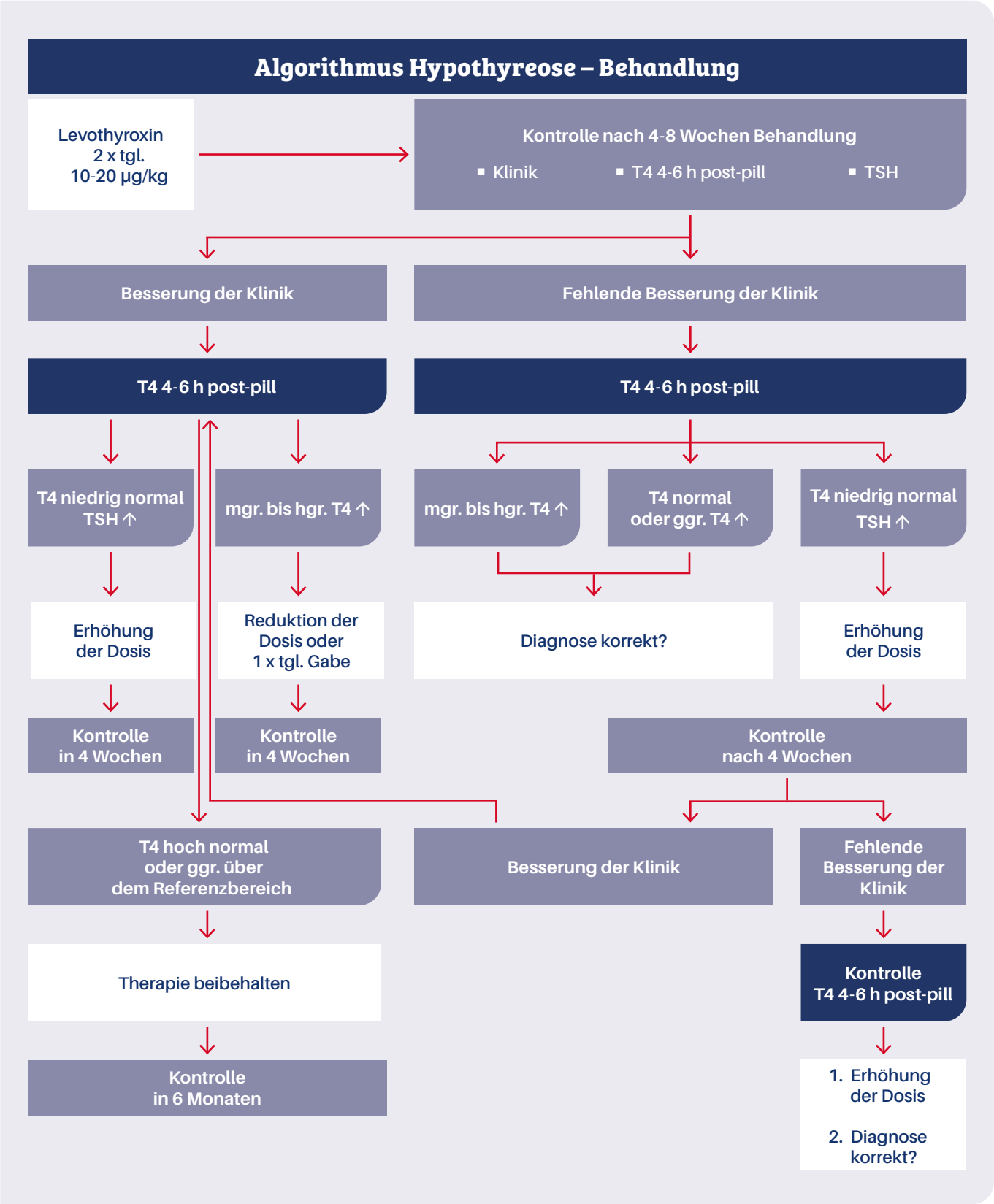


ABB. 5 Algorithmus Hypothyreose – Behandlung

modifiziert nach Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW eds. Canine & Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2015:77-135.

Hypothyreose der Katze

Eine spontan erworbene Hypothyreose bei der adulten Katze ist sehr selten. Meist entwickeln adulte Katzen eine Hypothyreose in Folge der Behandlung einer Hyperthyreose. Diese sogenannte iatrogene Hypothyreose stellt die häufigste Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion bei der Katze dar. Die angeborene Hypothyreose ist ebenfalls selten und entsteht entweder durch eine Störung der Schilddrüsenhormonsynthese oder eine Schilddrüsenaplasie/ -hypoplasie. Klinik, Diagnose und Therapie ähneln der Hypothyreose des Hundes.

Quellenangaben / Literatur

1. Feldman EC, Nelson RW. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW eds. Canine & Feline Endocrinology and Reproduction, 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2004:139-141.
2. Hammerling R, Rotermund A, Hoppen HO. In: Hammerling R Hrsg. Praxis der endokrinologischen Krankheitsbilder bei Hund und Katze, 1. Auflage. Stuttgart: Parey; 2009:17-42.
3. Hrovat Vernik A, de Keuster T, Koolstra HS. Behaviour in Dogs Before and After Treatment of Spontaneous Hypothyroidism with L-Thyroxine (Abstract). Research Communications of the 24th ECVIM-CA Congress; 4th-6th September 2014; Mainz, Germany: J Vet Intern Med 2015;29:447.
4. Köhler B, Stengel C, Neiger R. Dietary Hyperthyroidism in Dogs. J Small Anim Pract. 2012;53:182-184.
5. Nelson RW. Erkrankungen der Schilddrüse. In: Nelson WN, Couto CG Hrsg. Innere Medizin der Kleintiere, 2. Auflage. München: Urban & Fischer; 2010:755-773.
6. Randolph JF, Lamb SV, Cheraskin JL. Free Thyroxine Concentrations by Equilibrium Dialysis and Chemiluminescent Immunoassays in 13 Hypothyroid Dogs Positive for Thyroglobulin Antibody. J Vet Intern Med 2015;29:877-881.
7. Radosta LA, Shofer FS, Reisner IR. Comparison of Thyroid Analytes in Dogs Aggressive to Familiar People and in Non-Aggressive Dogs. Vet J 2012;192:472-475.
8. Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW eds. Canine & Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2015:77-135.



BIOCONTROL

Veterinär. Labor. Partner.

BIOCONTROL

EIN TEAM FÜR'S TIER

Rufen Sie uns an. Schreiben Sie uns.
Wir freuen uns auf den direkten
Kontakt zu Ihnen.



Kontakt



Biocontrol

Labor für veterinärmedizinische Untersuchungen

Konrad-Adenauer-Straße 17

55218 Ingelheim

T +49 6132 781-234

F +49 6132 781-385

E info@biocontrol.de

Veterinärlabor innerhalb Bioscientia Healthcare GmbH

biocontrol.de