

■ Useat riisien omistajat ovat törmänneet hyvinkin toisistaan poikkeaviin kilpirauhasen vajaatoiminnan hoito- ja tutkimussuosituksiin. Riisien toimitus lähti selvittämään kilpirauhasen todentamisproblematiikkaa. Eläinlääketieteellisestä tiedekunnasta Pieneläinsisätautiopin professori Thomas Spillman ja Pieneläinsisätautien dosentti Maria Wiberg kirjoittivat aiheesta Riiseniin.

## KILPIRAUHASSEN VAJAATOIMINTA

### – hyvin tunnettu mutta vaikea diagnosoida

■ Thomas Spillmann, Maria Wiberg

*Kilpirauhasen vajaatoiminta, hypotyreoosi, on yksi yleisimpiä endokriinisia sairauksia koirilla. Hypotyreoosissa kilpirauhashormonin, tyroksiinin, tuotanto ja erittyminen on puutteellista. Monilla roduilla sairaus johtuu kilpirauhasen kohdistuvasta ja sitä tuhoavasta autoimmuunivälitteisestä tulehduksesta (autoimmuuni tyreoidiitti). Autoimmuuni tyreoidiitille on tyypillistä sairauden periytyvyys sekä autovasta-aineiden esiintyminen verenkierrossa. Noin puolella hypotyreoosikoirista todetaan kilpirauhasvasta-aineita (tyreoglobuliini vasta-aineita, TgAA). (1,2)*

#### Kuinka suuri ongelma hypotyreoosi on suursnautsereilla?

Autoimmuuni tyreoidiitin esiintymisestä eri roduilla on julkaistu tilastoja: Orthopedic Foundation for Animals organisaatio (OFA, kerää tietoja koiran ortopedisista ja perinnöllisistä sairauksista, tilastot vuosilta 1974-2009) sekä Michigan State University (MSU) tilastot vuodelta 2008). Kaikista autoimmuuni tyreoidiitin takia tutkituista suursnautsereista positiivisia oli 7.6% (OFA) ja vastaavasti 15.5% (MSU tilasto). Kun tuloksia verrattiin eri rotujen kesken, suursnautseri asetui hypotyreoosin suhteen OFA:n listalla sijalle 16 (listalla 81 eri rotua) ja MSU listalla sijalle 14 (140 eri rotua). Myös Ruotsissa sekä vakuutusyhtiöiden tilastot sekä Fermin tutkimus (2009) osoittavat että suursnautsereilla on suurentunut riski sairastua autoimmuuni tyreoidiittiin (4,5). Fermin tutkimuksessa todettiin kliinisesti oireilevaa hypotyreoosia 12.4%:lla tutkituista 6-7 vuoden ikäisistä koirista (tutkimuksessa 105 koiraa) ja vastaavasti 3-4 vuoden ikäisillä hypotyreoosia todettiin 3.1%:lla (131 tutkittu) (5). Tutkimus näytti siten, että sai-

raus diagnosoidaan yleensä vanhemmillä koirilla, mutta että myös nuorilla voi olla jo sairauden oireita. Hypotyreoosin esiintymistä selvittävät tutkimukset osoittavat siis selvästi, että autoimmuuni tyreoidiitti voidaan pitää suursnautsereilla vakavana terveydellisenä riskinä.

#### Miksi hypotyreoosia on niin vaikea diagnosoida?

Hypotyreoosi on hitaasti kehittyvä sairaus, jossa yleensä pitkä oireeton vaihe edeltää kliinisiä oireita. **Kliiniset oireet** ilmenevät yleensä noin 7 vuoden iässä (vaihtelua kuitenkin 6kk-15 vuoden välillä). Sairauden varhaisimmat oireet voivat olla pitkään tunnistamatta, koska ne kehittyvät vähitellen. Kliiniset oireet ovat moninaiset: rasituksen ja kylmänsietokyvyn alentuminen, iho-oireet ja karvaongelmat, hedelmällisyshäiriöt, hidas sydämen syke, neurologiset oireet, lihastoimintahäiriöt. Peruslaboratoriomäärityksissä voidaan todeta lievä anemia, ja kolesterolin ja triglyseridien kohoaminen.

Tällä hetkellä oireellisen hypotyreoosin diagnoosi perustuu sairaudelle tyypillisiin oireisiin ja epänormaaleihin laboratoriolöydöksiin. Hypotyreoosi diagnostiikassa käytetyt kilpirauhasmääritykset ovat seerumin kilpirauhashormoni, tyroksiini (T4, proteiineihin sidottu), vapaa-T4 (ei-proteiineihin sidottu), kilpirauhasta säätelevä hormoni (TSH), ja tyreoglobuliini vasta-aineet (TgAA). Hypotyreoosissa yleensä T4 ja vapaa-T4 laskevat, ja TSH nousee.

Ongelma diagnostiikassa kuitenkin on, että mikään yllämainituista kilpirauhasmäärityksistä ei yksinään vahvista 100% diagnoosia.

**Seerumin T4 siis** yleensä laskee hypotyreoosissa. Kuitenkin on todettu, että jopa

11%:lla sairaista koirista voi olla normaali T4 tulos. Vastaavasti 18-25%:lla koirista, joilla ei ole hypotyreoosia, voidaan todetaan normaalia alhaisemmat T4 arvot. Määrityksen diagnostinen tarkkuus antaa oikea tulos on noin 80%. Seerumin T4-arvot voivat aaltoilla terveilläkin koirilla viiterajojen ulkopuolelle. Hormonitasoon voivat vaikuttaa monet tekijät, kuten ikä, rotu, nartuilla hormonaalisen kierron vaihe, raskaus, lihavuus, testauksen vuorokauden aika, ilmaston lämpötila. Iän myötä T4 arvojen on todettu laskevan merkittävästi terveilläkin koirilla. T4 voi olla myös alentunut koirilla, joilla on jokin muu vakava sairaus. Tätä kutsutaan ns eutyreoottiseksi oireyhtymäksi, alentuneesta arvosta huolimatta koiralla ei ole hypotyreoosia.(1,2) Myös tietyt lääkkeet, kuten glukokortikoidit, fenobarbitaali ja trimetopriimisulfa voivat laskea T4 arvoja. (6) Kaikki nämä tekijät tulee huomioida kun arvioidaan yksilön T4 tuloksia.

**Seerumin vapaa-T4** määrityksen tarkkuutta pidetään yleisesti jonkin verran parempana kuin yksittäisen T4-määrityksen. Vapaa-T4 määritys on kuitenkin paljon kallimpi, koska määrityksessä tulee käyttää erityistä tasapainodialyysimenetelmää. Myös vapaa-T4 määritykseen saattavat vaikuttaa muut sairaudet ja lääkkeet (1,7), ja eräissä tutkimuksissa on todettu, että vapaa-T4 ei välttämättä tuo paljonkaan lisää tarkkuutta diagnoosiin(8).

**Seerumin TSH-määritys.** Koirilla, joilla kilpirauhanen toimii vajavaisesti, elimistö pyrkii aktivoimaan kilpirauhashormonin tuotantoa, ja siten kilpirauhasta säätelevä TSH nousee. TSH määrityksen diagnostinen tarkkuus on 80-84%, eli noin 16-20%:lla testatuista koirista tulos pelkkään TSH perustuen olisi virheellinen. TSH määritys saattaa

myös olla normaali noin 30% koirista, joilla todellisuudessa kliiniset oireet ja hypotyreoosi (1).

**Yhdistelmä määritys, jossa mitataan sekä TSH ja T4 (tai vapaa-T4)** on tällä hetkellä yleisimmin käytössä oleva diagnostinen testi kliinisen hypotyreoosin varmistamiseen. Hypotyreoosin diagnoosin voi tehdä, jos TSH on koholla ja T4 (tai vapaa-T4) on matala. Diagnostinen tarkkuus tälle yhdistelmä määritykselle on 82-88% (TSH/ T4) ja 86 % (TSH/vapaa-T4). Nämä tulokset kuitenkin tarkoittavat, että näitä määrityksiä yhdessä käyttäen on edelleen 12-18 % mahdollisuus tehdä virhediagnoosi.

**Tyreoglobuliini autovasta-aineet (TgAA)** muodostuvat, kun lymfosyyttisen tyreoidiitin seurauksena tyreoglobuliinia pääsee verenkiertoon aktivoitujen autovasta-aineiden syntyä. TgAA:ta käytetään siis nimenomaan autoimmuuni tyreoidiitin toteamiseen. Määritys voi helpottaa diagnoosiin pääsyä tapauksissa, joissa T4 /TSH antavat epävarman tuloksen. Myös TgAA tulokseen saattaa vaikuttaa muut kuin kilpirauhasen liittyvät tekijät. Vääriä negatiivisia tuloksia saattaa esiintyä sairauden myöhäisemmässä vaiheessa, kun kudostuho on jo edennyt pitemmälle eikä tyreoglobuliinia enää vapaudu verenkiertoon. Vääriä positiivisia tuloksia on raportoitu muutamassa tutkimuksessa rokotuksen seurauksena. Rokotuksen jälkeen vasta-aineet saattavat olla koholla ainakin 2 viikkoa, vaikka mitään merkkejä tyreoidiitista ei todettu (9,10). On myös esitetty, että jotkut lääkkeet tai virusinfektiot voivat nostaa TgAA arvoja, mutta varsinaisia tutkimuksia aiheesta ei ole. (1)

**Yhteenvetona;** oireellisen hypotyreoosin diagnoosi voidaan tehdä vain (1) pois sulkemalla muut sairaudet tai lääkkeet, jotka voivat muuttaa tuloksia (2) perustuen sairaudelle tyypillisiin oireisiin (3) sekä epänormaaleihin TSH ja T4/vapaa-T4 tuloksiin. TgAA määrityksestä voi olla apua diagnoosin varmistamisessa, jos TSH/T4 tulokset ovat hankalasti tulkittavissa ja epävarmoja. On kuitenkin huomioitava, että näistä määrityksistä huolimatta virhediagnoosin mahdollisuus on edelleen olemassa, koska kuten edellä mainittiin, kaikissa määrityksissä on omat heikkoutensa. Toisinaan joudutaan kliinisesti oireilevalla koiralla, jolla laboratoriotulokset antavat epävarman tuloksen, aloitta-

maan hoito hormonilääkityksellä hoitovasteen ja diagnoosin selvittämiseksi.

#### Onko mahdollista diagnosoida oireeton autoimmuuni tyreoidiitti?

Oireettoman vaiheen diagnostisointia voidaan pitää tärkeänä erityisesti kun ajatellaan koko rodun terveyttä. Löytämällä oireettomat, sairautta kantavat koirat jo varhaismassa vaiheessa, on jalostuksen kannalta erityisen tärkeää. Ferm (2009) mukaan jalostukseen mahdollisesti käytettäviä koiria tulee testata TSH ja TgAA määrityksin 2-3 vuoden iässä riskiroduilla (5). Ferm luokittelee koirat positiiviseksi hypotyreoosin suhteen, jos TSH on koholla ja TgAA positiivinen, sekä jos TgAA on positiivinen mutta TSH normaali, sekä jos TgAA on negatiivinen mutta TSH koholla. Artikkelin raportoi, että 219:sta kliinisesti terveestä suursnautserista 22 koiraa olivat TgAA positiivisia ja/tai niillä oli kohonnut TSH-arvo. Tutkimuksessa jäi kuitenkin avoimeksi, kuinka moni näistä koirista lopulta osoitti myöhemmin hypotyreoosin kliinisiä oireita. Tällä hetkellä selkeitä tutkimustulosta pitkäaikaseurannasta, joissa koirien kilpirauhasen toimintaa seurattaisiin koko eliniän ei ole saatavilla. On avoinna, kuinka moni TgAA positiivisista koirista lopulta kehittää hypotyreoosi-oireet, ja kuinka moni tarvitsee lääkitystä. Erään lyhyen seurantatutkimuksen

mukaan 20% kliinisesti oireettomista TgAA positiivisista koirista kehittää oireita vuoden kuluessa, ja että 15% koirista tulee TgAA negatiiviseksi. (1)

Taulukossa esitellään OFA suosituksien ja luokitusmallin hypotyreoosin diagnostisointiin, perustuen vapaan-T4, TSH, ja TgAA määrityksiin. Diagnoosiluokitus on viisiosainen: normaalit, positiivinen autoimmuuni tyreoidiitti, positiivinen kompensoitu autoimmuuni tyreoidiitti (toiminta vielä normaalia), idiopaattinen kilpirauhasen vajaatoiminta (ei autoimmuuniperäinen tai autoimmuunisairauden loppuvaihe), ja epävarma tulos. OFA suosituksiin kuuluu testata koirat alkaen 12 kuukauden iässä, ja sen jälkeen uudestaan 2,3,4,6 ja 8 vuoden iässä (3).

Autoimmuuni tyreoidiitissa epävarmoja tuloksia, jotka eivät oikeuta luokittelemaan koiraa terveeksi tai sairaaksi on todettu suursnautsereilla OFA:n tilastossa 13.4% ja MSU tilastossa 6.7%. Verrattuna näitä lukuja positiivisten diagnoosien määrään, on epävarmojen tulosten määrä suuri.

**Yhteenvetona,** oireettoman autoimmuuni tyreoidiitin diagnoosi on vielä vaikeampaa kuin kliinisesti oireilevalla koiralla. Käytettäessä nykyisiä laboratoriomäärityksiä, tullaan aina saamaan myös joukko epävarmoja tuloksia. On myös huomioitava, että vaikka testit näyttävät 12 kk iässä, että koira on terve, se ei poissulje mahdollisuut-

#### OFA LUOKITUS HYPOTYREOOSIDIAGNOSTIIKASTA (3), JA TULOKSET OFA JA MSU TILASTOISTA SUURSNAUTSEREILLA

Status	Tulokset	% testatuista	
		OFA 238 koiraa	MSU 748 koiraa
<b>Normaali</b>	- Vapaa T4 normaalirajoissa - TSH normaalirajoissa - TgAA negatiivinen	78.6	77.8
<b>Positiivinen autoimmuuni tyreoidiitti</b>	- Vapaa T4 alle normaalin - TSH yli normaalirajojen - TgAA positiivinen	7.6	15.5
<b>Positiivinen autoimmuuni tyreoidiitti, kompensoitu</b>	- Vapaa T4 normaalirajoissa - TSH kohonnut tai normaalirajoissa - TgAA positiivinen		
<b>Idiopaattinen kilpirauhasen vajaatoiminta</b>	- Vapaa T4 alle normaalirajojen - TSH yli normaalirajojen - TgAA negatiivinen	0.4	
<b>Epävarma</b>	- Kaikki muut tulokset	13.4	6.7

OFA = Orthopedic Foundation for Animals

MSU = Michigan State University



.AB23

Ärtyneelle ja kutiavalle iholle

# Dermacomfort

Täysravintoa iholle ja koko koiralle



NÄKYVIÄ TULOKSIA  
**87%**  
omistajista on  
samaa mieltä\*  
10 KUUKAUDESSA

87% koiranomistajista huomasi raapimisen vähentyneen jo ensimmäisen käyttökuukauden lopulla.

Terve iho heijastaa koko koiran terveyttä rajoittamalla sellaisten valkuaisen saantia, jotka on tunnistettu mahdollisiksi allergeneiksi koirilla. Dermacomfort vähentämään ihon ärtymistä ja kutinaa, varmistaa ihon tarvitsemien valkuaisainesten saannin. Myydään lemmikkitarvikeli-

[www.royalcanin.fi](http://www.royalcanin.fi)

**ROYAL CANIN**  
SIZE HEALTH NUTRITION

ta, että koira myöhemmin kehittää hypotyreoosin. Täten vain toistuvat määritykset, jotka jatkuvat mahdollisesti koko koiran eliniän, voivat antaa riittävästi tietoa. Tämänhetkisten tutkimustulosten perusteella näyttäisi edelleen olevan perusteltua, että autoimmuuni tyreoidiitin diagnosoimisissa käytetään yhdistelmä-määrityksiä, jossa testataan sekä T4 tai vapaa-T4, sekä TSH ja TgAA. Valinta T4:n ja vapaan-T4 kohdalla on lähinnä kustannuskysymys, ja vapaa-T4 määritystä voidaan käyttää esimerkiksi niissä tapauksissa, jossa T4 antaa epävarman tuloksen.

**Hypotyreoosin hoidosta:** Nykykäsitelmän mukaan hypotyreoosia hoidetaan sen oireellisessa vaiheessa. Jos koiralla on hypotyreoosiin viittavia oireita ja kilpirauhastulokset vahvistavat kliinisen diagnoosin on hormonihoito (L-tyroksiini) aloitettavina indikoitu. Ei ole toistaiseksi todisteita, että oireettoman koiran hoidosta olisi mitään hyötyä. Näitä koiria tulee seurata kliinisten oireiden varalta sekä kontrollimäärityksin.

#### Ovatko geenitestit näköpiirissä?

Tällä hetkellä tehdään paljon tutkimustyötä hypotyreoosin geneettisen taustan selvittämiseksi roduilla, joilla tiedetään olevan suurentunut riski sairastua. Tiedetään, että koiran autoimmuuni tyreoidiitti on samoja piirteitä kun Hashimoton sairaus (ihmisten autoimmuuni tyreoidiitti). Hashimoton sairaus liittyy ns. human major histocompatibility complex (MCH) geeneihin. Tämä geenialue ohjaa immuunijärjestelmää ja sen toimintaa. Tyypillisiä piirteitä humanisairaudelle on, että sitä esiintyy enemmän naisilla, siinä todetaan kiertäviä autovasta-aineita, epänormaalia MCHII esiintymistä kudoksissa, sekä kytkös MCH II geeneihin.

Koiran autoimmuuni tyreoidiittia todetaan myös autovasta-aineita, sekä äskettäin on todettu myös läheinen liitos MCH geeneihin Dobermanneilla ja 137 muulla rodulla (ei suursnautsereilla). Koirilla MCH:sta käytetään nimitystä dog leucocyte antigen (DLA). DLA luokka II alleeli, joka on läheisessä yhteydessä koiran hypotyreoosiin on DLA-DQA1\*00101. (11,12) Fermin kirjoittaa, että heidän

tutkimuksissaan on todettu sama löydös myös suursnautsereilla ja hovawarteilla (ei vielä julkaistu tutkimus). Tunnistamalla sairauteen liittyvä DLA- alleeli antaa edelleen mahdollisuuden kehittää testiä, joka tunnistaisi koirat, jotka kantavat "suuren riskin alleelia". (3) Positiivinen testi siis kertoisi, että koiralla on suurempi riski kehittää sairaus, mutta ei sitä, että koira todella kehittää sairautensa. Kysymys, olisiko tällainen testi ratkaisu tämän hetkiseen ongelmaan diagnosoimiseksi ja luokitella koirat oikein autoimmuuni tyreoidiitin suhteen, on vielä avoin. On myös huomioitava, että yleensä autoimmuunisairauden puhkeamiseen tarvitaan geneettisen alttiuden lisäksi jokin ulkopuolinen ympäristötekijä, joka aiheuttaa altistuneen yksilön sairastumisen. Miksi toiset koirat, jotka kantavat tiettyä riskialleelia sairastuvat ja toiset eivät, ei ole tiedossa. Toinen ongelma voi olla kyseisin riskialleelin esiintyminen rodussa. Jos kaikki riskialleelin kantajat poistetaan jalostuksesta, kuinka paljon se kaventaa geneettistä poolia ja edesauttaa jonkin muun geneettisen häiriön esiintymistä.

**Yhteenvetona,** tämänhetkisten tulosten valossa on ensiarvoisen tärkeää jalostuksen kannalta yrittää jäljittää riskialleelit ja tutkia niiden yleisyyttä rodussa. Tulee viemään kuitenkin jonkin aikaa ennen kuin testit ovat käytettävissä. Vielä ei varmasti tiedetä, tulevatko testit antamaan yksiselitteisiä vastauksia, voidaanko jostain tietystä yksittäisestä koirasta käyttää jalostukseen vai ei. Geneettisten tutkimusten tukemista tässä vaiheessa voidaan kuitenkin pitää vain positiivisena asiana. Näytteiden kerääminen sekä kliinisesti sairaita että terveitä, sekä erityisesti tutkittujen koirien jatkokasvatusta läpi elämän, tulee lopulta auttamaan sekä yksilökoiria että koko rodun terveyttä.

*Kirjoittajat Thomas Spillmann on Pieneläinsäätäutiopin professori ja Maria Wiberg Pieneläinsäätäutiin dosentti Helsingin Yliopiston Eläinlääketieteellisessä tiedekunnassa (ELTDK). Artikkelin kirjallisuuslähteet ja kirjoittajien tarkat yhteystiedot voi pyytää Riisen toimuksesta.*