

# KILPIRAUHANSEN VAJAATOIMINTA

## Hypotyreoosi, kilpirauhasen vajaatoiminta, on koirien yleisen endokriininen sairaus.

Hypotyreoosissa kilpirauhanen ei tuota riittävästi kilpirauhas-hormoneita.

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 hypotyreoosia sairastavista koirista tavataan antityreoglobuliini autovasta-aineita.<sup>1,3</sup>

## Hypotyreoosi suursnautsereilla

Autoimmuuni tyreoidiitti esiintymisestä eri roduilla on julkaistu tilastoja. Orthopedic Foundation for Animals organisaatio (OFA) kerää tietoja koiran ortopedisistä ja perinnöllisistä sairauksista ja sen tilastot ovat vuosilta 1974–2017. Verrattessa eri rotuja keskenään suursnautseri on listalla sijalla 27. Tilastot ovat roduista, joissa on vähintään 50 tilastoitua tulosta 1974–2017 väliseltä ajalta, rotuja listalla on yhteensä 114. (Edellisen artikkelin aikaan suursnautseri oli sijalla 16 listan 81 rodusta). Tilaston mukaan autoimmuuni tyreoidiitti esiintyvyyden rodussa oli 6,1% (2009 7,6%).<sup>4</sup>

Suursnautserien jalostuksen tavoiteohjelman (JTO) mukaan suomalaisilta suursnautsereilla on kyselytutkimusten perusteella kerätty tilastoja. Isompi karjaton hypotyreoosin osalta on sen mukaan vuodelta 1997. Kyselytutkimusten tuloksien perusteella 2005 hypotyreoosia sairastaneita oli 12 %, 2012 8 %.<sup>5</sup>

Suursnautsereilla on osoitettu suuren tunnutta riskiä sairastua autoimmuuni tyreoidiittiin ja hypotyreoosiin.<sup>6</sup> Fermin tutkimuksessa todettiin kliinisesti oireilevaa hypotyreoosia 12,4 %:lla tutkimusta 6–7 vuoden ikäisistä koirista (tutkimuksessa 105 koiraa) ja vastaavasti 3–4 vuoden ikäisillä hypotyreoosia todettiin 3,1% (131 koiraa). Tutkimus näytti siten, että sairaus diagnosoidaan yleensä vanhemmilla koirilla, mutta että myös nuorella voi olla jo sairauden oireita.

Wilben tutkimuksessa suursnautsereilla on osoitettu tietyn perimän geenialueen, koirien MHC-kompleksin (DLA), yhteys autoimmuuni tyreoidiittiin. Geenialueita ja niiden yhteyttä autoimmuuni tyreoidiittiin ja hypotyreoosiin on tutkittu paljon ja eri roduilla on osoitettu eri DLA haplotyyppien yhteyksiä edellä mainittujen sairauksien riskitekijänä.<sup>7</sup>

Hypotyreoosin esiintymistä selvittävät tutkimukset osoittavat siis selvästi, että autoimmuuni tyreoidiitti voidaan pitää suursnautsereilla vakavana terveydellisenä riskinä.

## Miksi hypotyreoosi 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 6 kk–15 v välillä). Sairauden varhaisimmat oireet voivat olla pitkään tunnistamatta, koska ne kehittyvät vähitellen.

Kliiniset oireet ovat moninaiset: rasituksen ja kylmänsetoktyvyn alentuminen, iho-oireet ja karvaongelmat, hede- ja mällisyshäiriöt, 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. Hypotyreoosin diagnostiikassa käytetyt kilpirauhasmääritykset ovat seerumin kilpirauhas-hormoni, 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 se, että mikään yllämainituista kilpirauhasmäärityksistä ei yksinään vahvista 100% diagnoosia.

Seerumin T4 siis yleensä laskee hypotyreoosissa. Kuitenkin on todettu, että jopa 11 % sairaista koirista voi olla normaali T4 tulos. Vastaavasti 18–25 % koirista, joilla ei ole hypotyreoosia, voidaan todeta normaalia alhaisemmat T4 arvot. Seerumin T4 arvot voivat terveilläkin

koholla ainakin kaksi viikkoa, mutta muita merkkejä tyreoidiittista ei ole todettu. Vuosien seuranta-aikana koirilla, joilla rokote aiheutti TgAA arvon kohonamisen, ei todettu kliinisiä oireita tai kliinispatologisia todisteita hypotyreoosista.<sup>11</sup> Väärä negatiivisia tuloksia saattaa esiintyä sairauden myöhäisimmässä vaiheessa, kun kudostuho kilpirauhasessa on jo edennyt pidemmälle eikä tyreoglobuliinia enää vapaudu verenkiertoon.

Oireellisen hypotyreoosin diagnoosi voidaan tehdä vain poissulkemalla muut sairaudet tai lääkkeet, jotka voivat muuttaa tuloksia. Diagnoosi tulee aina perustua sairaudelle tyypillisiin oireisiin ja epänormaaleihin TSH ja T4/vapaa T4 tuloksiin. TgAA määrityksestä voi olla apua diagnoosin varmistamisessa, jos TSH ja T4-tulokset ovat hankalasti tulkittavissa ja epävarmoja. On kuitenkin huomioitava, että näistä määrityksistä huolimatta virhediagnoosin mahdollisuus on olemassa. Kuten edellä mainittiin, kaikissa määrityksissä on omat heikkoutensa. Tarvittaessa kliinisesti oireilevalla koiralla, jonka laboratoriotulokset antavat epävarman tuloksen, voidaan tehdä lääkituskokeilu hoitovasteen ja diagnoosin selvittämiseksi.

tomista koirista kehitti oireita vuoden kuluessa, mutta toisaalta 15 % koirista TgAA vasta-aineet hävisivät seuranta-aikana.<sup>12</sup>

Taulukossa esitellään OFA suositukset ja luokitussmalli hypotyreoosin diagnosoimiseen, perustuen vapaa T4, TSH ja TgAA-määrityksiin. Diagnoosiluokitus on viisiosainen: normaali, positiivinen autoimmuuni tyreoidiitti, positiivinen kompensoitu autoimmuuni tyreoidiitti (toiminta vielä normaalia), idiopaattinen kilpirauhasen vajaatoiminta (ei autoimmuuniperäinen tai autoimmuunisairauden loppuvaihe) ja epävarma tulos. OFA:n suosituksiin kuuluu testata koirat alkaen 12 kuukauden iässä, ja sen jälkeen uudelleen 2,3,4,6 ja 8 vuoden iässä.<sup>4</sup>

Autoimmuuni tyreoidiittissa epävarmoja tuloksia, jotka eivät oikeuta luokittelemaan koiraa terveeksi tai sairaaksi, on todettu suurnautsereilla OFA:n tilastossa 1974–2017 13,3 %. Verrattaessa tätä lukua positiivisten diagnoosien määrään on epävarmojen tulosten määrä suuri.

Vaikka suurnautsereilla on todettu tietyn perimän alueen (DLA haplotyyppi) yhteys autoimmuunityreoidiittiin, ei ole olemassa geenitestit auttamaan tämän sairauden käsittelyä jalostuksessa.<sup>7</sup> Eri roduilla on todettu eri haplotyyppien yhteys tyreoidiittiin tai hypotyreoosiin ja tutkimus näitä osin jatkuu. Toistaiseksi jalostuseläimiä tulee seuloa olemassa olevin menetelmin.

Käytännössä nykyisiä laboratoriomäärityksiä, tullaan aina saamaan myös joukko epävarmoja tuloksia. On myös huomioitava, että yksi yksittäinen negatiivinen TgAA tulos missään elämänsä aikana ei poissulje mahdollisuutta, että koiraa kehittää myöhemmin hypotyreoosin. OFA:n mukaan tavallisimmin koirat kehittävät tyreoglobuliini autovasta-aineita 3–4 vuoden iässä, mutta myös mahdollisesti vasta yli 6-vuotiaina. Tämän vuoksi vain toistuvat määritykset, jotka jatkuvat mahdollisesti koko koiran eliniän, voivat antaa riittävästi tietoa. Tämänhetkisten tutkimustulosten perusteella näyttää edelleen olevan perusteltua, että autoimmuuni tyreoidiitin diag-

noinnissa käytetään yhdistelmäanalyysiä, joissa testataan T4 tai vapaa T4, TSH ja TgAA. Valinta T4:n ja vapaan T4:n kohdalla on lähinnä kustannussyistä, mutta vapaa T4-määritystä voidaan käyttää myös esimerkiksi niissä tapauksissa, joissa T4 antaa epävarman tuloksen.

## Hypotyreoosin hoidosta

Nykykäytön mukaan hypotyreoosia hoidetaan sen oireellisessa vaiheessa. Jos koiralla on hypotyreoosin viittaavia oireita ja kilpirauhas-tulokset vahvistavat kliinisen diagnoosin, on lääkityksen (levotyroksiini hormonikorvaushoito) aloittaminen indikoitua. Ei ole toistaiseksi todistettu, että oireettoman koiran hoidosta olisi mitään hyötyä. Näitä koiria tulee seurata kliinisten oireiden varalta sekä kontrollimäärityksiin.

## Ovatko geenitestit näköpiirissä?

Hypotyreoosin geneettisen taustan selvittämiseksi on tehty paljon tutkimuksia erityisesti roduilla, joilla tiedetään olevan suurentunut riski sairastua. Tiedetään, että koiran autoimmuuni tyreoidiitilla on samaa piirteitä kuin hashimoto-sairaudella (ihmisten autoimmuuni tyreoidiitti). Hashimoto-sairaus liittyy ns. human major histocompatibility complex (MHC) geeneihin. Tämä geenialue ohjaa immuunijärjestelmää ja sen toimintaa. Sairaudesta todetaan kiertyviä autovasta-aineita, epänormaalia MHC II esiintymistä kudoksessa sekä kytkös MHC II geeneihin.

Koiran autoimmuuni tyreoidiittissa todetaan myös autovasta-aineita ja usealla tutkittuilla roduilla on todettu läheinen liitos MHC geeneihin (koiralla dog leucocyte antigen DLA). Tiettyjen DLA-haplotyyppien ja tyreoidiitin sekä hypotyreoosin välillä on osoitettu yhteys dobermanneilla ja suurnautsereilla. Lisäksi riskialueilleja on todettu ainakin hovawarteilta, rhodesiankoirilta ja englanninsettereilä. Tutkimusten perusteella on selvää, että tietyt DLA-haplotyytit liittyvät hypotyreoosiin, toiset tyreoidiittiin ja että näissä on todettu myös rotujen välisiä eroja.<sup>7,13,14</sup>

Tunnistamalla sairauteen liittyvä DLA-alleeli on edelleen mahdollisuuden kehittää testi, joka tunnistaisi koirat, jotka kantavat suurentuneen riskin alleelilla. Positiivinen testi siis kertoisi, että koiralla on suurempi riski kehittää sairaus, mutta ei sitä, kehittääkö koiraa todella sairautta. On myös huomioitava, että yleensä autoimmuunisairauden puhkamiseen tarvitaan geneettisen alttiuden lisäksi jokin ulkopuolinen ympäristö-

## Onko mahdollista diagnosoida oireeton autoimmuuni tyreoidiitti?

Oireettoman vaiheen diagnoosintia voidaan pitää tärkeänä erityisesti kun ajatellaan koko rodun terveyttä. Löytämällä oireettomat, sairautta kantavat koirat jo varhaisessa vaiheessa, on jalostuksen kannalta erityisen tärkeää. Jos hypotyreoosin diagnoosi on vaikeaa, on oireettoman autoimmuuni tyreoidiitin diagnostiikka vielä vaikeampaa. TgAA määrityksessä väärät positiiviset ja väärät negatiiviset ovat mahdollisia. Ei ole tietoa, kuinka moni TgAA positiivista koirista lopulta kehittää kliinisen hypotyreoosin. Lyhyen seuranta-tutkimuksen mukaan 20 % kliinisesti oireet-

## Kerhon tietokannassa olevat kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavat koirat:

- Ilmoitettu 39 koiraa
- 16 koiran toinen tai molemmat vanhemmat ovat tuontikoira
- Ilmoitetut koirat ovat syntyneet vuosina 1994–2013.
- EJ-rekisteriin on siirretty kahdeksan koiraa.