



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria

GESTIONE TERAPEUTICA E MONITORAGGIO DEI GATTI IPERTIROIDEI: UN'INDAGINE SUI VETERINARI ITALIANI

**Therapeutic management and monitoring of hyperthyroid cats: a survey of
italian veterinarians**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Cecilia Quintavalla

Correlatore:

Chiar.mo Prof. Andrea Corsini

Laureanda:

Siria Ertola

Matricola n° 285372

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

SOMMARIO

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
1. NOZIONI BASE SULLA TIROIDE	8
1.1 ANATOMIA.....	8
1.2 FISILOGIA.....	8
1.3 REGOLAZIONE	9
1.4 CIRCOLAZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI	10
1.5 METABOLISMO	10
1.6 FUNZIONI	11
2. IPERTIROIDISMO.....	13
2.1 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	13
2.2 SINTOMI E SEGNI CLINICI.....	16
2.3 DIAGNOSI	17
2.3.1 PALPAZIONE DELLA TIROIDE	17
2.3.2 EMOCROMOCITOMETRICO COMPLETO	18
2.3.3 PROFILO BIOCHIMICO.....	18
2.3.4 ESAME URINE.....	19
2.3.5 CONCENTRAZIONE DI T4 TOTALE SIERICO	19
2.3.6 CONCENTRAZIONE DEL T4 LIBERO IN EQUILIBRIO DIALITICO	20
2.3.7 CONCENTRAZIONE DEL T3 SIERICO	21
2.3.8 CONCENTRAZIONE DEL TSH SIERICO.....	21
2.3.9 TEST DINAMICI DI FUNZIONALITÀ TIROIDEA.....	21
2.3.10 SCINTIGRAFIA.....	22
2.4 TERAPIA.....	25
2.4.1 TERAPIA MEDICA	25
2.4.2 TERAPIA DIETETICA.....	28
2.4.3 TERAPIA CHIRURGICA.....	29
2.4.4 TERAPIA RADIOMETABOLICA.....	30
3. SEZIONE SPERIMENTALE.....	33
3.1 MATERIALI E METODI	33
3.1.1 COMPOSIZIONE DEL QUESTIONARIO.....	33
3.1.2 DIFFUSIONE DEL QUESTIONARIO.....	42
3.1.3 ANALISI STATISTICA	42
3.2 RISULTATI	43

3.2.1 DATI DEL VETERINARIO	43
3.2.2 SCELTA DELLA TERAPIA.....	44
3.2.3 TERAPIA MEDICA	47
3.2.4 TERAPIA CHIRURGICA.....	50
3.2.5 TERAPIA RADIOMETABOLICA.....	52
3.2.6 TERAPIA DIETETICA.....	53
3.3 DISCUSSIONE.....	54
4. CONCLUSIONI.....	61
BIBLIOGRAGRIA	62

ABSTRACT

This study describes the thyroid in cats, its physiological processes, and associated pathological conditions, with a focus on feline hyperthyroidism. The gland produces key hormones for metabolism and other vital functions. Hyperthyroidism, detected in 10% of elderly cats, is on the rise due to longevity and an increasing number of domestic cats. Genetic and environmental factors, such as the use of isoflavones and other pollutants, increase the risk of the disease.

Symptoms of hyperthyroidism primarily include weight loss, polyuria-polydipsia, and behavioral changes. Diagnosis involves various tests, with serum T4 concentration being the most commonly used for diagnosis and scintigraphy considered the gold standard. Four treatment options are described: medical therapy, low-iodine diet, thyroidectomy, and radioiodine ablation. The choice depends on the patient's clinical situation and owner preferences.

This study conducted in Italy with 152 veterinarians reveals that 52% have over 15 years of experience, and 70% work in Northern Italy. The management of hyperthyroidism varies based on the patient, and medical therapy is the most utilized. Methimazole in syrup is the preferred drug, and 78% of veterinarians conduct the first follow-up after 3-4 weeks, followed by subsequent check-ups every 3-6 months. Thyroidectomy is performed by only 11% of veterinarians, mainly due to complications and costs. Radioiodine therapy is considered the treatment of choice in 52% of cases but is limited by costs and accessibility. The low-iodine diet is the last resort and is proposed in 50% of cases when other therapeutic options are not possible.

In questo studio si descrive la tiroide nel gatto, i suoi processi fisiologici e le condizioni patologiche associate, con un focus sull'ipertiroidismo felino. La ghiandola produce ormoni chiave per il metabolismo e altre funzioni vitali. L'ipertiroidismo, rilevato nel 10% dei gatti anziani, è in aumento a causa della longevità e del numero crescente di gatti domestici. Fattori genetici e ambientali, come l'uso di isoflavoni e altri inquinanti, aumentano il rischio di comparsa della malattia.

I sintomi dell'ipertiroidismo includono principalmente perdita di peso, poliuria-polidipsia e cambiamenti nel comportamento. La diagnosi coinvolge vari test, tra cui la concentrazione del T4 sierico il più utilizzato per fare diagnosi e la scintigrafia considerato il gold standard. Sono descritte quattro opzioni di trattamento: terapia medica, dieta a basso contenuto di iodio, tiroidectomia e ablazione con radioiodio. La scelta dipende dalla situazione clinica del paziente e dalle preferenze del proprietario.

Questo studio condotto in Italia su 152 veterinari rivela che il 52% ha più di 15 anni di esperienza e il 70% lavora nel Nord Italia. La gestione dell'ipertiroidismo varia in base al paziente e la terapia medica è la più utilizzata. Il Metimazolo in sciroppo è il farmaco preferito e il 78% dei veterinari esegue il primo controllo dopo 3-4 settimane, poi i controlli si riducono ogni 3-6 mesi. La tiroidectomia è eseguita solo dall'11% dei veterinari, principalmente a causa di complicazioni e costi. La terapia con radioiodio è considerata il trattamento di elezione nel 52% dei casi, ma è limitata da costi e accesso. La dieta a basso contenuto di iodio è l'ultima alternativa e nel 50% dei casi viene proposta quando le altre opzioni terapeutiche non sono possibili.

INTRODUZIONE

L'ipertiroidismo felino è una malattia endocrina diagnosticata nel 10% della popolazione felina. È caratterizzata da una sovrapproduzione di ormoni tiroidei T3 e T4 ad opera di una neoplasia (nel 98% dei casi un adenoma) a carico della ghiandola tiroide (Candellone et al., 2021; Peterson, 2014).

La malattia è associata a numerose alterazioni del metabolismo basale, del comportamento e dello stato clinico del gatto. In particolare, si evidenziano poliuria-polidipsia e progressiva perdita di peso come sintomi più frequenti. La malattia evolvendo può portare allo sviluppo di cardiomiopatia ipertrofica e/o ipertensione quindi ad un aggravamento dello stato clinico del gatto. L'ipertensione, inoltre, può contribuire al mascheramento di una possibile concomitante presenza di malattia renale cronica (CKD) e progressivo suo peggioramento (Peterson, Castellano, et al., 2016; Syme, 2007).

La diagnosi nella maggior parte dei casi si esegue attraverso l'esecuzione di test ormonali anche se il gold standard è considerata la scintigrafia che permette di avere una valutazione quantitativa e qualitativa della funzionalità della tiroide attraverso l'assorbimento di radionuclidi (Peterson, Guterl, et al., 2016). Soggetti affetti da ipertiroidismo presentano valori di T4 superiori al limite massimo di 4,5 ug/dL (Candellone et al., 2021) e TSH basso, generalmente inferiore al limite di rivelazione di 0,03 ng/mL (Peterson, 2013).

È un'endocrinopatia per la quale esistono 4 opzioni terapeutiche suddivise in reversibili e irreversibili. In corso di studi precedenti (Higgs et al., 2014; Kopecny et al., 2017) si è visto che la terapia farmacologica o dietetica, in quanto reversibili e più economiche, tendono ad essere più utilizzate rispetto all'opzione chirurgica e radiometabolica, catalogate come trattamenti irreversibili, anche se è stato dimostrato che la scelta di effettuare trattamenti reversibili per più anni può comportare l'evoluzione da una forma adenomatosa ad un carcinoma (Mark Peterson, 2012).

Per tali motivi l'Università degli Studi di Parma ha voluto indagare come i veterinari italiani si avvicinano alla malattia nel momento in cui viene eseguita la diagnosi. Nel particolare si è voluto indagare quali fossero le terapie più frequentemente utilizzate e quali fossero i motivi di tale scelta. Un altro obiettivo dello studio era comprendere la frequenza dei follow up, che tipo di parametri vengono controllati, prestando particolarmente attenzione alla misurazione della pressione e al tipo di test ormonali eseguiti ai controlli e quale fosse l'atteggiamento dei veterinari nei confronti della dose dei farmaci nel momento in cui sono delle patologie

concomitanti. Inoltre, si è cercato di comprendere quali fossero i motivi, o meglio, gli ostacoli per cui si registrano basse adesioni ai trattamenti definitivi e come vengono gestiti nel momento in cui il proprietario accetta la loro esecuzione.

1. NOZIONI BASE SULLA TIROIDE

1.1 ANATOMIA

La tiroide nel gatto è una ghiandola endocrina situata nella regione medio-cervicale. Macroscopicamente ha colore rosso scuro ed è composta da 2 lobi allungati, adesi agli anelli tracheali lateralmente e in continuità con le ghiandole paratiroidei. Generalmente tali lobi non dovrebbero essere palpabili se non in condizioni patologiche. Tale ghiandola è irrorata dalle arterie tiroidee craniali e caudali.

Microscopicamente presenta una struttura follicolare, ovvero è composta da strutture cavitare di dimensioni variabili, dette appunto follicoli. La parete del follicolo è composta da un monostrato di cellule follicolari che presentano, a loro volta, una membrana basale in contatto coi capillari e una membrana apicale provvista di pseudopodi in contatto col lume follicolare. Nel lume follicolare troviamo la colloide, un liquido chiaro e proteico, ricco di tireoglobulina (**Tg**) che è una glicoproteina avente funzione di sintesi degli ormoni tiroidei. Le cellule follicolari sono, inoltre, legate tra di loro da delle giunzioni strette (tight junctions) che impediscono che la colloide venga in contatto con il liquido extracellulare. Intercalate tra i follicoli abbiamo le cellule C e numerosi capillari. Le cellule C, dette anche cellule parafollicolari, partecipano alla regolazione della calcemia poiché producono calcitonina, un ormone dall'effetto ipocalcemizzante. I capillari hanno funzione di nutrimento e trasporto degli ormoni tiroidei al circolo sistemico e da qui ai vari organi bersaglio (Edward C. Feldman et al., 2015).

1.2 FISILOGIA

La tiroide produce 2 ormoni: la **tiroxina (T4)** e la **triiodotironina (T3)**.

Per la produzione di questi ormoni è necessario un corretto apporto di iodio con la dieta. Una volta assorbito a livello intestinale, lo iodio sotto forma di ione ioduro (**I⁻**), attraverso il circolo plasmatico, arriva alle cellule follicolari e tramite un meccanismo di simporto sodio-iodio entra nelle cellule follicolari. Arrivato nel citoplasma, lo ioduro a livello di membrana apicale viene ossidato dalla perossidasi tiroidea (**TPO**) e convertito in un intermedio reattivo, il cosiddetto iodio atomico (**I⁰**) che poi diffonde all'interno della colloide. Sempre nella colloide avviene poi la iodinazione della tireoglobulina, passaggio fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei.

La tireoglobulina è una glicoproteina sintetizzata dalle cellule follicolari a partire dall'amminoacido **tirosina**. Essa viene quindi sintetizzata dal Reticolo endoplasmatico rugoso, modificata dall'apparato di Golgi che provvede anche ad impacchettarla in vescicole ed infine quest'ultime tramite un meccanismo di esocitosi passano nella colloide, per cui anche la tireoglobulina entra a far parte della costituzione della colloide.

A questo punto è presente tutto il necessario per la sintesi degli ormoni tiroidei: TPO, I⁰ e Tg. La Tg per azione della TPO si lega a livello dei residui di tirosina allo iodio e se il legame avviene con un solo atomo di iodio si forma la moniodotirosina (**MIT**), invece se il legame avviene con 2 atomi di iodio si ottiene la diiodotirosina (**DIT**). Per la sintesi definitiva degli ormoni tiroidei è necessario che si formi un legame

- o tra due molecole di DIT da cui si ottiene la **T4**,
- oppure tra una molecola di DIT e una molecola di MIT da cui si ottiene la **T3**;

tale legame è un legame covalente ed è sempre regolato dalla TPO.

Una volta formati, gli ormoni rimangono comunque ancorati alla tireoglobulina nel lume della colloide dove svolgerà un ruolo di riserva. Quando poi la tiroide riceverà il segnale, gli pseudopodi presenti sulla membrana apicale delle cellule follicolari, tramite un meccanismo di endocitosi andranno ad assorbire delle goccioline di colloide contenente la tireoglobulina iodinata. La membrana di queste goccioline, che non è altro che la membrana del bordo apicale della cellula, si fonde con la membrana dei lisosomi andando a formare dei fagolisosomi. Tali fagolisosomi migrano verso la membrana basale e qui le proteasi che erano presenti all'interno dei lisosomi vanno ad idrolizzare la tireoglobulina dal T3 e T4 che essendo liposolubili poi diffondono nel circolo ematico con loro successiva distribuzione agli organi bersaglio. La T4 è il principale prodotto della tiroide, ma solo la T3 è la forma biologicamente attiva (Edward C. Feldman et al., 2015; O.V. Sjaastad et al., 2010).

1.3 REGOLAZIONE

La regolazione è data dall'**asse ipotalamo-ipofisi-tiroide** (Edward C. Feldman et al., 2015). All'apice abbiamo la produzione ipotalamica dell'ormone di rilascio della tireotropina (**TRH**) che stimola l'ipofisi a produrre tireotropina (**TSH**). A sua volta il TSH stimola il rilascio da parte della tiroide degli ormoni T4 e T3. Il tutto è regolato con 2 meccanismi di feedback negativi:

1. **Meccanismo breve:** quando la concentrazione di TSH raggiunge una certa soglia, questa rappresenta un segnale inibitorio sul rilascio di TRH da parte dell'ipotalamo

2. **Meccanismo lungo:** quando le concentrazioni di T3 e T4 raggiungono una certa soglia, queste rappresentano un segnale inibitorio nel rilascio del TSH da parte dell'ipofisi e del TRH da parte dell'ipotalamo.

È anche importante la temperatura perché il freddo stimola il rilascio di ormoni invece il caldo la riduce. Altro fattore che può incidere è lo stress in quanto, ad esempio, infezioni possono avere un effetto inibitorio. Il T3 è l'ormone biologicamente attivo ed è quello che svolge il ruolo principale nei meccanismi di feedback inibitorio prima descritti (Gorka et al., 2013; O.V. Sjaastad et al., 2010).

1.4 CIRCOLAZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

Nel circolo ematico gli ormoni tiroidei si trovano al 99% legati a proteine plasmatiche e solo l'1% è presente in forma libera come T4 libero (**fT4**) e T3 libero (**fT3**). Viene definito T4 totale (**tT4**) la somma della quota di T4 legato alle proteine e la quota di fT4.

Nel gatto le proteine leganti gli ormoni T3 e T4 sono la prealbumina legante la tiroxina, l'albumina e altre lipoproteine plasmatiche, è invece assente la globulina legante la tiroxina. Solo se in forma libera gli ormoni tiroidei riescono a entrare nelle cellule, inoltre il fT3 entra molto più rapidamente rispetto a fT4. Gli ormoni vengono liberati con estrema lentezza e una volta nelle cellule si vanno a legare a proteine intracellulari e rimangono accumulati all'interno delle cellule (Edward C. Feldman et al., 2015).

1.5 METABOLISMO

Come detto in precedenza, la T3 è la forma biologicamente attiva, solo che due terzi del prodotto della ghiandola, corrisponde alla produzione di T4; quindi, quest'ultima dovrà essere convertita nella T3. La conversione avviene a livello di cellule bersaglio nelle quali possono essere presenti 3 differenti tipi di deiodinasi (**D1, D2, D3**), enzimi che rimuovono un atomo di iodio dall'anello esterno della T4. La principale deiodinasi responsabile dell'attivazione della T4 in T3 è la **D1** che si trova soprattutto nei tessuti più vascolarizzati come fegato, cuore, rene e muscolo. La D2 si trova prevalentemente a livello encefalico. La D3 è invece localizzata prevalentemente a livello di placenta, tessuti fetali e encefalo, ma ha un'affinità diversa, ovvero rimuove l'atomo di iodio non dall'anello esterno, ma da quello interno portando alla formazione non della T3 classica, ma della **T3 inversa** che è una forma inattiva. L'interazione tra T3 e la deiodinasi determina poi la concentrazione nucleare di T3 e quindi lo stato tiroideo

della cellula. Un'altra via di escrezione è la glucoronazione e la solfatazione degli ormoni tiroidei e loro successiva espulsione attraverso le urine e la bile (Edward C. Feldman et al., 2015; Syme, 2007).

1.6 FUNZIONI

Per svolgere le loro funzioni gli ormoni tiroidei si legano ai rispettivi recettori presenti a livello nucleare, per cui nel citosol cellulare, la maggior parte della tirosina viene deiodata a triiodotironina, la quale si andrà a legare ai recettori posti sul DNA. In questo modo verrà modulata la trascrizione genica e da qui avremo la produzione di nuove sequenze di mRNA che a livello ribosomiale determineranno la sintesi di nuovi enzimi. Tali enzimi poi svolgono le seguenti funzioni (O.V. Sjaastad et al., 2010):

- a) **Aumentano il metabolismo basale** della maggior parte dei tessuti, ad eccezione di encefalo, gonadi e milza. Questo comporta da parte di queste cellule un aumento del consumo di ossigeno e della produzione di calore. In particolare, gli effetti metabolici sono:
 - a. Potenziano tutti gli aspetti del metabolismo dei carboidrati quindi sia la sintesi che la degradazione
 - b. Favoriscono il turnover proteico quindi sempre sia la sintesi che la degradazione enzimatica
 - c. Agiscono sul metabolismo lipidico, ma stimolando prevalentemente il processo di lipolisi più che di lipogenesi.
- b) **Stimolano la crescita** poiché favoriscono il rilascio di GH per cui una corretta concentrazione di ormoni tiroidei comporta uno sviluppo omogeneo dell'organismo.
- c) **Regolano lo sviluppo fetale** soprattutto per quanto riguarda lo sviluppo neuronale e scheletrico.
- d) **Aumentano la sensibilità verso l'azione di controllo del sistema nervoso simpatico** in quanto aumentano l'affinità dei recettori beta-adrenergici e quindi migliorano la risposta alle catecolamine in particolare adrenalina e noradrenalina.
- e) L'effetto precedente comporta anche un **effetto cronotropo e inotropo positivo a livello cardiaco** poiché questa sensibilizzazione alle catecolamine comporta un aumento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione.

- f) **Modulano la velocità di conduzione degli impulsi** e questo in caso di eccesso di ormoni comporta soggetti più agitati ed aggressivi; invece, in caso di carenza avremo soggetti con rallentamento dei riflessi, poca resistenza all'esercizio fisico.
- g) **Modulano la funzione riproduttiva** in entrambi i sessi nel senso che in caso di carenza di ormoni avremo perdita della libido.
- h) **Stimolano la produzione di calore** e questo è uno dei motivi per cui in caso di ambienti freddi la sintesi di tali ormoni è stimolata, al contrario in ambienti caldi.
- i) **Stimolano l'eritropoiesi.**
- j) **Attivano il centro del respiro** in caso di ipossia.
- k) **Stimolano il turnover osseo.**

2. IPERTIROIDISMO

L'ipertiroidismo è stato segnalato nel gatto per la prima volta nel 1979 (Gil-Morales et al., 2021). Ha una prevalenza del 10% nella popolazione felina (Carney et al., 2016). È una malattia che affligge prevalentemente il gatto anziano (sopra i 10 anni) ed è caratterizzata da un'eccessiva produzione degli ormoni tiroidei (Carney et al., 2016). Negli ultimi 30 anni la prevalenza è aumentata in quanto è aumentata la longevità dei gatti domestici (grazie al miglioramento dell'assistenza e all'aumento dello status sociale), è aumentato il numero di gatti indoor con maggiore utilizzo dei prodotti commerciali e questo coincide con molti dei fattori di rischio associati alla malattia.

2.1 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

In questi studi (Candellone et al., 2021; Peterson, 2014) affermano che il 98% dei gatti ipertiroidei presenta iperplasia adenomatosa della tiroide e solo il 2% è affetto da carcinoma tiroideo a sua volta classificato come follicolare, papillare o misto. La prevalenza della forma maligna aumenta al 20% nei gatti trattati per più di 4 anni con metimazolo. Nel 70% dei casi la malattia è bilaterale (Mark Peterson, 2012). La lesione base sembra essere caratterizzata da una mutazione genetica con un'eccessiva capacità di crescita di alcune cellule tiroidee al quale concorrono fattori ambientali.

Il gozzo nodulare felino può presentarsi in forma di uno o più noduli tiroidei, a volte palpabili insieme ai segni clinici tipici della malattia. Dall'esame istologico è possibile valutare noduli di dimensioni minori di 1 mm fino a 3 cm di diametro. Le cellule adenomatose presentano dimensioni maggiori rispetto a quelle che compongono il tessuto paranodulare normale circostante. I follicoli che compongono i noduli iperplastici sono rivestiti non più da un epitelio piatto, ma da cellule di forma da colonnare a cuboide. Nel lume si evidenzia una colloide più pallida dovuta ad un minore stoccaggio di tireoglobulina per via dell'ipersecrezione.

Studi eseguiti su colture cellulari di gatti affetti da ipertiroidismo dimostrano che alterazioni intrinseche della funzione delle cellule tiroidee portano all'autonomia della crescita e della funzione follicolare di tali cellule che caratterizza la malattia. Una delle mutazioni tipiche è quella del recettore del TSH (TSHR) con sostituzione della metionina con la treonina. Esso determina attivazione cronica del cAMP, stimolo ad un maggiore assorbimento di iodio da parte della tiroide e successivo aumento della sintesi e rilascio degli ormoni tiroidei. Inoltre, si è visto che in uno stesso gatto, ma con più noduli, ci possono essere mutazioni diverse da un

nodulo all'altro. Un'altra mutazione abbastanza frequente si trova a carico della subunità alpha della proteina G associata al TSHR.

Come riportato da (Carney et al., 2016; Mooney, 2002) le razze birmani, siamesi, persiani o comunque i gatti di razza, hanno complessivamente minor probabilità di sviluppare la malattia rispetto ai gatti non di razza, probabilmente perché le mutazioni a carico o del TSHR o della proteina G sono influenzate da geni specifici della razza. In uno studio neozelandese suggeriscono che le femmine sono più a rischio di sviluppo di ipertiroidismo (Jones et al., 2019) anche se non ci sono altri studi che dimostrano questa prevalenza di sesso.

Sia (Mooney, 2002) che (Ettinger & Feldman, 2017) affermano che nell'uomo la Malattia di Graves comporta la produzione di autoanticorpi in grado di legarsi al TSHR e avere effetto simile al TSH con conseguente sviluppo dell'ipertiroidismo. Per quanto riguarda il gatto ad oggi non ci sono studi che dimostrano la presenza di autoanticorpi con effetto TSH simile.

Alle mutazioni genetiche concorrono i fattori ambientali che aumentano le probabilità di comparsa di ipertiroidismo. Generalmente i gatti indoor vivono di più rispetto ai gatti out door, di conseguenza, hanno più probabilità di sviluppare ipertiroidismo poiché saranno esposti per più tempo ad eventuali composti gozzigeni (Carney et al., 2016; Mark Peterson, 2012; Stephens et al., 2014).

Gli Isoflavoni della soia, usati come integratori alimentari negli alimenti secchi per gatti, possono avere effetto gozzigeno (Stephens et al., 2014). Tra questi abbiamo la genisteina e la daidzeina usate come proteine a basso costo. In 2 studi sono stati valutati alimenti secchi e semi-umidi contenenti proteine della soia e il contenuto di isoflavoni era in tutti gli alimenti, adeguato ad interferire con la funzione tiroidea. Gli isoflavoni interferiscono in 2 momenti: inibiscono l'attività della perossidasi tiroidea e inibiscono l'attività della deiodinasi inibendo la conversione da T4 a T3. Riducendo la produzione degli ormoni tiroidei inizia lo stimolo per la sintesi di TSH ipofisario che può portare a iperplasia tiroidea e gozzo. Inoltre, la concomitante carenza di iodio nella dieta aumenta notevolmente gli effetti gozzigeni della soia (Mark Peterson, 2012; van Hoek et al., 2015).

Il contenuto variabile di iodio nella dieta, sia in eccesso che in difetto può incidere sullo sviluppo della malattia (Gójska-Zygner et al., 2014; Köhler et al., 2016). Lo iodio è un oligoelemento, ha funzioni antinfiammatorie, antiossidanti e può migliorare l'immunità; è abbondante soprattutto nelle diete umide a base di prodotti ittici. Negli ultimi 30 anni si è ridotta la quantità di iodio aggiunta nell'alimento. La ridotta assunzione di iodio potrebbe

determinare una ridotta sintesi di ormoni tiroidei con aumento della secrezione del TSH ipofisario e stimolo verso l'iperplasia tiroidea poiché le cellule per incorporare qualsiasi ioduro residuo formano dei noduli che diventano autonomi (Alborough et al., 2022). La Federazione Europea dell'Industria Alimentare per gli Animali da compagnia (FEDIAF) nel 2012 ha definito il limite minimo di iodio che deve essere presente nell'alimento, pari a 1,3 mg/Kg di sostanza secca. Le autorità hanno anche definito un limite massimo pari a 11 mg/Kg di sostanza secca (van Hoek et al., 2015).

L'eccesso di iodio nella dieta determina l'aumento repentino e ripetuto del fT4 e successiva diminuzione, con stimolo costante al rilascio di TSH per mantenere i livelli dell'ormone tiroidei entro i limiti fisiologici: ciò potrebbe causare ipertrofia, iperplasia e sviluppo di noduli autonomi.

Il selenio è noto per essere implicato nel metabolismo degli ormoni tiroidei. Il suo contenuto nell'alimento dipende dal contenuto minerale del terreno in cui vengono coltivate le piante o allevati gli animali. Esso è incorporato nella deiodinasi quindi si ipotizza che la carenza possa determinare un aumento della sintesi di T4 e calo della T3. Sono stati fatti 2 studi nel primo viene effettivamente dimostrato l'aumento di tT4 sierico a seguito di una dieta carente di selenio; invece, nel secondo studio non si sono riscontrate differenze tra gatti eutiroidei e ipertiroidei alimentati con diete a basso contenuto di selenio, ma il campione di gatti preso in considerazione era relativamente piccolo (van Hoek et al., 2015).

Spesso i gatti sono alimentati con prodotti a base di pesce dato gli ottimi valori nutrizionali e il gusto gradito della materia prima, ma studi dimostrano che l'elevata presenza di alti livelli di metalli pesanti (ad es. mercurio) e inquinanti come gli idrocarburi clorurati (ad es. PCV) possono favorire l'insorgenza di ipertiroidismo poiché riducono la concentrazione di T4 e stimolano il rilascio di TSH (Stephens et al., 2014).

Gatti alimentati con diete a base di prodotti in scatola, ove la presenza di elevati valori di bisfenolo A (**BPA**) utilizzato per rivestire le pareti delle lattine, sono più soggetti allo sviluppo della malattia (Edinboro et al., 2004). Il BPA è un composto che si trova anche nell'aria e nella polvere. L'esposizione avviene principalmente attraverso l'ingestione, la stessa attività di grooming sul pelo svolta dal gatto determina l'ingestione di polvere contaminata. Il BPA viene eliminato attraverso la glucoronidazione che ricordando essere più lenta nel gatto potrebbe portare ad avere livelli di BPA più alti nel sangue e tessuti. Il BPA si comporta da antagonista, si lega in maniera competitiva al recettore dell'ormone tiroideo sopprimendo la trascrizione

genica. Ciò potrebbe fungere da stimolo per aumentare le concentrazioni di TSH con induzione di iperplasia adenomatosa a carico della tiroide (Mark Peterson, 2012; Ruga Barbieri, 2019). Molti prodotti per la casa contengono gli eteri di difenile polibromurato (**PBDE**); sono dei ritardanti di fiamma in grado di interferire con la funzione tiroidea. Si trovano in diversi apparecchi elettronici, mobili, tessuti e si bioaccumolano nell'ambiente. L'esposizione avviene principalmente attraverso l'ingestione di cibo e/o acqua contaminata, ma in particolar modo l'attività di grooming per ingestione di polvere contaminata. Essi riducono i valori sierici di TSH con aumento della concentrazione del T4. I gatti sembrano metabolizzare i PBDE più lentamente rispetto le altre specie. In uno studio hanno dimostrato che i gatti domestici sono molto più esposti rispetto ai gatti selvatici. I metaboliti dei PBDE idrossilati hanno somiglianze strutturali con gli ormoni tiroidei. Ci sono stati 2 studi rivolti alla ricerca di una correlazione tra l'ipertiroidismo felino e la presenza di PBDE nel siero dei gatti. Nei 2 studi i concentrati di PBDE associati all'ipertiroidismo erano diversi, ovvero c'erano differenti composti classificati tutti come BPDE. Entrambi gli studi riportano le concentrazioni dei vari BPDE sia nel siero dei gatti che dei rispettivi proprietari; i valori erano 8 volte superiori in quelli dei gatti rispetto ai proprietari e questo suggerisce quindi o una diversa fonte di esposizione come ad es. la polvere o una diversa capacità di eliminazione metabolica (Jones et al., 2019). Tali composti sono più abbondanti nei cibi umidi.

Gatti indoor in cui vengono utilizzate lettiere profumate sono più a rischio (McLean et al., 2014). Altre sostanze la cui esposizione può indurre anomalie della tiroide possono essere pesticidi, erbicidi idrorepellenti, prodotti per la pulizia o lucidatura dei pavimenti (De Wet et al., 2009; McLean et al., 2017).

2.2 SINTOMI E SEGNI CLINICI

La presentazione classica di un gatto ipertiroideo è un paziente che ha più di 8 anni e che tende a perdere peso (81% dei gatti) nonostante l'appetito conservato se non aumentato (49%) (Peterson & Eirmann, 2014). Sono gatti che presentano poliuria (60%) e polidipsia, infatti, i proprietari possono riportare un aumento dell'urinazione per la presenza di lettiere più sporche; essi notano la ricerca maniacale da parte del gatto di fonti di acqua come ad es. bere da rubinetti che gocciolano o da contenitori a goccia usati per le piante che suggeriscono che l'animale abbia sete (Candellone et al., 2021). Sono gatti che si presentano più agitati, con aumento delle vocalizzazioni, aumento dell'attività (76% dei gatti), sono spesso ansiosi e

intolleranti allo stress (Candellone et al., 2021). I proprietari possono riportare anche episodi di vomito (44%) e diarrea (15%) (Ettinger & Feldman, 2017). Il pelo è meno curato, diventa ispido, ruvido, opaco, spettinato (9%) (Ettinger & Feldman, 2017). C'è perdita muscolare rilevabile soprattutto a livello dei muscoli epiaxiali con a volte ventroflexione del collo (1%) (Ettinger & Feldman, 2017); il calo dell'MCS in associazione all'aumento di pressione e all'aumento della velocità di filtrazione glomerulare possono ridurre la creatinina sierica e mascherare una malattia renale cronica sottostante. L'atrofia muscolare sembra essere la causa principale della perdita di peso (Peterson, Castellano, et al., 2016).

I gatti possono sviluppare cardiomiopatia ipertrofica (Syme, 2007) perché:

- l'ipertiroidismo causa una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, per cui il volume di riempimento arterioso diminuisce, ciò determina un aumento dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone che stimola il rene ad aumentare il riassorbimento di sodio con aumento del volume plasmatico. Ad esso si associa anche la secrezione di eritropoietina, tale stimolo viene sempre da parte dell'ormone tiroideo e tutti questi fattori insieme fanno aumentare il precarico cardiaco che rappresenta uno stimolo per il cuore per aumentare la gittata cardiaca.
- L'ipertiroidismo all'interno del miocardiocita determina un aumento della fase contrattile (sistolica) e una riduzione della fase diastolica poiché il T3 è in grado di andare a regolare in maniera alterata l'attività del reticolo sarcoplasmatico Ca ATPasi.
- Infine, l'ipertiroidismo può andare ad alterare l'espressione di geni che codificano per proteine strutturali all'interno del miocardiocita.

Per tali motivi alla visita clinica è possibile rilevare: tachicardia (66%), soffio cardiaco (54%), tachipnea (10%), ipertensione (10-23% dei casi) (Candellone et al., 2021). Alla palpazione del collo a volte è riscontrabile la presenza di un nodulo. Esiste una forma della malattia dove il gatto si presenta apatico, inappetente e letargico dove l'ipertiroidismo associato a patologie concomitanti può portare a scompenso cardiaco (Candellone et al., 2021; Carney et al., 2016; Ettinger & Feldman, 2017.).

2.3 DIAGNOSI

2.3.1 PALPAZIONE DELLA TIROIDE

È una delle prime manovre che vengono fatte in caso di sospetto. Si tiene il gatto in posizione seduta. Con una mano si estende la testa per esporre il collo ventrale. L'indice e il pollice

dell'altra mano vengono fatti scivolare con una pressione moderata dalla laringe seguendo la trachea in direzione caudale fino all'ingresso del torace, con un movimento lento. L'ingrossamento della tiroide o eventuali noduli possono essere palpato su uno o entrambi i lati della trachea. La percezione è quella di una striscia di tessuto che scivola sotto i polpastrelli. Non in tutti i gatti in cui viene diagnosticato ipertiroidismo si ha un esito positivo di questo esame. Inoltre, la positività non permette di distinguere da un adenoma benigno, da un carcinoma, oppure se si tratta di un nodulo di origine tiroidea o paratiroidea. Sia in questo studio (Candellone et al., 2021) che in quest'altro studio (Wehner et al., 2019) riportano che fino al 90% dei gatti con ipertiroidismo può risultare positivo a questo esame, per cui è un test altamente sensibile, ma meno specifico.

2.3.2 EMOCROMOCITOMETRICO COMPLETO

Circa il 50% dei pazienti presenta una lieve policitemia, le cause sono da riferirsi alla disidratazione indotta dalla poliuria, ad un maggior stimolo nell'eritropoiesi midollare indotta dall'ormone tiroideo e da una maggior richiesta di ossigeno cellulare con stimolo alla secrezione di eritropoietina. Circa il 34% dei gatti presenta eosinopenia e circa il 40% presenta linfopenia (Ettinger & Feldman, 2017).

2.3.3 PROFILO BIOCHIMICO

L'80% dei pazienti presenta un aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) e almeno 50% ha un aumento della fosfatasi alcalina (ALP). Il 25% presenta un aumento dell'azotemia. I gatti ipertiroidei essendo per la maggior parte dei casi dei pazienti geriatrici potrebbero essere affetti da concomitante malattia renale cronica (**CKD**). Un marker che permette di fare diagnosi di CKD è la creatinina, che tende ad alzarsi in un paziente renale cronico. La creatinina deriva dal metabolismo muscolare, viene filtrata dal glomerulo renale e a livello di tubuli nessuna quota della creatinina viene riassorbita, per cui tutta la creatinina presente nella pre-urina viene eliminata con le urine definitive. Tuttavia, la creatinina in alcuni soggetti ipertiroidei con concomitante malattia renale cronica può risultare normale, in parte perché l'ipertiroidismo determinando ipertensione causa un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e in parte dovuta alla perdita di massa muscolare.

Fondamentale quindi valutare i parametri renali di questi gatti nel momento in cui diventano eutiroidei per capire se i marker di CKD erano effettivamente stati falsati dalla malattia (Ettinger & Feldman, 2017).

2.3.4 ESAME URINE

Le urine sono spesso isostenuriche (Ettinger & Feldman, 2017). Questo esame è fondamentale per identificare la presenza di eventuali patologie concomitanti quali ad esempio una malattia renale cronica o diabete mellito (Ettinger & Feldman, 2017). Generalmente è presente una lieve proteinuria che tende a risolversi dopo il trattamento. Essa è causata dall'ipertensione glomerulare e dall'iperfiltrazione (Syme, 2007).

2.3.5 CONCENTRAZIONE DI T4 TOTALE SIERICO

È il primo test di screening che viene fatto in caso di sospetto. I valori sierici di tT4 sono compresi tra 1 e 4,5 ug/dL nei gatti eutiroidei (Candellone et al., 2021). Circa il 91% dei pazienti ipertiroidei risulta positivo al test quindi con un valore di tT4 maggiore al limite superiore (Candellone et al., 2021). Il tT4 nel siero può essere misurato in 4 modi differenti (Peterson, 2013):

- **Dosaggio radioimmunologico (RIA):** tecnica di laboratorio che utilizza radioisotopi per misurare la concentrazione di tT4 presente nel siero. Il tT4 compete col radioisotopo per il legame con l'anticorpo specifico, per cui la concentrazione di tT4 è direttamente proporzionale alla concentrazione di radioisotopi liberi nella soluzione. Si tratta di una tecnica ultimamente poco utilizzata per la mancanza di automazione e per le normative sulla radioattività che hanno portato allo sviluppo di metodi alternativi.
- **Saggi immunoenzimatici chemiluminescenti (CEIA):** tecnica simile al RIA. I radioisotopi sono stati sostituiti da un tubo fotomoltiplicatore che conta le emissioni di luce prodotte dal legame tra l'antigene, ovvero il tT4 nel siero, e l'anticorpo specifico. Quindi la concentrazione di tT4 è direttamente proporzionale alla quantità di luce emessa.
- **Saggio di immunoassorbimento enzimatico point-of-care:** test rapido ed economico per determinare il tT4 sierico direttamente nel proprio ambulatorio. Rispetto al metodo CEIA o RIA è meno preciso e accurato, ed è risultato spesso sovrastimare il valore di tT4 rispetto al RIA.

- **Saggio immunoenzimatico (EIA):** tecnica simile al RIA. È oggi uno dei metodi più utilizzati nei laboratori. Il legame tra tT4 e un anticorpo marcato con un enzima determina la formazione di un immunocomplesso. La successiva aggiunta di un substrato adeguato permette all'enzima di reagire con produzione di colore. La quantità di tT4 presente è direttamente proporzionale all'intensità di colore misurata tramite spettrofotometro. L'EIA tende a sottostimare il T4 totale rispetto al metodo CEIA; quindi, alcuni gatti anche se malati potrebbero risultare eutiroidei per cui si rende necessario eseguire test aggiuntivi.

Circa il 10% dei gatti ipertiroidi può avere valori normali di tT4, la percentuale in caso di diagnosi precoce o inizio malattia può salire oltre il 30% (Peterson, 2006; Peterson et al., 2015). In questi casi è utile ripetere il test qualche settimana o mesi dopo poiché il tumore sarà cresciuto e le cellule neoplastiche avranno aumentato la secrezione di T4. Oppure possono esserci dei falsi negativi per la presenza di malattie concomitanti che possono ridurre le concentrazioni di tT4, di conseguenza in questi casi è necessario fare dei test aggiuntivi

2.3.6 CONCENTRAZIONE DEL T4 LIBERO IN EQUILIBRIO DIALITICO

Riprendendo quanto detto prima, il T4 nel sangue può essere presente in due forme o legato alle proteine plasmatiche o in forma libera (fT4). Esistono tecniche che permettono di andare a misurare il fT4. Una tecnica definita metodo one-step è in grado di misurare il fT4 dal plasma o siero in presenza anche della quota di T4 ancora legata alle proteine plasmatiche. Il metodo dell'equilibrio dialitico, considerato il gold standard per questo parametro, è un metodo a 2 fasi, ovvero prima viene filtrato il plasma dalla quota di T4 legata alle proteine plasmatiche e dopo viene misurato il fT4 (Ettinger & Feldman, 2017). La sensibilità del test raggiunge il 98%, ma utilizzarlo come unico test di screening è stato dimostrato non essere corretto poiché presenta una specificità inferiore rispetto al tT4; infatti, circa un 20% dei pazienti risultano avere un fT4 elevato in presenza di patologie concomitanti, pur essendo eutiroidei. Le linee guida raccomandano quindi di eseguirlo in associazione al tT4 per confrontare i due valori. Se il tT4 presenta valori che ricadono nella metà superiore del range di riferimento con associato un fT4 alto, allora è indice di ipertiroidismo, al contrario valori nella metà inferiore del range di riferimento del tT4 con associato un fT4 alto non sono indice di ipertiroidismo (Aldridge et al., 2015; Peterson, 2013; Peterson et al., 2015).

2.3.7 CONCENTRAZIONE DEL T3 SIERICO

Circa il 34% dei gatti ipertiroidici risulta avere valori di T3 sierici nei limiti di riferimento. È quindi una misurazione poco utile al fine di una diagnosi (Peterson, 2013).

2.3.8 CONCENTRAZIONE DEL TSH SIERICO

I saggi utilizzati attualmente misurano il TSH canino (cTSH) e alcuni sono stati indicati come in grado di rilevare il TSH felino. Nei soggetti malati il TSH dovrebbe risultare basso (pari o inferiore al limite di rilevazione del test 0,03 ng/ml) per via del feedback inibitorio operato dagli ormoni tiroidei circolanti a livello ipofisario (Peterson, 2013), per cui riscontrare un TSH misurabile rende l'ipertiroidismo estremamente improbabile. È un test altamente sensibile, poiché il 98% dei pazienti ipertiroidici risulta essere positivo, ma poco specifico, per cui il suo utilizzo è raccomandato sempre in associazione alla misurazione del tT4 o fT4.

In questo studio (Peterson et al., 2015) analizzano le differenze di sensibilità e specificità tra rilevazione di TSH, T4 totale, fT4 e T3. I risultati, affermano che la sensibilità del TSH è maggiore rispetto al tT4, fT4 e T3, però quando il test viene eseguito singolarmente ha una specificità minore rispetto a quando viene eseguito in associazione a uno o più degli altri test, in quanto gatti sani potrebbero comunque avere valori di TSH inferiori al limite di rilevazione, di conseguenza in questi casi risulta difficile distinguere tra un soggetto malato e uno sano.

2.3.9 TEST DINAMICI DI FUNZIONALITÀ TIROIDEA

Sono test che nella pratica clinica generalmente non vengono eseguiti. Ne esistono 2:

- **Test di soppressione del T3:** consiste nella somministrazione di T3 esogena (liotironina). Nei soggetti eutiroidei in cui vi è corretto funzionamento del feedback inibitorio, il T3 riduce il rilascio di TSH e successivamente il T4 presenterà valori molto bassi. È un test utile quando i valori di T4 dopo misurazioni ripetute continuano ad essere dubbi o quando la scintigrafia non è disponibile. Questo test presenta elevata sensibilità, però una soppressione inadeguata di T4 non dimostra effettivamente la presenza di un ipertiroidismo clinicamente significativo. È un test che ha massimo valore nell'escludere una diagnosi di ipertiroidismo; quindi, è altamente specifico (Peterson, 2006; Peterson et al., 1990).
- **Test di stimolazione con TRH:** consiste nella somministrazione di TRH. I pazienti positivi presentano un aumento minimo o nullo del T4 a seguito della stimolazione con TRH, al contrario gatti sani o con malattie non tiroidee presentano aumenti oltre il 60% della

concentrazione del T4 sierico. Il test è utile quando si sospetta di ipertiroidismo e i valori di T4 e/o T3 presentano valori dubbi a seguito di ripetute misurazioni nel tempo; non risulta necessario nel momento in cui si riscontrano concentrazioni sieriche basali dell'ormone tiroideo molto alte o molto basse (Peterson et al., 1994).

2.3.10 SCINTIGRAFIA

È il metodo gold standard per la diagnosi di ipertiroidismo. È una procedura di medicina nucleare che produce un'immagine del tessuto tiroideo funzionale basata sull'assorbimento selettivo di radionuclidi (Peterson, 2013). Sia nell'uomo che nel gatto i radionuclidi più utilizzati sono iodio 123 (I^{123}), iodio 131 (I^{131}) e il pertecnetato (Tc^{99m}) (Peterson, 2014). Rispetto agli altri test permette di distinguere da una forma nodulare unilaterale, bilaterale o multifocale, inoltre è in grado di rilevare tessuto tiroideo extra-cervicale indice di malattia ectopica o di uno stadio già metastatico. Nei gatti eutiroidei la ghiandola appare sulle scansioni come due aree ben definite, focali, di accumulo di radionuclidi nella regione cervicale.

La scintigrafia permette di stimare anche le dimensioni e il volume del tumore tiroideo oltre che determinare lo stato funzionale della ghiandola. Esiste la scintigrafia qualitativa e quantitativa, la prima si basa su un'ispezione visiva dell'immagine della tiroide in cui si valuta la posizione e la numerosità dei noduli tiroidei; la seconda si esegue quando si desidera avere con maggior precisione una valutazione della funzionalità della tiroide e quindi determinare meglio la gravità della malattia. Per l'analisi quantitativa il calcolo può essere effettuato mediante il rapporto tiroide-ghiandola salivare (T/S) o i 3 rapporti tiroide-sfondo (T/B) che sono: rapporto tiroide-ascellare (T/A), tiroide-trachea (T/T) e tiroide-cuore (T/H). Altre analisi quantitative sono la percentuale di assorbimento del pertecnetato e le dimensioni della ghiandola. In questo studio (Peterson, Guterl, et al., 2016) valutano quale tra i test quantitativi sia più sensibile e specifico. Lo studio riporta che il rapporto T/S ha la più alta sensibilità e specificità; per quanto riguarda i rapporti T/B aggiungevano poco alla diagnosi se non in quei pazienti in cui i rapporti T/S erano nei range o di poco sopra i limiti di riferimento. Dei 3 rapporti di sfondo il rapporto T/H era quello con la sensibilità più alta seguito dal rapporto T/T e T/A avente la sensibilità più bassa. Il motivo per cui i rapporti T/B vengono eseguiti come test alternativi è che il rapporto T/S può essere influenzato da malattie a carico delle ghiandole salivari con un maggiore assorbimento da parte di quest'ultime e potenziale rischio di falsi negativi.

Per quanto riguarda la percentuale di assorbimento del pertecnetato rispetto al rapporto T/S ha il vantaggio di essere un metodo diretto che non dipende dall'assorbimento salivare di pertecnetato, però è leggermente meno sensibile. Il pertecnetato offre migliori informazioni sull'attività funzionale del gozzo nodulare e presenta elevate correlazioni con le concentrazioni di T4 e T3. Nei risultati dello studio, il pertecnetato sembra essere più efficace nel predire la gravità della malattia rispetto al rapporto T/S. Sembra avere anche un ruolo prognostico per la terapia con I131: soggetti con valori elevati di pertecnetato non avevano risposto alla terapia con I131. Esempi di scintigrafia sono riportati in figura 1.

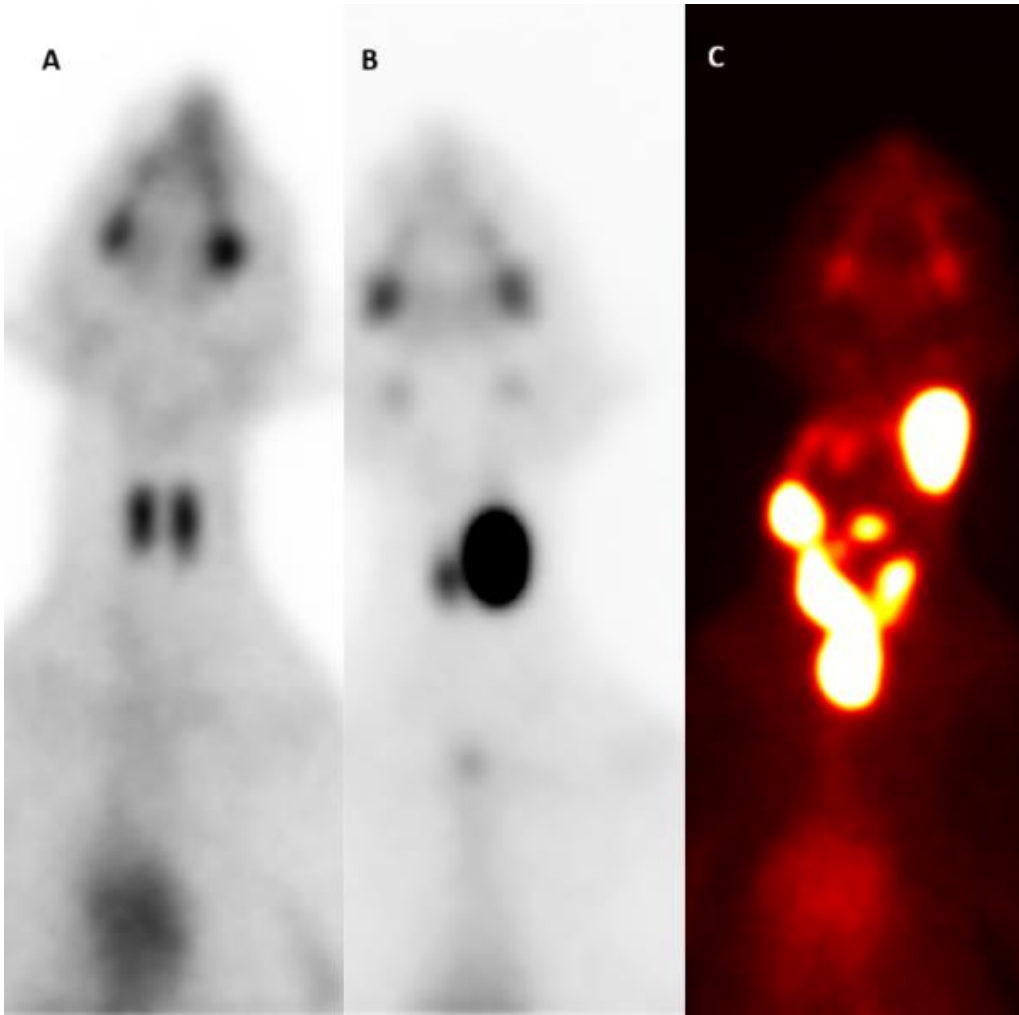


Figura 1: Qui vengono riportate 3 differenti immagini scintigrafiche. Nell'immagine A si può vedere un gatto non affetto da ipertiroidismo, entrambi i lobi tiroidei rientrano nei range di normalità per l'intensità, sono omogenei e correttamente localizzati. Nell'immagine B è illustrato un gatto con malattia bilaterale, caratterizzata da un'asimmetrica captazione a carico dei lobi tiroidei, nettamente superiori per il lobo destro. Nell'immagine C si nota un gatto con patologia tiroidea adenomatosa multifocale con coinvolgimento di entrambi i lobi tiroidei e presenza di tessuto tiroideo ectopico in sede cervicale e a livello toracico.

Per quanto riguarda il volume della ghiandola, ad oggi non c'è una formula in grado di misurare con precisione le dimensioni in tutti i pazienti. Nei gatti i noduli tendono ad avere una forma più sferica che ellissoidale, per cui si tende ad utilizzare la formula sferoide che ha il vantaggio di richiedere solo due dimensioni mentre le altre formule ne richiedono tre. Valutare la profondità dei noduli con la scintigrafia può essere difficile nei gatti con malattia bilaterale per via della sovrapposizione dei lobi.

Infine, lo studio analizza anche gli effetti del trattamento con metimazolo; esso migliora l'assorbimento di pertecnetato e il rapporto T/S per cui possono esserci dei falsi positivi nei gatti eutiroidei trattati con metimazolo. Se questo sia vero anche nei gatti ipertiroidei, in cui le concentrazioni di TSH sono sopresse e la funzione tiroidea è autonoma non è ancora chiaro. Gli autori raccomandano di sospendere il metimazolo almeno 2 settimane prima della scintigrafia in modo da consentire alle concentrazioni sieriche di ormone tiroideo di tornare ai suoi valori di picco e di sopprimere il TSH.

2.4 TERAPIA

Esistono 4 trattamenti per l'ipertiroidismo:

- Terapia medica
- Dieta a basso contenuto di iodio
- Tiroidectomia
- Terapia radiometabolica

Il veterinario ha il compito di esporre tutte le possibili terapie al proprietario. Sulla base delle possibilità del proprietario e del quadro clinico del paziente si decide che terapia intraprendere.

2.4.1 TERAPIA MEDICA

È un trattamento reversibile. Le molecole a disposizione sono 2: il metimazolo (MMI) e il carbimazolo (CMZ). La dose d'attacco del MMI per via orale (in forma di compresse o in forma di sciroppo) è di 1,25-2,5 mg per gatto due volte al giorno. È possibile somministrare il dosaggio anche in un'unica dose giornaliera, ma è associato a effetti collaterali più gravi. Ciononostante, una volta stabilizzato il gatto, è possibile somministrare la dose giornaliera ogni 24 ore per aumentare la compliance del proprietario. La maggior parte dei gatti in 2-3 settimane dall'inizio del trattamento presenta valori di T4 entro i limiti di riferimento per cui

il monitoraggio è consigliabile eseguirlo dopo questo arco di tempo. Se il gatto è ancora ipertiroideo si può incrementare la dose di 1,25-2,25 mg al giorno fino al raggiungimento dell'eutiroidismo. Quando sono necessarie dosi sopra i 20 mg al giorno la conformità del proprietario deve essere messa in dubbio oppure il paziente non sta rispondendo alla terapia. Se il T4 dovesse scendere sotto il valore di riferimento è possibile ridurre il dosaggio di 1,25-2,5 mg al giorno e dopo 1-2 settimane si ricontrollano il T4 e i parametri renali (Candellone et al., 2021; Carney et al., 2016). Una volta stabili, i gatti possono essere controllati ogni 4-6 mesi (Geddes & Aguiar, 2022). Per quanto riguarda il momento in cui eseguire il prelievo, è stato dimostrato che i valori di T4 non vengono alterati dal tempo che trascorre tra la somministrazione del farmaco e l'esecuzione del prelievo stesso, per cui i valori ottenuti sono indice di una risposta o non risposta al trattamento (Rutland et al., 2009).

Gli studi hanno scoperto che dal 15 al 51% dei gatti con ipertiroidismo presentano una CKD sottostante. In generale la creatinina e la dimetilarginina simmetrica (SDMA), metabolita derivante dalla metilazione delle proteine in tutte le cellule nucleate, hanno concentrazioni inferiori in un gatto ipertiroideo rispetto a quando diventa eutiroidico, ma la loro variazione cambia da paziente a paziente e in alcuni casi la concentrazione di SDMA calano dopo il trattamento. Studi riportano che valori elevati di SDMA prima dell'inizio del trattamento sembrano coincidere con la probabilità che il gatto svilupperà iperazotemia; tuttavia, non è ancora possibile determinare quale gatto diventerà iperazotemico dopo l'inizio della terapia basandosi sui valori di creatinina e SDMA al momento della diagnosi (Geddes & Aguiar, 2022). Inoltre, ridurre la dose del farmaco e tenere leggermente il gatto ipertiroideo per prevenire l'azotemia non è una procedura corretta perché non è possibile controllare gli effetti sistemici dello stato ipermetabolico indotto da questa condizione che porterebbe alla sofferenza di molti organi, tra cui anche i reni (Geddes & Aguiar, 2022).

In questo studio (Williams et al., 2010) hanno dimostrato che pazienti in cui si sviluppa un ipotiroidismo iatrogeno (dopo il trattamento) sono più predisposti a sviluppare azotemia in quanto presentano valori di creatinina più alti, indice di un danno al rene permanente. L'ipotiroidismo nei gatti va quindi ad esacerbare la malattia renale sottostante andando a peggiorare la prognosi.

Per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari potrebbe rendersi necessario l'utilizzo di beta-bloccanti come atenololo o propranololo per ridurre la tachicardia (Syme, 2007). In caso di grave ipertensione potrebbe rendersi necessario l'utilizzo di amlodipina (Trepanier, 2007).

Per i pazienti in cui è già stata diagnosticata CKD, la gestione varia in base allo stadio IRIS (Carney et al., 2016). I gatti con CKD stadio 1 o 2 possono essere considerati come non azotemici e verranno inizialmente curati con un trattamento reversibile. Se la funzionalità renale è stabile sarà successivamente possibile prendere in considerazione un trattamento irreversibile. I gatti con CKD stadio 3 o 4 richiedono un approccio più prudente con dosi più basse di metimazolo e una gestione più aggressiva della CKD.

Oltre al farmaco orale del metimazolo, esiste anche una formulazione transdermica (un organogel pluronico di lectina - PLO) contenente metimazolo. Si applica due volte al giorno all'interno del padiglione auricolare alternando le orecchie tra un'applicazione e l'altra. I vantaggi rispetto al MMI orale è che evita la via gastrica riducendo il potenziale di degradazione del farmaco e di irritazione gastrica ed elimina il problema della compliance del gatto nel non volere ingerire il farmaco. Il gel viene solitamente erogato in siringhe da 1 ml senza ago, la concentrazione varia da 2,5mg/0,1ml a 5mg/0,1ml pertanto la dose può essere corretta di 0,125 – 0,5 mg che sono difficilmente concepibili con le compresse (Candellone et al., 2021). In quest'altro studio (Boretti et al., 2013) hanno dimostrato che l'applicazione del PLO sia SID che BID risultano essere comunque entrambe efficaci nel sopprimere le concentrazioni di T4.

Il carbimazolo è un metabolita del metimazolo, disponibile in commercio come compresse a lento rilascio con dose iniziale da 10-15 mg da somministrare una volta al giorno. Studi riportano che una dose iniziale da 10 mg una volta al giorno sarebbe una buona dose iniziale, nella maggior parte dei casi, al pari della dose iniziale di metimazolo. La dose può essere aggiustata già dopo 10 giorni e gli incrementi non devono superare i 5mg (Daminet et al., 2014). In questo studio (Frénais et al., 2009) confermano l'efficacia di queste compresse nel normalizzare il T4 totale.

Carbimazolo e metimazolo presentano gli stessi effetti collaterali (Trepanier, 2006). Sulla base dei segni clinici e della gravità si valuta se ridurre la dose o interrompere la somministrazione della terapia. Essi sono (Candellone et al., 2021; Ettinger & Feldman, 2017; Trepanier, 2007):

- Tossicità epatica idiosincrasica con una prevalenza di circa il 2%
- discrasie ematiche come grave leucopenia, anemia e trombocitopenia (prevalenza compresa tra il 3% e 9%)
- disturbi gastrointestinali (prevalenza del 22%) come vomito o diarrea, sono meno frequenti con le preparazioni transdermiche

- prurito facciale e rush cutanei con una prevalenza del 4%, ma tendono ad essere più frequenti (8%) con le preparazioni cutanee
- letargia (10%)
- debolezza neuromuscolare (molto rara) associata a titoli anticorpali positivi per il recettore dell'acetilcolina a causa della miastenia gravis acquisita.

Infine, non sembra esserci una correlazione dose dipendente e la maggior parte compare entro le prime 4-6 settimane di terapia, sono invece meno comuni dopo 2-3 mesi di trattamento (Candellone et al., 2021; Carney et al., 2016).

2.4.2 TERAPIA DIETETICA

È un trattamento reversibile. Oggi (Scott-Moncrieff et al., 2015) è disponibile la dieta Hill's Y/D caratterizzato da basso contenuto di iodio (0,2 ppm (mg/Kg) di iodio su sostanza secca). Il 75% dei gatti raggiunge l'eutiroidismo entro 4 settimane, ma la normalizzazione in alcuni casi può richiedere anche 180 giorni ed in altri non viene mai raggiunta (Hui et al., 2015; Loftus et al., 2019). I limiti di questa terapia sono:

- scarsa appetibilità
- difficoltà nel rispettare il piano dietetico per famiglie che possiedono più gatti
- pazienti con altre patologie che richiedono anch'esse una gestione nutrizionale
- pazienti che assumono terapie e/o integratori aromatizzati che contengono iodio
- gatti che hanno accesso all'esterno
- tasso di recidiva pari al 100% quando la dieta viene interrotta.

La concentrazione di 0,2 ppm è inferiore al fabbisogno di iodio di un gatto adulto eutiroidico pari a 0.46 ppm. Il tasso di risposta è superiore all'82% ed è sicuro nei gatti affetti da CKD (Carney et al., 2016).

In questo studio (Grossi et al., 2019) valutano l'efficacia della dieta in confronto con la terapia medica. Gli autori riportano che la dieta come l'uso di metimazolo è efficace nel ridurre la concentrazione di tT4; tuttavia, la sua concentrazione non cala al di sotto della metà inferiore dei limiti di riferimento. Inoltre, i gatti alimentati con bassi livelli di iodio non presentavano aumenti di creatinina, ciò potrebbe essere correlato ha una remissione non completa della malattia nonostante la normalizzazione del tT4 o a un effetto positivo sul rene dato dall'elevato contenuto della dieta di omega3 e moderato contenuto proteico. Altra differenza notata nello studio è la mancata riduzione degli enzimi epatici rispetto al trattamento con

metimazolo, anch'esso potrebbe essere correlato a una incompleta risoluzione della malattia oppure dato che lo studio ha una durata di soli 3 mesi potrebbe essere necessario più tempo affinché gli enzimi epatici rispondano alla dieta. Anche in questo studio (van der Kooij et al., 2014) meno recente riportano che il 75% dei gatti raggiunge l'eutiroidismo entro 4 settimane dall'inizio della dieta.

2.4.3 TERAPIA CHIRURGICA

La tiroidectomia è un trattamento irreversibile che consiste nell'asportazione chirurgica della ghiandola. La tiroidectomia unilaterale viene eseguita solo in quei soggetti ove vi è diagnosi di malattia unilaterale, ma nel 70% dei casi si esegue la tiroidectomia bilaterale. Esistono 2 tecniche chirurgiche: una è la tecnica intracapsulare e l'altra è la tecnica extracapsulare. L'intracapsulare si è visto essere migliore rispetto alla extracapsulare poiché riduce il rischio di danno o rimozione delle ghiandole paratiroidi adiacenti (Carney et al., 2016). Infatti, va considerato che in un paziente con ghiandole tiroidee normali esse sono lunghe circa 1 cm e larghe 3-5 mm e spesse 1 mm, ciascun lobo è associato a 2 ghiandole paratiroidi, una più esterna posta appena sotto la capsula tiroidea e una più interna incorporata all'interno del parenchima tiroideo (Padgett, 2002).

La scintigrafia preintervento permette di valutare eventuali noduli multipli, la presenza di tessuto ectopico o di metastasi che possono rendere inefficace l'operazione. Inoltre, prima dell'intervento i gatti devono essere sottoposti per 2 settimane alla somministrazione di metimazolo per rendere stabili i valori di T4 e di conseguenza le funzioni cardiocircolatorie. Più del 90% dei gatti diventa eutiroidico 24-48 ore dopo l'intervento e solo il 5% recidiva nei 3 anni successivi.

I rischi dell'intervento sono: l'anestesia generale, la paralisi del nervo laringeo, la sindrome di Horner, recidiva dell'ipertiroidismo e l'ipocalcemia post-operatoria che generalmente è transitoria, ma può essere anche persistente a causa dell'accidentale rimozione delle ghiandole paratiroidi. Per questo motivo è necessario tenere sotto controllo le concentrazioni del calcio sierico per almeno una settimana post-intervento e qualora il gatto presentasse segni clinici o valori troppo bassi di calcio integrare la terapia per l'ipocalcemia (Carney et al., 2016; Carotenuto G. & Fracassi F., 2019).

Esiste, inoltre, un approccio chirurgico che permette di essere più sicuri per quanto riguarda il rischio di ipocalcemia post-intervento ed è la tiroidectomia "staged", ovvero a stadi, dove

prima si rimuove un lobo e a distanza di un mese si rimuove il controlaterale (Birchard, 2006). In questo modo anche se a seguito del primo intervento venissero rimosse le ghiandole paratiroidi, rimarrebbero comunque le altre 2 controlaterali che continuando a mantenere stabile la calcemia. Il rischio di ipocalcemia si ripresenta nel momento in cui dovrà essere rimosso anche il secondo lobo tiroideo; tuttavia, è stato dimostrato che basta una sola ghiandola paratiroide per mantenere stabile la calcemia; quindi, anche se venissero rimosse 3 ghiandole paratiroidi su 4 il gatto non diventa ipocalcémico (Maurin M.P. & Mooney C. T., 2023).

2.4.4 TERAPIA RADIOMETABOLICA

È la terapia di elezione perché permette di eliminare il tessuto tumorale benigno con un unico trattamento anche se localizzato in sede extratiroidea. Si tratta di un trattamento definitivo, che non richiede anestesia generale del gatto e gli effetti collaterali sono minimi. Tra gli svantaggi al primo posto c'è l'idoneità dei pazienti: soggetti con malattie cardiovascolari, renali, gastrointestinali o endocrine molto significative non sono buoni candidati ed è meglio procedere in questi casi con un trattamento reversibile a lungo termine. La cardiomiopatia ipertrofica influenza l'idoneità dei pazienti sia per la terapia con I^{131} che la tiroidectomia, per i rischi anestetici (perché anche nel trattamento con radio iodio una minima sedazione è necessaria) e per i rischi di potenziale scompenso dovuti all'insufficienza cardiaca congestizia (Watson et al., 2018). Altri svantaggi sono la scarsità delle strutture che eseguono questo trattamento, il costo elevato e il confinamento del gatto per un certo numero di settimane post trattamento che rendono il proprietario restio nella sua esecuzione (Candellone et al., 2021; Carney et al., 2016). Il numero di settimane di confinamento varia da Stato a Stato in base ai decreti ministeriali vigenti.

Il tasso di successo è del 95%, il T4 diminuisce nell'arco di 4-12 settimane dopo il trattamento e la risoluzione completa dei segni clinici di ipertiroidismo può richiedere diversi mesi. Un 5% di gatti non raggiunge l'eutiroidismo con la dose standard di I^{131} e si è visto essere pazienti con tumori più grandi, con segni clinici più gravi, valori di T4 più alti o carcinomi. Lo I^{131} a basso dosaggio non riesce a curare i carcinomi perché le cellule maligne non concentrano lo iodio adeguatamente come le cellule iperplastiche o adenomatose (Carney et al., 2016; Mallowney et al., 2021).

In questo studio (Xifra et al., 2022) valutano gli effetti del trattamento con I^{131} sulla massa muscolare e riportano che più dell'85% dei gatti all'ecografia presentava la massa muscolare ripristinata nel post-trattamento.

Circa un 75% dei gatti per un certo intervallo di tempo post-terapia può diventare ipotiroideo. In questi pazienti, dal 2 al 7%, l'ipotiroidismo è transitorio e non richiede trattamento; fino al 30% dei gatti può restare ipotiroideo per 3 mesi post-terapia con circa la metà che presentano segni clinici o peggioramento della funzionalità renale, essi richiedono supplementazione con levotiroxina. I gatti con carcinoma che vengono sottoposti ad alte dosi di I^{131} sono a maggior rischio di ipotiroidismo. La sostituzione dell'ormone tiroideo può essere necessaria anche nei pazienti in cui vi è una concomitante malattia renale (Carney et al., 2016). I gatti che sviluppano compromissione della funzionalità renale dopo lo I^{131} sono circa un quinto e sono gatti in cui o la CKD era già presente e mascherata dall'ipertiroidismo oppure in cui la completa risoluzione dell'ipertiroidismo ha determinato una ridotta stimolazione sulla funzionalità del rene (van Hoek et al., 2009).

Il trattamento utilizza Iodio 131 (I^{131}) che emette sia particelle beta che gamma. Le beta sono responsabili della distruzione dei tessuti solo localmente e viaggiano per un massimo di 2 mm, per cui non causano danni ai tessuti paratiroidei e eutiroidei adiacenti né ad altre strutture cervicali (Carney et al., 2016).

I metodi di dosaggio del I^{131} includono una somministrazione a dose fissa o il calcolo di una dose individualizzata sulla base di un sistema di punteggio clinico o sulla base di studi su traccianti scintigrafici. In questo studio (Matos et al., 2022) hanno analizzato entrambi i metodi, ma non hanno rilevato una tecnica migliore per determinare la dose di I^{131} da somministrare ai gatti. Essi riportano in entrambi i gruppi di gatti un tasso di sopravvivenza media di quasi 4 anni. Nel gruppo a dose fissa il 12% dei pazienti ha sviluppato ipotiroidismo, mentre in quello a dose variabile la percentuale sale al 23%. Gli autori però, riportano che nel gruppo a dose fissa non è stato calcolato il TSH post trattamento che è un marcatore migliore di ipotiroidismo rispetto al tT4 e fT4 per cui in questo gruppo la percentuale di pazienti ipotiroidei potrebbe essere stata sottostimata confermando la differenza minima tra un metodo e l'altro di dosaggio dello I^{131} . Anche in questo studio (Morré et al., 2018) meno recente hanno analizzato le percentuali di successo tra gatti trattati con I^{131} a dose fissa e a dose variabile, ma non hanno riscontrato differenze.

Dal 10% al 24% del I^{131} viene intrappolato dalla ghiandola tiroidea e il resto viene eliminato attraverso saliva, urina e feci. Ha un'emivita di 8 giorni. Dopo il trattamento i gatti rappresentano un pericolo di radiazione per i loro proprietari. Quando le dosi di radiazione sono più alte dopo il trattamento, l'isolamento del paziente è il metodo migliore per proteggere il proprietario. In questo studio (Peak et al., 2022) hanno cercato di trovare un compromesso tra la durata del ricovero e le dimissioni del gatto per ridurre al minimo lo stress del paziente. Hanno verificato che dimissioni dopo 23 giorni post-trattamento permettono di avere un quantitativo accettabile di radiazioni nei confronti del proprietario. Tuttavia, se il proprietario rispettasse perfettamente le restrizioni di contatto quali: evitare il petting, utilizzo di dispositivi di protezione individuale per la pulizia della lettiera e somministrazione di acqua e cibo, evitare l'accesso del gatto alla camera da letto per evitare la contaminazione delle lenzuola; l'isolamento richiesto potrebbe essere anche solo di 14 giorni. In Italia la normativa non definisce una tempistica obbligatoria, ma l'unico centro ad eseguire il trattamento con I^{131} afferma sul proprio sito web che i gatti devono stare ricoverati 4 settimane.

3. SEZIONE SPERIMENTALE

L'università degli studi di Parma ha voluto valutare come i veterinari italiani gestiscono l'ipertiroidismo felino in Italia. L'obiettivo era comprendere quali sono le terapie più utilizzate in Italia e per quali motivi, come i veterinari si comportano ai follow up dei pazienti ovvero che tipi di parametri rilevano, che dosaggi farmacologici utilizzano e come variano la dose sulla base dei risultati ottenuti alla visita clinica.

3.1 MATERIALI E METODI

Per gli scopi dello studio è stato creato un questionario online anonimo.

3.1.1 COMPOSIZIONE DEL QUESTIONARIO

In questa sezione è riportato l'intero questionario. È composto da 38 domande suddivise in 6 sezioni: dati del veterinario, scelta della terapia, terapia medica, trattamento chirurgico, trattamento radiometabolico e terapia dietetica. Delle 38 domande, 2 sono dedicate ad anagrafica ed indirizzo mail del medico veterinario entrambe facoltative. Il questionario richiede un tempo di compilazione di circa 10-15 minuti.

Sezione 1 – Dati del medico veterinario

1. Quanti casi di ipertiroidismo diagnostichi in un anno?
 - a. Nessuno
 - b. 1-5
 - c. 6-10
 - d. Più di 10

2. Quanti anni di esperienza clinica hai?
 - a. Meno di 6 anni
 - b. Tra 6 e 10 anni
 - c. Tra 11 e 15 anni
 - d. Più di 15 anni

3. In che tipo di struttura lavori?
 - a. Ambulatorio
 - b. Clinica
 - c. Ospedale privato
 - d. Ospedale universitario

4. Dove è collocata la tua struttura?
 - a. Nord Ovest (Valle d'Aosta, Liguria, Lombardia, Piemonte)
 - b. Nord Est (Trentino-Alto Adige, Veneto, FVG, Emilia-Romagna)
 - c. Centro (Toscana, Umbria, Marche, Lazio)
 - d. Sud (Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria)
 - e. Isole (Sicilia, Sardegna)

Sezione 2 – Scelta della terapia

1. Al momento della diagnosi quali sono le terapie di cui parli al proprietario (seleziona tutte le terapie discusse con il proprietario)?
 - a. Terapia medica
 - b. Terapia dietetica (dieta Hill's Y/D)
 - c. Terapia radiometabolica (Iodio 131)
 - d. Terapia chirurgica
 - e. Medicina alternativa

2. Quali sarebbero le terapie che proporresti al proprietario se non ci fossero limiti economici o di accesso alla terapia?
 - a. Terapia medica
 - b. Terapia dietetica (dieta Hill's Y/D)
 - c. Terapia radiometabolica (Iodio 131)
 - d. Terapia chirurgica
 - e. Medicina alternativa

3. Qual è la tua prima scelta per la gestione a lungo termine della malattia?
 - a. Terapia medica
 - b. Terapia dietetica (dieta Hill's Y/D)
 - c. Terapia radiometabolica (Iodio 131)
 - d. Terapia chirurgica
 - e. Medicina alternativa

4. Quale sarebbe la tua prima scelta per la gestione a lungo termine della malattia se tutte le possibilità fossero disponibili e in assenza di limiti economici?
 - a. Terapia medica
 - b. Terapia dietetica (dieta Hill's Y/D)
 - c. Terapia radiometabolica (Iodio 131)
 - d. Terapia chirurgica
 - e. Medicina alternativa

5. Definisci quanto è rilevante ognuno dei seguenti fattori nella tua scelta della terapia a lungo termine (da 1- per nulla rilevante a 5- estremamente rilevante)?
 - a. Età del gatto
 - b. Presenza di patologie concomitanti
 - c. Facilità nella somministrazione del farmaco
 - d. Preferenze del proprietario
 - e. Disponibilità di strutture che eseguano la tiroidectomia
 - f. Disponibilità di strutture che eseguano la terapia radiometabolica
 - g. Necessità di eseguire anestesia generale
 - h. Costi dei trattamenti
 - i. Costi del monitoraggio
 - j. Rischio di effetti collaterali legati alla terapia
 - k. Rischio di complicazioni post-operatorie

Sezione 3 – Terapia medica

1. Quale farmaco utilizzi come prima scelta?
 - a. Metimazolo in compressa ad uso veterinario (Felimazole[®])
 - b. Metimazolo in compressa ad uso umano (Tapazole[®])
 - c. Metimazolo sciroppo (Apelka[®])
 - d. Metimazolo gel transdermico (PLO)
 - e. Carbimazolo (Vidalta[®])

2. Che dosaggio di partenza utilizzi (dosaggio giornaliero)?
 - a. Meno di 2,5 mg/die
 - b. 2,5 mg/die
 - c. 5 mg/die
 - d. 10 mg/die
 - e. Più di 10 mg/die

3. La scelta della dose di partenza è influenzata dal valore di T4 alla diagnosi?
 - a. Sì
 - b. No

4. La scelta della dose di partenza è influenzata dalla presenza di malattia renale cronica concomitante?
 - a. No, non modifico la dose di partenza
 - b. Sì, riduco la dose di partenza se malattia renale cronica avanzata (stadio 3 o 4 IRIS)
 - c. Sì, riduco sempre la dose di partenza
 - d. Sì, non tratto pazienti con malattia renale cronica

5. Dopo quanto tempo, esegui il primo controllo?
 - a. 2 settimane o meno
 - b. 3-4 settimane
 - c. Dopo più di un mese
 - d. Nessun controllo se il gatto sta bene

6. Quali test ormonale utilizzi per monitorare la terapia (più di una opzione possibile)?
- a. T4 totale (tT4)
 - b. T4 libero (fT4)
 - c. T4 libero in equilibrio dialitico (fT4-ED)
 - d. TSH
 - e. Nessun test ormonale se il gatto è stabile clinicamente
7. Quanto frequentemente programmi i controlli di un paziente stabile?
- a. Ogni mese
 - b. Ogni 3 mesi
 - c. Ogni 6 mesi
 - d. Ogni 12 mesi
 - e. Mai, lo rivaluto solo se il paziente mostra sintomi clinici
8. Esegui la misurazione della pressione sistemica in occasione dei controlli?
- a. Sì, sempre
 - b. Sì, a volte
 - c. No, mai
9. Con che frequenza controlli i seguenti parametri in un paziente stabile (ogni mese, ogni 3 mesi, ogni 6 mesi, una volta all'anno, mai)?
- a. Peso corporeo
 - b. Ormoni tiroidei
 - c. Funzionalità renale (creatinina, urea, fosforo)
 - d. Parametri epatici (ALT e ALT)
 - e. Emocromo
 - f. Esame delle urine
 - g. Pressione sistemica

11. Come gestisci la terapia medica nei gatti normo-azotemici alla diagnosi che sviluppano iperazotemia a seguito della terapia?
- Riduco la dose in tutti i casi
 - Sospendo la terapia in tutti i casi
 - Riduco la dose se peggioramento clinico del paziente, se stabile clinicamente dose invariata
 - Sospendo la terapia se peggioramento clinico del paziente, se stabile clinicamente dose invariata
 - Mantengo la dose invariata a prescindere dalla clinica del paziente
12. Come ti comporti nei gatti iperazotemici alla diagnosi in cui la stadiazione della malattia renale cronica cambia a seguito della terapia dell'ipertiroidismo (da IRIS 2 a IRIS 3 o da IRIS 3 a IRIS 4)?
- Riduco la dose in tutti i casi
 - Sospendo la terapia in tutti i casi
 - Riduco la dose se peggioramento clinico del paziente, se stabile clinicamente dose invariata
 - Sospendo la terapia se peggioramento clinico del paziente, se stabile clinicamente dose invariata
 - Mantengo la dose invariata a prescindere dalla clinica del paziente
13. Seleziona quali effetti collaterali hai visto nell'ultimo anno
- Nessun effetto collaterale
 - Vomito
 - Diarrea
 - Escoriazioni facciali/prurito
 - Danno epatico
 - Anemia
 - Leucopenia
 - Trombocitopenia
 - Linfoadenomegalia
 - Altro:

14. Secondo la tua esperienza, quanto spesso sei dovuto passare dalla terapia medica ad un'altra terapia per complicanze o mancata risposta?

- a. Mai
- b. Occasionalmente (meno del 20% dei casi)
- c. Tra il 20 e il 50% dei casi
- d. Molto spesso (più del 50% dei casi)

15. Nella tua esperienza, qual è il principale motivo per cui si è reso necessario utilizzare una terapia differente dalla terapia medica?

- a. Insorgenza di effetti collaterali
- b. Inadeguato controllo della malattia
- c. Impossibilità di somministrare il farmaco al gatto
- d. Altro:

Sezione 4 – Terapia chirurgica

1. L'intervento di tiroidectomia viene eseguito nella tua struttura?

- a. Sì
- b. No

2. Nella tua esperienza, indica quanto i seguenti motivi sono rilevanti nella scelta del proprietario di non eseguire la tiroidectomia (da 1-per niente a 5-molto rilevante).

- a. Costo elevato
- b. Maggior comodità della terapia medica
- c. Riluttanza a sottoporre il gatto ad anestesia
- d. Paura delle complicazioni post-operatorie
- e. Presenza di patologie concomitanti e/o età avanzata del paziente

4. Indica quanto sono rilevanti i seguenti motivi nella scelta di non proporre la terapia chirurgica ad un proprietario (da 1-per niente a 5-molto rilevante)
 - a. Costo elevato
 - b. Maggior comodità della terapia medica
 - c. Complessità dell'intervento o ridotta disponibilità di strutture che lo eseguono
 - d. Rischio delle complicazioni post-operatorie
 - e. Impossibilità di eseguire scintigrafia tiroidea preoperatoria
 - f. Patologia concomitanti del paziente
 - g. Età avanzata del paziente
 - h. Ridotta conoscenza/esperienza con questo tipo di terapia

5. Quanti pazienti hai sottoposto a tiroidectomia (eseguita in struttura o riferiti presso altro centro) nell'ultimo anno?
 - a. Nessuno
 - b. 1
 - c. Tra 2 e 5
 - d. Più di 5

6. Prima della chirurgia tratti il gatto con terapia medica?
 - a. Sì
 - b. No

7. Esegui la scintigrafia tiroidea prima della chirurgia?
 - a. Sì
 - b. No

8. In caso di masse bilaterali, come ti approcci all'intervento chirurgico?
 - a. Eseguo due chirurgie distinte a distanza di tempo (tiroidectomia 'staged')
 - b. Eseguo un unico intervento chirurgico (tiroidectomia bilaterale)
 - c. Non eseguo la chirurgia in presenza di masse bilaterali

Sezione 5 – Terapia radiometabolica (iodio radioattivo)

1. Quanti pazienti hai riferito per terapia radiometabolica nell'ultimo anno?
 - e. Nessuno
 - f. 1
 - g. Tra 2 e 5
 - h. Più di 5

2. Indica quanto sono rilevanti i seguenti motivi nella scelta di non proporre la terapia radiometabolica ad un proprietario (da 1-per niente a 5-molto rilevante)?
 - a. Costi elevati
 - b. Ridotta disponibilità di centri che eseguono la terapia
 - c. Patologie concomitanti del paziente
 - d. Età avanzata e ridotta aspettativa di vita del paziente
 - e. Maggior comodità della terapia medica
 - f. Ridotta conoscenza/esperienza con questo tipo di terapia

3. Se proponi la terapia radiometabolica, indica quanto i seguenti motivi sono rilevanti nella scelta del proprietario di non eseguirla (da 1-per niente a 5-molto rilevante)?
 - a. Costo elevato
 - b. Difficoltà nell'accedere a centri che eseguono la terapia
 - c. Maggior comodità della terapia medica
 - d. Presenza di patologie concomitanti

Sezione 6 – Terapia dietetica (dieta Hill's Y/D)

Nella tua pratica clinica, proponi la dieta a ridotto contenuto di iodio

- a. Come prima opzione terapeutica
- b. Come alternativa equivalente alla terapia medica
- c. Come alternativa alla terapia medica quando questa non è possibile
- d. Come terapia aggiuntiva alla terapia medica
- e. Non propongo mai la dieta come opzione terapeutica

3.1.2 DIFFUSIONE DEL QUESTIONARIO

Il questionario è stato messo online in data 10 gennaio 2024 ed è tutt'ora compilabile. È stato pubblicato su social network e inviato tramite un sistema di mailing list a veterinari membri di un servizio di consulenza per patologie endocrine.

3.1.3 ANALISI STATISTICA

I risultati sono stati analizzati e rappresentati graficamente utilizzando il software Microsoft Excel. Le risposte categoriche sono state riassunte utilizzando statistiche descrittive (numeri e percentuali). I dati che si presentano con una distribuzione continua sono stati espressi come media \pm DS, mentre gruppi di dati non continua sono stati espressi come mediana (valore minimo e valore massimo).

3.2 RISULTATI

Alla data del 20 gennaio 2024 erano stati compilati 152 questionari.

3.2.1 DATI DEL VETERINARIO

Dal questionario è emerso che in 79 (52%) praticano la professione da più di 15 anni, in 33 (22%) hanno una carriera compresa tra gli 11 e 15 anni, in 20 (13%) tra 6 e 10 anni e i restanti 20 (13%) esercitano da meno di 6 anni. Per quanto riguarda il tipo di struttura in cui lavorano, in 100 (66%) hanno risposto ambulatorio, in 48 (32%) clinica, in 3 (2%) ospedale privato e 1 (1%) ospedale universitario.

Tra i medici aderenti al questionario in 68 (45%) lavorano nell'Italia Nord Ovest; in 38 (25%) nell'Italia Nord Est; 34 (22%) sono del Centro Italia; 10 (7%) sono del Sud Italia e in 2 (1%) lavorano nelle isole.

La media dei casi di ipertiroidismo felino diagnosticati in un anno è compresa tra 1 e 5 casi/anno per 89 (59%) medici veterinari, sale a 6-10 casi/anno per 43 (28%) medici e 20 (13%) hanno risposto di aver visto più di 10 casi.

3.2.2 SCELTA DELLA TERAPIA

Le risposte sulla terapia più frequentemente proposta sono indicate in figura 2. In 46 (30%) propongono solo esclusivamente la terapia medica. In 25 (16%) propongono tutte e quattro le opzioni terapeutiche. È stato richiesto ai veterinari che terapie proporrebbero se venissero eliminati i limiti di costo e l'accesso alle strutture che eseguono la terapia. Le risposte sono visibili in figura 3.

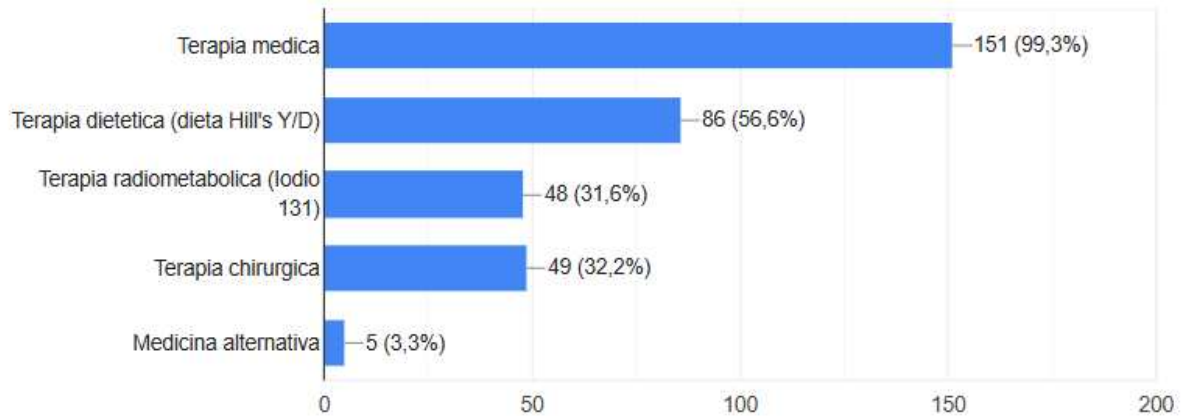


Figura 2: Frequenza con cui i veterinari propongono le opzioni terapeutiche per l'ipertiroidismo felino.

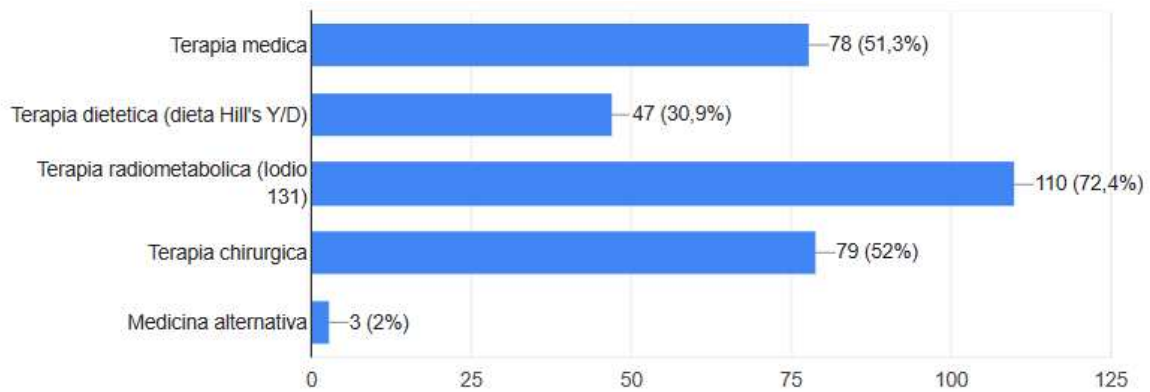


Figura 3: Frequenza con cui i veterinari proporrebbero le opzioni terapeutiche per l'ipertiroidismo felino se venissero eliminati i limiti di costo e di accesso alle strutture che eseguono la terapia.

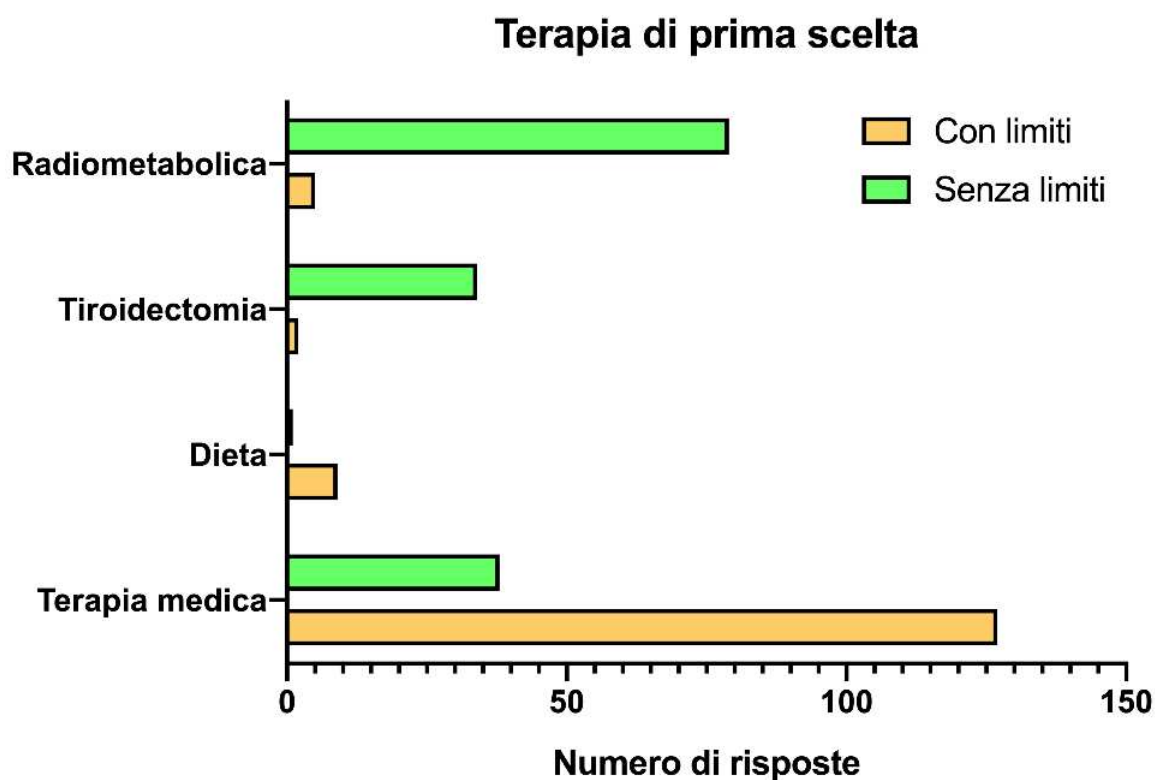


Figura 4: "Terapia di prima scelta" mette a confronto quale sarebbe la terapia di prima scelta dei veterinari con e senza limiti. In giallo si osserva il numero di risposte relative alla domanda "Qual è la tua prima scelta per la gestione a lungo termine della malattia?" e in verde si osserva il numero di risposte relative alla domanda "Quale sarebbe la tua prima scelta per la gestione a lungo termine della malattia se tutte le possibilità fossero disponibili e in assenza di limiti economici?" per ogni terapia

La terapia medica con 127 (84%) voti risulta essere la prima scelta per la gestione della malattia, in 9 (6%) preferiscono la dieta, 5 (3%) la terapia radiometabolica e 2 (1%) la terapia chirurgica, nessuno predilige le terapie alternative. Eliminando costi e difficoltà nel reperire le strutture che eseguono la terapia al primo posto come terapia di prima scelta si trova la terapia radiometabolica con 79 (52%) voti, a seguire terapia medica con 38 (25%) voti, terapia chirurgica con 34 (22%) voti e 1 (1%) ha risposto la dieta, anche in questo caso nessuno predilige le terapie alternative. La differenza delle risposte sulla terapia di prima scelta con o senza limiti è stata messa in evidenza in figura 4.

Sono stati valutati quali fattori e quanto incidono da 1 a 5 sulla decisione finale della scelta terapeutica a lungo termine per la gestione dell'ipertiroidismo felino, i risultati dei voti sono riportati in figura 5.

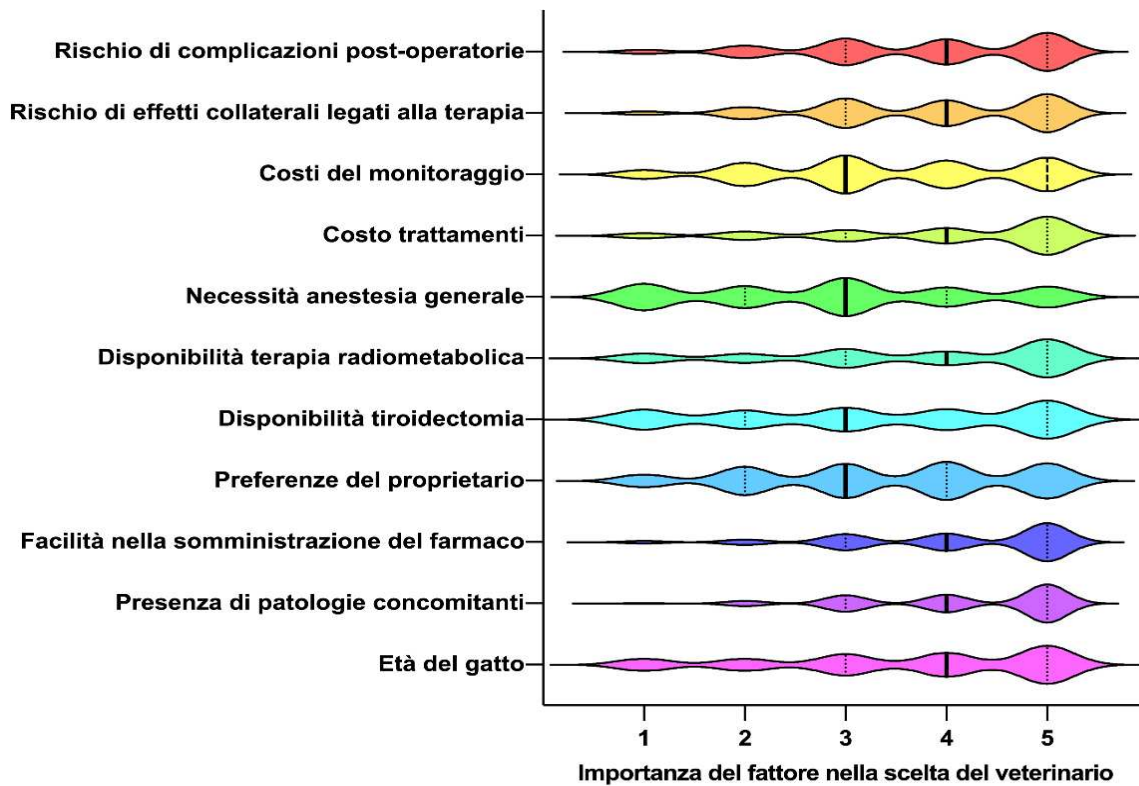


Figura 5: Violin plot che rappresenta l'impatto dei diversi fattori che incidono sulla scelta della terapia per la gestione a lungo termine dell'ipertiroidismo felino. Il punteggio va da 1 (per niente) a 5 (molto rilevante), la linea continua rappresenta la mediana, la linea tratteggiata rappresenta 25esimo e 75esimo percentile.

3.2.3 TERAPIA MEDICA

È emerso che il farmaco di prima scelta con 110 (72%) preferenze risulta essere il metimazolo in sciroppo (Apelka[®]), a seguire, metimazolo in compresse (Felimazole[®]) con 28 (18%) preferenze, carbimazolo in compresse a lento rilascio (Vidalta[®]) con 8 (5%) preferenze, metimazolo gel transdermico (PLO) con 5 (3%) preferenze e 1 (1%) preferisce il metimazolo in compressa ad uso umano (Tapazole[®]). Il dosaggio di partenza per 71 (47%) medici veterinari risulta essere di 2,5 mg/die, in 65 (43%) partono con 5 mg/die, in 13 (9%) preferiscono partire con un dosaggio inferiore a 2,5 mg/die e in 3 (2%) partono con 10 mg/die. Dei 3 che partono con 10 mg/die tutti utilizzano il carbimazole in compresse (Vidalta[®]).

Il valore di T4 per 111 (73%) veterinari non influenza la scelta sul dosaggio di partenza.

Alla domanda se la concomitante presenza di CKD nel paziente incide sulla scelta del dosaggio iniziale, in 89 (59%) hanno dichiarato di ridurre la dose per pazienti in stadio IRIS 3-4, in 34 (22%) non riducono la dose, in 28 (18%) riducono sempre la dose indipendentemente dallo stadio IRIS e 1 (1%) non inizia la terapia per l'ipertiroidismo felino se il paziente è affetto da CKD.

In 118 (78%) eseguono il primo controllo dopo 3-4 settimane, in 24 (16%) dopo 2 settimane e in 10 (7%) eseguono il primo controllo dopo più di un mese, nessuno una volta iniziata la terapia non controlla più il paziente.

Il test ormonale di controllo più utilizzato è il T4 totale per 139 veterinari, seguito dal fT4 per 23, TSH per 15, fT4 in equilibrio dialitico per 11 e 1 ha dichiarato di non eseguire nessun test ormonale se il gatto è clinicamente stabile. In 110 (72%) eseguono il T4 totale come unico test ormonale, in 11 (7%) eseguono il T4 associato al fT4, in 8 (5%) eseguono il T4 associato al TSH e in 4 (2%) eseguono in associazione T4, TSH e fT4. In 13 (9%) non eseguono il T4, ma utilizzano gli altri test ormonali (fT4, fT4-ED, TSH).

La frequenza dei controlli, una volta stabilizzato il paziente, risulta essere di ogni 3 mesi per 76 (50%) dei medici veterinari, ogni 6 mesi per 64 (42%), ogni 12 mesi per 9 (6%) e 1 volta al mese per 3 (2%). Dallo studio emerge che in 70 (46%) misurano la pressione a volte, in 58 (38%) misurano la pressione ad ogni controllo e 24 (16%) non la misurano mai.

È stato chiesto quali parametri venissero valutati ai controlli e con che frequenza; i risultati sono riportati nella tabella 1.

	ogni mese	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi	una volta all'anno	mai
Peso	31(20%)	60 (39%)	52 (34%)	7 (5%)	2 (1%)
ormoni tiroidei	0 (0%)	62 (41%)	77 (51%)	12 (8%)	1 (1%)
reni (creatinina, urea, fosforo)	4 (3%)	62 (41%)	73 (48%)	12 (8%)	1 (1%)
fegato (ALT, ALP)	3 (2%)	41 (27%)	80 (53%)	24 (16%)	4 (3%)
emocromo	3 (2%)	44 (29%)	76 (50%)	23 (15%)	6 (4%)
esame urine	5 (3%)	38 (25%)	66 (43%)	30 (20%)	13 (9%)
pressione	15 (10%)	46 (30%)	54 (36%)	18 (12%)	19 (13%)

Tabella 1: quali parametri e con che frequenza vengono valutati ai controlli.

Se a seguito dell'introduzione della terapia medica un gatto normoazotemico sviluppa iperazotemia 99 (65%) medici veterinari riducono la dose del farmaco solo se il paziente peggiora clinicamente, 28 (18%) riducono la dose in tutti i casi, 15 (10%) sospendono la terapia solo se il paziente peggiora dal punto di vista clinico, 9 (6%) non modificano la dose indipendentemente dalle condizioni del paziente e 1 sospende la terapia in tutti i casi.

Ai medici veterinari è stato anche chiesto come variano la dose per i gatti in cui era già presente una diagnosi di CKD ed in cui si verifica un peggioramento della malattia: 82 (54%) riducono la dose solo in caso di peggioramento clinico, 45 (30%) riducono la dose indipendentemente dallo stato clinico del gatto, 12 (8%) sospendono la terapia solo in caso di peggioramento clinico, 7 (5%) hanno risposto di non modificare la dose indipendentemente dalla presentazione clinica del paziente e in 6 (4%) sospendo la terapia indipendentemente dallo stato clinico del paziente.

Sono stati indagati quali effetti collaterali sviluppati dai gatti a seguito della terapia sono stati visti durante la carriera del medico veterinario, i dati sono riportati in tabella 2. Altri effetti collaterali rilevati col questionario sono:

- Disappetenza
- Astenia
- Sintomi neurologici
- Nessuna risposta alla terapia
- Perdita di peso

Effetti collaterali	Numero di veterinari avente visto il sintomo
vomito	66 (43%)
escoriazioni facciali/prurito	45 (30%)
diarrea	40 (26%)
anemia	16 (11%)
danno epatico	13 (9%)
leucopenia	9 (6%)
trombocitopenia	5 (3%)
linfadenomegalia	2 (1%)
nessun effetto collaterale	52 (34%)

Tabella 2: Effetti collaterali manifestati dai gatti in terapia rilevati dai veterinari durante la loro carriera.

In 97 (64%) hanno dovuto cambiare terapia in meno del 20% dei casi, in 50 (33%) non hanno mai dovuto cambiare terapia e in 5 (3%) hanno dovuto cambiare terapia tra il 20% e 50% dei casi.

Tra le motivazioni: al primo posto si trova l'impossibilità di somministrare il farmaco da parte del proprietario con 66 (43%) voti, al secondo posto compare l'insorgenza di effetti collaterali con 40 (26%) voti, al terzo un inadeguato controllo della malattia con 36 (24%) voti, altre motivazioni raccolte con il questionario erano:

- Presenza di patologie concomitanti o legate alla neoplasia
- Presenza di forme neoplastiche non responsive alla terapia medica, stadiate e isolate chirurgicamente.

3.2.4 TERAPIA CHIRURGICA

In 132 (86%) hanno dichiarato che la tiroidectomia non viene eseguita nella struttura dove lavorano, mentre i restanti 21 (14%) lavorano in strutture in cui si esegue questo l'intervento. Sono stati indagati i motivi per cui i proprietari rifiutano l'intervento e come ciascuno incida sulla scelta finale assegnandogli un punteggio da 1 a 5. I risultati sono riportati in figura 6.

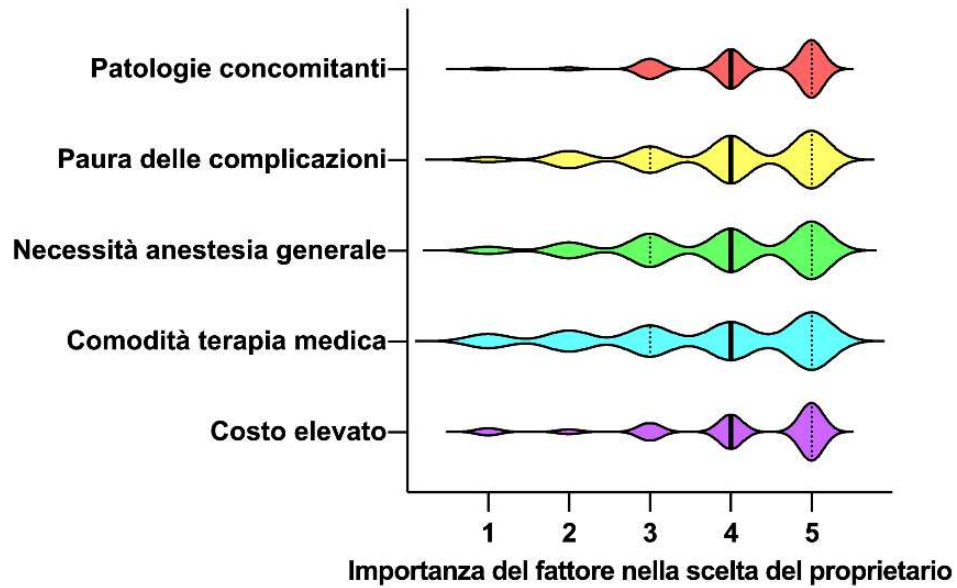


Figura 6: Violin plot che rappresenta l'impatto dei diversi motivi per cui il proprietario rifiuta la tiroidectomia. Il punteggio va da 1 (per niente) a 5 (molto rilevante), la linea continua rappresenta la mediana, la linea tratteggiata rappresenta 25esimo e 75esimo percentile.

Inoltre, è stato chiesto ai medici quali sono i motivi e quanto ciascuno di essi incida da 1 a 5, per cui non propongono la tiroidectomia tra le opzioni terapeutiche al momento della diagnosi della malattia. Le risposte sono riportate in figura 7.

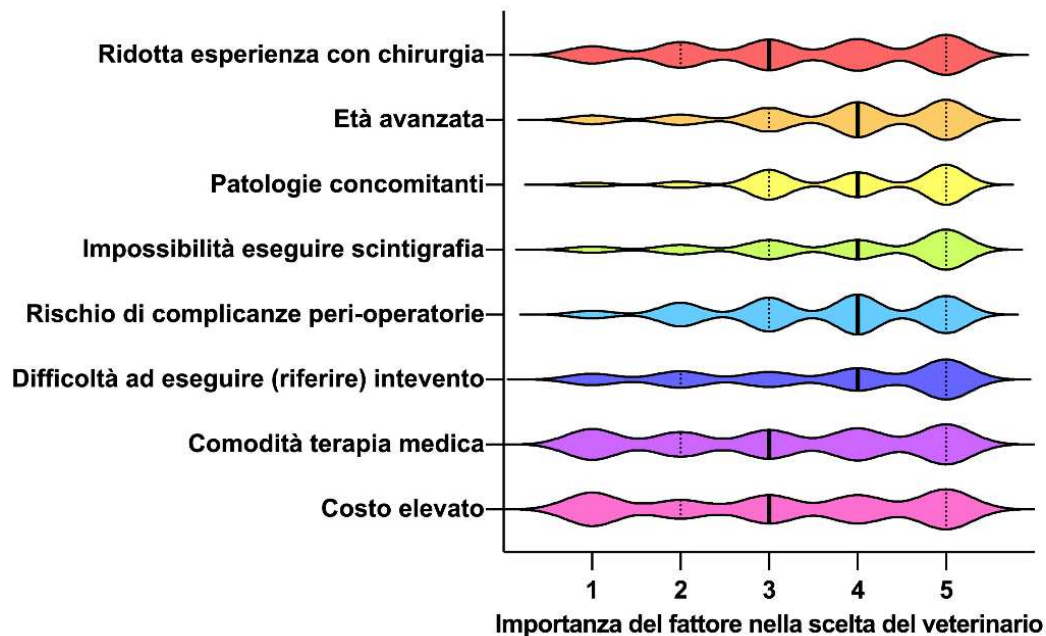


Figura 7: Violin plot che rappresenta l'impatto dei diversi motivi nella scelta del veterinario nel non proporre la tiroidectomia al proprietario. Il punteggio va da 1 (per niente) a 5 (molto rilevante), la linea continua rappresenta la mediana, la linea tratteggiata rappresenta 25esimo e 75esimo percentile.

In 135 (89%) hanno risposto di non aver eseguito, o riferito per eseguire, nessun paziente all'operazione negli ultimi 12 mesi, in 12 (8%) hanno risposto di aver eseguito 1 tiroidectomia, in 5 (3%) di aver eseguito dalle 2 alle 5 tiroidectomie annue. Nessuno ha sottoposto più di 5 gatti all'intervento.

In 85 (56%) trattano il gatto prima della chirurgia con terapia medica, in 13 (9%) non lo trattano e in 54 (36%) non hanno risposto alla domanda. In 64 (42%) non eseguono la scintigrafia prima dell'intervento, in 32 (21%) la eseguono e in 56 (37%) non hanno risposto alla domanda.

In caso di masse bilaterali in 54 (36%) non eseguono l'intervento, in 22 (14%) optano per due chirurgie distinte (tiroidectomia staged), in 15 (10%) eseguono un'unica chirurgica e in 61 (40%) non hanno risposto alla domanda.

3.2.5 TERAPIA RADIOMETABOLICA

In 133 (88%) non hanno sottoposto nessun gatto alla terapia radiometabolica, in 16 (11%) hanno risposto di aver sottoposto solo 1 gatto in un anno a questo protocollo, in 3 (2%) hanno trattato tra i 2 e 5 gatti in un anno e nessuno ha trattato più di 5 gatti in un anno.

Sono stati chiesti quali sono i motivi per cui i medici veterinari non propongono il trattamento con I^{131} e quanto ciascuno di essi incide da 1 a 5. I risultati sono riportati in figura 8.

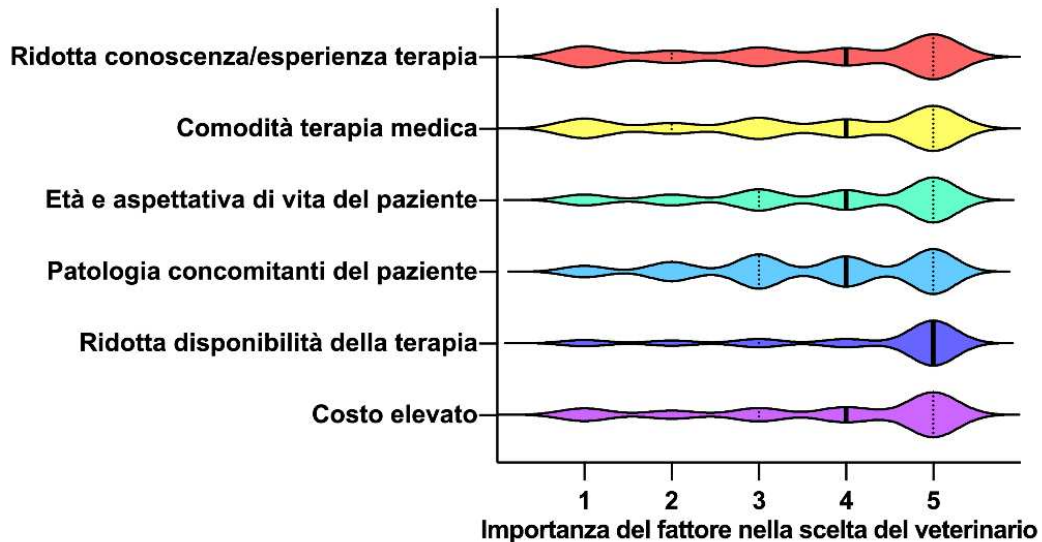


Figura 8: Violin plot che rappresenta l'impatto dei diversi motivi per cui i medici veterinari non propongono la terapia radiometabolica ai proprietari. Il punteggio va da 1 (per niente) a 5 (molto rilevante), la linea continua rappresenta la mediana, la linea tratteggiata rappresenta 25esimo e 75esimo percentile.

Sono stati valutati i motivi e quanto ciascuno di essi pesa da 1 a 5 sulla decisione ultima del proprietario nel non eseguire il trattamento con I¹³¹. I risultati sono riportati in figura 9.

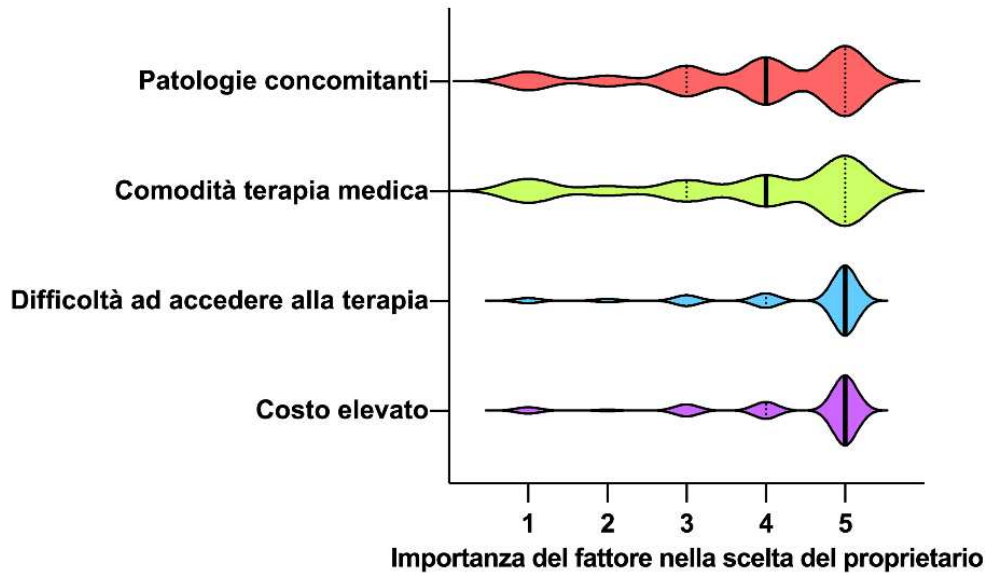


Figura 9: Violin plot che rappresenta l'impatto dei diversi motivi sulla decisione finale del proprietario di non eseguire la terapia radiometabolica. Il punteggio va da 1 (per niente) a 5 (molto rilevante), la linea continua rappresenta la mediana, la linea tratteggiata rappresenta 25esimo e 75esimo percentile.

3.2.6 TERAPIA DIETETICA

In 76 (50%) medici veterinari hanno dichiarato di proporre la dieta Hill's Y/D quando la terapia medica non è possibile, in 28 (18%) la propongono come trattamento aggiuntivo alla terapia medica, in 27 (18%) non la propongono ai proprietari come possibilità terapeutica, in 15 (10%) la propongono come alternativa equivalente alla terapia medica e in 6 (4%) la ritengono il trattamento di prima scelta.

3.3 DISCUSSIONE

L'ipertiroidismo è la patologia endocrina più diagnosticata nel gatto anziano. Questo studio sulla gestione della malattia sul territorio italiano ha dimostrato che la terapia più proposta in Italia risulta essere quella farmacologica, ma se non ci fossero limiti di costo e di reperibilità di strutture in cui eseguire il trattamento, il radioiodio sarebbe la terapia più proposta dai medici veterinari. La chirurgia e la dieta sono le proposte terapeutiche meno citate in tutte le situazioni.

Inoltre, circa un terzo dei medici veterinari ha dichiarato di proporre esclusivamente la terapia medica come opzione terapeutica esistente, mentre solo il 16% dei medici ha dichiarato di discutere sempre tutte le terapie disponibili per l'ipertiroidismo (terapia medica, dieta, tiroidectomia, radioiodio). Questo aspetto è di rilevanza clinica in quanto il trattamento finale dovrebbe essere scelto sulla base di una decisione congiunta tra proprietario e veterinario una volta che quest'ultimo ha illustrato tutte le possibilità con relativi vantaggi e svantaggi al proprietario. Un precedente studio ha dimostrato che i proprietari apprezzano la discussione con i professionisti veterinari, l'accesso a libri e letteratura stampata pertinente oltre a consigli su eventuali utili siti web da consultare (Caney, 2013).

Ci sono una serie di difficoltà per le quali l'84% dei medici veterinari ha dichiarato di eseguire la terapia farmacologica come prima scelta e solo un 3% esegue il radioiodio, tra queste andando in ordine di importanza ci sono i costi elevati e la presenza di patologie concomitanti, a seguire concorrono: facilità di somministrazione del farmaco, disponibilità di strutture che eseguono terapia radiometabolica, età avanzata del paziente, rischi effetti collaterali legati alla terapia, costi del monitoraggio e preferenze del proprietario.

Si nota che tali percentuali cambiano drasticamente nel momento in cui vengono eliminati i fattori limitanti, ovvero da un 3% saliamo a un 52% di veterinari che sceglierebbero il radioiodio come prima scelta e solo un 25% continuerebbe a utilizzare la terapia medica come prima scelta. Chirurgia e dieta non vengono considerate terapie di prima scelta dalla maggior parte dei veterinari italiani.

Il farmaco più utilizzato in Italia per il trattamento dei gatti affetti da ipertiroidismo è il metimazolo in sciroppo (Apelka[®]) utilizzato nel 72% dei casi, probabilmente perché risulta essere più semplice la somministrazione rispetto alla compressa, permette di avere un buon controllo della malattia e il costo risulta essere limitato. Inoltre, la casa farmaceutica afferma che lo sciroppo è appetibile per il gatto per cui dovrebbe essere più compliant nell'assunzione

del farmaco. Gli altri farmaci in forma di compressa (Felimazole[®], Vidalta[®], Tapazole[®]) e il gel transdermico PLO risultano essere meno utilizzati dai medici italiani. Possibili spiegazioni per questi dati sono: maggior difficoltà per il proprietario a somministrare il farmaco al gatto per quanto riguarda le compresse; possibile aumento dei sintomi cutanei e dei rischi di esposizione al farmaco per il proprietario qualora non dovesse usare i dispositivi di protezione individuale al momento dell'applicazione per quanto riguarda il gel transdermico.

Esattamente come riportato dalle linee guida per la gestione dell'ipertiroidismo felino (Carney et al., 2016) il 90% dei medici veterinari italiani parte con un dosaggio iniziale di 2,5 – 5 mg/die (47% partono con 2,5 mg/die e 43% con 5 mg/die), alcuni (circa 9%) preferiscono essere più cauti con le dosi.

L'ideale sarebbe raggiungere valori di T4 nella metà inferiore del limite di riferimento, ma la copresenza di CKD in particolar modo in stadio IRIS avanzato risulta essere un fattore determinante sulla scelta del medico di ridurre il dosaggio di partenza e quindi avere valori di T4 leggermente più alti con l'obiettivo di rientrare non nella metà inferiore, ma nella metà superiore del range di riferimento. Questo approccio è in linea con le indicazioni delle linee guida che sconsigliano di mantenere un lieve stato di ipertiroidismo nei gatti ipertiroidei con concomitante CKD. Elevati livelli di T4 provocano un aumento dell'attività del sistema-renina-angiotensina-aldosterone con conseguente aumento della gittata cardiaca, aggravamento dell'ipertensione, sovraccarico di volume, aumentata ritenzione di sodio, ipertensione renale, sclerosi glomerulare e progressivo peggioramento della CKD (Geddes & Aguiar, 2022). Inoltre, a livello del rene è presente vasodilatazione intrarenale che combinata con gli aumenti della pressione idrostatica determina un aumento della velocità di filtrazione glomerulare; ad esso si associa anche quel meccanismo di autoregolazione del rene ovvero l'aumento del riassorbimento di sodio e cloro a livello dei tubuli che porta ad un ulteriore aumento della velocità di filtrazione glomerulare (van Hoek et al., 2009). Al contrario, le concentrazioni iniziali di T4 non risultano interessare i medici veterinari sulla scelta del dosaggio di partenza.

Per quanto riguarda i controlli il 78% esegue il primo controllo dopo l'inizio della terapia a distanza di 3-4 settimane e avvenuta la stabilizzazione del gatto i controlli vengono diluiti ogni 3-6 mesi nel 92% dei casi (il 50% esegue il controllo ogni 3 mesi e il 42% esegue il controllo ogni 6 mesi), in linea con quanto consigliato dalle linee guida.

Il test prediletto per il controllo del valore ormonale nel siero risulta essere la misurazione della concentrazione del Tt4 misurato dal 91% dei veterinari o singolarmente (72%) o in

associazione con altri test ormonali (19%) quali: concentrazione del fT4, concentrazione del fT4-ED e concentrazione del TSH, probabilmente perché il T4 totale risulta essere il test più economico e semplice da reperire nei laboratori specializzati. Solo in 12 (8%) eseguono il tT4 in associazione al TSH e di questi 4 (3% sul totale) eseguono anche il fT4. La misurazione del TSH è importante per controllare che il gatto non stia diventando ipotiroideo a causa della terapia, in quanto il TSH risulta essere un indice di ipotiroidismo iatrogeno più sensibile rispetto al fT4 e tT4 (Matos et al., 2022).

Buona pratica sarebbe misurare la pressione sistolica ad ogni controllo in modo da intervenire prima che la comparsa di ipertensione possa aggravare il quadro clinico del paziente con danno d'organo; purtroppo, solo il 38% dei medici veterinari italiani ha dichiarato di misurarla ad ogni controllo e il 46% di misurarla a volte. In generale i parametri utilizzati per valutare lo stato di salute del gatto ai controlli quali: peso, ormoni tiroidei, parametri renali (creatinina, urea, fosforo), parametri epatici (ALP, ALT), esame emocromocitometrico, esame delle urine e pressione sistolica vengono controllati con una media di ogni 6 mesi.

Tenere controllata l'azotemia è fondamentale poiché esistono studi, tra cui quello di Carney et al., 2016 che dimostrano che lo sviluppo di azotemia riduce i tempi di sopravvivenza. Per tale motivo, in caso di sviluppo di iperazotemia post-trattamento il 65% dei medici veterinari italiani riduce la dose del farmaco, ma solo se il gatto mostra un peggioramento dello stato clinico; anche in caso di peggioramento della CKD con passaggio da uno stadio IRIS a quello successivo si nota che i medici veterinari sono più propensi a ridurre le dosi dei farmaci antitiroidei con un 54% che ha dichiarato di ridurre la dose solo se il gatto presenta un peggioramento clinico e un 30% che riduce la dose indipendentemente dallo stato clinico del gatto.

Come tutti i medicinali, i farmaci antitiroidei possono avere degli effetti indesiderati, i più ricorrenti riscontrati sul territorio italiano risultano essere vomito (visto dal 66% dei medici veterinari in almeno un gatto durante la loro carriera a seguito della somministrazione del farmaco), escoriazioni facciali/prurito (notato dal 30% dei medici veterinari italiani) e diarrea (notata dal 26%).

Fortunatamente esiste anche un 34% di veterinari che segnala di non aver mai visto effetti collaterali, sebbene il 69% di questi abbia dichiarato di vedere un numero di casi/anno compreso tra 1-5. Tra gli effetti collaterali più pericolosi sono stati riscontrati anemia dall'11% dei veterinari, danno epatico (9%), leucopenia (6%) e trombocitopenia (3%), essi possono

svilupparsi in forma più o meno grave, al punto che il 26% dei medici italiani è stato costretto a cambiare terapia. Ciononostante, la comparsa di effetti collaterali non risulta il motivo principale per cui spesso si necessita di un cambio terapeutico; per il 43% dei veterinari l'impossibilità di somministrazione del farmaco al gatto risulta essere la causa primaria del cambio terapeutico.

Oltre agli effetti collaterali e la difficoltà di somministrazione va aggiunto un possibile inadeguato controllo della malattia, per tali motivi, i quali possono comparire singolarmente o anche in contemporanea, il 67% dei medici veterinari ha dichiarato di aver dovuto cambiare terapia almeno una volta nella sua carriera. Rimane un 33% che non ha mai dovuto cambiare terapia, ma di loro il 70% riporta di vedere un numero casi annuo compreso tra 1 e 5.

Solo il 14% dei veterinari lavora in strutture in cui viene eseguita la tiroidectomia, ma si tratta di strutture di grosse dimensioni poiché di questi solo in 3 praticano la professione all'interno di ambulatori, gli altri lavorano tutti all'interno di cliniche o ospedali.

La tiroidectomia è un'opzione terapeutica poco praticata in Italia come mostrato dalle percentuali: l'89% dei medici non ha eseguito o riferito per eseguire l'operazione in nessun gatto ipertiroideo negli ultimi 12 mesi. Tra le cause rientrano tutti i motivi per cui gli stessi veterinari non propongono questa opzione terapeutica al proprietario al momento della diagnosi, quindi andando in ordine dal fattore che incide maggiormente sono compresi: patologie concomitanti, impossibilità di eseguire la scintigrafia prima dell'intervento, complessità stessa dell'intervento e ridotta disponibilità di strutture che lo eseguono, età avanzata del paziente, ridotta conoscenza e/o esperienza con questa opzione terapeutica, costo elevato dell'intervento, rischio complicanze post-operatorie e maggior comodità nell'eseguire la terapia medica. Ad essi si associano i motivi per i quali il proprietario rifiuta l'intervento nel momento in cui gli viene proposto, ed in questo caso ciò che più incide risulta essere il costo dell'intervento seguito dalla presenza di patologie concomitanti e/o età avanzata del gatto e a seguire: paura delle complicanze post-operatorie, riluttanza all'anestesia generale e maggior comodità nell'eseguire la terapia medica.

Prima di eseguire una tiroidectomia l'ideale sarebbe sottoporre il gatto a una scintigrafia per valutare la presenza di tessuto tiroideo ectopico o metastasi, ma solo il 21% dei medici veterinari esegue questo esame prima dell'intervento, probabilmente perché le strutture che la eseguono sul territorio italiano risultano essere poche e il proprietario potrebbe non acconsentire all'esame per il costo elevato. I veterinari dovrebbero quindi informare i

proprietari sul rischio di fallimento della terapia chirurgica in caso di mancata esecuzione di questo esame poiché anche se il rischio è basso, c'è da tenere in considerazione che la prevalenza di gatti con tessuto tiroideo ectopico risulta essere del 3,5% (Peterson & Broome, 2015) e la prevalenza di forme maligne risulta essere del 2% (Candellone et al., 2021).

Le linee guida (Carney et al., 2016) affermano che nelle 2 settimane prima dell'operazione bisognerebbe stabilizzare il gatto dal punto di vista dei valori di T4, attraverso la somministrazione di metimazolo o carbimazolo, in modo da renderlo più stabile anche per quanto riguarda l'aspetto emodinamico in vista dell'anestesia; dai risultati ottenuti in realtà si deduce che non sempre i gatti vengono prima trattati con la terapia medica, infatti solo 85 (56%) medici veterinari hanno risposto di prescrivere o che prescriverebbero il farmaco al gatto prima dell'intervento.

Pur essendo la terapia di elezione, la terapia radiometabolica non rientra comunque tra le opzioni terapeutiche più eseguite in Italia. A confermare quanto detto esiste un 88% di medici italiani che ha dichiarato di non averla eseguita in nessun gatto negli ultimi 12 mesi, nonostante esistano studi come quello di Milner et al., 2006 che dimostrano che i gatti trattati con I^{131} tendono ad avere dei tempi di sopravvivenza maggiori rispetto ai gatti trattati con terapia medica.

In questa indagine la scarsa disponibilità di centri sul territorio italiano che eseguono la terapia con I^{131} risulta avere l'impatto più alto nella scelta dei veterinari nel non proporre al proprietario la terapia radiometabolica, dato che in Italia l'unico centro ad eseguirla è situato in Veneto (Nord Italia). Infatti, tra coloro (19 medici veterinari) che hanno riferito di aver eseguito la terapia con I^{131} in almeno un gatto negli ultimi 12 mesi, la maggior parte esercitano nel Nord Italia (Est o Ovest), solo in 4 lavorano nel Centro Italia e nessuno lavora nel Sud Italia o nelle isole. Altro fattore che incide su questa decisione risulta essere il costo immediato della terapia, poiché si parla di un costo paragonabile a circa diversi anni di trattamento medico. Inoltre, entrambi questi motivi risultano essere gli stessi fattori principali per i quali il proprietario rifiuta il trattamento nel momento in cui gli viene proposto. Hanno invece un impatto inferiore sulla scelta finale del proprietario nel non sottoporre il gatto allo I^{131} , la presenza di patologie concomitanti e la facilità di somministrazione del farmaco. Si può dedurre che se la malattia viene diagnosticata in età giovane o meglio si suppone che il gatto possa avere una buona aspettativa di vita l'impatto economico della terapia radiometabolica andrebbe attentamente discusso e contestualizzato con il proprietario.

Per quanto riguarda la terapia dietetica con dieta iposodica risulta essere la prima scelta solo per il 6% dei medici veterinari percentuale che scende al 1% nel momento in cui vengono eliminati i fattori limitanti prima citati. Essa viene proposta nel 50% dei casi come alternativa quando la terapia medica o le altre opzioni terapeutiche risultano non essere possibili, probabilmente perché non permette effettivamente un buon controllo della malattia, il gatto potrebbe rifiutarsi di alimentarsi dato la scarsa appetibilità dell'alimento, inoltre la gestione di quei pazienti indoor-outdoor o che vivono con altri animali potrebbe essere particolarmente complicata per i proprietari.

Confrontando i risultati italiani per la gestione dell'ipertiroidismo felino con altri 2 studi eseguiti rispettivamente nel Regno Unito (Higgs et al., 2014) e in Australia (Kopecny et al., 2017) si può affermare che i medici veterinari italiani così come quelli inglesi e australiani ritengono che la terapia migliore sia il trattamento con I^{131} , ma comunque la terapia più utilizzata risulta essere quella farmacologica. Da quanto è emerso dai relativi questionari, a giudizio sia dei veterinari italiani che australiani il motivo principale di un basso utilizzo della terapia con I^{131} risulta essere il costo elevato; tuttavia, dal sondaggio inglese emerge che più che il costo elevato del trattamento, la causa principale sembrano essere gli stessi veterinari inglesi che non propongono lo I^{131} come opzione terapeutica possibile ai proprietari.

Altra differenza che si può notare è la preferenza italiana verso la formulazione in sciroppo di metimazolo come farmaco di prima scelta rispetto agli australiani la cui preferenza cade sulle compresse a base di carbimazolo, probabilmente perché in uno studio hanno dimostrato che il carbimazolo tende a causare effetti collaterali con una minor prevalenza rispetto al metimazolo (Mooney CT et al., 1992). Per quanto riguarda i controlli e l'utilizzo delle altre terapie non si notano differenze.

Questo studio presenta dei limiti. Il numero di risposte ottenute potrebbe risultare esiguo, ma va considerato che è stato diffuso a veterinari impegnati nei consulti endocrinologici, per cui a una determinata categoria di veterinari di piccoli animali. La distribuzione dei veterinari nel territorio italiano non era omogenea, poiché su 152 solo 2 esercitano nelle isole e in 10 nel Sud Italia, suggerendo che il sondaggio potrebbe non essere effettivamente rappresentativo dei veterinari presenti in tutta Italia. Ancora, le risposte ottenute dagli intervistati potrebbero essere state influenzate dal bias di desiderabilità sociale e quindi fornite sulla base di ciò che i veterinari percepivano come la miglior risposta corretta, piuttosto che quella più veritiera

(Petra M Boynton, 2004), tuttavia il margine di errore del bias potrebbe essere stato ridotto dall'anonimità del questionario.

4. CONCLUSIONI

Ad oggi la terapia più utilizzata in Italia risulta essere la terapia medica. Le pratiche di controllo dovrebbero essere standardizzate rendendo regolare la misurazione della pressione ad ogni controllo e mirando ad avere adeguate concentrazioni di T4.

Dai nostri risultati si deduce che c'è ancora margine di miglioramento sull'educazione del veterinario a proporre tutte le opzioni terapeutiche e valutare quale sia l'approccio migliore da caso a caso in accordo con il proprietario.

Nonostante il trattamento radiometabolico sia considerato la migliore opzione terapeutica da parte della maggior parte degli intervistati ad oggi è poco utilizzato in quanto persistono ostacoli, principalmente costi e ridotto numero di strutture che lo eseguono, che ne limitano l'utilizzo. La scelta di una terapia definitiva dovrebbe essere sempre incoraggiata per quei soggetti in cui si suppone un'aspettativa di vita superiore ai 2 anni dalla diagnosi; viste le difficoltà nell'eseguire la terapia radiometabolica, una maggior conoscenza e diffusione dell'approccio chirurgico potrebbe migliorare la gestione di questi pazienti.

BIBLIOGRAGRIA

1. Alborough, R., Graham, P. A., & Gardner, D. S. (2022). Estimating short and longer-term exposure of domestic cats to dietary iodine fluctuation. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13139-8>
2. Aldridge, C., Behrend, E. N., Martin, L. G., Refsal, K., Kempainen, R. J., Lee, H. P., & Chciuk, K. (2015). Evaluation of Thyroid-Stimulating Hormone, Total Thyroxine, and Free Thyroxine Concentrations in Hyperthyroid Cats Receiving Methimazole Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(3), 862–868. <https://doi.org/10.1111/jvim.12575>
3. Birchard, S. J. (2006). Thyroidectomy in the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, *21*(1), 29–33. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.12.005>
4. Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Schäfer, S., Baumgartner, C., Riond, B., Hofmann-Lehmann, R., & Reusch, C. E. (2013). Duration of T4 suppression in hyperthyroid cats treated once and twice daily with transdermal methimazole. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *27*(2), 377–381. <https://doi.org/10.1111/jvim.12040>
5. Candellone, A., Saettone, V., Badino, P., Girolami, F., Radice, E., Bergero, D., Odore, R., & Meineri, G. (2021). Management of feline hyperthyroidism and the need to prevent oxidative stress: What can we learn from human research? In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10091496>
6. Caney, S. M. A. (2013). An online survey to determine owner experiences and opinions on the management of their hyperthyroid cats using oral anti-thyroid medications. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *15*(6), 494–502. <https://doi.org/10.1177/1098612X13485481>
7. Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D., Dennis, S., Ferguson, D., Hinc, A., & Rucinsky, A. R. (2016). 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *18*(5), 400–416. <https://doi.org/10.1177/1098612X16643252>
8. Carotenuto Gaia, & Fracassi Federico. (2019). La terapia dell'ipertiroidismo felino. *Veterinaria*.
9. Daminet, S., Kooistra, H. S., Fracassi, F., Graham, P. A., Hibbert, A., Lloret, A., Mooney, C. T., Neiger, R., Rosenberg, D., Syme, H. M., Villard, I., & Williams, G. (2014). Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. In *Journal of Small Animal Practice* (Vol. 55, Issue 1, pp. 4–13). <https://doi.org/10.1111/jsap.12157>
10. De Wet, C. S., Mooney, C. T., Thompson, P. N., & Schoeman, J. P. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *11*(4), 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.08.001>
11. Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L., & Glickman, L. T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *224*(6), 879–886. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.879>
12. Edward C. Feldman, Richard W. Nelson, Claudia E. Reusch, & J. Catharine R. Scott-Moncrieff. (2015). *Canine & Feline ENDOCRINOLOGY*.
13. Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine DISEASES OF THE DOG AND THE CAT EIGHTH EDITION*.
14. Frénais, R., Rosenberg, D., Burgaud, S., & Horspool, L. J. I. (2009). Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal*

- of Small Animal Practice*, 50(10), 510–515. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00772.x>
15. Geddes, R., & Aguiar, J. (2022). Feline Comorbidities: Balancing hyperthyroidism and concurrent chronic kidney disease. In *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Vol. 24, Issue 7, pp. 641–650). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1098612X221090390>
 16. Gil-Morales, C., Costa, M., Tennant, K., & Hibbert, A. (2021). Incidence of microcytosis in hyperthyroid cats referred for radioiodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(10), 928–935. <https://doi.org/10.1177/1098612X20983973>
 17. Gójska-Zygner, O., Lechowski, R., & Zygnier, W. (2014). Prevalence of feline hyperthyroidism in mature cats in urban population in Warsaw. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 58(2), 267–271. <https://doi.org/10.2478/bvip-2014-0040>
 18. Gorka, J., Taylor-Gjevre, R. M., & Arnason, T. (2013). Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. In *International Journal of Endocrinology* (Vol. 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/638727>
 19. Grossi, G., Zoia, A., Palagiano, P., Leoni, N., Bubini-Regini, F., Malerba, E., Peli, A., Biagi, G., & Fracassi, F. (2019). Iodine-restricted food versus pharmacological therapy in the management of feline hyperthyroidism: A controlled trial in 34 cats. *Open Veterinary Journal*, 9(3), 196–204. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i3.3>
 20. Higgs, P., Murray, J. K., & Hibbert, A. (2014). Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(10), 788–795. <https://doi.org/10.1177/1098612X13519633>
 21. Hui, T. Y., Bruyette, D. S., Moore, G. E., & Scott-Moncrieff, J. C. (2015). Effect of feeding an iodine-restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1063–1068. <https://doi.org/10.1111/jvim.13368>
 22. Jones, B., Engdahl, J. N., & Weiss, J. (2019). Are persistent organic pollutants important in the etiology of feline hyperthyroidism? A review. In *Acta Veterinaria Scandinavica* (Vol. 61, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13028-019-0478-9>
 23. Köhler, I., Ballhausen, B. D., Stockhaus, C., Hartmann, K., & Wehner, A. (2016). Prävalenz und Risikofaktoren der feline Hyperthyreose in einer Klinik population in Süddeutschland. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 44(3), 149–157. <https://doi.org/10.15654/TPK-150590>
 24. Kopecny, L., Higgs, P., Hibbert, A., Malik, R., & Harvey, A. M. (2017). Management and monitoring of hyperthyroid cats: a survey of Australian veterinarians. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(6), 559–567. <https://doi.org/10.1177/1098612X16634392>
 25. Loftus, J. P., DeRosa, S., Struble, A. M., Randolph, J. F., & Wakshlag, J. J. (2019). <p>One-year study evaluating efficacy of an iodine-restricted diet for the treatment of moderate-to-severe hyperthyroidism in cats</p>. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Volume 10, 9–16. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s189709>
 26. Mark Peterson. (2012). *Hyperthyroidism in cats*. 16(1), 75–81. <https://doi.org/10.1177/1098612x12464462>
 27. Matos, J., Lutz, B., Grandt, L. M., Meneses, F., Schweizer-Gorgas, D., Francey, T., & Campos, M. (2022). Outcome of radioiodine therapy for feline hyperthyroidism: Fixed dose versus individualized dose based on a clinical scoring system. *Open Veterinary Journal*, 12(2), 231–241. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i2.11>
 28. Maurin Marie-Pauline, & Mooney Carmel T. (2023). *Small Animal Soft Tissue Surgery*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/>

29. McLean, J. L., Lobetti, R. G., Mooney, C. T., Thompson, P. N., & Schoeman, J. P. (2017). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in South Africa. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(10), 1103–1109. <https://doi.org/10.1177/1098612X16684408>
30. McLean, J. L., Lobetti, R. G., & Schoeman, J. P. (2014). Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. In *Journal of the South African Veterinary Association* (Vol. 85, Issue 1). South African Veterinary Association. <https://doi.org/10.4102/jsava.v85i1.1097>
31. Milner, R. J., Channell, C. D., Levy, J. K., & Schaer, M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). In *JAVMA* (Vol. 228, Issue 4).
32. Mooney, C. T. (2002). Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), 167–169. <https://doi.org/10.1053/jfms.2002.0177>
33. Mooney CT, Thoday KL, & Doxey DL. (1992). Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*.
34. Morr e, W. A., Panciera, D. L., Daniel, G. B., Monroe, W. E., & Werre, S. (2018). Investigation of a novel variable dosing protocol for radioiodine treatment of feline hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1856–1863. <https://doi.org/10.1111/jvim.15296>
35. Mullowney, D., Chang, Y. M., Glanemann, B., & Syme, H. M. (2021). Treatment failure in hyperthyroid cats after radioiodine (I-131) injection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(4), 1688–1696. <https://doi.org/10.1111/jvim.16161>
36. O.V. Sjaastad, O. Sand, & K. Hove. (2010). *Fisiologia degli animali domestici* (Casa Editrice Ambrosiana, Ed.; 2nd ed.).
37. Padgett, S. (2002). *Feline thyroid surgery*.
38. Peak, K., Alonzi, C., Gower, L., Walker, D., & Johnson, B. (2022). A model to determine at-home restrictions for cats after treatment of hyperthyroidism with radioiodine. *Journal of Small Animal Practice*, 63(10), 763–768. <https://doi.org/10.1111/jsap.13533>
39. Peterson, M. E. (2006). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 2–9. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.12.001>
40. Peterson, M. E. (2013). More Than Just T4: Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(9), 765–777. <https://doi.org/10.1177/1098612X13500426>
41. Peterson, M. E. (2014). Feline hyperthyroidism: An animal model for toxic nodular goiter. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 223, Issue 2, pp. T97–T114). BioScientifica Ltd. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0461>
42. Peterson, M. E., & Broome, M. R. (2015). Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 56(1), 84–95. <https://doi.org/10.1111/vru.12165>
43. Peterson, M. E., Broussard, J. D., & Gamble, D. A. (1994). Use of the Thyrotropin Releasing Hormone Stimulation Test to Diagnose Mild Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(4), 279–286. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03233.x>
44. Peterson, M. E., Castellano, C. A., & Rishniw, M. (2016). Evaluation of Body Weight, Body Condition, and Muscle Condition in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1780–1789. <https://doi.org/10.1111/jvim.14591>

45. Peterson, M. E., & Eirmann, L. (2014). Dietary management of feline endocrine disease. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 44, Issue 4, pp. 775–788). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.03.005>
46. Peterson, M. E., Graves, T. K., & Gamble, D. A. (1990). Triiodothyronine (T3) Suppression Test: An Aid in the Diagnosis of Mild Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4(5), 233–238. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1990.tb03114.x>
47. Peterson, M. E., Guterl, J. N., Nichols, R., & Rishniw, M. (2015). Evaluation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration as a Diagnostic Test for Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1327–1334. <https://doi.org/10.1111/jvim.13585>
48. Peterson, M. E., Guterl, J. N., Rishniw, M., & Broome, M. R. (2016). EVALUATION OF QUANTITATIVE THYROID SCINTIGRAPHY FOR DIAGNOSIS AND STAGING OF DISEASE SEVERITY IN CATS WITH HYPERTHYROIDISM: COMPARISON OF THE PERCENT THYROIDAL UPTAKE OF PERTECHNETATE TO THYROID-TO-SALIVARY RATIO AND THYROID-TO-BACKGROUND RATIOS. *Veterinary Radiology & Ultrasound : The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 57(4), 427–440. <https://doi.org/10.1111/vru.12360>
49. Petra M Boynton, T. G. (2004). *bmj32801312*.
50. Ruga Barbieri, C. (2019). Risk-Factor Analysis for Feline Hyperthyroidism in the Metropolitan Area of Porto Alegre: A Pilot Case-Control Study. *Journal of Endocrinology and Thyroid Research*, 4(5). <https://doi.org/10.19080/jetr.2019.04.555650>
51. Rutland, B. E., Nachreiner, R. F., & Kruger, J. M. (2009). Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 1025–1030. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0370.x>
52. Scott-Moncrieff, J. C., Heng, H. G., Weng, H. Y., Dimeo, D., & Jones, M. D. (2015). Effect of a Limited Iodine Diet on Iodine Uptake by Thyroid Glands in Hyperthyroid Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1322–1326. <https://doi.org/10.1111/jvim.13577>
53. Stephens, M. J., O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2014). Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: Prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record*, 175(18). <https://doi.org/10.1136/vr.102431>
54. Syme, H. M. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 37, Issue 4, pp. 723–743). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.011>
55. Trepanier, L. A. (2006). Medical management of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 22–28. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.12.004>
56. Trepanier, L. A. (2007). Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 37, Issue 4, pp. 775–788). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.03.004>
57. van der Kooij, M., Bečvářová, I., Meyer, H. P., Teske, E., & Kooistra, H. S. (2014). Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(6), 491–498. <https://doi.org/10.1177/1098612X13512627>
58. van Hoek, I., Hesta, M., & Biourge, V. (2015). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. In *Journal of Feline Medicine and*

Surgery (Vol. 17, Issue 10, pp. 837–847). SAGE Publications Ltd.

<https://doi.org/10.1177/1098612X14556558>

59. van Hoek, I., Lefebvre, H. P., Peremans, K., Meyer, E., Croubels, S., Vandermeulen, E., Kooistra, H., Saunders, J. H., Binst, D., & Daminet, S. (2009). Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domestic Animal Endocrinology*, *36*(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2008.10.001>
60. Watson, N., Murray, J. K., Fonfara, S., & Hibbert, A. (2018). Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *20*(12), 1130–1137. <https://doi.org/10.1177/1098612X18755925>
61. Wehner, A., Koehler, I., Ramspott, S., & Hartmann, K. (2019). Relationship between total thyroxine, thyroid palpation and a clinical index in hyperthyroid and healthy cats and cats with other diseases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *21*(8), 741–749. <https://doi.org/10.1177/1098612X18799462>
62. Williams, T. L., Elliott, J., & Syme, H. M. (2010). Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced Survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *24*(5), 1086–1092. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0566.x>
63. Xifra, P., Serrano, S. I., & Peterson, M. E. (2022). Effect of radioiodine treatment on muscle mass in hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *36*(6), 1931–1941. <https://doi.org/10.1111/jvim.16560>