

Hypothyroïdie canine



Victor Castillo, PhD
Médecine Clinique des Petits Animaux, Université de Buenos Aires, Argentine

Le Dr. Castillo est diplômé de l'Université de Buenos Aires (UBA) en 1988 et effectue un PhD sur les troubles thyroïdiens et le développement osseux. Reconnu spécialiste en endocrinologie par la Société Argentine d'Endocrinologie et Métabolisme, il est actuellement Professeur Adjoint de Médecine Clinique des Petits Animaux à l'UBA, où il dirige l'unité d'endocrinologie du centre hospitalier vétérinaire, avec un intérêt particulier pour les adénomes à ACTH, l'hypercorticisme et le carcinome thyroïdien canin.

Introduction

L'hypothyroïdie est le trouble endocrinien le plus fréquent chez le chien ; la majorité des chiens touchés ont plus d'un an, bien que les jeunes animaux représentent peut-être 10 % des cas. Quelques cas (~ 3 %) sont congénitaux, tandis que les autres sont liés à des troubles acquis pendant la croissance.

La glande thyroïde est située latéralement à la trachée du chien, à hauteur des premiers anneaux trachéaux (1). Histologiquement, l'unité fonctionnelle est le follicule thyroïdien, composé de cellules folliculaires (thyrocytes) et de colloïde, chaque glande contenant des grands follicules (quiescents) et des petits follicules

POINTS CLÉS

- ➔ L'hypothyroïdie est l'endocrinopathie la plus fréquente chez le chien.
- ➔ Des formes adultes et juvéniles ont été identifiées.
- ➔ La connaissance des paramètres développementaux et endocrinologiques aide à mieux comprendre la maladie.
- ➔ Les signes cliniques sont variables et ne se résument pas toujours au tableau classique - obésité, léthargie et alopecie - souvent décrit dans la littérature.

(actifs) (*Figure 1*). L'embryogenèse et la maturation de l'axe thyroïdien foetal peuvent se diviser en trois périodes :

- La première période correspond à l'embryogenèse de la glande ; la thyroïde se développe dans les troisième et quatrième poches pharyngées, en dessous de ce qui deviendra la langue. La migration de la thyroïde vers la trachée et la mise en route de sa fonction physiologique sont régulées par des facteurs de transcription. Le TSH-R (récepteur de la thyroïde-stimuline ou récepteur TSH) est exprimé à la fin du développement embryonnaire de la glande, avec le début de la captation de l'iode par la glande thyroïde foetale (2). A ce stade, 100 % de la thyroxine (T4) provient de la mère, et celle-ci est nécessaire au bon développement du système nerveux et des autres tissus embryonnaires.
- La deuxième période correspond à la maturation de l'axe thyroïdien foetal, et elle commence quand la thyroïde trouve sa localisation anatomique définitive. A ce stade, l'hypothalamus commence à sécréter l'hormone de libération de la thyroïde-stimuline (TRH) et commencent alors la synthèse et la sécrétion de TSH, la captation d'iode par la glande thyroïde foetale ainsi que la synthèse de T4. Remarquons qu'une large proportion de T4 est transformée par désiodation chez le foetus en triiodothyronine reverse (rT3). Durant cette période, 50 % de la T4 est d'origine maternelle, mais cette proportion diminue progressivement jusqu'à atteindre 20 % à la fin de la gestation. Cette contribution maternelle est essentielle pour la croissance foetale et le maintien d'un état d'euthyroïdie chez le chiot nouveau-né pendant les 24 heures qui suivent sa naissance.
- La troisième période correspond à l'intervalle après la naissance, et se termine avec la maturation anatomique de la glande thyroïde (2). Chez le chiot nouveau-né, les follicules thyroïdiens ne sont pas encore complètement développés ; les premiers follicules matures sont observés 48 à 72 heures après la naissance et la thyroïde est histologiquement et anatomiquement mature après une semaine.

HYPOTHYROÏDIE CANINE

Cette maturation est corrélée à l'action de la TSH et de la T4 chez l'animal nouveau-né ; 48 heures après la naissance, le taux de TSH augmente tandis que celui de T4 diminue – permettant ainsi la maturation folliculaire et une augmentation consécutive des taux de T4 (Figure 2).

⊠ Synthèse et fonction des hormones thyroïdiennes

Le vétérinaire doit absolument connaître les différentes hormones thyroïdiennes. La glande thyroïde produit principalement la T4, et en moindre quantité la T3 (1). Dans la glande, la TSH se lie à ses récepteurs, activant ainsi une série d'évènements s'achevant par la sécrétion de la T3 et de la T4 dans la circulation sanguine. Ces hormones sont très largement liées aux protéines plasmatiques de transport (99,9 %), qui servent de réservoir de T3/T4. La fraction de T4 libre ne représente que 0,1 % et constitue la forme biodisponible de l'hormone (1,3). Cette fraction détermine l'état thyroïdien de l'individu, car c'est cette forme de l'hormone qui peut être captée par les cellules de l'organisme. Contrairement à la fraction de T4 liée aux protéines, la concentration de T4 libre reste constante (même chez le chiot) quelles que soient les variations du taux de protéines plasmatiques de transport. Les taux de protéines peuvent varier pour des motifs physiologiques (augmentés pendant les chaleurs et la gestation) ou pathologiques (augmentés en cas d'obésité et diminués lors de troubles hépatiques, digestifs ou rénaux) (2). Chez le chien, la demi-vie de la T4 circulante est de 12 h, celle de la T4 intracellulaire de 24 h (1,3).

La conversion de la T4 en T3 est régulée par une peroxydase : la désiodinase. Les isomères de cette enzyme sont présents dans le sang et dans les cellules, où la quantité de T4 convertie en T3 est déterminée par

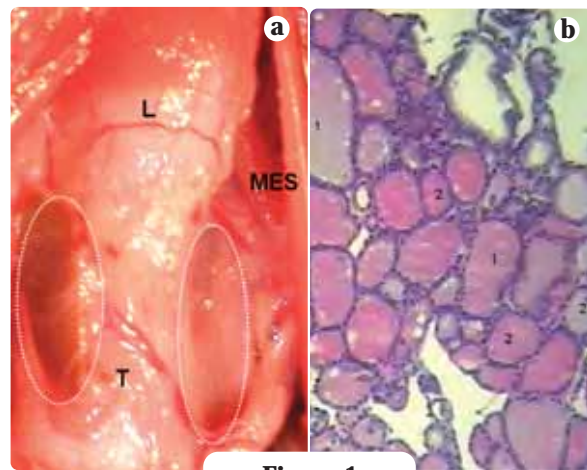


Figure 1.

Localisation anatomique de la glande thyroïde (a) et coupe histologique (b).

a - L : larynx, T : trachée, MES : muscle sternocéphalique. Les lobes de la glande sont entourés d'un trait.
b - 1 : follicules quiescents (plus grands et renfermant de nombreuses vacuoles) et 2 : follicules actifs (plus petits).

les besoins tissulaires. Notons que les taux de T3 et de T4 varient en fonction du tissu concerné (2,4). Les différences en matière de besoins tissulaires font que certains tissus vont exprimer une hypothyroïdie plus précocement que d'autres, malgré des taux sanguins corrects d'hormones thyroïdiennes (4) ; ceci explique pourquoi une hypothyroïdie clinique peut s'observer malgré des taux sanguins normaux d'hormones thyroïdiennes. Les cellules thyrotropes de l'hypophyse seraient les premières à devenir hypothyroïdiennes ; leur aptitude à détecter précocement toute diminution du taux quotidien de T4 conduit à une augmentation de la sécrétion de TSH (4,5).

⊠ Régulation de l'axe thyroïdien

La régulation de l'axe thyroïdien dépend de la synthèse et de la sécrétion quotidiennes de T4. Dans l'hypo-

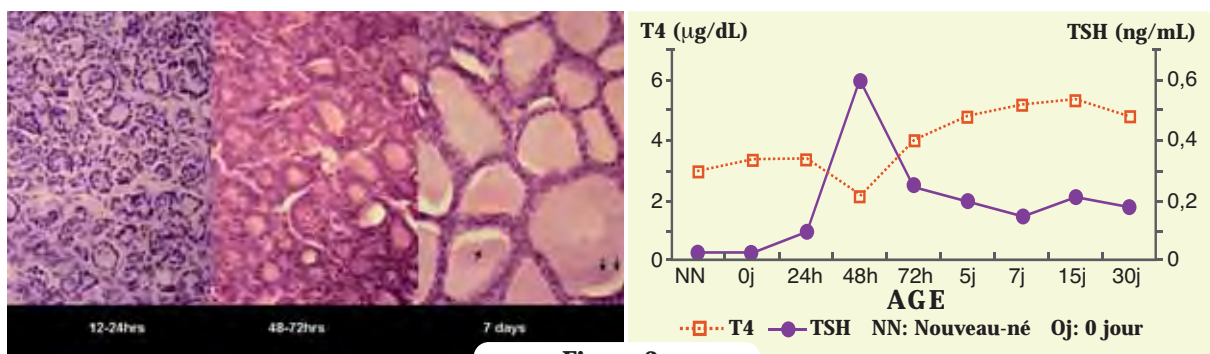


Figure 2.

Maturation anatomique de la glande thyroïde chez le chiot nouveau-né (à gauche). Les modifications peuvent s'observer dès le premier jour, avec un faible développement folliculaire, alors qu'après 48 heures les follicules commencent à montrer un développement important, coïncidant avec le pic de TSH et la baisse de T4. Après une semaine, la glande est mature. Evolution des taux de TSH et de T4 entre la naissance et l'âge de 30 jours (à droite).

thalamus et l'hypophyse, la T4 inhibe respectivement la synthèse de TRH et de TSH. Si la synthèse de T4 est diminuée, ni l'hypothalamus ni les cellules thyroïdiques ne sont inhibés et les taux de TRH et de TSH augmentent. A l'inverse, quand la synthèse de T4 est augmentée, la conversion de T4 en T3 augmente et il y a inhibition de la TRH et de la TSH (4,5). Contrairement à l'Homme, les chiens euthyroïdiens ne présentent pas de variations diurnes importantes des taux de TSH ou de T4 (6).

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie correspond à une insuffisance d'imprégnation des organes-cibles en hormones thyroïdiennes, secondaire à un déficit de sécrétion de T4/T3, à des anomalies des récepteurs nucléaires (résistance aux hormones) ou à des anomalies sécrétoires ou moléculaires de la TSH (2). Les formes adulte et juvénile de la maladie sont cliniquement et étiologiquement bien différentes.

Hypothyroïdie du chien adulte

La principale cause d'hypothyroïdie chez le chien adulte est un trouble auto-immun (60 % des cas), entraînant à terme une atrophie de la glande thyroïde – bien que la maladie soit initialement caractérisée par un goitre (augmentation légère à importante du volume de la glande) (1). Selon l'évolution et l'expression clinique du trouble, l'hypothyroïdie peut être subclinique ou clinique. Notons que le terme « subclinique » n'est pas synonyme d'absence de manifestations cliniques mais indique plutôt la présence de signes légers à modérés non caractéristiques de la maladie, mais qui sont évocateurs d'une hypothyroïdie (5). En fonction des résultats des examens biochimiques (altération des taux de TSH et T3/T4), la maladie est classée en quatre stades (**Tableau 1**) (5,7).

Hypothyroïdie subclinique

L'hypothyroïdie subclinique est la première phase de la maladie, représentant environ 25 % des cas (5,7). L'hypothyroïdie subclinique est caractérisée par une augmentation de la concentration de TSH avec des taux de T4 (totale ou libre) dans les normes. Quand la thyroïde commence à être touchée, la sécrétion quotidienne de T4 diminue mais les concentrations sanguines restent dans les normes – bien que proches de la limite inférieure. A ce stade, différents tissus commencent à souffrir d'un manque de T4. Ces variations du taux de T4 sont détectées dans l'hypophyse et l'hypothalamus, entraînant une baisse de la conversion de T4 en T3. Le système répond par une augmentation de la sensibilité des cellules thyroïdiques à la stimulation par la TRH. La maladie progressant et la sécrétion de T4 étant de plus en plus altérée, l'hypophyse répond par une augmentation de la sécrétion de TSH pour forcer la production de T4 et maintenir ainsi des conditions d'euthyroïdie (5,7). Les premières modifications observées concernent le métabolisme lipidique (augmentation de la fraction LDL du cholestérol), les systèmes reproducteur et immunitaire, et la peau (avec des infections récidivantes). L'expression clinique ou biochimique de ces dysfonctionnements donnera une indication de l'existence d'une hypothyroïdie subclinique.

Hypothyroïdie clinique

Cette phase de la maladie est caractérisée par des signes cliniques évidents qui peuvent être caractéristiques de l'hypothyroïdie. A ce stade, la sécrétion quotidienne de T4 est réduite.

- On a tendance à trop insister sur les manifestations dermatologiques de l'hypothyroïdie. Elles apparaissent dans les derniers stades de la maladie. La plupart des chiens hypothyroïdiens ne présentent pas d'alo-

Tableau 1.

Classification de l'hypothyroïdie en fonction de son expression clinique et des valeurs des paramètres biochimiques endocriniens (d'après 7).

| | Stimulation TRH-TSH | TSH | T4 (totale ou libre) | T3 |
|----------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|-----------------|
| Hypothyroïdie subclinique | | | | |
| Stade 1 | Hyper-réponse | Normale | Normale | Normale |
| Stade 2 | Pas possible | Augmentée | Normale | Normale |
| Hypothyroïdie clinique | | | | |
| Stade 3 | Pas possible | Augmentée | Diminuée | Normale |
| Stade 4 | Pas possible | Augmentée | Diminuée | Diminuée |

HYPOTHYROÏDIE CANINE



Figure 3a.

Golden Retriever souffrant d'hypothyroïdie : notez le poil court et la « queue de rat ».

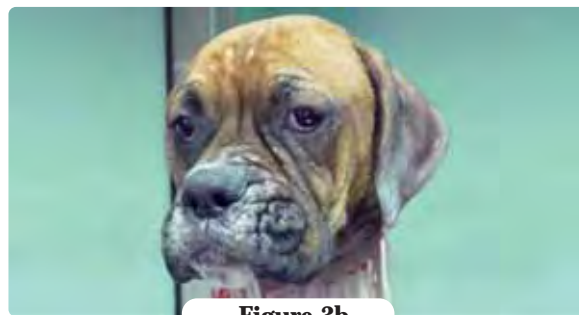


Figure 3b.

Boxer présenté pour « pyodermite faciale récidivante » - le reste du pelage montrait un aspect sec.

pécie généralisée (20 %). A l'inverse, il est courant d'observer une séborrhée sèche ou grasse, ou une « queue de rat » (**Figure 3**).

- Surpoids et obésité sont couramment observés (30 %), mais l'animal présente souvent un poids normal, voire insuffisant. Cela s'explique par la maldigestion et la malassimilation qui sont la conséquence de l'altération de la motilité de l'intestin grêle et de la baisse de la sécrétion biliaire (5,8).
- Etant donné l'importance des hormones thyroïdiennes dans le fonctionnement du système nerveux, des modifications s'observent à la fois aux niveaux périphérique et central (9,10). La diminution de la consommation de glucose entraîne une léthargie et une somnolence accrue, bien que certains chiens puissent développer une agressivité (**Figure 4**) (11).
- La fonction reproductrice est sévèrement altérée (anoestrus chez les femelles et oligo- ou azoospermie ou absence de libido chez les mâles). Dans de rares cas, une galactorrhée est observée, même chez les mâles (1,2).

Il est donc important de ne pas partir du principe que l'hypothyroïdie est obligatoirement caractérisée par une obésité, une léthargie et une alopecie séborrhéique bilatérale. Il est nécessaire de prendre en compte un éventail de signes, y compris les signes qui sont moins visibles ou qui pourraient évoquer l'existence d'un autre trouble.

Hypothyroïdie congénitale et juvénile

L'hypothyroïdie du chiot peut être congénitale ou juvénile, c'est-à-dire acquise pendant la croissance (**Figures 5 et 6**). L'hypothyroïdie congénitale est due à des anomalies de développement de la glande thyroïde (défaut de migration ou de croissance cellulaire) ou à un déficit enzymatique en thyroperoxydase (1,2). Le déficit de sécrétion de TSH (dû par exemple à une insuffisance hypophysaire) est une cause moins

fréquente. Contrairement à l'hypothyroïdie foetale, qui est due à une hypothyroxinémie maternelle (et qui touche tous les fœtus), l'hypothyroïdie congénitale ne s'observe que chez les chiots porteurs de la mutation responsable de ce trouble endocrinien. Pendant la croissance, le chiot peut développer une hypothyroïdie comparable à celle de l'adulte (2,5).

Dans le cas de l'hypothyroïdie congénitale, le déficit d'hormones thyroïdiennes existant à la fois chez le fœtus et le chiot nouveau-né entraîne un mauvais développement du système nerveux central (SNC) et du squelette (1,9,11,12). L'hypothyroïdie congénitale et l'hypothyroïdie juvénile doivent être distinguées des autres troubles à l'origine d'un retard de croissance, tels que le déficit en hormones de croissance, le rachitisme, la malnutrition, les cardiopathies congénitales, les shunts porto-caves et le méga-œsophage.

Diagnostic de l'hypothyroïdie

Pour le diagnostic de l'hypothyroïdie quel que soit son stade, l'auteur a adopté trois examens.



Figure 4.

Siberian Husky atteint d'hypothyroïdie clinique. Notez la perte de poils et le goitre (souligné dans l'encart en bas à droite). L'agressivité concomitante a conduit le propriétaire à museler son chien.



©Victor Castillo

Figure 5.

Chiot croisé âgé de 30 jours (à gauche). Outre l'alopecie sévère, notez l'aspect endormi du chien. La fontanelle antérieure n'est toujours pas fermée. Le même chiot, actif et joueur, avec un autre chiot de la même portée, après 20 jours de traitement (à droite).

• Examen clinique par palpation

En maintenant la tête de l'animal vers le haut, le vétérinaire - placé derrière le chien - utilise ses deux mains pour palper délicatement la zone du larynx/de la trachée dans un mouvement ascendant/descendant jusqu'à localiser les deux lobes de la thyroïde.

• Imagerie diagnostique

-L'échographie thyroïdienne (*Figure 7*) constitue la technique de choix pour l'évaluation de la morphologie de la glande thyroïde. Elle permet de diagnostiquer un goitre, une atrophie de la glande ou un carcinome thyroïdien suspecté. Chez les chiots suspects d'hypothyroïdie congénitale, l'échographie permet de déterminer la taille de la glande et sa localisation anatomique. Le volume total de la thyroïde peut également être déterminé (13).

-La scintigraphie thyroïdienne permet d'évaluer le fonctionnement de la glande thyroïde. Associée à

l'échographie, la scintigraphie est indiquée pour l'évaluation de l'hypothyroïdie congénitale, car elle permet de détecter un tissu thyroïdien ectopique ou atrophié, ou une hypoabsorption du marqueur par la glande. Ceci est important, car une non-migration de la thyroïde, un sous-développement de la glande ou une absence de marqueurs peuvent indiquer une anomalie génétique potentiellement héritée des parents.

• Examens biochimiques

-Evaluation du profil lipidique : 30 à 40 % des chiens souffrant d'hypothyroïdie présentent une augmentation du cholestérol total (1,14). Il est important de mesurer le LDL-cholestérol, car son augmentation par rapport au HDL-cholestérol peut indiquer un déficit thyroïdien (14).

-Evaluation de la TSH et des hormones thyroïdiennes (T4 libre et T4 totale) : la TSH est le meilleur reflet de l'axe thyroïdien, et c'est le marqueur le plus sensible



©Victor Castillo

Figure 6.

Berger Allemand de 7 mois. Notez la faible pousse des poils. L'animal était léthargique et avait des difficultés à marcher (à gauche). Radiographies montrant un retard sévère de maturation osseuse et une ostéopénie légère du carpe et des vertèbres (au centre). Le même chiot après un an de traitement avec la lévothyroxine (à droite).

HYPOTHYROÏDIE CANINE

pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne. Une augmentation de la TSH est en elle-même diagnostique de l'hypothyroïdie, quelles que soient les valeurs de T4 observées (3,5,7).

Concernant les hormones thyroïdiennes, la T4 libre est la fraction qui traduit le mieux l'état thyroïdien périphérique et c'est elle qui est modifiée en premier (3,5,15,16). Une baisse de la T4 libre est évocatrice d'une hypothyroïdie, et de l'expérience de l'auteur, 30 % des chiens souffrant d'hypothyroïdie clinique diagnostiquée présentent des taux de T4 liée aux protéines proches de la limite inférieure, avec des taux de T4 libre diminués et des taux de TSH augmentés, associés à des anomalies morphologiques de la glande et des signes cliniques. Cependant, la meilleure méthode d'évaluation de la T4 libre reste un sujet de controverses, car bien que la dialyse à l'équilibre soit largement reconnue comme LA référence, son coût élevé et sa faible accessibilité la rendent pratiquement infaisable. Les techniques modernes de radio-immuno-analyse et la chimioluminescence ont démontré leur efficacité pour la mesure de la T4 libre sans erreur et avec une bonne fiabilité (16,17).

Les chiots ne montrent pas de variations de la T4 libre. En revanche, les taux de T4 liée aux protéines sont comparativement plus élevés entre l'âge de 1 mois et l'âge de 6 mois (18) et par conséquent, les mesures de la TSH et de la T4 libre, associées aux résultats du profil lipidique et de l'échographie, constituent la meilleure méthode diagnostique des affections thyroïdiennes.

Si la TSH et la T4 libre (ou la T4 totale si celle-ci est mesurée) sont dans les normes de référence mais proches des valeurs limites (respectivement limite supérieure et limite inférieure), et qu'il existe une forte suspicion d'hypothyroïdie (image anormale de la thyroïde, présence d'au moins un signe clinique compatible avec une hypothyroïdie), le diagnostic de certitude est obtenu par un test de stimulation à la TRH (6,7,16). Il n'y a aucun intérêt à réaliser ce test si la TSH est déjà augmentée. Ce test nécessite un prélèvement sanguin pour mesurer la TSH basale, une injection IV de TRH, puis un deuxième prélèvement 15 à 20 minutes après pour remesurer la TSH. L'hypothyroïdie est confirmée si la TSH est supérieure à 0,5 ng/mL ou si sa variation (Δ TSH : TSH 15 minutes - TSH basale) est \geq à 0,2 (7).

En cas de suspicion d'hypothyroïdie congénitale, s'il est possible de prélever 1 à 2 mL de sang entre l'âge de 7

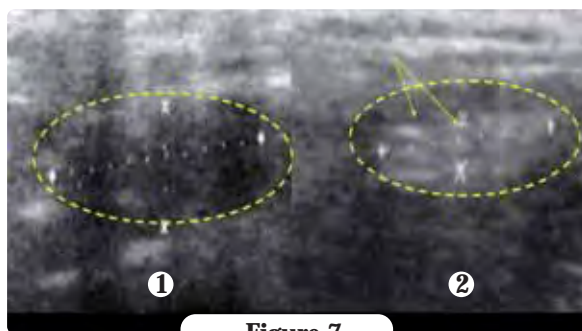


Figure 7.

1 - Lobe thyroïdien (entouré d'un trait) chez un chien adulte (souffrant d'hypothyroïdie) montrant un contour irrégulier et une hypoéchogénéité.

2 - Echographie d'un chien adulte souffrant d'hypothyroïdie clinique ; notez les zones hyperéchogènes (flèches) dues à la présence de nodules multiples.

jours et l'âge de 20 jours, une évaluation directe de la TSH et de la T4 libre est indiquée. Si l'échantillon recueilli est insuffisant pour évaluer les deux hormones, seule la T4 libre sera mesurée (2,5).

- Dosage des anticorps anti-thyroglobuline (AcTg) et anti-thyroperoxydase (AcTPO) : 40 à 50 % environ des chiens étudiés montrent une augmentation de ces anticorps (19). Mais l'absence d'une telle augmentation n'exclut pas la possibilité d'une thyroïdite auto-immune. En revanche, ce type d'augmentation n'est diagnostique que de cette pathologie, et les taux de TSH et de T4 libre peuvent s'avérer normaux même lors du test de stimulation. Cet examen ne sert donc qu'à compléter le diagnostic.

⊠ Traitement de l'hypothyroïdie

L'objectif du traitement est de normaliser l'axe thyroïdien et les taux de T4 circulants. Des doses de substitution de lévothyroxine sont indiquées, visant à restaurer un état d'euthyroïdie sans suppression de l'axe thyroïdien. L'idée est de normaliser les taux de TSH et de T4 – sachant qu'il est important que la T4 soit proche de la limite supérieure pour éviter des périodes d'hypothyroxinémie entre les administrations.

L'auteur recommande les précautions suivantes :

- Hypothyroïdie subclinique ou clinique : administrer des doses inférieures en cas d'hypothyroïdie subclinique.
- Age du chien : administrer des doses inférieures chez les individus âgés.
- Présence d'insuffisance cardiaque ou rénale : administrer des doses inférieures pour ne pas surcharger les organes touchés.
- Gestation ou proximité d'une saillie : administrer

HYPOTHYROIDIE CANINE

des doses supérieures (de 25 à 50 %) pour assurer une bonne ovulation/spermatogenèse et éviter des mortalités/résorptions embryonnaires ou fœtales.

- Chiens souffrant de tumeurs ou d'infections chroniques, quand un repos métabolique est indiqué : administrer des doses inférieures.

La dose recommandée lors d'hypothyroïdie clinique est comprise entre 11 à 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$, en commençant par la plus petite dose et en augmentant progressivement jusqu'à obtention de la concentration souhaitée. Pour l'hypothyroïdie subclinique, une dose inférieure comprise entre 3 et 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ est recommandée. Certaines autorités conseillent d'administrer la lévothyroxine d'abord toutes les 12 heures pour passer progressivement à une administration quotidienne (16,20), mais étant donné que la demi-vie intracellulaire de la T4 est de 24 h et que les tissus désionisent la quantité de T4 dont ils ont besoin, le traitement peut démarrer directement par une administration quotidienne (20).

Dans le cas de l'hypothyroïdie congénitale, le traitement doit commencer le plus tôt possible afin de prévenir toute lésion irréversible du système nerveux central. Il est en effet recommandé de traiter immédiatement les cas de suspicion clinique d'hypothyroïdie congénitale si

les examens diagnostiques ne peuvent pas être réalisés ou s'ils sont reportés pour une raison quelconque. Chez les chiots souffrant d'hypothyroïdie congénitale ou juvénile, la posologie est de 5 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

L'efficacité du traitement doit être évaluée tous les deux mois, par une prise de sang réalisée 3-4 heures après l'administration du produit. En fonction des résultats, la dose d'hormones sera progressivement ajustée (par des augmentations de 25 à 50 %) jusqu'à obtention du taux de T4 souhaité. Les évaluations suivantes pourront être réalisées tous les 6 à 12 mois (20). Le vétérinaire peut aussi envisager de refaire une échographie thyroïdienne pour savoir si le volume de la glande s'est normalisé (si celui-ci était préalablement augmenté).

Conclusion

Bien que l'hypothyroïdie soit la plus fréquente endocrinopathie du chien, la nature de la maladie, l'existence d'une forme subclinique et la variabilité des paramètres biochimiques et hormonaux peuvent rendre son diagnostic difficile. Simplifier à l'extrême le problème peut être source d'erreur et le vétérinaire doit garder à l'esprit que cette maladie ne concerne pas uniquement les vieux chiens et qu'elle peut prendre des formes variées. ☺

RÉFÉRENCES

1. Feldman EC, Nelson RW. *The thyroid gland. Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 67-185.
2. Morreale de Escobar G, de Vijlder J, Butz S, et al. The thyroid and brain, *European Thyroid Symposium*. NY: Schattauer, 2002; 33-233.
3. Wang R, Nelson JC, Weiss RM, et al. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000; 10: 31-9
4. Duncan Basset JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213: 1-11.
5. Snyder PJ. The pituitary in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins A, Wolter Kluwer Company, 2000; 811-814.
6. Kooistra HS, Dias-Espineira M, Mol JA, et al. Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domest Anim Endocrinol* 2000; 18:19-29.
7. Castillo V, Rodriguez MS, Lalia J. Estimulación con TRH y evaluación de la respuesta de la TSH en perros. Su importancia en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea subclínica (hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune eutiroidea). *Revista Científica* 2001; 11: 35-40.
8. Gebhard R, Stone B, Andreini J, et al. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. I. The isolated perfused liver model. *J Lipid Res* 1992; 33:1459-1466.
9. Nunez J, Celi S, Ng L, et al. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 287:1-12.
10. Rudas P, Rónai ZS, Bartha T. Thyroid hormone metabolism in the brain of domestic animals. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29: 88-96.
11. Beaver BV, Haug LI. Canine behaviors associated with hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 431-437.
12. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001; 55: 109-114.
13. Rezzonico J, Guntsche Z, Bossa N. Determinación ecográfica de volumen tiroideo normal en niños y adolescentes en Mendoza-Argentina. *Revista Argentina Endocrinología Metabolismo* 1994; 31: 72-78.
14. Xenoulis PG, Steiner JM. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J* 2010; 183: 12-21.
15. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR et al. Assessment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 245-251.
16. Dixon RM, Mooney CT. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 72-78.
17. Ramírez Benavides GF, Osorio JH. Niveles séricos de tetrayodotironina libre (T4L), mediante el método de electroquimioluminiscencia en caninos. *Revista Científica* 2009; 19: 238-241.
18. Castillo V, Rodriguez MS, Lalia J, et al. Parámetros bioquímicos-endócrinos de utilidad en la etapa de crecimiento del ovejero alemán, doberman y gran danés. *Archivos Medicina Veterinaria* 1997; 29: 105-111.
19. Skopek E, Martina Patzl M, Nachreiner R. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *Am J Vet Res* 2006; 7: 809-814.
20. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 334-344.