

# Znaczenie oznaczania przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie w ocenie stanu czynnościowego tarczycy u psów

Olga Aniołek<sup>1</sup>, Zdzisław Gajewski<sup>1</sup>, Olga Szaluś-Jordanow<sup>2</sup>, Anna Zlot<sup>3</sup>

z Katedr Chorób Dużych Zwierząt<sup>1</sup> i Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką<sup>2</sup> Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie oraz Centrum Małych Zwierząt Multiwet w Warszawie

Tyreoglobulina jest jednym z autoantygenu związanym z niedoczynnością tarczycy spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy u psów (1, 2, 3). U psów niedoczynność tarczycy jest powszechną chorobą układu hormonalnego. Co najmniej połowa pacjentów z niedoczynnością tarczycy ma autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (limfocytarne zapalenie tarczycy; 3, 4, 5, 6, 7), analogiczne do choroby Hashimoto u ludzi (1, 8, 9). Rozpoznanie limfocytnego zapalenia tarczycy opiera się na wynikach badania histopatologicznego materiału biopsyjnego pobranego pod kontrolą ultrasonograficzną (ryc.1, 2) lub na wykryciu obecności autoprzeciwciał antytyreoglobulinowych (10). W medycynie weterynaryjnej ostateczne rozpoznanie jest zazwyczaj trudne, ponieważ pozyskiwanie materiału biopsyjnego z gruczołu tarczowego nie jest wykonywane rutynowo. Stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie w połączeniu z objawami klinicznymi, sugerującymi zapalenie tarczycy, zostało uznane za przydatne w potwierdzeniu niedoczynności tarczycy u psów (2).

Limfocytarne zapalenie tarczycy dotyczy około 50% przypadków niedoczynności tarczycy u psów (4, 6, 11). Przypuszcza się, że wynikiem tego procesu jest postępujące uszkodzenie pęcherzyków tarczycowych i zastąpienie ich przez tkankę łączną

włóknistą, co określane jest jako idiopatyczny zanik miększu tarczycy (12, 13, 14). Kliniczne objawy niedoczynności pojawiają się, gdy około 75% gruczołu ulegnie zniszczeniu.

Zapoczątkowanie procesów autoimmunizacyjnych może być skutkiem zakażeń wirusowych lub działania miejscowych, cytotoksycznych czynników uszkodzających. Mogą one powodować zmiany konfiguracyjne cząsteczki tyreoglobuliny. Ponieważ hormony tarczycy są haptenami, same nie są zdolne do zapoczątkowania produkcji autoprzeciwciał. Hormony te mogą wzbudzić odpowiedź immunologiczną po związaniu się z tyreoglobuliną, która może służyć jako białkowy przenośnik dla hormonów tarczycy. Tyreoglobulina zawiera duże podjednostki  $T_4$  i  $T_3$ , które mogą pobudzić do produkcji autoprzeciwciał (5, 15, 16, 17, 18). Przyczyną choroby może być prawdopodobnie defekt czynności supresorycznych limfocytów T. U ludzi potwierdzono nadmierną produkcję interferonu gamma w przebiegu zakażeń wirusowych tarczycy. Pod wpływem interferonu gamma komórki pęcherzykowe tarczycy zaczynają produkować i ekspozować na swojej powierzchni antygeny MHC klasy II. W efekcie następuje prezentacja limfocytom T antygenów komórek pęcherzykowych tarczycy w kontekście MHC klasy II, co

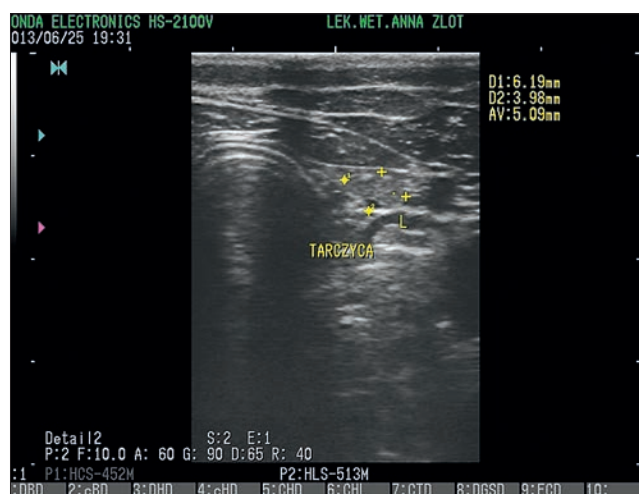
## Antithyroglobulin antibody, as a parameter of thyroid gland status in dogs

Aniołek O.<sup>1</sup>, Gajewski Z.<sup>1</sup>, Szaluś-Jordanow O.<sup>2</sup>, Zlot A.<sup>3</sup>, Department of Large Animal Diseases<sup>1</sup>, Department of Small Animal Diseases with Clinic<sup>2</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW, Small Animal Medical Centre Multiwet in Warsaw<sup>3</sup>

This article aims at the presentation of an important immune parameter for evaluation of thyroid gland status in dogs. Thyroglobulin is an iodine-containing glycoprotein occurring in the colloidal form within follicles of thyroid gland. Iodinated tyrosine moieties of thyroglobulin form the active hormones. Hypothyroidism, the deficiency of thyroid gland activity, may result from idiopathic atrophy or lymphocytic thyroiditis. Canine thyroglobulin (cTG), can be recognized by the immune system as an autoantigen in lymphocytic autoimmune thyroiditis. As a result, autoantibodies against cTG are made. In dogs, hypothyroidism is a common endocrine disorder and at least half of patients have autoimmune thyroiditis, similar to Hashimoto's disease in humans. To complete the clinical signs based diagnosis, biopsy of the thyroid gland and serological examination for autoantibodies against thyroglobulin (TgAA) should be performed. Here, the diagnostic value of this serological examination was discussed.

**Keywords:** canine thyroglobulin antibodies, TgAA, lymphocytic thyroiditis, diagnostics.

skutkuje odpowiedzią komórkową i humoralną przeciwko antygenom tarczycy. Dochodzi do powstawania autoprzeciwciał przeciwko hormonom tarczycy, przeciwko tyreoglobulinie, rzadziej przeciwko peroksydazie tarczycowej (4, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24). W wyniku autoagresji pojawia się nacieki limfocytny w miększu gruczołu i komórki plazmatyczne. Limfocyty prowadzą do uszkodzenia komórek



Ryc. 1. Badanie ultrasonograficzne płata lewego tarczycy, skan poprzeczny



Ryc. 2. Badanie ultrasonograficzne płata lewego tarczycy, skan podłużny

nabłonka na drodze cytotoxyczności zależnej od przeciwciał lub bezpośredniej cytotoxyczności limfocytów T.

### Charakterystyka psiej tyreoglobuliny

Tyreoglobulina psa jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 660 kDa, jej biologiczna funkcja to uczestnictwo w syntezie hormonów tarczycy (26). Składa się z dwóch identycznych podjednostek i produkowana jest wyłącznie przez komórki pęcherzykowe tarczycy, zarówno prawidłowe, jak i nowotworowo zmienione, stanowiąc większość koloidu pęcherzykowego. Aktywne hormony gruczołu tarczowego, trijodotyryna ( $T_3$ ) i tyroksyna ( $T_4$ , tetrajodotyryna) są jodowanymi pochodnymi tyrozyny. Ich biosynteza jest ściśle związana z wytwarzaniem tyreoglobuliny, głównego magazynu jodu hormonalnego. Tyreoglobulina psa składa się z 2762 aminokwasów (27). Zawiera wiele epitopów antygenowych mogących wywoływać zapalenie tarczycy u ludzi i u zwierząt doświadczalnych (28, 29, 30). Sekwencjonowanie tyreoglobuliny przeprowadzono u bydła, ludzi, myszy i szczurów (31, 32, 33, 34). Podobnie jak u ludzi i bydła, najczęściej występującymi aminokwasami tyreoglobuliny u psów są seryna i leucyna, a najrzadziej metionina i histydyna (31, 32).

### Oznaczanie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie w diagnostyce hipotyreozy

W limfocytarnym zapaleniu tarczycy to przede wszystkim tyreoglobulina wywołuje reakcję autoimmunizacyjną. Jak wspomniano, może też, wiążąc hormony tarczycy, czynić je antygenami zdolnymi do wywoływania odpowiedzi autoimmunologicznej (35). Stąd też większość psów z limfocytarnym zapaleniem tarczycy, które ma autoprzeciwciała przeciwko  $T_4$  lub  $T_3$ , ma również przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (11). Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie oznacza się w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA), metodą immunoblottingu lub pośredniej immunofluorescencji. Obecność autoprzeciwciał przeciwko hormonom tarczycy psów może utrudniać radioimmunologiczne oznaczenia stężeń  $T_4$  i  $T_3$ , powodując podwyższenie ich wyników, co może sprawiać, że psy z niedoczynnością tarczycy są rozpoznawane jako zdrowe, z eutyreozą (7, 11, 36). Błąd ten można wyeliminować poprzez równoczesne badania przeciwciał przeciwko hormonom tarczycy, oznaczanie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie i poprzez ocenę stężenia wolnej tyroksyny (fT4). Zostało wykazane, że na wyniki oznaczania fT4 metodą dializy równoważnej nie

wpływa obecność przeciwciał przeciwko  $T_4$  (37). Niewątpliwym ograniczeniem wykorzystania oznaczania przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie w diagnostyce zmian czynnościowych tarczycy jest fakt, że stwierdza się ich obecność także w nowotworach tarczycy oraz chorobach niezwiązanych z tarczycą i u zdrowych zwierząt (6, 19, 20, 21, 27, 38). Częstotliwość występowania przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie w populacji zdrowych psów ocenia się na mniej niż 5% (20). W retrospektywnym badaniu 45 131 psów, częstotliwość występowania przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie wynosiła 7,9%. W innych badaniach oceny czynności tarczycy u 218 greyhoundów częstotliwość występowania tych przeciwciał wynosiła u zdrowych zwierząt 3,5% (39, 60). Wysokość mian nie koreluje jednak ze stanem czynnościowym tarczycy, ponieważ wysokie miana stwierdzano zarówno w stanach eutyreozy, jak i niedoczynności oraz nadczynności tarczycy (1, 2, 19, 38, 40, 41, 42). Obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie oznaczanych metodą ELISA wykazano u 13,2% (19) i 18,7% (1) hospitalizowanych psów. U psów z niedoczynnością tarczycy częstotliwość ich występowania wynosiła, odpowiednio, 59 (19), 37 (20), 36 (21), 55 (43), 53 (6), 58, 6 (22) i 32% (42). U ludzi przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie stwierdzane są w przebiegu choroby Hashimoto, choroby Gravesa-Basedowa oraz przy nowotworach gruczołu tarczowego (44, 45, 46, 47).

### Oznaczanie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie u psów przeznaczonych do rozrodu

Oznaczanie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie ma duże znaczenie w przypadku psów przeznaczonych do rozrodu. Psy, u których stwierdza się przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie nie powinny być przeznaczane do rozrodu, gdyż ich potomstwo jest narażone na hipotyreozę. Wykazano bowiem predyspozycję zarówno rasową, jak i rodzinną do występowania hipotyreozy. Podkreśla się również większą częstość występowania przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie u psów podwyższonego ryzyka wystąpienia niedoczynności tarczycy (6, 10, 12, 19, 20, 21, 27, 37, 48, 49). Do ras predysponowanych do występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy zaliczane są: dogi niemieckie, charty rosyjskie (borzoi), doberman, golden retrievery, jamniki, cocker spaniele, sznauclery miniaturowe, setery irlandzkie, beagle i owczarki staroangielskie (bobtail).

Przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy u psów rasy beagle (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56), chartów rosyjskich i angielskich

cocker spanieli, podobnie jak u ludzi, może być chorobą wrodzoną i dziedziczną (57). Udział pokrewieństwa został odnotowany w retrospektywnych badaniach na czystej rasy beagles. Selektywny chów wsobny zwiększa częstotliwość występowania choroby (53). Odnotowano 20% przypadków limfocytarnego zapalenia tarczycy u beagles powyżej roku życia (54, 55, 56). Zapaleniu tarczycy u laboratoryjnych beagles zwykle nie towarzyszą objawy kliniczne (50). U chartów rosyjskich borzoi występowanie tej choroby jest skutkiem defektu autosomalnego genu recesywnego (25, 48, 58). U beagles, podobnie jak u ludzi, w przebiegu limfocytarnego zapalenia tarczycy występowały również przeciwciała antymikrosomalne oraz przeciwciała przeciwko tzw. drugiemu antygenowi koloidu oraz przeciwko jądrum komórek nabłonka tworzących pęcherzyki tarczycy (10, 11, 21, 49, 52, 58). Zostało potwierdzone, że psy, u których występuje więcej niż jeden rodzaj autoprzeciwciał przeciwko antygenom tarczycy, mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedoczynności gruczołu w porównaniu z psami, u których stwierdza się jedynie przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (10, 43). Nie odnotowano wpływu płci czy zabiegu gonadektomii na wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (2, 19, 21, 41, 57). W przypadku otrzymania wyników wątpliwych zaleca się powtórzenie pomiaru po 3 do 6 miesięcy (6, 10, 27).

### Podsumowanie

Przeciwciała skierowane przeciwko tyreoglobulinie występują u psów znacznie częściej niż skierowane przeciwko  $T_3$  i  $T_4$ . Z tego powodu uważa się je za istotny element diagnostyczny w rozpoznaniu limfocytarnego zapalenia tarczycy, które jest jedną z przyczyn niedoczynności tarczycy. U psów wykrycie tylko obecności przeciwciał przeciwko antygenom tarczycy nie może być podstawą do rozpoznania niedoczynności gruczołu. W połączeniu z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy, obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie potwierdza hipotyreozę u psów (1, 2, 3, 4, 14, 19, 38, 42). Ponieważ opisano genetyczną skłonność do wystąpienia limfocytarnego zapalenia tarczycy, wydaje się zasadne wykonywanie tych badań u psów przeznaczonych do rozrodu (22, 42, 43). Dodatkowo przydatność kliniczna ich oznaczania służy możliwości wykorzystania ich do wczesnego wykrywania zagrożenia hipotyroidyzmem, ponieważ można je stwierdzić nawet na kilka lat przed pojawieniem się objawów klinicznych choroby oraz do różnicowania przyczyn niedoczynności tarczycy (1, 2, 4, 19, 21, 36, 38, 42, 59).



## Piśmiennictwo

1. Beale K.M., Halliwell R.E., Chen C.L.: Prevalence of anti-thyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, **196**, 745–748.
2. Beale K.M.: Thyroid pathology and serum antithyroid antibodies in hypothyroid and healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1991, **5**, 128.
3. Lee J.-Y., Uzuka Y., Tanabe S., Sarashina T., Suzuki H., Sato M.: Cloning and characterization of canine thyroglobulin complementary DNA. *Dom. Anim. Endoc.* 2007, **32**, 178–189.
4. Gosselin S.J., Capen C.C., Martin S.L.: Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. *Vet. Pathol.* 1981, **18**, 299–309.
5. Happ G.M.: Thyroiditis – A model canine autoimmune disease. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 1995, **39**, 97–139.
6. Lee J.-Y., Uzuka Y., Tanabe S., Sarashina T.: Prevalence of thyroglobulin autoantibodies detected by enzymelinked immunosorbent assay of canine serum in hypothyroid, obese and healthy dogs in Japan. *Res. Vet. Sci.* 2004, **76**, 129–32.
7. Choi E.W., Shin I.-S., Bhang D.-H., Lee D.-H., Bae B.-K., Kang M.-S., Kim D.-J., Hwang C.-Y., Lee C.W., Youn H.-Y.: Hormonal change and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells during the development of canine autoimmune thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.* 2006, **146**, 101–108.
8. Mizejewski G.J., Baron J., Poissant G.: Immunologic investigations of naturally occurring canine thyroiditis. *J. Immunol.* 1971, **107**, 1152–1160.
9. Rajatanavin R., Fang S.L., Pino S., Laurberg P., Braverman L.E., Smith M., Bullock L.P.: Thyroid hormone antibodies and Hashimoto's thyroiditis in mongrel dogs. *Endocrinology* 1989, **124**, 2535–2540.
10. Graham P.A., Lundquist R.B., Refsal K.R., Nachreiner R.F., Provencher-Bolliger A.L.: A 12-month prospective study of 234 thyroglobulin antibody positive dogs which had no laboratory evidence of thyroid dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, **15**, 298.
11. Thacker E.L., Refsal K.R., Bull R.W.: Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53**, 449–453.
12. Conaway D.H., Padgett G.A., Bunton T.E., Nachreiner R., Hauptman J.: Clinical and histological features of primary progressive, familial thyroiditis in a colony of borzoi dogs. *Vet. Path.* 1985, **22**, 439–446.
13. Chastain C.B., Panciera D.L.: Hypothyroid diseases. w: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4<sup>th</sup> Edit., S.J. Ettinger and E. C. Feldman, Eds, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995, 1487–1501.
14. Czumńska K.: Lymphocyte thyroiditis in dogs. *Med. Weter.* 2001, **57**, 905–909.
15. Young D.W., Haines D.M., Kempainen R.J.: The relationship between autoantibodies to triiodothyronine (T3) and thyroglobulin (Tg) in the dog. *Autoimmunity* 1991, **9**, 41–46.
16. Vajner L.: Lymphocytic thyroiditis in beagle dogs in a breeding colony: findings of serum autoantibodies. *Vet. Med.* 1997, **42**, 333–338.
17. Tani H., Nabetani T., Sasai K., Baba E.: Proliferative responses to canine thyroglobulin of peripheral blood mononuclear cells from hypothyroid dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2005, **67**, 363–368.
18. Graham P.A., Refsal K.R., Nachreiner R.F.: Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2007, **37**, 617–631.
19. Haines D.M., Lording P.M., Penhale W.J.: Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1984, **45**, 1493–1497.
20. Nachreiner R.F., Refsal K.R., Graham P.A., Hauptman J., Watson G.L.: Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with non-thyroidal illness. *Am. J. Vet. Res.* 1998, **59**, 951–954.
21. Dixon M., Mooney C.T.: Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Res. Vet. Sci.* 1999, **66**, 243–246.
22. Breyer U., Reese S., Deeg C., Kaspers B., Kraft W.: Diagnostic and predictive value of autoantibodies to thyroglobulin (TgAA) in dogs. *Tierarztl. Praxis. Ausg.* 2004, **32**, 207–213.
23. Fern K., Björnerfeldt S., Karlsson A., Andersson G., Nachreiner R., Hedhammar A.: Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2009, **50**, 176–179.
24. Wilbe M., Sundberg K., Hansen I.R., Standberg E., Nachreiner R.F., Hedhammar A., Keeney L.J., Andersson G., Björnerfeldt S.: Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. *Tissue Antigens* 2010, **5**, 712–719.
25. Beierwalter W.H., Nishiyama R.H.: Dog thyroiditis: Occurrence and similarity to Hashimoto's struma. *J. Endocr.* 1968, **83**, 501–508.
26. Feldman E.C., Nelson R.W.: Canine hypothyroidism. W: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia: WB Saunders Co., 2004, s. 88–142.
27. Lee J.-Y., Uzuka Y., Tanabe S., Takasawa T., Sarashina T., Nachreiner R.F.: Tryptic peptides of canine thyroglobulin reactive with sera of patients with canine hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004, **101**, 271–276.
28. Van Ommen G.J., Sterk A., Mercken L.O., Arnberg A.C., Baas F., De Vijlder J.J.: Studies on the structures of the normal and abnormal goat thyroglobulin genes. *Bioch.* 1989, **71**, 211–221.
29. Brazilet M.P., Mignon-Godefroy K., Charreire J.: Induction of experimental autoimmune thyroiditis (EAT) by heat-denaturated thyroglobulin (Tg). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996, **104**, 23–25.
30. Brazilet M.P., Batteux F., Abelsira-Amar O., Nicoletti F., Charreire J.: Induction of experimental autoimmune thyroiditis by heat-denatured porcine thyroglobulin: a Tc1-mediated disease. *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**, 1342–1352.
31. Mercken L., Simons M.J., Swilens S., Massar M., Vassart G.: Primary structure of bovine thyroglobulin deduced from the sequence of its 8, 431–base complementary DNA. *Nature* 1985, **316**, 647–651.
32. Malthiery Y., Lissitzky S.: Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448–base complementary DNA. *Eur. J. Biochem.* 1987, **165**, 491–498.
33. Caturegli P., Vidalain P., Vali M., Aguilera-Galaviz L., Rose N.: Cloning and characterization of murine thyroglobulin cDNA. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997, **85**, 221–226.
34. Hishinuma A., Furudate S., Oh-Ishi M., Nagakubo N., Namatame T., Ieiri T.: A novel missense mutation (G2320R) in thyroglobulin causes hypothyroidism in rdw rats. *Endocrinol.* 2000, **41**, 4050–4055.
35. Gaschen F., Thompson J., Beale K., Keisling K.: Recognition of triiodothyronine-containing epitopes in canine thyroglobulin by circulating thyroglobulin autoantibodies. *Am. J. Vet. Res.* 1993, **54**, 244–247.
36. Panciera D.L., Purswell B.J., Kolster K.A.: Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *The riogenology* 2007, **68**, 316–321.
37. Nachreiner R.F., Refsal K.R., Graham P.A., Bowman M.M.: Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **220**, 466–471.
38. Gosselin S.J., Capen C.C., Martin S.L.: Biochemical and immunological investigations on hypothyroidism in dogs. *Can. J. Comp. Med.* 1980, **44**, 158–168.
39. Beale K.M., Bloomberg M.S., Van Gilder J., Wolfson B.B., Keisling K.: Correlation of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1992, **28**, 263–269.
40. Vollset I., Larsen H.J.: Occurrence of autoantibodies against thyroglobulin in Norwegian dogs. *Acta Vet. Scand.* 1987, **28**, 65–71.
41. Vollset I., Larsen H.J., Knoevelsrud T.: Passive hemagglutination for detection of autoantibodies against thyroglobulin in dogs. *Acta Vet. Scand.* 1987, **28**, 117–119.
42. Popiel J.: *Ocena funkcjonowania tarczycy przez pomiar stężenia tyroksyny, specyficznej tyreotropiny oraz przeciwciał antytyreoglobulinowych w surowicy psów w stanie eutyreoz i hipotyreoz*. Monografia: Współczesne problemy medycyny weterynaryjnej ISSN 1898–1151, ELMA, Wrocław 2011.
43. Patzl M., Möstl E.: Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. *J. Vet. Med. A.* 2003, **50**, 72–78.
44. Rochman H., de Groot L.J., Rieger C.H., Varnavides L.A., Refetoff S., Joung J.L., Hoyer K.: Carcinoembryonic antigen and humoral antibody response in patients with thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1975, **35**, 2689–2692.
45. Weetman A.P., McGregor A.M.: Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. *Endocr. Rev.* 1984, **5**, 309–355.
46. Thrasyvoulides A., Sakarellos-Daitsiotis M., Philippou G., Souvatzoglou A., Sakarellos C., Lymberi P.: Bcell autoepitopes on the acetylcholinesterase-homologous region of human thyroglobulin: association with Graves' disease and thyroid eye disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2001, **145**, 119–127.
47. Greenspan F.S.: The thyroid gland. W: Greenspan F.S., Gardner D.G.: *Basic and Clinical Endocrinology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York 2003, s.215–94.
48. Conaway D.H., Padgett G.A., Nachreiner R.F.: The familial occurrence of lymphocytic thyroiditis in borzoi dogs. *Am. J. Med. Gen.* 1985, **22**, 409–414.
49. Benjamin S.A., Stephanes L.C., Hamilton B.F., Saunders W.J., Lee A.C., Angelton G.M., Mallinckrodt G.H.: Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Vet. Pathol.* 1996, **33**, 486–494.
50. Tucker W.E.: Thyroiditis in a group of laborator– dogs: A study of 167 beagles. *Am. J. Clin. Pathol.* 1962, **38**, 70–74.
51. Mawdesley-Thomas L.E., Jolly D.W.: Autoimmune disease in the beagle. *Vet. Rec.* 1967, **80**, 553–554.
52. Mawdesley-Thomas L.E.: Lymphocytic thyroiditis in the dog. *J. Small. Anim. Pract.* 1968, **9**, 539–550.
53. Musser E., Graham W.R.: Familial occurrence of thyroiditis in purebred beagles. *Lab. Anim. Care.* 1968, **18**, 58–68.
54. Fritz T.E., Zeman R.C., Zelle M.R.: Pathology and familial incidence of thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp. Mol. Pathol.* 1970, **12**, 14–30.
55. Fritz T.E., Norris W.P., Kretz N.D.: Influence of lymphocytic thyroiditis on iodine metabolism in the beagle. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970, **134**, 450–458.
56. Fritz T.E., Lombard L.S., Tyler S.A., Norris N.V.P.: Pathology and familial incidence of orchitis and its relation to thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp. Pathol.* 1976, **24**, 142–158.
57. Haines D.M., Lording P.M., Penhale W.J.: The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-linked immunosorbent assay, haemagglutination and indirect immunofluorescence. *Can. J. Comp. Med.* 1984, **48**, 262–267.
58. Wall J.R., Kuroki T.: Immunologic factors in thyroid disease. *Med. Clin. North. Am.* 1985, **69**, 913–36.
59. Nachreiner R.F., Bowman M.M., Graham P.A., Refsal K.R., Provencher Bolliger A.: The prevalence of thyroglobulin antibody is strongly influenced by breed: a retrospective study of 45.131 canine thyroid diagnostic test results. *J. Vet. Intern. Med.* 2000, **14**, 232.
60. Van Geffen C., Bavegms V., Duchateau L., Roover K., Daminet S.: Serum thyroid hormone concentrations and thyroglobulin autoantibodies in trained and non-trained healthy whippets. *Vet. J.* 2006, **172**, 135–140.

Dr Olga Aniołek, Katedra Chorób Dużych Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie, ul. Nowoursynowska 100, 02-797 Warszawa, e-mail: olgaaniolek@op.pl