

# ENDOCRINOPATÍA MÚLTIPLE AUTOINMUNE EN CANINOS. ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO, ENFERMEDAD DE ADDISON Y *DIABETES MELLITUS*: INFORME DE CINCO CASOS

**Autoimmune Polyendocrinopathy in Dogs. Association of Hypothyroidism, Addison's Disease and *Diabetes Mellitus*: Communication of Five Cases**

**Víctor Castillo, Guillermo Casas y Walter Pérez**

Hospital Escuela, Servicio de Endocrinología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires  
Av. Chorroarín 280 (1427) Buenos Aires, Argentina. Email: vcastillvet.uba.ar

## RESUMEN

La endocrinopatía múltiple autoinmune o poliendocrinopatía autoinmune es la entidad que involucra a más de una glándula de secreción endocrina con los signos clínicos correspondientes a cada una de ellas provocada por la agresión inmune. Se afectan comúnmente las glándulas tiroideas, adrenal, gónadas y el páncreas endocrino. El presente reporte se refiere a 5 caninos (4 hembras y un macho) que se derivaron a consulta endocrinológica por sospecha de Síndrome de Cushing. Los signos clínicos fueron polidipsia-poliuria, obesidad (3 casos), ciclos estruales irregulares, alopecia (2 casos). Los datos relevantes de bioquímica arrojaron, en los 5 casos, una fosfatasa alcalina sérica elevada, tendencia a hipoglicemia, hiperglicemia (un caso) e hipercolesterolemia. La densidad urinaria estuvo en valores superiores a 1.025 en los 5 casos y el recuento de eosinófilos fue normal ( $>100 \text{ E/mm}^3$ ). La estimulación con ACTH dio una curva netamente addisoniana, partiendo de valores basales inferiores al normal (1,8-4,5  $\mu\text{g/dl}$ ). La relación Na:K estuvo entre 22/1 a 27/1 en tres casos y la aldosterona basal en valores inferiores a 25  $\text{pg/ml}$  (vn: 25-100  $\text{pg/ml}$ ) también en tres casos. Las concentraciones de T4 y T4L estuvieron por debajo de los niveles normales. En los 5 casos se evaluaron anticuerpos anti Tiroglobulina (AcTg) y anti peroxidasa tiroidea (AcTPO) por el método de hemoaglutinación, obteniéndose títulos altos (AcTg  $>1/400$  y AcTPO  $>1/600$ ), en comparación con los controles (AcTg hasta 1/150; AcTPO hasta 1/100). Se sugiere que ante un cuadro clínico con apariencia de Cushing, pero sin concordancia con el cuadro de laboratorio, se impone tener en cuenta la presencia de otras endocrinopatías (Addison, hipotiroidismo, *diabetes me-*

*llitus*), pudiéndose estar ante un cuadro de endocrinopatía autoinmune múltiple.

**Palabras clave:** Poliendocrinopatía autoinmune, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, *diabetes mellitus*.

## ABSTRACT

The Multiple Autoimmune Endocrinopathy or Autoimmune Polyendocrinopathy, is the entity that involves many glands of the endocrine secretion, with clinical signs corresponding to each one of them. It is caused by the immune aggression. Usually the thyroid gland, the adrenal, gonads and endocrine pancreas are involved. The present reports is about 5 canines (4 females and a male) that were derived to endocrinologic consultation for suspicion of Cushing's Syndrome. The clinical signs were polydipsia-polyuria, obesity (3 cases), irregular oestrus cycles and alopecia (2 cases). The biochemistry values showed in the 5 cases a high concentration of serum alkaline phosphatase, tendency to the hypoglycemia, hyperglycemia (1 case) and hypercholesterolemia. The urinary density was above 1,025 in all cases and the eosinophilic cells recount was normal. The ACTH stimulation gave a curve like's Addison, with basal values below to the normal one (range 1.8-4.5  $\mu\text{g/dl}$ ). The relationship Na:K was between 22/1 to 27/1 (3 cases) and the basal aldosterone concentration was below 25  $\text{pg/ml}$  (range 25-100  $\text{pg/ml}$ ). The T4 and FT4 concentrations were inferior the minimum values. Antibodies anti-thyroglobulin (AbTg) and anti-thyroid peroxidase (AbTPO) were evaluated (hemoagglutination method). The 5 cases showed higher titles (AbTg  $> 1/400$  and AbTPO  $> 1/600$ ) than the normal dogs (AbTg to 1/150; AbTPO to 1/100). It is suggested that when there is clinical case with the appearance of Cushing disease,



but without relation with the laboratory values, it must keep in mind the presence of others endocrinopatías (Addison's Disease, hypothyroidism, *Diabetes Mellitus*). This would be an Autoimmune Poliendocrinopathy syndrome.

**Key words:** Autoimmune polyendocrinopathy, hypothyroidism, Addison 's disease, *diabetes mellitus*.

## INTRODUCCIÓN

Se denomina endocrinopatía múltiple autoinmune (EMA) o poliendocrinopatía autoinmune (PA), a la entidad que involucra a más de una glándula de secreción endocrina, quienes sufren la agresión de linfocitos T, macrófagos y anticuerpos, al no ser reconocidas por el sistema inmune. Se describen dos tipos de EMA según las glándulas afectadas [2, 8]. En el canino se ha descrito el tipo 2 (EMA-2 o PA-2) o Síndrome de Smith [3]. En éste, están comprometidas las glándulas tiroideas, adrenal, páncreas endocrino y gónadas, pudiendo estar afectadas dos o más al mismo tiempo [8]. La agresión inmunológica provoca la destrucción de la glándula y/o el bloqueo de la acción de su hormona reguladora [1, 6, 9] dando por resultado su hipofunción y el correspondiente cuadro clínico y de laboratorio resultante de la combinación de hipotiroidismo, Addison, hipogonadismo y *Diabetes mellitus* (DM) o por lo menos dos de ellos. Para que se lleve a cabo esta agresión debe haber un cambio en la estructura molecular de los determinantes antigénicos de superficie de la célula. Estos cambios, en individuos predispuestos, serían provocados por la acción de virus que alteran el genoma de la célula, cambiando la información para la síntesis del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), sustancias químicas (sales de yodo) o mutaciones en el gen que codifica la síntesis de receptores hormonales y CMH [10, 13, 14].

El diagnóstico de esta patología es complejo, debiéndose realizar:

- dosaje de hormonas tiroideas, tanto tiroxina libre (T4L) como total (T4), anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg) y anti-peroxidasa tiroidea (AcTPO) [13, 14]. Los primeros informan del grado de destrucción glandular y los segundos poseen alta especificidad y sensibilidad diagnóstica, informando de lesión incipiente de la tiroides por la agresión de los anticuerpos.
- estimulación con Adenocorticotrofina (ACTH) y evaluación de Aldosterona y relación Na : K [3, 12].
- determinación de anticuerpos anti-insulina y anti-isletos [11].

El objetivo de este reporte fue el estudio de varios caninos de Argentina que mostraban sintomatología clínica compatible con el Síndrome de Cushing (SC), con el fin de orientar y recomendar los pasos a seguir para el diagnóstico de la EMA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Descripción de los casos clínicos

Se estudiaron 5 caninos (un macho y 4 hembras), derivados al Servicio de Endocrinología del Hospital-Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires en el lapso de un año y medio. La edad estuvo comprendida entre 2 a 9 años (promedio de 5,2 años), de raza Cocker Spaniel, dos Caniche toy, Shit-zu (macho) y mestiza.

Los signos clínicos fueron: polidipsia-poliuria (Pd-Pu), común en todos los casos, las hembras tenían ciclos estruales irregulares, siendo 3 de ellas obesas. Dos hembras (Caniche toy) y el macho presentaron dermatopatías (alopecia en flanco, piel inelástica y descamativa, y calcinosis cutis en el macho). Dos casos presentaron episodios de debilidad muscular y uno convulsiones. Una Caniche toy, diagnosticada como diabética, presentaba hiperrespuesta a la aplicación de la insulina (aún a dosis de 0,25 U/kg/peso de insulina NPH), pasando de valores de 250-300 mg de glicemia a 40 mg o menos a la hora de aplicada, con cuadro de hipoglicemia.

La sintomatología descrita fue sugestiva de Síndrome de Cushing.

### Técnicas de laboratorio

Se obtuvo orina para su estudio físico-químico, realizando mayor énfasis en la determinación de la densidad urinaria. Se colectó sangre en tubos sin anticoagulante para obtención de suero y otro con EDTA, este último para realizar el recuento absoluto de eosinófilos [(RAE) valor normal > de 100 E/mm<sup>3</sup>]. El suero obtenido fue utilizado para estimar colesterol y fosfatasa alcalina sérica (FAS) por método colorimétrico (valor normal [vn] hasta 250 UI/L). La glicemia (vn 60 - 110 mg/dl) se determinó por colorimetría a partir del plasma de sangre colectada con anticoagulante fluorado.

Para confirmación diagnóstica de SC se realizó estimulación con ACTH (25 UI/IV totales); midiendo, por el método de radioinmunoanálisis (RIA), el cortisol basal (vn 1,8-4,5 µg/dl) y a la hora post estimulación (vn 7-20 µg/dl). Se determinó la concentración basal de la aldosterona (vn 25-100 pg/ml) por RIA y se evaluó el Na y K (absorción atómica), calculando la Relación Na : K (vn 27/1 a 37/1).

La tiroxina total (T4) y libre (T4L), fueron dosadas por RIA (vn T4: 1.5-4 µg/dl; vn T4L: 0.7-2 ng/dl). Se titularon, para confirmar origen autoinmune, los anticuerpos anti tiroglobulina (AcTg) y anti fracción microsomal o peroxidasa tiroidea (AcTPO). Los anticuerpos se evaluaron por el método de hemaglutinación, según lo descrito por Fideleff y col. [4] y por Haines y col. [5]. La obtención de los AcTg y AcTPO se hizo siguiendo el método de Thacker y col [15]. Para los valores de referencia se midieron AcTg y AcTPO en 15 caninos considerados eutiroides, por dosaje de hormonas tiroideas y tirotrifina (TSH) normales, comprendidos dentro del rango de edad



de los casos estudiados. El título máximo de AcTg fue de 1/150 y para AcTPO de 1/100.

Lamentablemente no pudieron medirse (por no hacerse de rutina en veterinaria y) los anticuerpos anti-islotos y anti-insulina para determinar la etiología autoinmune de la diabetes.

## RESULTADOS

Los datos de laboratorio dieron como resultado, TABLA I, una alta densidad urinaria (>1025), elevación de la FAS y del colesterol, RAE normal y una tendencia a la hipoglicemia (3 casos), estando los valores cercanos al límite inferior (de la media hacia abajo). El paciente con historia de convulsiones tenía hipoglicemia moderada (40 mg/dl), en tanto el diabético presentó glicemias superiores a 250 mg/dl (sin aplicación de insulina), pero con respuesta exagerada a la insulina provocando hipoglicemia. Por otra parte su cuadro dermatológico era sugestivo de tener otra patología endocrina asociada, pensándose en SC.

Si bien el cuadro clínico hacía sospechar de SC (reforzado por los datos de FAS y colesterol), la densidad urinaria, la tendencia a hipoglicemia o hiperrespuesta a la insulina y el RAE no eran lo esperado para el Cushing. Se sospechó de estar frente a un cuadro incipiente o errático de hiperadrenocortisolismo o ante enfermedad de Addison, asociada a hipotiroidismo como se hace referencia en la literatura citada [2, 3, 8].

La Estimulación con ACTH, FIG. 1, en 4 casos fue hiporrespondiente, partiendo en los 5 pacientes, de valores basales inferiores al nivel de corte mínimo. La Relación Na : K se ubicó en tres casos, entre 22/1 y 27/1 indicando alteración en la regulación de aldosterona. El valor basal de esta hormona estuvo disminuida en 3 casos coincidiendo con los datos de relación Na: K, FIG. 2.

Confirmada la enfermedad de Addison (EA), se explica la tendencia a la hipoglicemia, la Pd-Pu y el cuadro de debilidad muscular y convulsiones que presentó uno de los pacientes [3], pero no el resto de los signos clínicos ni los niveles elevados de colesterol y FAS, sospechándose de hipotiroidismo.

En los 5 casos la concentración de tiroxina, total y libre, se hallaron por debajo del límite inferior, TABLA I, confirmando el hipotiroidismo. El título de AcTg y AcTPO fue elevado en todos los casos, FIG. 3, confirmando la tiroiditis autoinmune.

Una vez analizados los resultados, los caninos fueron medicados con Levotiroxina (150 µg totales día), deflazacort (corticoide de última generación), en dosis de 0,5 mg/kg/dos veces por día, y se indicó una dieta rica en ClNa para compensar la pérdida de Na por orina.

A los 15 días de tratamiento con deflazacort, se normalizó la densidad urinaria por no presentar Pd-Pu y se elevaron los niveles de glicemia a valores cercanos a la media o supe-

riores a ésta. Al mes de tratamiento se notó mejoría del cuadro dermatológico en todos los animales.

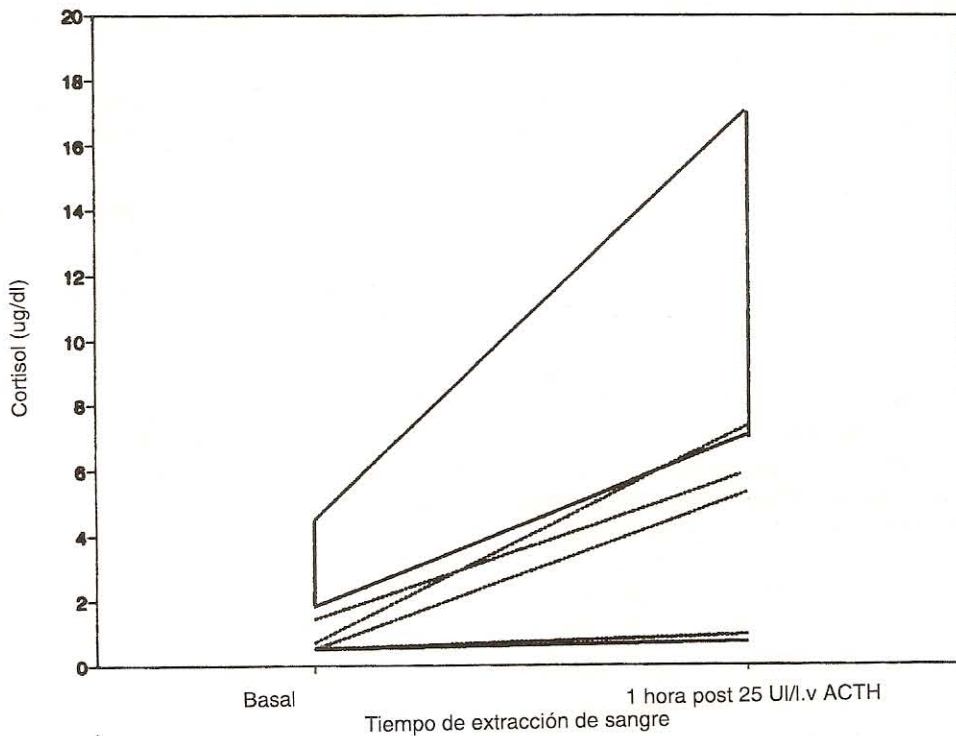
El paciente con DM, si bien mejoró su respuesta a la insulina, el manejo se tornó dificultoso muriendo de una crisis aguda addisoniana.

El shit-zu fue eutanasiado al complicarse el cuadro con insuficiencia renal y hepática.

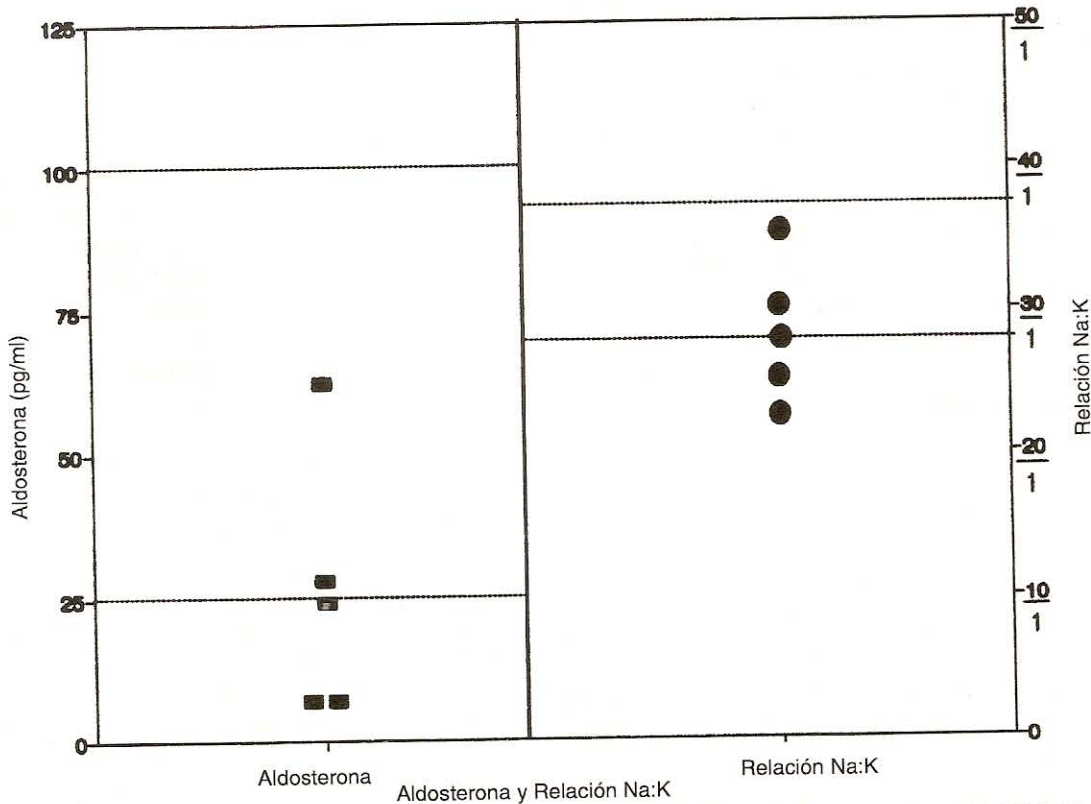
Al realizar la necropsia de ambos pacientes se observó, en ellos, una tiroiditis linfocítica y atrofia de adrenales con infiltrado linfocitario y macrófagos (adrenalitis). Los islotes pancreáticos del diabético, presentaban infiltrado linfoplasmocitario (insulinitis) y degeneración. La histopatología del hígado y vesícula biliar del Shit-zu arrojó por resultado, infiltrado de macrófagos y linfocitos, siendo el diagnóstico histopatológico de cirrosis hepato-biliar autoinmune. Este hallazgo coincide con lo informado en la bibliografía, respecto a la asociación de EMA y cirrosis hepato-biliar [12].

## DISCUSIÓN

La poliendocrinopatía autoinmune, en la presentación descrita, es de signología clínica confusa, por tener una asociación de síntomas propios de disfunción tiroidea, adrenal y páncreas endocrino (lesiones dermatológicas, obesidad, alteración del celo, Pd-Pu, astenia). Esta sumatoria de signos clínicos hacen sospechar de hiperfunción adrenal en un primer momento, que se refuerza con los altos niveles de FAS y Colesterol. En el caso del paciente con DM, es importante recordar que el Cushing puede desencadenar una diabetes [3], siendo orientativos, en este caso particular, los signos dermatológicos hallados, no debiéndose presentar en una DM pura. Sin embargo, la densidad urinaria elevada y RAE normal, no coincidente con Cushing, y la tendencia a la hipoglicemia o la hiperrespuesta insulínica (siendo de esperar tendencia a hiperglicemia o resistencia insulínica en Cushing) obligan a replantear el diagnóstico presuntivo, el cual se confirma con la estimulación con ACTH y la posterior medición de Aldosterona y Na: K. El Addison explica la Pd-Pu, debilidad muscular, la tendencia a hipoglicemia o respuesta exagerada a insulina y la convulsión que presentó uno de los pacientes [3, 12], pero no el resto de la signología clínica ni la elevación del colesterol y FAS. En el caso del paciente con DM, no es concordante el cuadro dermatológico. Debido a ello, es necesario solicitar el dosaje de tiroxina, cuyos valores disminuidos o en el límite inferior, explican el resto del cuadro clínico (obesidad, estro irregular, alopecia y lesiones dermatológicas concomitantes). Esta disminución de la tiroxina se debe a la destrucción de la glándula tiroidea, provocada por la infiltración linfocitaria y la acción de los anticuerpos AcTg y AcTPO (bloqueo de síntesis de tiroglobulina y de la unión del yodo a las tironinas respectivamente). La tiroiditis autoinmune (TAI) queda confirmada por el título elevado de estos anticuerpos, FIG. 3, [1,11] y corroborada en los dos casos a los cuales se realizó la necropsia. La frac-

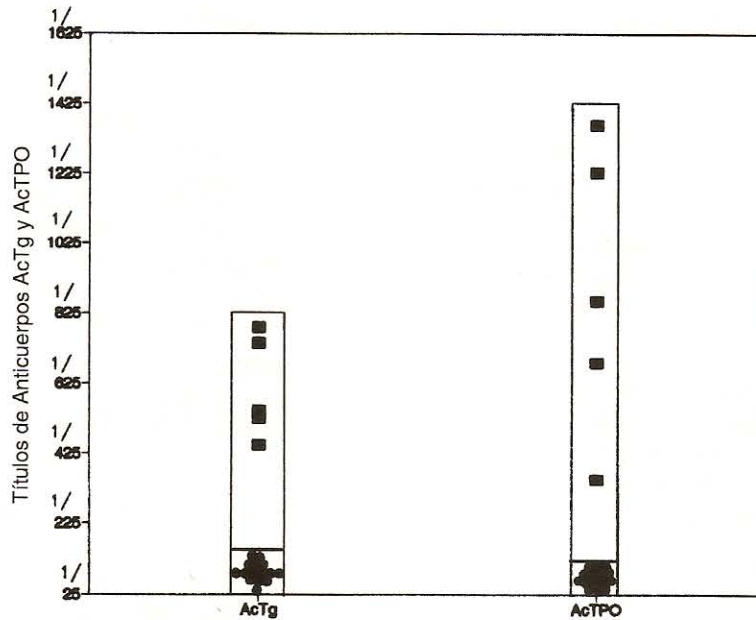


**FIGURA 1. ESTIMULACIÓN CON ACTH (25 UI/i.v.) EN PACIENTES CON EMA-2. EL ÁREA REMARCADA CORRESPONDE A LOS VALORES NORMALES DE CORTISOL BASAL Y POST-ESTIMULACIÓN. LAS LÍNEAS PUNTEADAS REPRESENTAN LA CURVA DE CORTISOL OBTENIDA EN PACIENTES CON EMA-2.**



**FIGURA 2. CONCENTRACIÓN DE ALDOSTERONA Y RELACIÓN Na: K EN PACIENTES CON EMA-2 CADA CUADRADO Y CÍRCULO REPRESENTA UN PACIENTE. LAS LÍNEAS PUNTEADAS DELIMITAN LOS VALORES MÍNIMO Y MÁXIMO DE ALDOSTERONA Y RELACIÓN Na:K.**





**FIGURA 3. TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA Y ANTI-PEROXIDASA TIROIDEA HALLADOS EN PACIENTES CON EMA-2. CADA CÍRCULO REPRESENTA UN CANINO CONTROL (n = 15), LOS CUADRADOS REPRESENTAN UN PACIENTE ESTUDIADO. LA LÍNEA DELIMITA EL VALOR DE TÍTULO MÁXIMO NORMAL.**

**TABLA I**

**VALORES NORMALES DE DENSIDAD URINARIA, RAE, COLESTEROL, FAS, T4 Y T4L HALLADOS EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE ENDOCRINOPATÍA MÚLTIPLE AUTOINMUNE TIPO 2**

	Mestiza	Caniche toy	Caniche toy *	Shit-zu	Cocker spaniel
Densidad urinaria	1025	1020	1040	1035	1030
RAE (E/mm <sup>3</sup> )	254	177	150	165	320
Glicemia (mg/dl)	70	65	320	60	40
Colesterol (mg/dl)	420	260	370	165	612
FAS (UI/L)	740	350	410	920	823
T4 (µg/dl)	1,5	1,4	1,4	1,6	1,0
T4L (ng/dl)	0,5	0,4	0,5	0,7	0,2

\* paciente con *diabetes mellitus*.

RAE: Recuento Absoluto de Eosinófilos (vn > 100 E/mm<sup>3</sup>); Glicemia (rango 60 - 110); Colesterol (hasta 250).

FAS: Fosfatasa Alcalina Sérica (hasta 250); T4 (rango 1, 5 - 4, 0); T4L: Tiroxina libre (rango 0, 7 - 2, 5).

ción libre de tiroxina (T4L) resultó ser buena estimadora del estado tiroideo del animal, ya que su concentración estuvo francamente disminuída en 4 casos y en el límite inferior en uno, TABLA I, indicando menor producción de tiroxina por parte de la glándula tiroidea debido a la TAI. La fracción total (T4) sólo disminuyó en 3 casos (coincidentes con la baja concentración de T4L), estando en el límite inferior en dos de ellos.

Los valores elevados de Colesterol y FAS son atribuibles al hipotiroidismo; es sabido que el déficit tiroideo altera el metabolismo lipídico, debido a la menor actividad de la lipasa hepática. Los altos niveles de FAS se explican por un mayor depósito de grasas en hígado resultante del incremento de colesterol intrahepático y menor excreción biliar. El éstasis biliar resultante provoca la elevación de la FAS [7]

Es de remarcar la importancia de la densidad urinaria, RAE y la tendencia a hipoglicemia o hiperrespuesta a la insulina (no esperables en SC o DM), como orientativas del diagnóstico. Estos datos, conjugados con la signología clínica, característica también del hipotiroidismo, se deben tener en cuenta para orientar a una posible endocrinopatía autoinmune múltiple, cuya confirmación será dada por determinación del título de los anticuerpos mencionados y el dosaje de hormonas tiroideas en conjunto con el cortisol y la aldosterona.

### CONCLUSIONES

Para el diagnóstico de EMA-2 es necesario tener en cuenta y prestar debida atención, por confundirse con SC,



los datos de densidad urinaria y RAE (no concordantes con lo esperado en Cushing) como orientativos de estar en presencia de EMA. La hiporrespuesta a la estimulación con ACTH (Addison), discordante con la signología clínica observada que hizo sospechar de SC, da una presunción firme de estar ante una poliendocrinopatía. El dosaje de hormonas tiroideas (fundamentalmente la T4L) y titulación de los anticuerpos AcTg y AcTPO (por lo menos uno de ellos) confirman el diagnóstico de EMA, de encontrarse sus valores alterados (alto título de anticuerpos, con concentración disminuida o en el límite inferior de T4L).

Es importante destacar, que en presencia de DM con sensibilidad y respuesta exagerada a la insulina administrada, se debe tomar en cuenta la posibilidad del Addison subyacente y de hipotiroidismo que afectan el metabolismo de la glucosa [3, 12], como se describiera anteriormente.

## RECOMENDACIONES

Es recomendable la correcta ponderación de la densidad urinaria y RAE ante un cuadro de SC. Sus valores, discordantes con lo esperado en Cushing, harían replantear el diagnóstico. La estimulación con ACTH es determinante en la orientación hacia la EMA-2. El dosaje de hormonas tiroideas, especialmente la T4L, y la titulación de los AcTg y AcTPO confirmarían el diagnóstico de EMA-2.

Se recomienda así mismo, que de estar en presencia de un canino con enfermedad de Addison o con DM, debido a que la autoinmunidad es una de las etiologías de estas enfermedades, se realice la titulación de anticuerpos antitiroideos. También es recomendable que en los hipotiroideos con título alto de anticuerpos AcTg y AcTPO, se les estudie la función adrenal y sea controlada su glucemia en forma periódica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BRIGHT, B.; BLIZZARD, R.; KAISER, D. "Organ-specific auto-antibodies in children with common endocrine diseases". **J. Ped.** 100 (1): 8 pp. 1982.
- [2] EISENBARTH, G.; JACKSON, R. "The immunoendocrinopathy syndromes". In **Williams Textbook of Endocrinology**. 8th edition. Harcourt Brace. Philadelphia, USA, chap 5: 324 pp. 1995
- [3] FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 2nd. edition WB Saunders. Philadelphia, USA, chap 3: 71-73. 1996.
- [4] FIDELEFF, H.; ORLANDI, A.M.; CAPRIATA, E.; WENGROWICZ, S.; FRIGERI, A.; BOQUETE, H. "Aspectos clínicos y citológicos de la tiroiditis autoinmune (TAI) en la edad infanto-juvenil". **Rev. Arg. End. y Met.** 26 (4): 107-112 1989.
- [5] HAINES, D.M.; LORDING, P.M.; PENHALE, W.J. "The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-like immunosorbent assay, hemagglutination and indirect immunofluorescence". **Can. J. Comp. Med.** 48 (2): 262 pp. 1984.
- [6] HEROLD, K.C.; QUINTAS, J. "Immunological mechanism causing autoimmune endocrine disease". In **Endocrinology**. 3rd edition WB Saunders. Philadelphia, USA. chap 2. 225 pp 1995.
- [7] KINLAW, W. "Thyroid disorders and Cholesterol: Identifying the realm of clinical relevance". **The Endocrinologist**. 5 (2):147-158. 1995.
- [8] KUTTEH, W.H. "Immunology of Multiple Endocrinopathies Associated with premature ovarian failure". **The Endocrinologist**. 6 (6):462-470. 1996.
- [9] MÄENPÄÄ, J.; RAATIFFA, M.; RÄSÄNEN, J. "Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis". **J. Ped.** 107 (2):898-905. 1985.
- [10] MEDEIROS-NETO, G.; TARGOVNIK, H.; VASSART, G. "Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism". **Endocrinology Review**. 14 (2):165-173. 1993.
- [11] RILEY, W.; MACLAVEN, N.; LAZOTTE, D. "Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening". **J. Ped.** 90 (3). 350 pp. 1981.
- [12] SEINFELD, E.; SHARMA, O. "TASS syndrome: unusual association of thyroiditis, Addison's disease, Sjogren's syndrome, and sarcoidosis". **J. Res. Soc. Medical**. 76 (5). 883 pp. 1983.
- [13] STRAKOSCH, C.; WENZEL, B.; ROW, V. "Immunology of autoimmune thyroid diseases". **New. England J. Med.** 307 (3):1499-1508. 1982.
- [14] TARGOVNIK, H.; VARELA, V.; JUVENAL, G. "Differential levels of thyroid peroxidase and thyroglobulin messenger ribonucleic acids in congenital goiter with defective thyroglobulin synthesis". **J. Endocrinol. Invest.** 13 (1):797-812. 1990.
- [15] THACKER, E.L.; DAVIS, J.M.; REFSAL, K.R.; BULL, R.W. "Isolation of thyroid peroxidase and lack of autoantibodies to enzyme in dogs with autoimmune thyroid disease". **Am. J. Vet. Res.** 56 (1). 34 pp. 1995.