

Schwerwiegende Reaktionen nach TSH-Stimulationstest beim Hund

Autor(en): **Hasler, A. / Rohner, K.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **134 (1992)**

Heft 9

PDF erstellt am: **26.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591403>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

SCHWERWIEGENDE REAKTIONEN NACH TSH-STIMULATIONSTEST BEIM HUND

A. HASLER und K. ROHNER

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Diagnose einer Hypothyreose wird häufig der TSH (Thyreoides Stimulierendes Hormon)-Stimulationstest durchgeführt. Wir berichten über ernsthafte Nebenwirkungen nach intravenöser Injektion von bovinem TSH bei zwei Hunden. Die Symptomatik spricht für eine anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktion. In beiden Fällen konnte anamnestisch ein früherer Kontakt mit bovinem TSH ausgeschlossen werden. Die ätiologischen Möglichkeiten werden diskutiert, und eine anaphylaktoide Reaktion wird als wahrscheinlichste Ursache erachtet. Massnahmen zur Verhütung werden vorgeschlagen.

SCHLÜSSELWÖRTER: Hund – Hypothyreose – TSH-Stimulation – Nebenwirkungen – Anaphylaktoide Reaktion

SERIOUS ADVERSE EFFECTS AFTER TSH STIMULATION IN DOGS

The thyrotropin response test is the most common test for the diagnosis of hypothyroidism. Here we report serious adverse effects in two dogs after intravenous administration of bovine TSH. The clinical signs were consistent with an anaphylactoid or anaphylactic reaction. In both cases a previous sensibilisation with bovine TSH can be excluded. We discuss the etiology and emphasize the most probable cause to be an anaphylactoid reaction. Preventive measures are discussed.

KEY WORDS: dog – hypothyroidism – TSH-stimulation – adverse effect – anaphylactoid reaction

KASUISTIK

Fall Nr. 1: Bastard, 3jährig, weiblich, kastriert; vorschriftsgemäss immunisiert gegen Tollwut und die üblichen Hundkrankheiten (Adenovirus 1 und 2, Leptospirose, Parainfluenza, Parvovirose und Staupe); Anamnese, klinische Untersuchung und Laborresultate ergaben die Verdachtsdiagnose Hypothyreose.

Der TSH-Stimulationstest erfolgte nach folgendem Protokoll:

1. Blutentnahme für den T4-Leerwert
2. Intravenöse Injektion von 1 I.U. bovinem TSH (SIGMA T 2026, 10 I.U. pro Ampulle) in 1 ml 0,9% NaCl. Die Lösung wurde während 1 Monat bei –20 °C aufbewahrt.

Der Hund wurde unmittelbar nach der Injektion in die Boxe zurückgebracht, wo er 15 Minuten später tot aufgefunden wurde.

Die Sektion ergab eine chronische, bilaterale lymphozytäre Thyreoiditis, ein Lungenödem und eine zentro- und intermediolobuläre Leberzelldystrophie.

Fall Nr. 2: Bastard, 15jährig, weiblich; vorschriftsgemäss immunisiert gegen Tollwut und die üblichen Hundkrankheiten (Adenovirus 1 und 2, Leptospirose, Parainfluenza, Parvovirose und Staupe); Anamnese und klinische Untersuchung ergaben die Verdachtsdiagnose Hypothyreose.

Der TSH-Stimulationstest erfolgte nach folgendem Protokoll:

1. Blutentnahme für den T4-Leerwert
2. Intravenöse Injektion von 1 I.U. bovinem TSH (SIGMA T 6285, 10 I.U. pro Ampulle) in 1 ml 0,9% NaCl. Die Lösung wurde während 3 Monaten bei –20 °C aufbewahrt.

1 Minute nach Injektion trat eine schwere Dyspnoe auf, der Hund wurde cyanotisch und komatös. Der behandelnde Tierarzt führte eine symptomatische Therapie mit Atropin (0,025 mg/kg) und intravenöser Infusion (60 ml/kg 5% Glukose) durch, welche keine Besserung brachte. Auf Wunsch des Besitzers wurde das Tier euthanasiert. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

HYPOTHYREOSE: SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN

Die Symptomatik ist generell Ausdruck eines reduzierten Stoffwechsels und demzufolge sehr unspezifisch, verwirrend und selten pathognomonisch. Die häufigsten klinischen Symptome sind Lethargie, symmetrische Alopezie, Obesitas und Kälteintoleranz. Abnorme Laborwerte wie Hypercholesterinämie und Anämie fehlen in einer Anzahl der Fälle oder sind für eine Diagnose und Therapie zu unspezifisch (*Panciera*, 1990a).

Für eine Absicherung der Diagnose bestehen folgende Möglichkeiten:

- A: Bestimmung der Thyroxin (T4)-Serumspiegel
- B: Dynamische Schilddrüsenfunktionstests
- C: Bestimmung von zirkulierendem TSH

A: Bestimmung der Thyroxin-Serumspiegel: Ein erniedrigter Thyroxinserumspiegel ist für die Diagnose Hypothyreose unzureichend. Tiefe T4-Werte (≤ 14 ng/ml) werden auch bei anderen Krankheiten wie Hyperadrenokortizismus, Niereninsuffizienz (*Peterson* und *Ferguson*, 1989) und nach Gabe von Salicylaten oder Glukokortikoiden gefunden (*Panciera*, 1990b). Ein tiefer T4-Wert ist Indikation für weitergehende Untersuchungen.

B: Bei den dynamischen Schilddrüsentests werden die T4-Werte vor und nach Applikation der stimulierenden Substanzen (TSH, TRH: Thyrotropin Releasing Hormon) gemessen.

Der aussagekräftigste und gebräuchlichste Test in der Veterinärmedizin ist die TSH-Stimulation. Je nach Protokoll wird eine unterschiedliche Menge TSH (1–10 I.U.) intravenös oder intramuskulär injiziert und die T4-Werte vor der Injektion und nach einer bestimmten Zeit (4–6 h post injectionem) gemessen. Der Anstieg des T4-Wertes wird interpretiert und das Ausbleiben eines minimalen Anstieges als Unterfunktion der Schilddrüse betrachtet.

Die TRH-Stimulation wurde in der Veterinärmedizin vor einiger Zeit geprüft. Im Vergleich zum TSH-Test ist ein geringerer Anstieg zu messen, und einzelne gesunde Hunde zeigen gar keinen Anstieg von T4 nach TRH-Stimulation. Der Test konnte sich bis heute nicht durchsetzen (*Rosychuk* et al., 1988).

Seit humanes TSH direkt bestimmt werden kann, ist der TSH-Stimulationstest in der Humanmedizin nicht mehr üblich. Ambinon® (bovines TSH zur Funktionsprüfung der Schilddrüsenfunktion in der Humanmedizin) wurde

deshalb 1990 vom schweizerischen Markt zurückgezogen (*Morant* und *Ruppaner*, 1991). Als Ersatzpräparat für die Veterinärmedizin wird in der Schweiz und Deutschland (*Hämmerling* et al., 1992) bovines TSH der Firma SIGMA verwendet. Die Firma weist darauf hin, dass es sich dabei um ein Produkt für die in-vitro Diagnostik handelt und es nicht als pharmazeutisches Produkt zugelassen ist. In anderen Ländern werden andere TSH-Produkte verwendet. An der Veterinärmedizinischen Klinik der Universität Zürich werden zurzeit bei Hunden und Katzen TSH-Injektionen probenhalber intramuskulär vorgenommen; ein genaues Protokoll und Ergebnisse dieser Untersuchung werden zu gegebener Zeit publiziert werden (*Ruckstuhl*, 1992).

C: In der Humanmedizin wird die Diagnose Hypothyreose mit Hilfe der Bestimmung von T4 und TSH gestellt. Zurzeit ist kein Testsystem für kanines TSH auf dem Markt (*Panciera*, 1990b). Es bleibt abzuwarten, ob ein solcher Test in nächster Zeit erhältlich sein wird. In diesem Fall könnte auf dynamische Tests verzichtet werden.

DISKUSSION

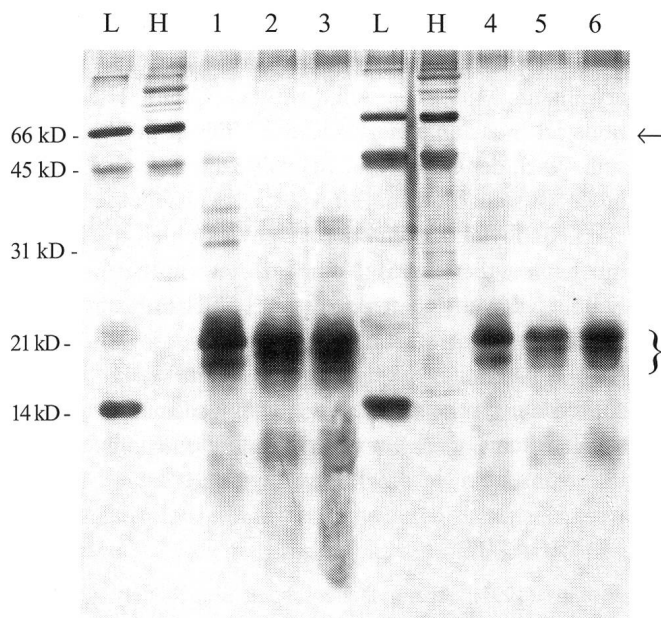
In beiden Fällen spricht der Verlauf für einen Zusammenhang zwischen den beobachteten Symptomen und der Applikation von TSH.

Eine hormonale Wirkung im Sinne einer Überdosierung ist unwahrscheinlich. Fehler in der Verdünnung und in der Dosierung können in beiden Fällen ausgeschlossen werden. Eine Überdosierung von TSH könnte allenfalls zu kurzfristigen Symptomen einer Hyperthyreose führen; weder die beobachteten Symptome noch die applizierte Menge TSH (1 I.U.) sprechen für diese Ätiologie.

Beide verwendeten Produkte sind pharmazeutisch nicht zugelassen. Es handelt sich dabei laut Hersteller um gereinigtes, bovines TSH. Die injizierte Menge beträgt in beiden Fällen ca. 0,5 mg. Bei einem Körpergewicht von 20 kg und einer ungefähren Verunreinigung (Abb. 1) von 10% müsste es sich um eine Substanz handeln, welche in einer Dosis von 2,5 µg/kg tödlich wirkt. Das Diphtherietoxin, ein Protein, hat beim Menschen eine akute Toxizität (minimale tödliche Dosis bei einmaliger Aufnahme) von 0,3 µg/kg. Dies bedeutet, dass die potentiell toxische Substanz im TSH etwa 8mal weniger toxisch sein müsste wie das Diphtherietoxin. In der Giftklasseneinteilung würde diese Substanz zur höchsten Giftklasse, der Klasse 1 (Stoffe mit LD₅₀ bis 5000 µg/kg), gezählt. In Organextrakten vom Rind sind keine Substanzen mit einer solchen Toxizität zu erwarten.

SCHWERWIEGENDE REAKTION NACH TSH-STIMULATIONSTEST BEIM HUND

Abb. 1: Elektrophoretische Auftrennung der verschiedenen TSH-Produkte der Firma SIGMA auf einem 18%-SDS-Gel. (Silberfärbung)



Die Klammer umschreibt den Bereich, wo sich TSH beziehungsweise seine Untereinheiten nach der gelelektrophoretischen Auftrennung befinden. Der Pfeil markiert die Position von bovinem Serumalbumin.

Der Rest der Verfärbung auf dem Gel in den Bahnen 1–6 entspricht anderen Proteinen, welche als Verunreinigung oder Spaltprodukte von TSH angesprochen werden. Die Schwärzung oberhalb der Klammer entspricht den Verunreinigungen der Produkte durch andere Proteine und unterhalb der Klammer zusätzlich Abbauprodukten von TSH. Verunreinigungen und Serumalbumin sind bei den Proben 1, 2 und 3, wo 10 µg Protein aufgetragen wurde, besser sichtbar. Die Zahlen auf der linken Seite zeigen das Molekulargewicht der Markerproteine.

L: Molekulargewichtsmarker «low»

H: Molekulargewichtsmarker «high»

1, 4: 10 bzw. 2,5 µg bovines TSH-Produkt Nummer T 2026 (Fall Nr. 1)

2, 5: 10 bzw. 2,5 µg bovines TSH-Produkt Nummer T 6285 (Fall Nr. 2)

3, 6: 10 bzw. 2,5 µg bovines TSH-Produkt Nummer T 3538 (momentan erhältlich)

Die von der Firma SIGMA vertriebenen TSH-Produkte (je 2,5 und 10 µg) wurden auf ein 18%-SDS (Natriumdodecylsulfat)-Polyacrylamidgel nach Laemmli (1970) aufgetragen und elektrophoretisch aufgetrennt (Abb. 1). Bovines TSH hat ein Molekulargewicht von 28 kD; durch die bei SDS-Gelen notwendige Hitzebehandlung der Proben wird vermutlich ein Teil des TSH in die Untereinheiten α und β gespalten und erscheint nicht mehr an derselben Position. Der mit einer Klammer markierte Bereich zeigt den Anteil von TSH beziehungsweise seinen Untereinheiten in den Produkten T 2026, T 6285 und T 3538 der Firma SIGMA; sichtbar ist in allen Produkten (Bahnen 1, 2 und 3) das bovine Serumalbumin (Pfeil). Die Schwärzung oberhalb der Klammer entspricht der Verunreinigung der Produkte durch andere Proteine und unterhalb der Klammer zusätzlich Abbauprodukten von TSH. Die Art der Aufbewahrung von rekonstituiertem TSH bei -20°C ist üblich. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Aufbewahrung bis zu drei Monaten die biologische Aktivität des TSH nicht abnimmt (Rosychuk et al., 1988; Bruyette et al.,

1987; Kobayashi et al., 1990). Kobayashi et al. (1990) stellten gehäuft «leichte Nebenwirkungen» bei Injektion von 3 Monate lang bei -20°C aufbewahrtm TSH fest; diese Beobachtung machten sie aber bei Hunden, welche insgesamt vier Mal nacheinander mit TSH stimuliert worden waren. Diese Nebenwirkungen scheinen daher eher auf eine Sensibilisierung durch TSH als durch lagerungsbedingte Abbauprodukte zurückzuführen zu sein.

Die wahrscheinlichste Ursache für die beschriebenen Nebenwirkungen ist eine anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktion.

Man unterscheidet klinisch systemische und lokale Anaphylaxien (Unanue und Benceraff, 1987; Mueller und Noxon, 1990). Nach intravenöser Applikation eines Antigens bei sensibilisierten Individuen ist eine generalisierte Degranulation von Ig-E tragenden Zellen (Basophile Granulozyten und Mastzellen) zu erwarten. Diese kann bei lokaler Applikation beschränkt sein (Tizard, 1988). Viel wichtiger als die Art der Applikation ist das Verhältnis von Antigen zu Antikörper

einerseits und die Menge der Rezeptoren auf den Mastzellen beziehungsweise Basophilen andererseits (Frick, 1987). In einer retrospektiven Untersuchung von 151 Todesfällen nach anaphylaktischem Schock während einer Penicillintherapie in der Humanmedizin wurden intravenöse, intramuskuläre, orale und intradermale Applikationsarten verglichen (Idsoe et al., 1969). Eine eindeutige Aussage, welcher Weg der Injektion am ehesten zu einer Anaphylaxie führt, konnten die Autoren nicht machen. Ein mässiger Überschuss von Antigen führt zu einer Anaphylaxie; extremer Antigen- oder Antikörperüberschuss führen klassischerweise nicht zu anaphylaktischen Reaktionen. Für eine Degranulation wichtig ist, dass zwei benachbarte Ig-E-Moleküle durch ein Antigen verbunden werden (Frick, 1987); dies hat zur Folge, dass je nach Rezeptordichte auf den sensibilisierten Zellen mehr oder weniger Antigen genügt, um eine Degranulation der sensibilisierten Zellen auszulösen.

Für eine Anaphylaxie ist eine Sensibilisierung Voraussetzung. Anaphylaktische Reaktionen nach wiederholter TSH-Gabe sind beim Hund beschrieben worden (Muller et al., 1983). Auch in der Produktinformation von Ambinon® wird auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion beim Menschen hingewiesen; beschriebene Fälle konnten aber keine gefunden werden. Anamnestisch ist ein früherer Kontakt mit TSH in beiden Fällen auszuschliessen. Bovines Serum Albumin – in allen untersuchten TSH-Produkten in geringen Mengen enthalten (Abb. 1) – ist als Verunreinigung auch in gewissen Impfstoffen vorhanden, welche Spuren von fötalem Kälberserum enthalten. Beim Kleintier sind uns aus der Literatur nur zwei beschriebene Fälle einer systemischen Anaphylaxie unmittelbar nach Vakzination bekannt (Anonymous, 1991). Da die Impfung sicher die häufigste veterinärmedizinische Handlung ist, wären anaphylaktische Reaktionen gegenüber Proteinen aus fötalem Kälberserum demzufolge häufiger und bekannt.

Der Sektionsbefund vom Fall Nr. 1 ist sowohl mit einer Anaphylaxie als auch mit einer anaphylaktoiden Reaktion vereinbar. Diese ist wie die Anaphylaxie durch eine Degranulation von Mastzellen und Basophilen charakterisiert, welche aber statt über immunologische Mechanismen direkt durch das Medikament erfolgt (Degen, 1989). Anaphylaktoiden Reaktionen sind beim Menschen beschrieben nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln, Acetylsalicylsäure, Opiaten und anderen Medikamenten. Die Häufigkeit von anaphylaktoiden Reaktionen in der Veterinärmedizin ist unbekannt (Mueller und Noxon, 1990).

Aufgrund des Krankheitsverlaufes und der Sektion (Fall Nr. 1) scheint uns in beiden Fällen eine anaphylaktoiden Reaktion die wahrscheinlichste Pathogenese zu sein.

EMPFEHLUNGEN

1. Die Diagnose Hypothyreose muss vorläufig weiter mit den erwähnten Mitteln gestellt werden. Der TSH-Stimulationstest muss anamnestisch und klinisch gut begründet sein. Nach der Gabe von TSH sollte das Tier eine Stunde unter Aufsicht bleiben. Bei Auftreten von lebensbedrohlichen anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen muss sofort therapeutisch eingegriffen werden.
2. Falls wieder ein pharmazeutisches TSH-Präparat erhältlich wird, soll dieses verwendet werden.
3. Eine Umstellung auf die intramuskuläre TSH-Injektion sollte dann vorgenommen werden, wenn sicher gezeigt werden kann, dass bei dieser Methode die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen geringer ist.

LITERATUR

- Anonymous (1991): Anaphylactic shock immediately following vaccination. *Tijdschr-Diergeneeskd*, 116, 1031. — Bruyette D.S., Nelson R.W., Bottoms G.D. (1987): Effect of thyrotropin storage on Thyroid-Stimulating Hormone response testing in normal dogs. *J. Vet. Internal Med.* 1, 91–94. — Degen M.S. (1989): In: *Small Animal Practice*, W.B. Saunders Company, 537–543. — Frick O.L. (1987): In: *Basic and Clinical Immunology*, 6th edition Ed.: Stites D.P., Stobo J.D., Wells J.V., Appleton, Lange, 197–227. — Hämmerling R., Leidinger K., Failing K. (1992): Vergleichende Studien zur Schilddrüsendiagnostik unter Praxisbedingungen – T₄, fT₄, TSH-Test und K-Werte. *Kleintierpraxis* 37, 297–306. — Idsoe O., Guthe T., Willcox R.R., De Weck A.L. (1969): Art und Ausmass der Penicillinnebenwirkungen. *Schweiz. med. Wschr.* 99, 1190–1197; 1221–1229; 1252–1257. — Kobayashi D.L., Nichols R., Peterson M.E. (1990): Serum Thyroid Hormone concentrations in clinically normal dogs after administration of freshly reconstituted vs previously frozen and stored Thyrotropin. *JAVMA* 197, 597–599. — Laemmli U.K. (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227, 680–685. — Morant J., Ruppaner H. (1991): *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*. — Mueller D.L., Noxon J.O. (1990): Anaphylaxis: Pathophysiology and treatment. *Compend Cont Educ Pract Vet* 12, 157–171. — Muller G.H., Kirk R.W., Scott D.W. (1983): *Small Animal Dermatology*. 3rd edition Philadelphia: WB Saunders Co., 496–499. — Panciera D.L. (1990a): Canine hypoparathyroidism. Part I. Clinical findings and control of Thyroid Hormone secretion and metabolism. *Compend Cont Educ Pract Vet* 12, 689–697. — Panciera D.L. (1990b): Canine hypoparathyroidism. Part II. Thyroid function tests and treatment. *Compend Cont Educ Pract Vet* 12, 843–857. — Peterson M.E., Ferguson D.C. (1989): Thyroid diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 3rd edition Ed. Ettinger S.J. Philadelphia: W.B. Saunders Co.,

1633–1675. — Rosychuk R.A., Freshman J.L., Olson P.N., Olson J.D., Husted P.W., Crowder-Sousa M.E. (1988): Serum concentrations of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine before and after administration of freshly reconstituted or previously frozen Thyrotropin-Releasing Hormone. *Am J Vet Res* 49, 1722–1725. — Ruckstuhl H. (1992): persönliche Mitteilung. — Tizard I. R. (1988): *Immunology*. 2nd Edition Saunders College Publishing 467–469. — Unanue E.R., Benceraff B. (1987): *Immunologie*. Verlag Walter de Gruyter, 277–289.

Réactions sévères chez des chiens après un teste de stimulation avec TSH

La réponse à la tireostimuline (TSH) est le test le plus utilisé pour le diagnostic de l'hypothyroïdisme. On discute ici le cas de réactions secondaires sérieuses observées chez deux chiens après injection intraveineuse de TSH bovine. La symptomatologie est consistante avec une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde. Dans les deux cas, un contact antérieur avec la TSH bovine est à exclure. L'étiologie est discutée et une réaction anaphylactoïde est considérée comme cause plus vraisemblable. Des mesures prophylactiques sont proposées.

Reazioni serie in cani dopo un test di stimolazione con TSH

La risposta alla tireostimulina (TSH) è il test più frequentemente utilizzato per la diagnosi dell'ipotiroidismo. Si discutono qui casi di serie reazioni secondarie dopo iniezioni intravenose di TSH bovina in due cani. La sintomatologia è consistente con una reazione anafilattica o anafilatoide. Nei due casi un contatto anteriore con la TSH è da escludere. Viene quindi discussa l'eziologia del caso e come cause più verosimili e proposte una reazione anafilatoide. Vengono infine presentate delle misure profilattiche.

VERDANKUNGEN

Wir möchten Prof. C.W. Lombard und PD F.R. Althaus für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und Dr. P. Arnold für die Weiterleitung von Fall Nr. 2 herzlich danken.

Adresse: Dr. A. Hasler
Klinik für kleine Haustiere
Länggass-Strasse 124/128
CH-3001 Bern

Manuskripteingang: 13. Juli 1992