

Przyczyny powstawania wola u kóz

✉ ZOFIA NOWEK¹, ✉ MARCIN MICKIEWICZ¹, ✉ KINGA BIERNACKA¹, ✉ AGATA MOROZ-FIK¹,
✉ OLGA SZALUŚ-JORDANOW², ✉ MICHAŁ CZOPOWICZ¹, ✉ IWONA MARKOWSKA-DANIEL¹,
✉ EMILIA BAGNICKA³, ✉ JAROSŁAW KABA¹

¹Samodzielny Zakład Epidemiologii i Ekonomiki Weterynaryjnej, Instytut Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

²Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką, Instytut Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

³Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk, ul. Postępu 36A, 05-552 Jastrzębiec

Otrzymano 10.02.2023

Zaakceptowano 01.03.2023

Nowek Z., Mickiewicz M., Biernacka K., Moroz-Fik A., Szaluś-Jordanow O.,
Czopowicz M., Markowska-Daniel I., Bagnicka E., Kaba J.

Causes of goiter in goats

Summary

A normal thyroid gland is difficult to distinguish from the surrounding tissues. Its enlargement, referred to as goiter, is most often found in newborn kids, less often in adult animals. Feeding errors, such as incorrect iodine content in the ration or the presence of goitrogens, may contribute to its formation. The occurrence of goiter may also have a genetic basis. Mutation within the TG gene leads to abnormal synthesis of thyroglobulin – a protein essential in the synthesis and storage of thyroid hormones. In Poland, the most common problem is congenital goitre, with a genetic background, caused by an increase in inbreeding in the herd.

Keywords: goiter, thyroid, goats

Wole, czyli niezapalne oraz nienowotworowe powiększenie gruczołu tarczowego, powodowane jest przez czynniki żywieniowe i genetyczne (36). Objawy pojawiają się zarówno u dorosłych, jak i młodych kóz, i są obserwowane na całym świecie. W krajach, w których kozy są ważnym zwierzęciem rzeźnym, w badaniach poubojowych wole stwierdza się u około 5% tych zwierząt (34). W Polsce jest to stosunkowo często występujący problem u koźląt – noworodków, który prowadzi w niektórych stadach do bardzo licznych padnięć. Wydaje się, że w naszych warunkach rzadko powodem wola są czynniki żywieniowe. Wiele wskazuje na to, że główną przyczyną są czynniki genetyczne, co jest związane ze wzrostem inbrodu w stadzie. Warto o tym pamiętać w codziennej praktyce lekarsko-weterynaryjnej.

Gruczoł tarczowy

Gruczoł tarczowy jest narządem mięsistym zlokalizowanym u kóz na tchawicy, w jej dogłowym odcinku, poniżej krtani. Jeśli nie jest powiększony, to w trakcie sekcji trudno go zauważyć i odróżnić od okolicznych mięśni. Składa się z dwóch płatów umiejscowionych symetrycznie po obu stronach tchawicy i połączonych ze sobą po dobrzusznej stronie tchawicy słabo wykształconą włóknistą cieśnią. Oba płaty są

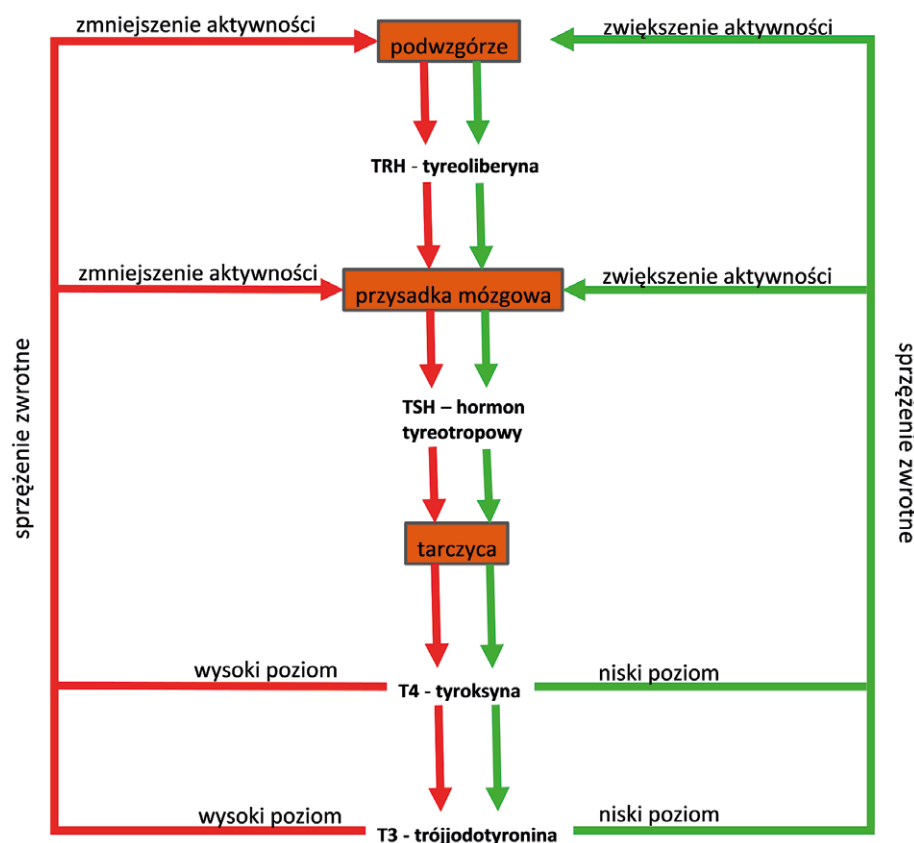
zbliżonej wielkości (długość ok. 3 cm, szerokość ok. 1 cm i grubość ok. 0,6 cm) (28, 29).

Gruczoł tarczowy pełni rolę wydzielniczą. Powstają tu: kalcytonina biorąca udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu oraz tyroksyna (T4) i trójjodotyronina (T3) regulujące wiele procesów metabolicznych. Kalcytonina wytwarzana jest w komórkach C. Mięsz gruczołu tarczowego w znacznej mierze tworzą pęcherzyki, od wewnątrz wyścielone przez jedną warstwę komórek nabłonkowych – tyreocytów. Wewnątrz pęcherzyków znajduje się koloid. Tyreocyty aktywnie wychwytyją jod, który wchodzi w skład hormonów T4 i T3. Jest to możliwe dzięki działaniu białka transbłonowego – symportera sodowo-jodowego, zlokalizowanego w błonie podstawnej. Następnie jod jest uwalniany do koloidu w świetle pęcherzyków z udziałem pendryny zlokalizowanej w błonie szczytowej tyreocytów. Tyreocyty produkują także i uwalniają drogą egzocytozy do koloidu glikoproteinę – tyreoglobulinę (Tg). W świetle pęcherzyków enzym peroksydaza tarczycowa (thyroidperoxidase – TPO) utlenia jod i przyłącza go do reszt tyrozynowych tyreoglobuliny, w wyniku czego powstają: monojodotyrozyna (MIT) zawierająca jeden atom jodu i dijodotyrozyna (DIT) zawierająca dwa atomy jodu. TPO katalizuje również wiązanie dwóch cząsteczek

DIT, co prowadzi do powstania tyroksyny (T4) lub MIT i DIT, w wyniku czego powstaje trójjodotyronina (T3). Tyreoglobulina, do której przyłączone są MIT, DIT, T3 i T4, w wyniku endocytozy ponownie trafia do tyreocytów, gdzie może być magazynowana lub aktywne hormony T3 i T4 są odłączone i uwalniane do krwi. Tyreoglobulina odgrywa więc decydującą rolę w produkcji T3 i T4, a także w magazynowaniu jodu w gruczole tarczowym (13, 20, 23). W warunkach fizjologicznych poziom T3 i T4 we krwi regulowany jest na zasadzie sprzężenia zwrotnego, w którym uczestniczą także podwzgórze i przysadka mózgowa (oś podwzgórze–przysadka–tarczyca) (ryc. 1). Przy prawidłowej podaży jodu wzrastający poziom obu hormonów we krwi prowadzi do zmniejszenia wydzielania przez podwzgórze tyreoliberyny (hormon uwalniający tyreotropinę, thyrotropin releasing hormone, TRH) oraz wpływa hamująco na wydzielanie przez przysadkę hormonu tyreotropowego (pobudzającego czynność tarczycy, thyroid stimulating hormone, TSH). Spadek stężenia TSH z kolei zmniejsza aktywność wydzielniczą tarczycy, co prowadzi do obniżenia poziomu T3 i T4 we krwi. Zbyt niski poziom hormonów tarczycy we krwi uruchamia natomiast procesy odwrotne, prowadzące do zwiększenia ich uwalniania i powrotu do stanu fizjologicznego (13, 20).

W warunkach fizjologicznych gruczoł tarczowy posiada duże możliwości dostosowania się do różnej podaży jodu. Wynika to między innymi z możliwości gromadzenia w nim znacznych ilości tego pierwiastka, dzięki właściwościom tyreoglobuliny (13, 16, 23).

Jod, niezbędny do produkcji hormonów gruczołu tarczowego, jest dostarczany do organizmu głównie w pokarmie. Rozpowszechnienie tego pierwiastka śladowego w środowisku jest nierównomierne, co ma wpływ na zdrowie ludzi i zwierząt. Jod pochodzi głównie z łupków bitumicznych. W wyniku wietrzenia tej skały pierwiastek przedostaje się do wód mórz i oceanów. W wodzie morskiej stężenie jodu dochodzi do 50 µg/l i jest dziesięciokrotnie wyższe niż w wodzie słodkiej (21). Woda mórz i oceanów paruje i w ten sposób jod przedostaje się do atmosfery. Wraz z oddalaniem się od mórz i oceanów zawartość jodu w atmosferze maleje. Jod jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i w związku z tym występuje w opadach atmosferycznych – deszczu i śniegu. W ten sposób trafia do gleby, wód powierzchniowych i gruntowych, a następnie jest wchłaniany przez rośliny. W wodzie pitnej jod występuje zwykle w niewielkiej ilości



Ryc. 1. Regulacja fizjologicznego poziomu hormonów gruczołu tarczowego we krwi

1-10 µg/l (13), stąd też pasza stanowi dla zwierząt jego główne źródło. Rośliny w różnym stopniu przyswajają jod. Przyswajanie zmniejsza wysoki poziom selenu w glebie oraz intensywne nawożenie azotowe. W roślinach uprawianych na glebach zasobnych w jod jego zawartość w suchej masie może dochodzić do 1 mg/kg. Na terenach niedoborowych ilość jodu w roślinach może być bardzo niewielka (spada do 10 µg/kg suchej masy), co stanowi zagrożenie dla zdrowia zwierząt i ludzi. Z tego powodu u ludzi niezbędne są działania profilaktyczne. Polegają one najczęściej na dodatku jodu do soli kuchennej, a także do odżywek dla niemowląt. Podejmowane były próby dodawania jodu w procesach technologicznych produkcji pieczywa i peklowania mięsa. W Polsce jodowanie soli zaczęto wprowadzać już w 1935 r. jako reakcję na obserwowane na terenie województwa krakowskiego liczne przypadki kliniczne niedoboru u ludzi (kretynizmu) (16, 21).

Etiopatogeneza wola u kóz

Przyczyną powstania wola u kóz, tak jak u innych zwierząt i człowieka może być nie tylko niedobór, ale także nadmiar jodu w paszy lub obecność w niej substancji wolotwórczych. U kóz od wielu lat wiadomo, że wole może mieć także podłoże genetyczne.

Niedobór jodu w dawce pokarmowej. W przypadku niedoboru jodu w dawce pokarmowej zaburzona zostaje synteza hormonów T4 i T3, co prowadzi do ich niskiego poziomu we krwi. W takiej sytuacji uruchamia się mechanizm sprzężenia zwrotnego (ryc. 1)

prowadzący do wzrostu wydzielania przez podwzgórze tyreoliberyny, a także wzrostu poziomu hormonu tyreotropowego uwolnionego przez przysadkę. Powoduje to zwiększenie ekspresji symporterów sodowo-jodowych i prowadzi do zwiększenia aktywnego wychwytu jodu przez tyreocyty (22). Przy dostatecznej ilości jodu w paszy gruczoł tarczowy magazynuje ten pierwiastek w dużej ilości (13, 16), jednak w sytuacji długotrwałego niedoboru jodu tarczycza nie jest w stanie produkować odpowiedniej ilości hormonów. Spada zatem poziom hormonów T3 i T4 we krwi, co z kolei pociąga za sobą wzrost produkcji i wydzielania TRH i TSH, co prowadzi do stymulacji tyreocytów do produkcji i wydzielania hormonów. W sytuacji niedoboru jodu jest to jednak niemożliwe, a konsekwencją jest hipertrofia i hiperplazja komórek tarczycy prowadząca do powiększenia gruczołu, co klinicznie diagnozowane jest jako wole (45).

Warto zauważyć, że ze względu na zdolności adaptacyjne gruczołu tarczowego sytuacje takie mogą mieć miejsce tylko w skrajnych przypadkach, przy długotrwałym i bardzo znacznym niedoborze jodu w dawce pokarmowej. Zawartość jodu w skarmianej paszy jest zależna od ilości tego pierwiastka w środowisku. Problem jego niedoboru dotyczy jedynie niektórych regionów geograficznych, charakteryzujących się skrajnie ubogą w jod glebą lub wodą. Zazwyczaj są to tereny polodowcowe, nizinne, zalewowe (np. wokół rzeki Ganges), znacznie oddalone od mórz i oceanów oraz obszary wysokogórskie (np. Alpy, Andy, Himalaje). Także nadmierne, długo trwające opady mogą prowadzić do wypłukiwania jodu z gleby (8, 16, 30). Teren Europy został w dużej części ukształtowany przez zlodowacenia. Uważa się jednak, że niedobór jodu w Europie ma charakter umiarkowany i lekki. Przed II wojną światową, zanim zaczęto stosować odpowiednią profilaktykę, przypadki niedoboru jodu u ludzi (kretynizm) występowały w Polsce jedynie w regionie Karpat (16). Badania przeprowadzone w latach 90. XX w. wykazały natomiast niedobory jodu u ok. 10% mieszkańców tych regionów Polski, które nie miały bezpośredniego dostępu do morza. Największe niedobory jodu występują w glebach Pogórza Karpackiego i Pogórza Sudeckiego (21). Były także diagnozowane przypadki wtórnego niedoboru jodu u zwierząt pojonnych wodą zawierającą bardzo duże ilości związków azotowych (35).

Biorąc powyższe pod uwagę, w przypadku wystąpienia wola u kóz, w diagnostyce różnicowej należy z pewnością uwzględnić możliwość wystąpienia niedoboru jodu. Takie przypadki zostały opisane i udokumentowane w piśmiennictwie (4, 8, 35). Stawiając diagnozę, przede wszystkim należy przeprowadzić analizę żywienia stada i zwrócić uwagę na stosowane dodatki paszowe. Warto jednak pamiętać, że w składzie wielu dodatków mineralnych, w tym lizawek, dostępnych powszechnie na rynku w Polsce jest obecny jod.

W takim przypadku niedobór jodu jako przyczyna wola u kóz jest bardzo mało prawdopodobny.

Nadmiar jodu w dawce pokarmowej. W przypadku umiarkowanego nadmiaru jodu w diecie uruchamia się mechanizm adaptacyjny, który pozwala na utrzymanie stężeń hormonów na fizjologicznym poziomie. Jedynie w nielicznych przypadkach dochodzi do spadku poziomu T3 i T4 i wzrostu poziomu TSH we krwi. Zwykle przebiega to subklinicznie (brak wola) (13).

Znaczny nadmiar jodu w dawce pokarmowej prowadzi, podobnie jak niedobór, do powstania wola. Mechanizm tego procesu nie jest do końca wyjaśniony. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że przyłączanie jodu w procesie syntezy hormonów tarczycy zostaje zablokowane, gdy poziom jodu jest wysoki. Jeśli spadnie, mechanizm ten przestaje działać i hormony zaczynają być ponownie produkowane (tzw. efekt Wolfa-Chaikoffa). Proces ten może być jednak zaburzony przez skrajnie wysoki poziom jodu w dawce pokarmowej, a co się z tym wiąże – także w organizmie. W konsekwencji może to prowadzić do powstania wola. Inne badania wykonane także na szczurach wykazały, że znacznie zawyżony poziom jodu w tyreocytach prowadzi do zahamowania działania białka transbłonowego – symportera sodowo-jodowego, a co się z tym wiąże – zaburzenia aktywnego wychwytu jodu. Dodatkowo wysoki poziom jodu w tyreocytach prowadzi do łączenia się jodu z peptydami, co z kolei hamuje aktywność peroksydazy tarczycowej odpowiedzialnej za przyłączanie jodu do tyreoglobuliny. Oba te procesy prowadzą do obniżenia produkcji hormonów tarczycy i w konsekwencji także do powiększenia tarczycy i powstania wola (13).

Należy zauważyć, że w praktyce klinicznej nadpodaż jodu w paszy lub wodzie zdarza się bardzo rzadko. Jego nadmiar może być spowodowany podawaniem zwierzętom koncentratów paszowych zawierających jodowaną sól równocześnie z nieograniczonym dostępem do lizawek solnych, które także zawierają ten pierwiastek (14).

Substancje wolotwórcze w paszy. Substancje wolotwórcze (goitrogeny) są to związki chemiczne zaburzające metabolizm tarczycy, a w konsekwencji prowadzące do zmniejszonego wytwarzania hormonów i powstania wola. Związki te występują w niektórych roślinach wykorzystywanych w żywieniu zwierząt. Przy nadmiernej podaży w dawce żywieniowej mogą one, zwykle w obecności innych czynników (mniejsza podaż jodu w paszy, zaburzenia funkcjonowania tarczycy innego tła) prowadzić w konsekwencji do powstania wola (15). Roślinne substancje wolotwórcze to glikozydy cyjanogenne, niektóre glukozytolany i niektóre flawonoidy np. kwercetyna (5).

1. Rośliny zawierające glikozydy cyjanogenne i glukozytolany wpływające na aktywność tarczycy

Glukozytolany należą do tioglikozydów i występują naturalnie w niektórych roślinach. Szczególnie bogate

w glukozytolany są rośliny z rodziny kapustowatych (Brassicaceae), do których należą m.in.: rzepak, jarmuż, kalafior, kapusta i brokuły. Rzepak i śruta rzepakowa to najczęściej wymieniane składniki paszy prowadzące do powstania wola (30). Nasiona rzepaku bogate są w progoitrynę, która w procesie hydrolizy przekształcana jest do goitryny. Związek ten hamuje przyłączanie jodu do reszt tyrozynowych tyreoglobuliny co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia powstawania hormonów tarczycy (5). Glukozytolany w procesach metabolicznych są również przekształcane m.in. w tiocyjanki (16, 30). Tiocyjanki powstają także w organizmie w przemianach metabolicznych związków cyjanogennych występujących w siemieniu lnianym, manioku i batatach (16). Tiocyjanki w niskich dawkach hamują aktywny wychwyt jodu przez tyreocyty. W wyższych dawkach uniemożliwiają przyłączenie jodu do reszt tyrozynowych tyreoglobuliny. Oba te procesy zaburzają produkcję hormonów tarczycy, co z czasem prowadzi do powstania wola (30).

2. Rośliny zawierające flawonoidy wpływające na aktywność tarczycy

Flawonoidy są polifenolami występującymi naturalnie i powszechnie w roślinach, zwykle jako barwniki. Wiele z nich posiada właściwości prozdrowotne (m.in. przeciwutleniające, przeciwzapalne) (27). Niektóre flawonoidy wpływają również na aktywność tarczycy. Podawanie młodym kozłom dużych dawek prosa prowadziło do powstania u nich wola (1). Zawarte w prosie C-glikozyloflawony są związkami zaburzającymi prawidłowe funkcjonowanie tarczycy (5). Kwercetyna występująca w jabłkach, cebuli i jarmużu hamuje aktywność peroksydazy tarczycowej biorącej udział w przyłączaniu jodu do reszt tyrozynowych tyreoglobuliny. W konsekwencji wpływa to ujemnie na wytwarzanie hormonów tarczycy i może prowadzić do powstawania wola (5, 7).

Prowadząc diagnostykę różnicową wola u kóz zawsze należy poddać analizie żywienie zwierząt. Wydaje się jednak, że w praktyce klinicznej wywołanie choroby przez podawanie paszy zawierającej goitrogeny jest mało prawdopodobne, chociaż oczywiście jest to możliwe. W takich sytuacjach dawka pokarmowa musi jednak być bardzo jednostronna i oparta na dużych ilościach ściśle określonych roślin.

Wole o podłożu genetycznym. W połowie lat 60. ubiegłego wieku zaobserwowano, że u bydła wole nie musi być związane z błędami żywieniowymi (40), a u owiec może mieć podłoże genetyczne (10, 11). Przypadki takiego wrodzonego wola u kóz zostały dokładnie zbadane i opisane w latach 70. ubiegłego wieku w Holandii (18, 32, 37, 43, 44), chociaż diagnozowano je również w innych krajach (17). Podobne patologie opisywano także u owiec merynosów w Australii (12), linii myszy laboratoryjnych (19), bydła rasy afrykańskiej w Republice Południowej Afryki (26, 31) oraz u antylop leśnych w jednym z ogrodów zoologicznych w USA (9).

Już w latach 60. XX w. postawiono hipotezę, że wystąpienie wola może być związane z nieprawidłową biosyntezą tyreoglobuliny (10), od której, jak już wspomniano, zależy synteza i magazynowanie hormonów tarczycy. Zatem prawidłowość funkcjonowania tarczycy uzależniona jest od prawidłowej struktury genu kodującego tyreoglobulinę (TG) (23, 33, 39). Wykazano, iż mutacje sekwencji nukleotydowej tego genu są przyczyną zaburzenia wytwarzania hormonów przez gruczoł tarczowy i prowadzą do braku syntezy T3 i T4 (19). To uruchamia wyżej omówione procesy sprzężenia zwrotnego w obrębie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. W wyniku stymulowania przez hormon tyreotropowy gruczołu tarczowego dochodzi do jego rozrostu kompensacyjnego, co klinicznie widoczne jest jako wole (10, 19).

Obecnie wiadomo, iż u kóz gen *TG* zlokalizowany jest w chromosomie 14, w pozycji 73523519-73754209 (numer dostępu NC_030821.1). Jest to gen złożony z 48 eksonów i 47 intronów (Gene ID: 100750237, updated on 15-Sep-2021). Dzięki rozwojowi technik biologii molekularnej możliwe było wykrycie mutacji bezpośrednio wpływających na ekspresję tego genu na poziomie białka. Już pod koniec lat 70. ubiegłego wieku van Voorthuizen i wsp. (44) stwierdzili, iż mRNA omawianego genu jest obecne w zmniejszonych ilościach (2,5-10%) w tarczycy podlegającej rozrostowi o charakterze wola. Mimo iż rozmiar głównego transkryptu jest porównywalny z normalnym mRNA, to de Vijlder i wsp. (42) w badaniach *in vitro* dowiedli, iż RNA wyizolowany z tarczycy podlegającej rozrostowi o charakterze wola nie stymuluje syntezy tyreoglobuliny. Na tej podstawie van Ommen i wsp. (24) postawili hipotezę o istnieniu mutacji powodującej wczesną terminację transkrypcji, zmniejszoną stabilność RNA lub inne nieprawidłowe działanie regulacyjne procesu. Analizując RNA pochodzące od kóz z wolem i fizjologicznym gruczołem tarczowym, znaleźli dwie mutacje punktowe, jedną tranzycję CT w eksonie 5, powodującą zmianę Ser ~ Leu w pozycji aminokwasu 160 i drugą tranzycję G → A na 3'-końcu. Obie te zmiany zachodzą w dinukleotydach CpG, więc mogą być spowodowane mutacją metylowanych cytydyn do tymidyn (metylowana cytydyna pozostaje niezmienną), czyli na zmianie G (guaniny) na A (adeninę) na poziomie genomowego DNA. Przy użyciu dostępnych w tamtym okresie technik, autorzy ci wykryli jedynie 19 intronów i 20 eksonów. Wykazali, że wewnątrz intronu 5 znajduje się insercja o długości 1,25 kb poniżej eksonu 5, a insercja ta nie jest obecna w wolowym RNA genu *TG*. Niemal w tym samym czasie Sterk i wsp. (37) opublikowali wyniki swych badań nad mRNA i produktem białkowym genu *TG* u kóz holenderskich z defektem syntezy tyreoglobuliny. Ustalili oni, że mRNA pochodzące z wola ma normalny rozmiar 8,4 kilo zasad, natomiast na podstawie analiz na poziomie białka prowadzonych zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* wykazali, że tylko 10% cząsteczki

mRNA pochodzącej z wola ulega translacji i obecna jest tylko pierwsza część cząsteczki TG. W wyniku tego powstaje N-końcowy fragment TG, który łatwo łączy się w duże kompleksy S-S. Zasugerowali oni, że mutacja zatrzymująca translację jest zlokalizowana w eksonie 8 (37). Dalsze badania pozwoliły na znalezienie transwersji C→G w eksonie 8, która powoduje zmianę z TAC (tyrozyna) na TAG (sygnał terminacji) w pozycji aminokwasowej 296. Ta mutacja spowodowała pojawienie się miejsca restrykcyjnego *KpnI* w DNA wyizolowanym z komórek tarczycy objętej rozrostem o charakterze wola. Potwierdzili oni też obecność wcześniej znalezionej transycji C→T w eksonie 5, która spowodowała zamianę seryny w leucynę. Kodon stop w eksonie 8 dałby łańcuch polipeptydu TG o masie molowej 39,000, co jest zgodne z masą molową produktu translacji *in vitro* i *in vivo* (41). U tych zwierząt nie zarejestrowano obecności prawidłowej tyreoglobuliny w gruczole, jedynie jodowane białka m.in. jodoalbuminę (43). Białka te do pewnego stopnia przejmują funkcję TG. U zwierząt z mutacją w eksonie 8 glikozylowany fragment TG był w stanie syntetyzować T4 *in vivo*. Gdy zwierzętom podawano jodek w dawce 1 mg dziennie, wytwarzane ilości T4 były porównywalne do prawidłowych, ale wole pozostało (37). W przypadku zwiększonej podaży jodu w dawce pokarmowej zachowana była prawidłowa produkcja T3 i T4 (44).

Odmienne jest również miejsce translacji w komórkach gruczołu tarczowego obciążonych mutacją w porównaniu do komórek o prawidłowym genotypie genu *TG*. W komórkach prawidłowego gruczołu tarczowego kozy obecna jest populacja dużych polisomów zaangażowanych w syntezę tyreoglobuliny, związanych z błoną siateczki śródplazmatycznej (retikulum endoplazmatyczne, ER), natomiast u kóz obciążonych mutacją nie zaobserwowano polisomów syntetyzujących tyreoglobulinę we frakcji polisomów związanych z błoną ER. Ustalono, iż w komórkach gruczołu tarczowego kóz obciążonych mutacją frakcja błonowa mRNA genu *TG* wynosiła tylko 1-2% fizjologicznych wartości, względna ilość sekwencji jądrowego mRNA wynosiła 42%, a cytoplazmatycznego RNA – 7%. Zatem potwierdzono, iż brak tyreoglobuliny w wolu jest spowodowany mutacją w genie *TG*, która prowadzi do nieprawidłowej obróbki lub transportu mRNA z miejsca syntezy do siateczki śródplazmatycznej (44).

Mutacje dziedziczne są w sposób autosomalny recesywny (19), a kozy heterozygotyczne nie różnią się wyglądem od kóz homozygotycznych (38), jednak dziedziczenie autosomalne recesywne oznacza, że gdy jeden heterozygotyczny samiec zostanie wprowadzony do zdrowej populacji kóz, owiec lub krów, już jedna czwarta trzeciego pokolenia może być homozygotą recesywną pod względem tej mutacji i u tych zwierząt powstanie wole (19). Przy nieodpowiednim doborze par do kojarzeń może to prowadzić do nagłego pojawiania się w stadzie bardzo wielu takich przypadków

i właśnie z takimi sytuacjami jest w Polsce głównie problem kliniczny.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne związane z pojawieniem się wola u kóz są ewidentne. Bardzo rzadko występują one u dorosłych zwierząt. W praktyce klinicznej w Polsce obserwowane są natomiast stosunkowo często u nowonarodzonych kozłat. Kozłeta rodzą się z powiększonymi oboma płatami gruczołu tarczowego. Niekiedy zmiany te mają bardzo duże rozmiary (porównywalne z rozmiarami głowy noworodka), co może prowadzić do trudności w trakcie porodu. U kozłat obserwuje się także zaburzenia rozwojowe, z jednej strony prowadzące do skrócenia kości twarzoczaszki (*brachycephalia*), a z drugiej – do różnego stopnia wyłysień. Tkanka podskórna ulega znacznemu pogrubieniu (na skutek zaburzeń metabolicznych prowadzących do nagromadzenia glikozamino glikanów), co klinicznie daje obraz obrzęku płodu. Kozłeta dotknięte wrodzonym wolem często rodzą się martwe albo padają krótko po narodzinach (2, 3, 6, 25, 35).

Do pojawienia się przypadków klinicznych wola u kóz mogą oczywiście prowadzić wszystkie omówione procesy. Praktyka kliniczna pokazuje jednak, że w Polsce spotkać się można głównie z wolem wrodzonym o podłożu genetycznym. Zapobieganie jest więc dość proste – należy właściwie dobrać zwierzęta do rozrodu oraz pary do kojarzeń, aby unikać wzrostu inbrodu w stadzie.

Piśmiennictwo

1. Abdelgadir W., Adam S. E. I.: Effect of feeding pearl millet (*Pennisetum typhoides*), potassium iodate or their mixture to Nubian goats. *J. Pharmacol. Toxicol.* 2007, 2, 183-189.
2. Bath G. F., Wentzel D., van Tonder E. M.: Cretinism in Angora goats. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1979, 50, 237-239.
3. Bestetti G.: Diffuse congenital goitre of the thyroid in the kid. *Folia Vet. Lat.* 1975, 5, 203-214.
4. Bires J., Bartko P., Weissová T., Michna A., Matisák T.: Jódopénia kóz príčinou kongenitálnej strmy u kozliat (Iodine deficiency in goats as a cause of congenital goiter in kids). *Vet. Med. (Praha)* 1996, 41, 133-138.
5. Chandra A. K.: Goitrogen in food: cyanogenic and flavonoids containing plant foods in the development of goiter. [w:] Watson R. R., Preedy V. R. (red.): *Bioactive Foods in Promoting Health, Fruits and Vegetables 2010*, s. 691-716.
6. Cheema A. H., Shakoor A., Shahzad A.: Congenital goitre in goats. *Pakistan Vet. J.* 2010, 30, 58-60.
7. Dalmazi G. di, Giuliani C.: Plant constituents and thyroid: A revision of the main phytochemicals that interfere with thyroid function. *Food Chem. Toxicol.* 2021, 152, 1-13.
8. Davoodi F., Zakian A., Rocky A., Raisi A.: Incidence of iodine deficiency and congenital goitre in goats and kids of Darreh Garm region, Khorramabad, Iran. *Vet. Med. Sci.* 2022, 8, 336-342.
9. Doi S., Shifrin S., Santisteban P., Montali R. J., Schiller C., Bush M., Grollman E. F.: Familial goiter in bongo antelope (*Tragelaphus eurycerus*). *Endocrinology* 1990, 127, 857-864.
10. Falconer I. R.: Studies of the congenitally goitrous sheep. Composition and metabolism of goitrous thyroid tissue. *Biochem. J.* 1966, 100, 197-203.
11. Falconer I. R.: Studies of the congenitally goitrous sheep. The iodinated compounds of serum, and circulating thyroid-stimulating hormone. *Biochem. J.* 1966, 100, 190-196.
12. Falconer I. R., Roitt I. M., Seamark R. F., Torrigiani G.: Studies on the congenitally goitrous sheep. Iodoproteins of the goitre. *Biochem. J.* 1970, 117, 417-424.
13. Farebrother J., Zimmermann M. B., Andersson M.: Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann. NY Acad. Sci.* 2019, 1446, 44-65.

14. Fish R. E., Swanson E. W.: Effects of excessive intakes of iodine upon growth and thyroid function of growing Holstein heifers. *J. Dairy Sci.* 1982, 65, 605-610.
15. Gaitan E.: Goitrogens. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 2, 683-702.
16. Gietka-Czernel M.: Profilaktyka niedoboru jodu. *Post. Nauk Med.* 2015, 28, 839-845.
17. Jaarsveld P. van, Theron C., van der Walt B., van Zyl A.: Congenital goitre in South African boer goats. *J. S. Afr. Vet. Med. Assoc.* 1971, 42, 295-303.
18. Kok K., van Dijk J. E., Fokkens R. H., Gons M. H., de Vijlder J. J.: Prenatal diagnosis of a thyroglobulin synthesis defect in goats. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1985, 110, 83-89.
19. Kok K., van Dijk J. E., Sterk A., Baas F., van Ommen G. J., de Vijlder J. J.: Autosomal recessive inheritance of goiter in Dutch goats. *J. Hered.* 1987, 78, 298-300.
20. Kucharska A. M., Jarzqb B., Lewiński A., Placzkiewicz-Jankowska E.: Fizjologia gruczołu tarczowego, [w:] Podręcznik pediatrii oparty na zasadach EBM. *Medycyna Praktyczna* 2021.
21. Kurosad A., Nicpoń J., Kubiak K., Jankowski M., Kungl K.: Występowanie, obieg i obszary niedoboru jodu oraz główne jego źródła w żywieniu człowieka i zwierząt. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005, 14, 1019-1025.
22. Mathew P., Gujral J., Rawla P.: *Hyperthyroidism*, [w:] Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022.
23. Medeiros-Neto G., Targovnik H. M., Vassart G.: Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr. Rev.* 1993, 14, 165-183.
24. Ommen G. J. van, 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. *Biochimie* 1989, 71, 211-221.
25. Ozmen O., Haligur M.: Immunohistochemical observations on TSH secreting cells in pituitary glands of goat kids with congenital goitre. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2005, 52, 454-459.
26. Pammenter M., Bester A., Albrecht C., van Jaarsveld P.: Afrikaner cattle congenital goiter: characteristics of the defective 19S thyroglobulin synthesis. *Endocrinology* 1979, 104, 1853-1861.
27. Panche A. N., Diwan A. D., Chandra S. R.: Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* 2016, 5, 1-15.
28. Pankowski F., Bartyzel B. J., Paško S., Moroz A., Mickiewicz M., Szaluś-Jordanow O., Bonecka J.: CT appearance and measurements of the normal thyroid gland in goats. *BMC Vet. Res.* 2021, 17, 1-8.
29. Pankowski F., Paško S., Bonecka J., Szaluś-Jordanow O., Mickiewicz M., Moroz A., Bartyzel B. J.: Ultrasonographic and anatomical examination of normal thyroid and internal parathyroid glands in goats. *PLoS One* 2020, 15, 1-13.
30. Radostits O. M., Gay C. C., Hinchcliff K. W., Constable P. D. (red.): *Veterinary Medicine* 10 ed.: A textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses. Saunders Elsevier, Edinburg 2007, s. 1722-1725, 1866-1868.
31. Ricketts M. H., Pohl V., de Martynoff G., Boyd C. D., Bester A. J., Van Jaarsveld P. P., Vassart G.: Defective splicing of thyroglobulin gene transcripts in the congenital goitre of the Afrikaner cattle. *EMBO J.* 1985, 4, 731-737.
32. Rijnberk A., De Vijlder J. J., Van Dijk J. E., Jorna T. J., Tegelaers W. H.: Congenital defect in iodothyronine synthesis. Clinical aspects of iodine metabolism in goats with congenital goitre and hypothyroidism. *Br. Vet. J.* 1977, 133, 495-503.
33. Rivolta C. M., Targovnik H. M.: Molecular advances in thyroglobulin disorders. *Clin. Chim. Acta.* 2006, 374, 8-24.
34. Saiyari M., Mandavi H., Mayahi M., Sharma R. N.: Spontaneous lesions in the thyroid of sheep and goats in Iran. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 1995, 48, 231-232.
35. Simon C., Bostedt H., Adams W.: Juvenile Struma in einem Ziegenbestand Nordwest deutschlands (Juvenile goiter in a goat herd in northwest Germany). *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2000, 142, 339-347.
36. Smith M. C., Sherman D. M. (red.): *Goat Medicine*. 3 ed., Wiley-Blackwell, Hoboken (NJ) 2022, s. 80-83.
37. Sterk A., van Dijk J. E., Veenboer G. J., Moorman A. F., de Vijlder J. J.: Normal-sized thyroglobulin messenger ribonucleic acid in Dutch goats with a thyroglobulin synthesis defect is translated into a 35,000 molecular weight N-terminal fragment. *Endocrinology* 1989, 124, 477-483.
38. Surdyka M., Nisztuk-Pacek S.: Wybrane zaburzenia genetyczne u zwierząt gospodarskich. *Wiad. Zootech.* 2015, 53, 123-132.
39. Targovnik H. M., Esperante S. A., Rivolta C. M.: Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to thyroglobulin mutations. *Mol. Cel. Endocrinol.* 2010, 322, 44-55.
40. Vanzyl A., Schulz K., Wilson B., Pansegrouw D.: Thyroidal iodine and enzymatic defects in cattle with congenital goiter. *Endocrinology* 1965, 76, 353-361.
41. Veenboer G. J., de Vijlder J. J.: Molecular basis of the thyroglobulin synthesis defect in Dutch goats. *Endocrinology* 1993, 132, 377-381.
42. Vijlder J. J., van Ommen G. J., van Voorthuizen W. F., Koch C. A., Arnberg A. C., Vassart G., Dinsart C., Flavell R. A.: Nonfunctional thyroglobulin messenger RNA in goats with hereditary congenital goiter. *J. Mol. Appl. Genet.* 1981, 1, 51-59.
43. Vijlder J. J. de, van Voorthuizen W. F., van Dijk J. E., Rijnberk A., Tegelaers W. H.: Hereditary congenital goiter with thyroglobulin deficiency in a breed of goats. *Endocrinology* 1978, 102, 1214-1222.
44. Voorthuizen W. F. van, de Vijlder J. J., van Dijk J. E., Tegelaers W. H.: Euthyroidism via iodide supplementation in hereditary congenital goiter with thyroglobulin deficiency. *Endocrinology* 1978, 103, 2105-2111.
45. Zimmermann M. B., Jooste P. L., Pandav C. S.: Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008, 4, 1251-1262.

Adres autora: lek. wet. Zofia Nowek, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776, Warszawa; e-mail: zofia_nowek@sggw.edu.pl