

BOALA HASHIMOTO- METODE NOI DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT**HASHIMOTO DISEASE- NEW METHODS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Dr. *Silvia Moga, Mirela Grecu*, conf.univ.dr. *Lorena Dima*,
prof.univ.dr. *Marius Moga*, dr. *Oana Dimienescu*, prof.univ.dr. *Aurel Mironescu*
Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Braşov
Autor corespondent: **Oana Dimienescu**, *dimienescu.oana@gmail.com*

Abstract:

Chronic autoimmune thyroiditis or Hashimoto's disease as it is known, is part of thyroid inflammatory diseases and is the most common cause of hypothyroidism. The incidence is increasing slightly, meeting more frequently in middle-aged women. Hashimoto's disease is characterized by morphological changes in the thyroid gland and hormonal changes associated with high levels of antithyroid antibodies.

Hypothyroidism is associated with changes in the menstrual cycle, typically oligomenorrhea and amenorrhea. Even in these circumstances, ovulation and pregnancy can be obtained spontaneously. It affects also the pregnancy, being a risk factor for various complications.

Elastography is a new method used in the differential diagnosis of thyroid nodules in Hashimoto's thyroiditis, which improves the diagnosis, resulting in a decrease of the number of biopsies. Supplements of selenium have an increased efficacy when administrated concomitant with levothyroxine.

Key-words: *Hashimoto' disease, pregnancy, infertility, elastography*

Introducere

Tiroidita cronică autoimună (boala Hashimoto) face parte din bolile tiroidiene inflamatorii și este cea mai comună cauză de hipotiroidism. Ea a fost descrisă în 1912 de Hashimoto (medic japonez) și este caracterizată prin distrugerea celulelor foliculare, variate grade de infiltrare limfocitară și fibroză [39].

Această disfuncție tiroidiană, preexistentă sarcinii sau apărută în timpul acesteia, prezintă efecte adverse atât asupra mamei cât și asupra fătului. Un diagnostic precoce al acestei afecțiuni conduce la instituirea unui tratament care poate preveni anumite complicații.

Scopul lucrării este de a analiza și compara noile metode de diagnostic al nodulilor tiroidieni, specifici bolii Hashimoto, precum și stabilirea impactului pozitiv adus de suplimentul de Seleniu asociat tratamentului clasic al tiroiditei autoimune.

Evaluarea leziunilor tiroidiene se bazează pe tehnici imagistice din ce în ce mai performante. Elastografia este o nouă metodă de diagnostic complementară ultrasonografiei clasice și este utilizată actualmente pentru îmbunătățirea diagnosticului patologiei tiroidiene. Elastografia ARFI, precum și ultrasonografia cu contrast consolidată prin administrarea de Sonovue permit caracterizarea leziunilor tiroidiene și reduc astfel numărul de biopsii.

Etiopatogenie

Tiroidita autoimună este mai frecventă la femei decât la bărbați, datorită factorilor genetici și hormonalți [7]. Fumatul crește riscul hipotiroidismului în tiroidita Hashimoto și riscul de oftalmopatie în boala Graves [11]. La pacientele diagnosticate cu tiroidită cronică autoimună, fumatul influențează titrul seric de anticorpi antitiroidieni. Astfel, pacientele fumătoare au valori serice semnificativ crescute ale anticorpilor antitiroperoxidază și ale anticorpilor antitiroglobulină, comparativ cu pacientele nefumătoare. Valorile medii serice ale anticorpilor antitiroidieni sunt influențate și de numărul de țigarete fumate zilnic [8]. Stresul poate să aibă, de asemenea, un rol în tiroidita autoimună [11]. Cel mai important factor de mediu implicat în declanșarea tiroiditei autoimune este reprezentat o infecție [23]. Pierderea toleranței față de antigenele tiroidiene, de obicei indusă de o infecție, generează interacțiuni anormale cu sistemul imun, ce implică numeroase citokine și receptorii lor [22].

Istoria naturală a bolilor tiroidiene autoimune începe cu susceptibilitatea genetică pe care acționează ulterior un factor de mediu, factor „trigger“, ce rupe echilibrul imun și inițiază un răspuns celular și/sau umoral, cu formarea de celule și anticorpi autoreactivi detectabili prin teste specifice, urmată într-un

interval variabil de timp de afectarea glandei tiroide [14].

Disfuncția tiroidiană autoimună și sarcina

Hipotiroidismul este disfuncția tiroidiană cu cele mai severe efecte adverse atât asupra mamei, cât și asupra fătului. Funcția tiroidiană maternă indemnă este indispensabilă asigurării evoluției normale a sarcinii și dezvoltării adecvate a fătului. Sarcina induce modificări fiziologice complexe și reversibile ale funcționalității tiroidiene, cele mai importante fiind reprezentate de: creșterea ușoară în volum a tiroidei materne, supresia TSH, creșterea valorilor serice ale FT4, secundar creșterii nivelului plasmatic al gonadotrofinei corionice (hCG), creșterea valorilor plasmatică ale TBG, secundar hiperestrogeniei, accentuarea clearance-ului urinar al iodului.

Prevalența disfuncției tiroidiene autoimune în sarcină este comparabilă cu cea întâlnită la femeile cu vârstă similară din populația generală: 6-10%.

Autoimunitatea tiroidiană, chiar dacă se asociază cu eutiroidism, poate determina avorturi spontane la debutul gestației, rezerva funcțională tiroidiană fiind redusă. Asocierea dintre autoimunitatea tiroidiană și riscul de avorturi spontane a fost demonstrată în numeroase studii [7, 22]. Au fost enunțate trei ipoteze care pot fi posibile explicații ale acestei asocieri:

- 1) prezența anticorpilor antitiroidieni care reflectă o activare generalizată a sistemului imun;
- 2) deficiența subtilă a concentrației hormonilor tiroidieni care apare la femei eutiroidiene cu anticorpi antitiroidieni sau incapacitatea tiroidei de a se adapta cererilor crescute din sarcină;
- 3) autoimunitatea poate întârzia apariția sarcinii, din cauza riscului de subfertilitate asociat.

Hipotiroidismul poate apare pe parcursul sarcinii sub una dintre cele trei forme descrise: clinică, subclinică și hipotiroxinemie izolată, sau poate fi pre-existent sarcinii. Pentru diagnosticarea hipotiroidismului și stabilirea cauzei sunt necesare dozări hormonale (TSH, FT4) și imunologice (anticorpii anti TPO). Monitorizarea se face prin dozarea TSH și FT4, lunar până în săptămânile 16-20 de gestație și

cel puțin o dată între săptămânile 26 și 32. Se recomandă ca nivelele serice ale TSH să nu depășească 2,5 mIU/l în primul trimestru și 3 mIU/l în al doilea și al treilea trimestru [46]. Sarcina poate fi considerată ca un test de stres pentru tiroida maternă, în cazurile cu rezerve funcționale limitate putându-se instala hipotiroidia [34].

În primul trimestru de sarcină, fătul este complet dependent de sursa maternă. Ulterior, tiroida fetală intră în funcție, dar are nevoie să primească din circulația maternă cantități adecvate de iod pentru sinteza hormonală proprie [16]. Cu toate că hormonii tiroidieni nu trec ușor bariera placentară, ei sunt esențiali pentru formarea sistemului nervos la începutul sarcinii [13]. Când deficitul de hormoni este accentuat, și mai ales dacă acesta se produce în prima jumătate a sarcinii, complicațiile pot fi leziunile ireversibile ale sistemului nervos central [27].

Hipotiroidismul din timpul sarcinii crește riscul de a dezvolta complicații vasculo-placentare precum: hipertensiunea arterială indusă de sarcină, preeclampsia, abruptio placentae, prematuritate, hemoragii post-partum sau tiroidită post-partum [17, 18, 22, 28].

O explicație a tiroiditei post-partum poate fi prezența celulelor fetale în circulația maternă și în țesuturi. În timpul sarcinii celulele fetale traversează placentă și pătrund în circulația maternă [6, 23]. Interacțiunea dintre celulele fetale și cele materne ar trebui să fie minimă sau neglijabilă [2, 3]. Celule fetale pot persista după naștere, ceea ce indică o insuficientă eliminare după naștere [3]. Persistența acestor celule fetale poate duce la dezvoltarea bolii tiroidiene autoimune. Au fost observate asocieri între aceste complicații fetto-materne și prezența anticorpilor anti-TPO [42] și de asemenea a fost demonstrată trecerea liberă prin bariera placentară a anticorpilor anti-TPO de la mamă la făt în momentul nașterii [33].

Insuficiența ovariană și tiroidita autoimună

Boala Hashimoto se poate asocia de asemenea cu insuficiența ovariană prematură. Insuficiența ovariană prematură (POF) este rar întâlnită, afectând ~1 % din femei. Este definită convențional ca o amenoree secundară de

minimum 4-6 luni, înainte de vârsta de 40 de ani, cu cel puțin 2 niveluri postmenopauzale ale hormonului de stimulare foliculară (FSH) >40UI/L la interval de 1-3 luni [9]. Exceptând cauzele recunoscute de POF, printre factorii de risc este consacrat istoricul personal de boli autoimune [1]. Ca simptomatologie, insuficiența ovariană prematură se caracterizează prin: amenoree, creșterea gonadotropinelor și deficit estrogenic, iar ca etiologie, poate fi spontană sau iatrogenă [4].

Este recunoscută influența funcției tiroidiene anormale asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian și implicit asupra funcției menstruale și fertilității, dar problematica sa a devenit actuală datorită tendinței de amânare a primei nașteri după 35-40 de ani, creșterii incidenței cuplurilor infertile și accesării procedurilor de reproducere asistată [10].

Elastografia- metodă nouă de diagnostic

Elastografia este o tehnică nouă ce permite aprecierea elasticității țesuturilor, după aplicarea unei forțe externe, standardizat controlată. Elastografia este actualmente folosită în diferențierea formațiunilor maligne de cele benigne [35].

Apariția elastografiei deschide un nou domeniu de aplicare a ultrasunetelor în diagnosticul medical. Înțelegerea principiilor fizice care stau la baza acestei metode este necesară pentru a putea evalua utilitatea clinică a metodei.

De-a lungul timpului, au fost imaginate mai multe tehnici de apreciere a elasticității tisulare cu ajutorul ultrasunetelor. Tehnicile bazate pe măsurători Doppler utilizează surse de excitație externă cu frecvență joasă. Prin aceste tehnici este posibilă măsurarea vitezei de propagare a sunetelor și exprimarea modulului de elasticitate a țesuturilor. Viteza de vibrație a țesuturilor sub excitație ultrasonoră cu frecvență joasă a fost folosită pentru determinarea compresibilității lor relative, iar tehnica a fost denumită sonoelasticitate. Prin această tehnică se obțin imagini bidimensionale color în care, prin culori, este codificată compresibilitatea tisulară relativă [35].

Principiul de obținere al informației elastografice constă în aplicarea unei presiuni longitudinale asupra unui țesut și măsurarea deplasării nucleilor de reflexie din acest țesut, ca urmare a presiunii aplicate [29]. În esență,

tehnica elastografică impune două momente distincte: aplicarea presiunii – sau excitarea tisulară – și analiza informației în vederea generării unei imagini specifice.

Metodele de excitație, cu rol de antrenare a țesuturilor în mișcare, pot fi clasificate după caracteristicile lor temporale sau spațiale. [24]. Din punct de vedere temporal, excitarea poate fi statică sau dinamică. În cazul excitării statice, țesutul este apăsat încet și deplasarea acestuia este măsurată cu ajutorul ultrasonografiei, rezonanței magnetice nucleare sau prin mijloace optice. Evaluarea proprietăților elastice ale țesutului necesită cunoașterea caracteristicilor țesuturilor învecinate, aflate în afara câmpului examinat. Examinarea dinamică implică utilizarea vibrației permanente. Metoda se bazează pe ecuația undei sonore, care, în esență, are caracteristici diferite în fiecare punct din spațiu [24]. Caracteristicile spațiale ale metodelor de excitație descriu locul de aplicare a forței. Excitarea externă presupune aplicarea forței deformante pe piele cu scopul de a disloca țesuturile aflate dedesubt. Excitarea internă implică aplicarea vibrației intern, direct asupra zonei vizate. În acest scop pot fi folosite vibrațiile rezultate în urma unor cicluri fiziologice cum sunt respirația, activitatea cardiacă, pulsațiile vasculare sau se poate apela la ecoendoscopie. Dacă vibrațiile sunt aplicate cu un dispozitiv controlat (motor cu pas fix), deplasarea maximă a țesuturilor se petrece în sens longitudinal. În cazul tehnicii de aplicare cu mâna liberă intervine translația transductorului, iar deplasarea laterală devine semnificativă [20]. Analiza informației se bazează pe faptul că un țesut rigid este mai puțin deformabil decât un țesut elastic.

Elastografia generează un profil de tensiune al țesuturilor. Sunt măsurate variațiile locale axiale de tensiune tisulară în funcție de profunzimea la care se produc, ca răspuns la un stimul compresiv axial extern. [14]. Graficul rezultat este denumit profil de tensiune dar este de preferat să se convertească în profil al modulului elastic. Modulul elastic definește o proprietate de bază a țesuturilor și este, ca atare, un parametru tisular mai reprezentativ decât profilul de tensiune. Pe elastogramă este afișat inversul modulului de elasticitate, pentru a obține valori finite, în scopul generării unei imagini bidimensionale.[14]

Elastografia este superioară ecografiei tiroidiene?

Ambele metode de diagnostic pot fi utilizate în cazul gravidelor cu tiroidită autoimună. Glanda tiroidă în boala Hashimoto este mărită difuz sau nodulară, la palpație indolore, de consistență dură [40]. D. Peretianu descrie 5 tipuri de imagini ecografice în boala Hashimoto și anume [30]:

- tipul 1: imagine hipoecogenă și pesudonodulară
- tipul 2: doar imagine hipoecogenă
- tipul 3: doar micronoduli hipoecogeni
- tipul 4: micro și macronoduli (multinodulară)
- tipul 5: hipoecogenitate neomogenă și pseudonoduli

Chiar dacă ecografia tiroidiană este sensibilă, ea nu este foarte specifică și nu poate identifica cauza nodulilor tiroidieni [32]. În acest sens, elastografia are avantajul de a cuantifica gradul de fibroză al țesutului tiroidian sau infiltrație tisulară, dând informații despre consistența formațiunii nodulare. Prin adăugarea elastografie ca metodă complementară de diagnostic a formațiunilor nodulare se poate reduce numărul de noduli tiroidieni selecționați pentru biopsie [20, 37,40].

Alte metode imagistice de diagnostic a nodulilor tiroidieni

Elastografia este o metodă mult mai sensibilă pentru aprecierea fibrozei decât tehnicile imagistice folosite anterior. Există până în prezent 3 metode de determinare a elasticității țesuturilor: Elastografia tranzitorie (FibroScan), Sono Elastografia (Real-Time-Tissue Elastography) și elastografia care folosește unde acustice (Acoustic Radiation Force Impuls Elastography) [5]

Elastografia ARFI este o metoda bazată pe ultrasunete ce permite măsurarea rigidității țesuturile. Ea are o valoare predictivă și rezultate comparabile cu elastografia [5,45]. Spre deosebire de elastografiile compressive ARFI folosește o probă care emite automat radiații acustice. Aceste radiații generează unde de frecare propagate în țesuturi, iar aparatul măsoară viteza de propagare a acestor unde. Cuantificarea acestei viteze evaluează elasticitatea structurii analizate și se exprimă în metri/secundă. De asemenea, ceea ce deosebește elastografia tranzitorie de tehnologia ARFI este faptul că, în prima se obține o singură

imagine în modul M, iar cea de-a doua permite efectuarea măsurătorilor printr-o imagine obținută în modul B și poate astfel evita structuri de interferență cum ar fi vasele sangvine [43]. Este considerată a fi mai obiectivă, mai fiabilă și mai reproductibilă decât elastografia deoarece nu necesită manevre de compresiune [36].

Ultrasonografia cu contrast consolidată prin administrarea de Sonovue (CEUS)- odată cu apariția substanțelor de contrast de generația a II-a, progresele făcute în domeniul imagisticii medicale s-au concretizat în apariția unei noi metode ecografice – CEUS, ce permite vizualizarea în timp real a macro- și microcirculației diverselor structuri tisulare accesibile examinării ecografice [44]. Evoluția agenților de contrast a dus la amplificarea semnalului ecografic cu ajutorul microbulelor care nu pot străbate peretele vascular, eliminându-se prin exhalare în 15 minute. A doua generație de substanțe de contrast utilizate în ecografie s-a impus în special prin hexafluorura de sulf, preparatul Sonovue. Substanța activă este un gaz inert- hexafluorura de sulf SF₆- 8μl/ml (Sonovue), practic cea mai sigură substanța de contrast de până acum, un agent pur intravascular, care nu extravazează în interstițiu, microbulele de 2,5 microni traversează bariera pulmonară eliminându-se complet în expir în 15 minute de la administrarea intravenoasă a substanței [25].

TEHNICA CEUS: se practică examinarea ecografică uzuală, incluzând analiza color/power Doppler. Se stabilește indexul mecanic foarte scăzut (IM<0,08). Fiecare examinare durează 5 minute după administrarea în bolus a substanței de contrast. Sonovue este comercializat ca pulbere liofilizată, sterilă. Suspensia alb-lăptoasă de microbule cu sulphur hexafluoride (stabilizate cu o membrană fosfolipidică, cu dimensiuni mai mici de 8 μm) se obține prin adăugarea a 5 ml de ser fiziologic peste pudră (25 mg), urmată de agitare. Fiecare pacient examinat primește un bolus intravenos de SonoVue pentru fiecare leziune de caracterizat (de obicei 2,4 ml) printr-un cateter intravenos de 1,2 mm (20 gauge), plasat la vena antecubitală, urmată de 10 ml de ser fiziologic injectat rapid. Se evaluează modificările leziunilor după injectarea substanței de contrast în comparație cu parenchimul învecinat prin examinare ecografică [38].

Tratamentul bolii Hashimoto

Medicația de substituție a hormonilor tiroidieni poate compensa subproducția hormonală a glandei tiroidei, furnizând organismului echivalentele hormonilor T3 și T4 secretați în mod normal de organism. Tratamentul tiroiditei Hashimoto este substituția cu levotiroxina (L-Thyroxin, Euthyrox) în caz de hipotiroidism.

Înainte de concepție și în timpul sarcinii, nivelul hormonilor tiroidieni trebuie să fie monitorizat și optimizat în mod constant. Au fost identificate un număr de caracteristici biochimice asociate cu tiroidita Hashimoto. În primul rând, pacienții prezintă frecvent un nivel crescut de homocisteină (hiperhomocisteinemie) cauzată de reducerea metilării hepatice a homocisteinei în metionină. În al doilea rând, au fost observate deficiențe de vitamina D în rândul pacienților cu tiroidita autoimună. De asemenea, boala Hashimoto este frecvent asociată cu scăderea nivelului de fier, vitamina B12, acid folic. Tot atât de frecvent este prezent și deficitul de Seleniu. Toate acestea duc la scăderea fertilității [41]. Terapiile alternative, cu rol atât în susținerea funcției tiroidiene, cât și în reglarea sistemului imunitar, sunt de asemenea importante în controlul simptomelor tiroiditei Hashimoto.

Seleniul este un micronutrient esențial extrem de important pentru sănătatea umană. Seleniul este singurul element descris în codul genetic ca selenocisteină, o componentă a selenoproteinelor. Selenocisteina este introdusă în centrul funcțional al selenoproteinelor funcționale de tip pivot și are o serie de efecte pleiotrope, antioxidante și imunomodulatoare, precum și efecte asupra creșterii imunității antivirale [19].

Tiroida este sensibilă, în mod particular, la deficiența de seleniu tocmai datorită selenoproteinelor care contribuie la biosinteza hormonilor tiroidieni. De asemenea, vitaminele A, B1, B2, magneziul, potasiul, cuprul, zincul fierul și iodul sunt elemente importante în sinteza hormonilor tiroidieni [26]. Unele dintre principalele caracteristici ale seleniului au apărut în ultimii ani, deși acestea sunt cunoscute de aproape 40 de ani. Seleniul a fost descoperit de Berzelius în 1817.

Seleniul este prezent în organism în cantități mici, între 3-30 mg, în funcție de dietă și zona geografică. Este necesar un aport de seleniu adecvat pentru a maximiza activitatea

glutathionperoxidazei și a selenoproteinelor. Acest mineral intră în lanțul alimentar prin legume și cereale. Prezența sa în aceste vegetale depinde în mod esențial de biodisponibilitatea din sol și în apa de mare, și mai departe influențează hrana pentru animale (carnea de pasăre, pește) [15]. Cantități mai mari de seleniu se găsesc în creveți, ton, cod, ficat, nuci braziliene, anumite tipuri de ciuperci. Asocierea dintre biodisponibilitatea seleniului și a sănătății individului este un subiect de o atenție considerabilă în țările europene [31]. Deficitul de seleniu duce la activarea proceselor autoimune tiroidiene și implicit deficit de hormoni tiroidieni.

În tiroidita cronică autoimună s-a demonstrat că administrarea de seleniu 200mcg/zi duce în 50% din cazuri la atenuarea procesului autoimun (scăderea nivelului de anticorpi).

Concluzii

Elastografia este o metodă complementară de diagnostic al nodulilor tiroidieni ce poate fi folosită fără riscuri în cazul gravidelor. Elastografia ARFI este o metodă nouă de diagnostic ce nu necesită manevre de compresiune fiind considerată mai obiectivă și mai reproductibilă decât elastografia. Ultrasonografia cu contrast consolidată prin administrarea de Sonovue (CEUS) reprezintă un nou progres în imagistica medicală. Deficitul de seleniu produce deficit de hormoni tiroidieni, de aceea terapia alternativă cu seleniu aducând beneficii în tratamentul bolii Hashimoto.

Bibliografie:

- [1] Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2009. 7: p. 101.
- [2] Ando T, Davies TF. Clinical Review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: p. 2965–2971
- [3] Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996; 93: p. 705–708
- [4] Bodean OM, Muntean O, Rădulescu L,

- Secară DC, Cîrstoiu MM. Insuficiența ovariană prematură. *Ginecologia.ro*, 2013; 1: p. 32- 33
- [5] Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelski L, Hermann E, Schroeter H, Zeuzem S, Friederich- Rust M. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Differentiation of Thyroid Nodules. *PLoS ONE* 2012; 7(8): e42735
- [6] Burlingham WJ. A lesson in tolerance--maternal instruction to fetal cells. *N Engl J Med*, 2009; 360: p. 1355–1357
- [7] Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997; 74(2): p. 139-143
- [8] Buzoianu IC, Arghir OC, Circo E. Fumatul și bolile tiroidiene autoimune. *Pneumologie* 2010; 59(4): 211. 8
- [9] Ciocan M, Totoianu IG, Pușcașiu L, Stanciu M. Reevaluarea performanțelor determinării anticorpilor antiovariari în diagnosticul insuficienței ovariene premature la pacientele cu boală tiroidiană autoimună. *Acta Medica Transilvanica* 2011; 2(3): p.165-168
- [10] Ciocan M, Totoianu IG, Stanciu M. Factori predictorii ai instalării menopauzei înainte de 45 de ani la pacientele cu boală tiroidiană autoimună. *Acta Medica Transilvanica* 2011; 2(3): p. 169-173
- [11] Cojocaru M. Testarea autoimunității tiroidiene [serial online] 2004 Available from: <https://www.emcb.ro/article.php?story=20040503144311947&mode=print> Accesat 10.09.2016
- [12] Dayan C, Daniels G. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*, 1996, 335.2: 99-107
- [13] De Escobar GM, Obregon MJ, Del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*2004; 18: 225–48
- [14] Dudea SM, Dumitriu D, Botar-Jid C. Jurnal oficial al Societății române de ultrasonografie în medicină și biologie. În Jurnal oficial al Societății române de ultrasonografie în medicină și biologie: Principii fizice ale elastografiei ultrasonore. *Revista Română de Ultrasonografie* 2007; 9(1,7)
- [15] Finley JW. Bioavailability of selenium from food. *Nutr Rev* 2006; 64:143-51
- [16] Ghemigian A, Popescu I, Petrova E, Dumitru N, Olaru M, Poiana C. Hipotiroidia în sarcină. *Practica Medicală* 2014; 9(33): p.13-15
- [17] Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.*1991; 73: 421–7
- [18] Harborne LR, Alexander CE, Thomson AJ, O'Reilly DSJ, Greer IA. Outcomes of pregnancy complicated by thyroid disease. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.*2005; 45: 239–42
- [19] Huang T-S, Shyu Y-C, Chen H-Y, Lin L-M, Lo C-Y, et al. Effect of Parenteral Selenium Supplementation in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.*2013; 8(1): e54431
- [20] Itoh A, Ueno E, Tohno E et al. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *Radiology.* 2006; 239: p. 341-350
- [21] Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.*1993; 100: 669–72
- [22] Lichiardopol C, Moța M. The thyroid and autoimmunity. *Rom J. Intern. Med.* 2009; 47(3): 1-2
- [23] Lo YM, Lau TK, Chan LY, Leung TN, Chang AM. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem.* 2000; 46: p. 1301–1309
- [24] Magri F.; Chytiris, S.; Chiovato L.; . The role of elastography in thyroid ultrasonography. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2016, 23.5: 416-422
- [25] Mărginean CO, Pitea AM, Baghiu MD, Brînzaniuc K, Mărginean C. Achiziții recente în diagnosticul imagistic al bolilor endocrine la copil. *Revista Română de Pediatrie* 2012; LXI(1): 57
- [26] NEGRO, Roberto, et al. A 2016 Italian survey about the clinical use of selenium

- in thyroid disease. *European Thyroid Journal*, 2016, 5.3: 164-170
- [27] Nițescu M, Cucu A, Dumitrache S, Petrișor D, Simescu M. Evaluarea caracteristicilor și dinamicii aportului de iod la gravide din Municipiul București, *Revista de Igienă și Sănătate Publică*. 2007;57(2): 12
- [28] Nor Azlin M, Bakin Y, Mustafa N, Wahab N, Johari M, et al. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30: 675–8
- [29] Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*. 1991; 13: 111-134
- [30] Peretianu D. Antithyroperoxidaze antibodies (ATPO) in Hashimoto thyroiditis: variation of levels and correlation with echographic patterns. *Acta Endocrinologica* 2005; 1(1): 58-75
- [31] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356:233-41
- [32] Richardson DL. Ultrasound of the Thyroid. *Practical Management of Thyroid Cancer* 2006: p. 335-340
- [33] Seror J, Amand G, Guibourdenche J, Ceccaldi PF, Luton D. Anti TPO Antibodies Diffusion through the Placental Barrier during Pregnancy. *PLOS ONE*. 2014; (9). Issue 1.
- [34] Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21(10), 2011; 1081-1125
- [35] Stoian D, Cornianu M, Dobrescu A, Lazăr F. Nodular thyroid cancer. Diagnostic value of real time elastography. *Chirurgia* 2012; 1(107) 39-46
- [36] Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Biczysko M, et al. Comparison of Diagnostic Value of Conventional Ultrasonography and Shear Wave Elastography in the Prediction of Thyroid Lesions Malignancy. *PLoS ONE*. 2013 8(11): e81532
- [37] Țăbârnă G, Clipca A, Țăbârnă A, Darii V. Cancerul glandei tiroide. Protocol clinic național. Chișinău 201
- [38] Timofte O, Gologan E, Manea S, Bălan G. Ecografia cu substanțe de contrast în caracterizarea formațiunilor circumscrie hepatice, *Jurnal de Chirurgie*. 2012; 8(4)
- [39] Toyoda N, Nishikawa M, Iwasaka T. Anti-thyroid antibodies. *Nippon Rinsho*, 1999; 57(8): 1810-4
- [40] Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, Misischi I, Graziano F, Nasrollah N, Amendola S, Morgante SN, Deiana MG, Valabrega S, Toscano V, Papini E. Ultrasound Sensitivity fo Thyroid Malignancy is Increased by Real –Time Elastopraghy: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): p. 4524- 4530
- [41] Wogatzky J, Schechinger B, Spitzer D, Zech NH. Dietary Supplementation Improves Blastocyst Number and Ongoing Pregnancy Rate of IVF Patients with Hashimoto Thyroiditis. *J Food Nutr Disor*, 2013; 2:4
- [42] Yin Lau L, Hang Pong N, Kam Shing L, Wei Min L, Wai Sum O, et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril*. 2009; 91: 2104–9
- [43] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fijita K, Nozaki Y, Honoso K, Saito S, Nakajima A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US – based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. 2010; Volume 256, Issue 2
- [44] Yuan Z, Quan J, Yunxiao Z, Jian C, Zhu H. Contrast-enhanced ultrasounds in the diagnosis of solitary thyroid nodules. *J Can Res Ther* 2015; 11:41-5
- [45] Zhang YF, Xu HX, He Y, Liu C, Guo LH, Liu LN, Xu JM. Virtual Tissue Quantification of Acoustic Radiation Force Impulse: A New Ultrasound Elastic Imaging in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *PLoS ONE* 2012; 7(11):e49094
- [46] Zosin I, Vizitiu A, Glohovschi A, Anastasiu D, Anastasiu D. Sarcina și disfuncția tiroidiană autoimună. [seial online] 2013 Available from: [http://www.saptamanamedicala.ro/articole/ Sarcina-si-disfunctia-tiroidiana-autoimuna.html](http://www.saptamanamedicala.ro/articole/Sarcina-si-disfunctia-tiroidiana-autoimuna.html) Accesat 20.10.2016