UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

Studijní pragram: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Zdravotnická technika

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Korelace tyreoidálních protilátek a sonografického nálezu štítné žlázy u těhotných a žen po potratu

Correlation of thyroid autoantibodies and sonographical image in pregnant and non-pregnant women with history of spontaneous abortion

Autor: Jana Bartáková

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Eliška Potluková, Ph.D.

Praha 2010

Poděkování

Ráda bych poděkovala MUDr. Elišce Potlukové, Ph.D. za cenné rady a připomínky při vypracování mojí bakalářské práce. Dále děkuji As. MUDr. Janu Jiskrovi, Ph.D. za ochotu a trpělivost, kterou mi věnoval při zpracování statistických dat.

Tato práce byla částečně podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví IGA NS10662-3. Výsledky práce byly prezentovány na 11. studentské vědecké konferenci.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vedeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (http://repozitar.cuni.cz). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

……..

Jana Bartáková

Identifikační záznam: BARTÁKOVÁ, Jana. Korelace tyreoidálních protilátek a sonografického nálezu štítné žlázy u těhotných a u žen po potratu. [Correlation of thyroid autoantibodies and sonographical image in pregnant and non-pregnant women with history of spontaneous abortion]. Praha, 2010. 34 s. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. Interní klinika. Vedoucí práce Potluková, Eliška.

Abstrakt

Úvod: Základem diagnostiky autoimunitních tyreopatií (AITD) je průkaz poruchy funkce štítné žlázy, přítomnost autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) v séru a pozitivní sonografický (USG) nález na štítné žláze. Cílem práce bylo zjistit vztah TPOAb a USG nálezu u žen v 1. trimestru gravidity a u žen po časném spontánním potratu. **Metodika**: Zpracovali jsme USG údaje o vyšetření u 305 žen a vytvořili jsme klasifikační schéma semikvantitativního zhodnocení stupně tyreoiditidy. První skupinu (n=186) tvořily těhotné ženy zachycené jako pozitivní v prvotrimestrálním screeningu tyreopatií. Druhou skupinu (n=119) tvořily ženy po časném spontánním abortu. Ke statistické analýze jsme použili testy Chi-kvadrát, Fisherův exaktní, Mann-Whitney a ANOVA. **Výsledky**: Ze 186 pozitivně screenovaných těhotných žen mělo normální USG nález 86 (46,2 %); u 34 (18,3 %) byly zjištěny tyreoidální uzly a u 66 (35,5 %) známky AITD. U TPOAb pozitivních žen (>143 kIU/l) mělo normální USG 71/131 (54,2 %) gravidních oproti 2/12 (16,6 %) žen po potratu (p=0,029). Gravidní ženy měly vyšší sérové koncentrace TPOAb v případě patologického USG nálezu oproti USG nálezu normálnímu (1487 kIU/l vs. 354 kIU/l; p<0,001). Těhotné ženy s pozitivními TPOAb měly vyšší frekvenci předčasných porodů v případě současných USG známek AITD (9/60; 15,0 %) oproti ženám bez USG známek AITD (2/71; 2,8 %) (p=0,029). **Závěr**: Pozitivita TPOAb koreluje s USG nálezem lépe u žen po potratu než u těhotných. USG nemá u gravidních žen dostatečnou senzitivitu pro screening AITD, ale zdá se, že může mít prediktivní hodnotu k předčasným porodům u TPOAb pozitivních žen.

Klíčová slova: protilátky proti tyreoidální peroxidáze, autoimunitní tyreoiditida, ultrasonografie štítné žlázy, těhotenství, potrat.

Abstract

Introduction: Autoantibodies against thyroperoxidase (TPOAb), thyroid ultrasound (US) and laboratory assessment of thyroid function are crucial in the diagnostics of autoimmune thyroid disorders (AITD). The aim of this project was to analyse the relationship between TPOAb and US findings in pregnant women and in women after spontaneous abortion (SpA). **Methods**: Using a self-developed classification system for semi-quantitative assessment of thyroid disorders we analysed data of 186 pregnant women screened positive for thyroid disorders during first trimester of pregnancy and 119 women with history of recent early SpA. Statistical analysis was performed using Chi-square, Mann-Whitney and ANOVA tests. **Results**: Nearly half of the positively screened pregnant women had normal thyroid US (86/186, 46,2 %); thyroid nodules were found in 34 (18,3 %) and US signs of AITD in 66 (35,5 %). More than half of the TPOAb-positive pregnant women had normal thyroid US (71/131, 54,2 %). However, normal thyroid US was found only in 2/12 (16,6 %) of TPOAb-positive women after SpA (p=0,029). Pregnant women with pathological thyroid US had significantly higher serum concentrations of TPOAb compared to women with normal US (1487 kIU/l vs. 354 kIU/l; p<0,001). Furthermore, pregnant TPOAb-positive women with US signs of AITD had a higher frequency of premature delivery compared to women with normal thyroid US (9/60; 15,0 % vs. 2/71; 2,8 %; p=0,029). **Conclusions**: TPOAb-positivity correlates better with US image in women after SpA than in pregnant women. US is not sufficiently sensitive for AITD screening in pregnant women. However, it seems that the combination of TPOAb-positivity and pathological US image might carry an increased risk of premature delivery.

Keywords: antibodies against thyroperoxidase, autoimmune thyroiditis, thyroid ultrasound , pregnancy, miscarriage

Obsah

1 Úvod 7
2 Cíle projektu 7
3 Část teoretická 8
3.1 Fyziologie štítné žlázy v graviditě 8
3.2 Vliv tyreopatií na fyziologický průběh gravidity 9
3.3 Laboratorní vyšetření štítné žlázy 10
3.3.1 Stanovované analyty 10
3.3.2 Referenční rozmezí tyreoidálních parametrů v období gravidity 10
3.3.3 Screening tyreopatií u těhotných žen 11
3.4 Ultrasonografické vyšetření štítné žlázy 12
3.5 Autoimunitní tyreopatie 15
3.5.1 Ultrasonografický nález u autoimunitní tyreopatie 15
3.5.2 Autoimunitní tyreopatie a těhotenství 16
3.5.3 Autoimunitní tyreopatie a potrat 16
4 Část praktická 17
4.1 Soubor a metodický postup 17
4.1.1 Popis souboru 17
4.1.2 Laboratorní nález 17
4.1.3 Ultrasonografický nález 18
4.1.4 Statistická analýza 20
4.2 Výsledky a diskuze 21
4.2.1 Soubor těhotných žen 21
4.2.2 Soubor žen po potratu 27
4.2.3 Porovnání obou souborů 31
5 Závěr 32
6 Literatura 33

1 Úvod

Studie o korelaci tyreoidálních protilátek a sonografického nálezu štítné žlázy u těhotných žen a žen po potratu se uskutečnila na 3. Interní klinice VFN a 1. LF UK v Praze, oddělení endokrinologie. Jedná se o část projektu, který má za úkol dohledat, zpracovat a statisticky vyhodnotit data o ženách v prvním trimestru těhotenství, které byly na základě screeningu tyreopatií v roce 2006 – 2009 označeny jako pozitivní a dále sledovány. Na tomto výzkumu aktivně spolupracuji již druhým rokem.

2 Cíle projektu

Cílem mé bakalářské práce je odpovědět na následující otázky:

1. Liší se sonografický nález u těhotných žen pozitivních v prvotrimestrálním screeningu tyreopatií od skupiny žen po spontánních potratech?
2. Jaký je vztah mezi pozitivitou TPOAb a sonografickým nálezem na štítné žláze, tj. mají ženy s pozitivními TPOAb také sonografický korelát a liší se sonografický nález podle stupně pozitivity TPOAb?
3. Má pozitivita TPOAb a sonografické známky AITD vliv na průběh těhotenství?

3 Část teoretická

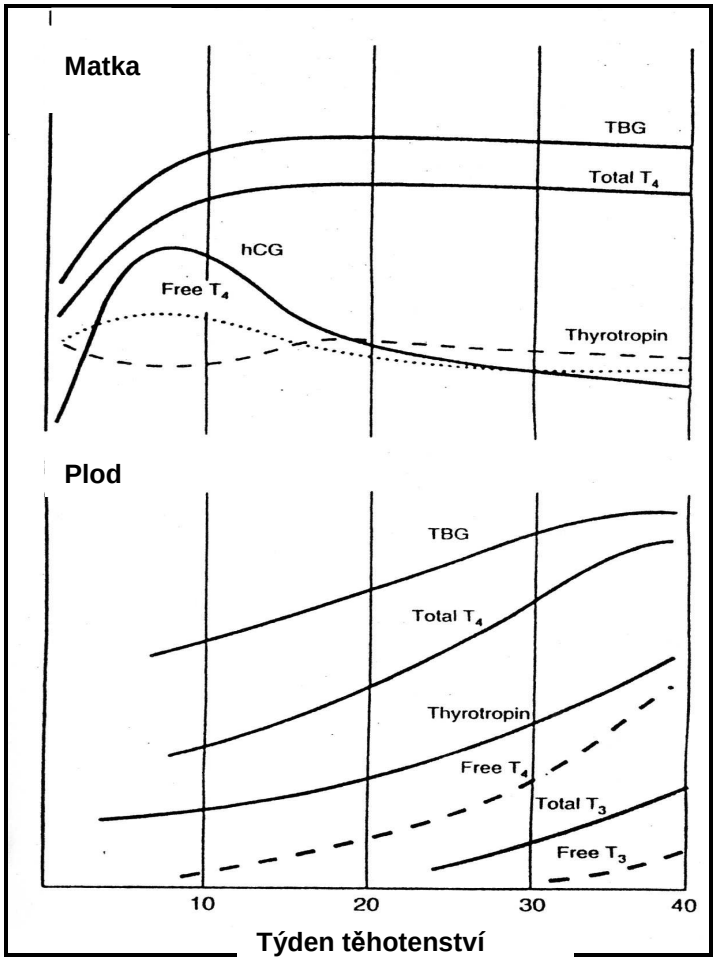
3.1 Fyziologie štítné žlázy v graviditě

Štítná žláza je endokrinní orgán povrchově uložený v krční krajině mezi štítnou chrupavkou a jugulem. Jeho hlavní funkcí je tvorba hormonů štítné žlázy tyroxinu (T4) a trijodotyroninu (T3), které hrají klíčovou roli v regulaci metabolismu organismu, diferenciaci a vývoji tkání v době ontogeneze. Hormony štítné žlázy zpětnou vazbou tlumí produkci tyreostimulačního hormonu (TSH) adenohypofýzou, který stimuluje tyreocyty k jejich produkci. V řízení a funkci štítné žlázy se uplatňuje tříkompartmentový model osy hypotalamo-hypofýzo-tyroidální u matky, plodu a také placenty.

V graviditě je štítná žláza stimulována třemi mechanizmy, ke kterým patří snížená dostupnost jódu, zpětnovazebné mechanizmy při nižší hladině volného tyroxinu (FT4) pro elevaci tyroxin binding globulinu (TBG), a konečně direktivně elevací lidského choriogonádotropinu (hCG) [1].

Fyziologii tyreoidálních regulací v první polovině těhotenství ovlivňuje hCG. Uplatňuje se zde TSH-like efekt hCG na receptorech pro TSH. Výrazně zvýšené koncentrace hCG mohou způsobit fyziologický vzestup FT4 a volného T3 (FT3) a fyziologickou supresi TSH v první polovině gravidity, což bývá často spojeno s hyperemesis gravidarum [2]. Při vzestupu cirkulujícího krevního volumu a při zvýšení koncentrací plazmatických vazebných bílkovin pod vlivem estrogenů (Obr. 1) [3] stoupají nároky na produkci tyreoidálních hormonů štítnou žlázou matky. Ženy se sníženou funkcí štítné žlázy nejsou schopné na tyto zvýšené požadavky v graviditě reagovat.

Častou příčinou nedostatečného vzestupu tvorby T4 v prvním trimestru je také relativní nedostatek jodu. V přítomnosti relativního jodového deficitu je hypotyroxinémie kompenzována zvýšenou dejodací T4 na T3 a preferenční sekrecí T3. Sérové koncentrace T3 tak zůstávají normální nebo mohou i stoupat, což brání elevaci TSH a rozvoji (subklinické) hypotyreózy [4].



Obr. 1. Průběh koncentrací tyreoidálních hormonů, TSH a hCG v séru v graviditě u matky (nahoře) a plodu (dole) (Převzato z Burrow et al. 1994 [3])
TSH: tyreoidální stimulační hormon, TBG: tyroxin vázající globulin, Total T4: celkový tyroxin, Free T4: volný tyroxin, Total T3: celkový trijodtyronin, Free T3: volný trijodtyronin

3.2 Vliv tyreopatií na fyziologický průběh gravidity

Je prokázáno, že u žen s rozvinutou funkční tyreopatií bývá snížená fertilita, zvýšená incidence spontánních abortů, předčasných porodů, abrupce placenty, krvácení a tyto ženy bývají častěji indikovány k císařskému řezu [5, 6].

Casey vyšetřením velkého souboru téměř 27 000 těhotných žen diagnostikoval subklinickou hypotyreózu u 2,3 % (404) žen. Jejich gravidita byla třikrát častěji komplikována abrupcí placenty nebo předčasným porodem [7]. Ohrožení průběhu gravidity je prokázáno i ve 2. trimestru: sledování téměř 10 000 žen odhalilo u 2 % z nich hypotyreózu. K úmrtí plodu došlo u 3,8 % těchto gravidit oproti 0,9 %

u eufunkčních žen, a relativní riziko se zvýšilo čtyřikrát [8]. V roce 1990 byla odhalena nová příčina předčasných potratů – přítomnost tyreoidálních protilátek u jinak eufunkčních žen [9].

V poslední době přibývá důkazů, že i mírné (subklinické) poruchy tyreoidální funkce nebo i autoimunitní tyreopatie s normální funkcí mohou mít negativní vliv na průběh těhotenství.

3.3 Laboratorní vyšetření štítné žlázy

3.3.1 Stanovované analyty

Součástí tyreoidologické laboratorní diagnostiky v prekoncepční péči, graviditě a po porodu by mělo být vyšetření tyreoidálního stimulačního hormonu (TSH), protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) a volného tyroxinu (FT4) v séru. TSH je nejsenzitivnější laboratorní parametr k diagnostice periferní hypotyreózy, TPOAb je marker nejčastější příčiny periferní hypotyreózy - autoimunitní tyreoiditidy a FT4 vyšetřujeme k vyloučení centrální hypotyreózy a jeho snížené hladiny mohou svědčit pro jódový deficit. Pokud vyšetřujeme periferní hormony (tyroxin, trijodtyronin), pak pouze jejich volné frakce, neboť jejich celkové koncentrace jsou významně ovlivněny změnami vazebných proteinů při zvýšených sérových koncentracích estrogenů, jak je tomu v případ těhotenství či užívání perorální antikoncepce.

Podstatně menší diagnostický význam má stanovení hladiny protilátek proti tyreoglobulinu (TgAb) a stanovení hladiny protilátek proti TSH receptoru (TRAK) [10]. Jen výjimečně v nejasných případech se vyšetřuje i volný trijodtyronin (FT3), v běžné praxi je toto vyšetření nadbytečné.

3.3.2 Referenční rozmezí tyreoidálních parametrů v období gravidity

Orientační normální hodnoty vyšetřovaných parametrů pro běžnou populaci a těhotné ženy jsou v tabulce 1, přesné hodnoty závisí na konkrétní laboratoři. Je třeba zdůraznit, že v graviditě (zejména v 1. trimestru) platí pro TSH a FT4 jiné normy. FT4 je považován za méně standardizovaný a méně spolehlivý parametr než TSH a výsledky nejsou často srovnatelné mezi jednotlivými laboratořemi. V 2. a 3. trimestru hodnoty FT4 postupně klesají. Normy pro pozitivitu TPOAb jsou vždy odlišné podle použité metody.

Tab. 1. Normální hodnoty tyreoidálních laboratorních parametrů pro běžnou populaci ve srovnání s těhotnými ženami v prvním trimestru gravidity

	Běžná populace		**Těhotné ženy v 1. trimestru ****	
	Dolní hranice	*Horní hranice*	*Dolní hranice*	*Horní hranice*
TSH (mIU/l)	0,4	4,0	0,06	3,67
FT4 (pmol/l) *	9,0-11,0	21,0-24,0	Za normální se považují hodnoty v horní polovině referenčního rozmezí	
FT3 (pmol/l) *	3,2-3,6	6,1-6,5	Obvykle není třeba vyšetřovat	
TPOAb *	Zcela závisí na použité metodě			

* referenční hodnoty se mohou lišit v závislosti na laboratorní metodě
** data byla získána z pilotního projektu 1. LF UK a VFN v Praze vyšetřením 5520 těhotných žen ze středočeského regionu (Springer et al. 2009 [11])

3.3.3 Screening tyreopatií u těhotných žen

Včasná diagnóza a léčba tyreopatií v těhotenství představují účinnou prevenci porodnických komplikací a možného negativního dopadu tyreoidální dysfunkce na vývoj plodu. Celosvětově nebylo dosud dosaženo konsensu, zda má být screening cílený na rizikové skupiny (Tab. 2), nebo zda má být celoplošný. Podle mezinárodních guidelines má být cílený, ale Česká endokrinologická společnost prosazuje zavedení celoplošného screeningu (v roce 2009 proběhl pilotní projekt). K ideálnímu posouzení aktuálního stavu i rizika komplikací je nutné v rámci screeningu v graviditě vyšetřovat nejen sérové koncentrace TSH, ale i TPOAb a FT4. Za optimální lze považovat screeningový odběr co nejdříve po 4.-6. týdnu gravidity nebo i prekoncepčně (stačí TSH a TPOAb).

Tab. 2. Ženy se zvýšeným rizikem rozvoje tyreopatie v těhotenství

- Ženy s tyreopatiemi v osobní nebo rodinné anamnéze
- Ženy se strumou *
- Ženy s pozitivními tyreoidálním protilátkami (pokud byly vyšetřeny)
- Ženy s klinickými příznaky a laboratorními nálezy svědčícími pro možnou tyreoidální dysfunkci včetně hypercholesterolémie, anémie a hyponatrémie
- Ženy s diabetes mellitus 1. typu a jinými autoimunitními chorobami
- Ženy léčené pro infertilitu (měly by mít vyšetřen TSH v rámci vyšetření neplodnosti)
- Ženy s ozářením krku a horní poloviny těla v anamnéze
- Ženy s předčasným porodem či spontánním potratem v anamnéze

Upraveno podle Abalovich et al. 2007 [12].
* diagnostika strumy aspexí i palpací je dosti nespolehlivá, navíc většina žen s hypotyreózou je dnes bez strumy (nepřítomnost strumy tyreopatii nevylučuje)

3.4 Ultrasonografické vyšetření štítné žlázy

Ultrasonografie (USG) (Obr. 2) je pro svoji dostupnost a neinvazivitu základním zobrazovacím vyšetřením štítné žlázy. Poskytuje informace o její velikosti, uložení, vztahu k okolním strukturám, pohyblivosti, echogenitě a homogenitě parenchymu a o přítomnosti uzlů a jejich charakteru. Díky povrchovému uložení orgánu je tyreoidea velmi dobře přístupná vyšetření. Umožňuje detekovat i uzly, které nejsou hmatné či jsou uloženy v hloubce. Vzhledem k tomu, že určení velikosti tyreoidey palpací je nepřesné až ve 25 % [13], je ultrazvuk v hodnocení objemu štítné žlázy nezastupitelný. USG přesto zůstává především vyšetřením kvalitativním, a proto je závislá na odborné znalosti a zkušenosti vyšetřujícího.

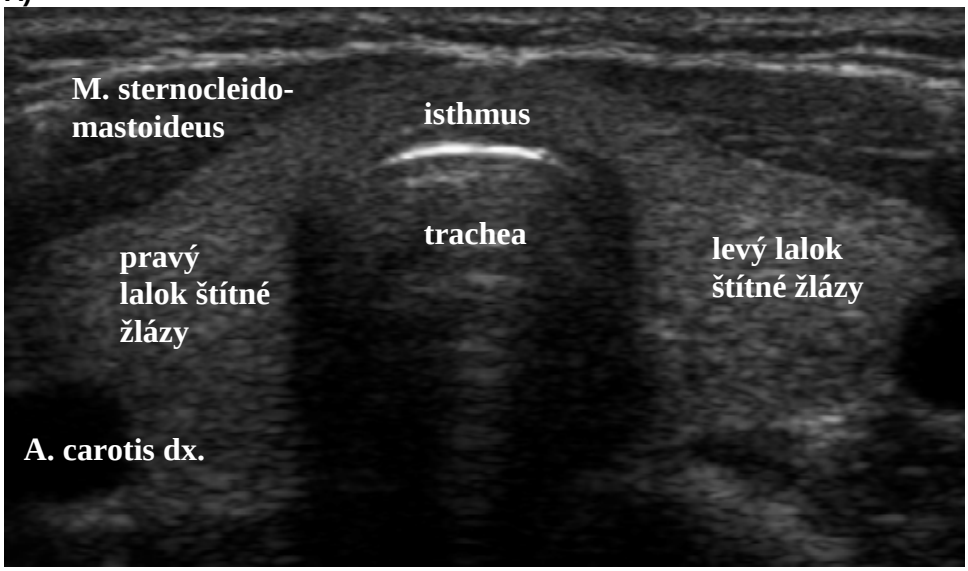
K vyšetření štítné žlázy se většinou používají lineární sondy s vyšší frekvencí (7,5-10 MHz) [14], tedy s dosahem 4-6 cm. Žlázu vyšetřujeme ve dvou rovinách: v příčné a podélné. Obvyklou metodou odhadu echogenity je porovnání parenchymu štítné žlázy se svaly krku (m. sternocleidomastoideus). Prostřednictvím tohoto srovnání je štítná žláza charakterizována jako hyper-, hypo- a nebo normoechogenní. Ying provedl studii na 50 zdravých jedincích a 80 jedincích s tyreopatií (50 s tyreotoxikózou a 30 s hypotyreózou), s cílem zhodnotit echogenitu štítné žlázy a její diagnostickou

přesnost v určení tyreopatií. Došel k závěru, že na základě relativní echogenity lze odlišit zdravou štítnou žlázu od tyreopatie. Rozlišení tyreotoxikózy od hypotyreózy na základě echogenity ale již možné není [15].

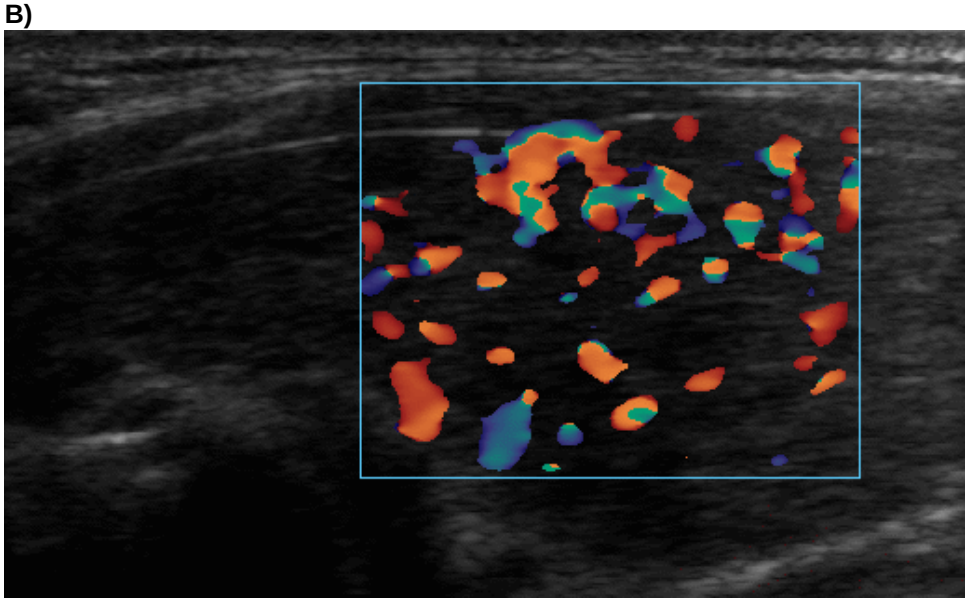
Zdravá štítná žláza se vyznačuje homogenní strukturou a proti přiléhajícím krčním svalům vyšší echogenitou [16]. V příčném řezu má žláza symetrický motýlovitý tvar. Nezvětšený isthmus má v horizontální rovině podobu tenkého obloučku, pokud se nezobrazuje lobus pyramidalis. Laterálně od obou laloků probíhají velké cévy (a. carotis a v. jugularis), které se zobrazují jako více či méně okrouhlé anechogenní útvary. Podél velkých cév, stejně jako v obou supraklavikulárních oblastech, mohou být patrny zvětšené lymfatické uzliny. Zobrazují se v podobě okrouhlých či oválných výrazně hypoechogenních útvarů s homogenní, někdy velmi málo patrnou vnitřní strukturou a v případě většiny benigních reaktivně změněných lymfatických uzlin se zobrazuje hilus jako hyperechogenní laterálně uložený útvar. Výrazně nízkou echogenitou se mízním uzlinám mohou podobat zvětšené příštítné žlázy [17]. Ukázky různých sonografických obrazů štítné žlázy jsou uvedeny v obrázku 2, charakteristika normální štítné žlázy je uvedena v tabulce 3.

Obr. 2. Sonografie štítné žlázy v příčném řezu: A) Normální sonografický obraz štítné žlázy, B) Floridní Gravesova-Basedowova choroba (barevné zobrazení dopplerovskou sonografií znázorňuje silně zvýšené prokrvení), C) Chronická lymfocytární tyreoiditida s charakteristicky nehomogenním a silně hypoechogenním parenchymem.

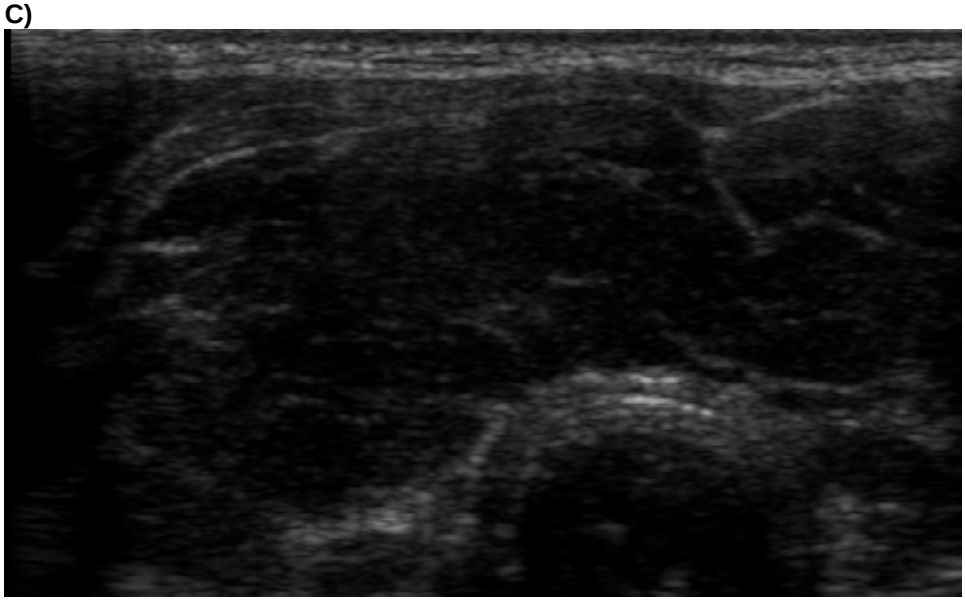
A)



B)



C)



Pootočením sondy o 90 ° získáme podélný obraz jednoho a poté i druhého laloku, popřípadě istmu. Nezvětšené laloky jsou většinou elipsoidní nebo oválné, dobře ohraničené proti okolí.

Význam dopplerovské sonografie u nemoci štítné žlázy zůstává předmětem debaty. Barevný dopplerovský snímek získal uznání při posouzení aktivní Graves-Basedowovy choroby [18, 19, 20]. Toto uznání však bylo roku 2003 vyvráceno studií na 89 pacientech, která prokázala, že míra zbarvení a rychlost proudění jsou výsledkem činnosti autoimunitního procesu, který koreluje s množstvím TPOAb a TgAb u Graves-Basedowowy choroby i u Hashimotovy hypotyreózy [21].

Tab. 3. Charakteristika normální štítné žlázy

- Hyperechogenní v porovnání s okolními svaly
- Homogenní struktura
- Velikost laloků méně než 2 cm v předozadním a příčném rozměru, 4-6 cm v podélném rozměru (u žen normální objem štítné žlázy do 18 ml, u mužů do 22 ml)
- Tloušťka istmu méně než 4 mm
- Dopplerovsky detekovatelné malé cévy uvnitř tkáně

Upraveno podle Smutek 2006 [17]

3.5 Autoimunitní tyreopatie

Autoimunitní tyreopatie (AITD) představují nejčastější autoimunitní onemocnění (postihují 5-10 % žen reproduktivního věku). Kromě toho jsou AITD v zemích s dobrou saturací jódem nejčastější příčinou dysfunkce štítné žlázy. Tento stav může zůstat latentní a nebo nediagnostikovaný po mnoho let [22]. Tři pilíře diagnostiky AITD tvoří průkaz poruchy funkce štítné žlázy, ať již ve smyslu hypo- či hypertyreózy, pozitivita protilátek proti tyreoidálním autoantigenům (zj. TPOAb, TgAb) a typický sonografický nález.

3.5.1 Ultrasonografický nález u autoimunitní tyreopatie

U autoimunitní tyreoiditidy nacházíme žlázu normální velikosti, mírně zvětšenou, často špatně ohraničenou, hypoechogenní; jindy je malá, atrofická – záleží na fázi onemocnění, ve které vyšetřujeme. Nejmarkantnější změnou je difúzní nehomogenita parenchymu, jehož textura je změněna (Obr. 2 c). Bývají patrné více či méně hypoechogenní okrsky tkáně laločnatých nebo mikronodulárních tvarů. Někdy jsou patrné uzly vznikající v souvislosti s autoimunitním procesesem. V závislosti na aktivitě imunitního procesu může být perfuze zvýšená, normální i snížená. S postupem onemocnění žláza fibrotizuje a atrofuje, v konečných stádiích onemocnění při silně vyjádřené tyreoiditidě nemusí být laloky sonograficky ani patrné. Existuje i fokální tyreoiditida, kdy jsou popsané změny omezeny jen na část parenchymu štítné žlázy, někdy bývá ultrazvukový nález zcela fyziologický [17].

3.5.2 Autoimunitní tyreopatie a těhotenství

Tyreoidální protilátky mohou být přítomny u zdravé populace, častěji je však nacházíme u žen v reproduktivním věku s prevalencí 5 – 15 % [23]. To znamená 5 až 10x častější výskyt u žen než u mužů, zahrnující i ženy bez známek tyreoidální dysfunkce, které zůstávají nediagnostikované [24]. Efekt estrogenů, genetických faktorů, mateřské mikrochiméry a abnormality na chromosomu X mohou vysvětlovat vyšší prevalenci AITD u žen.

Během prvního trimestru mají ženy s pozitivními tyreoidálními protilátkami vyšší titr TSH ve srovnání s hodnotami u žen negativních na tyreoidální protilátky. Tyto pozitivní ženy jsou náchylné k rozvoji subklinické či manifestní hypotyreózy během těhotenství [25]. Důvodem je snížená funkce štítné žlázy, která není schopná kompenzovat vzrůstající hormonální požadavky gravidní ženy [26]. S postupem těhotenství dochází k poklesu protilátek jak u žen s významnou iniciální elevací titru TPOAb, tak u žen s mírným iniciálním vzestupem . Hodnoty TPOAb titrů v době porodu jsou v průměru o 60 % nižší než na počátku gravidity [25].

3.5.3 Autoimunitní tyreopatie a potrat

Některé studie ukázaly, že jak tyreoidální dysfunkce, tak i AITD eutyreózní zvyšují riziko časného i pozdního spontánního potratu [27, 28, 29] a zvyšují perinatální úmrtnost [30]. Souhrnně byla u žen s rekurentními spontánními potraty pozitivita protilátek TPOAb od 9 % [31] do 39 % [32] oproti 0 % [31] až 37 % [33] v kontrolní skupině. Bohužel nedostatkem většiny těchto studií je, že diagnóza AITD byla stanovena pouze na základě pozitivity tyreoidálních protilátek bez ohledu na morfologii štítné žlázy při sonografii a stavu zásobení jodem a selenem.

Kauzalita vztahu AITD k potratům a fertilitě dosud nebyla zcela objasněna, existuje pouze několik hypotéz: 1) snížená funkční rezerva štítné žlázy, 2) přímý vliv autoimunity na plod, 3) vyšší věk těhotných žen s AITD (snížená fertilita u žen s AITD vede k otěhotnění až ve vyšším věku), nebo 4) teorie blokujícího vlivu protilátek proti TSH receptoru na receptor pro choriový gonadotropin žlutého tělíska [34].

4 Část praktická

4.1 Soubor a metodický postup

4.1.1 Popis souboru

Pilotní screening, zaměřený na výskyt funkčních poruch tyreoidey v graviditě a podpořený z fondu prevence Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP), proběhl v období 1. 4. 09 až 31. 12. 09. Zároveň v letech 2006-2009 proběhla studie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN), která zahrnula 5 000 těhotných žen především z Prahy a Středočeského kraje.

V rámci mé bakalářské práce jsem retrospektivně vyhledala a zpracovala údaje celkem u 305 žen. První skupinu (n=186) tvoří ženy gravidní, které byly zachyceny v rámci pilotního screeningu a studie VFN. Jedná se tedy o skupinu žen, které na základě tyreoidálních laboratorních testů v prvním trimestru těhotenství byly vyhodnoceny jako pozitivní (TPOAb >143 kIU/l a/nebo TSH >3,67 nebo <0,06 mIU/l). Věk těhotných žen byl v rozmezí 20-43 let (medián: 31) a BMI v rozmezí 18,9-54,8 (medián: 23,8). Druhou skupinu (n=119) tvoří ženy po časném spontánním abortu, které byly následně vyšetřeny a dále sledovány na endokrinologickém oddělení VFN. Věk žen po potratu se pohyboval v rozmezí 23-44 let (medián: 32) a BMI v rozmezí 16,4-54,8 (medián: 22,2).

Pozornost zde byla zaměřena na vyhledání a zpracování dostupných dat o tyreoidálních laboratorních vyšetření a sonografickém nálezu prostřednictvím databázového systému Medea a Tyrex. Ve skupině pozitivně screenovaných gravidních žen byl navíc dohledán způsob ukončení těhotenství (fyziologický porod v termínu; císařský řez; předčasný porod; umělé ukončení). Jako porod v termínu byl brán porod ve 38.-42. gestačním týdnu a jako předčasný porod byl brán porod před 38. týdnem těhotenství.

4.1.2 Laboratorní nález

Ve skupině těhotných žen byl screeningový odběr proveden v 6.-12. gestačním týdnu (medián:10) a byly vyšetřeny hodnoty sérového TSH a TPOAb (v případě pozitivního TSH a/nebo TPOAb byly vyšetřeny i hodnoty sérového FT4). Při vyhodnocování laboratorního nálezu jsem vycházela z referenčních mezí

stanovených ve studii Springer et al. 2009 [11] (TSH: 0,06-3,67 mIU/l, FT4: 9,80-23,10 pmol/l a TPOAb: >143 kIU/l).

Ve skupině žen po potratu byl laboratorní odběr proveden 2.-43. týden po časném spontánním abortu (medián: 12,5) a vyšetřeny byly hodnoty TSH, FT4 a TPOAb. Referenční meze byly pro TSH: 0,4-4,00 mIU/l, pro FT4: 9,80-23,10 pmol/l a pro TPOAb dle výrobce >60 kIU/l. Pro porovnání se skupinou těhotných žen bylo zvoleno stejné referenční rozmezí pro TSH (0,06-3,67 mIU/l) a stejný cut-off pro TPOAb (>143 kIU/l).

Tab. 4. Charakteristika souboru – laboratorní nález

	Soubor těhotných žen (n=186)		
	x ± σ	*Max – Min*	*Q2 (Q1…Q3)*
FT4 (pmol/l)	13,83 ± 4,26	42,46 – 7,32	13,30 (11,78…14,65)
TSH (mIU/l)	4,65 ± 8,26	0,00 – 88,31	3,67 (1,69…4,91)
TPOAb (kIU/l)	1350,28 ± 2026,10	13000,00 – 1,00	523,00 (75,83…1990,50)

	Soubor žen po potratu (n=119)		
	x ± σ	*Max - Min*	*Q2 (Q1…Q3)*
FT4 (pmol/l)	14,65 ± 2,13	27,10 – 10,90	14,60 (13,35…15,68)
TSH (mIU/l)	2,01 ± 1,38	10,10 – 0,10	1,69 (1,22…2,34)
TPOAb (kIU/l)	152,437 ± 496,93	3773,00 – 15,00	37,00 (30,00…51,00)

n: absolutní četnost; x: průměr; σ: směrodatná odchylka; Max: maximum; Min: minimum; Q1: dolní kvartil; Q2: střední kvartil = medián; Q3: horní kvartil

4.1.3 Ultrasonografický nález

Týden USG vyšetření se v případě těhotných žen pohyboval v rozmezí 3.-12. týden gravidity (medián: 9), u žen po potratu se jednalo o 1.-91. týden po spontánním abortu (medián: 14,5).

USG vyšetření štítné žlázy bylo provedeno pomocí ultrazvukového přístroje (EnVisor, Phillips) s lineární hlavicí (model PLF-805ST), dovolující maximální

hloubku vyšetření 40 mm při kmitočtu 19 Hz. Zaznamenány byly údaje o echogenitě, homogenitě, perfuzi parenchymu a rozměrech obou laloků. Objem štítné žlázy byl dopočítán dle Brunna jako délka (milimetry) x šířka (milmetry) x hloubka (milimetry) x 0,479. Na základě těchto hodnot byla stanovena USG diagnóza.

Tab. 5. Charakteristika souboru – USG nález

	Soubor těhotných žen (n=186)		
	x ± σ	*Max – Min*	*Q2 (Q1…Q3)*
Objem štítné žlázy (ml)	9,11 ± 3,13	25,50 – 3,20	8,50 (6,95…11,00)

	Normální nález		***Patologický nález***	
	Absolutní četnost	*Relativní četnost (%)*	*Absolutní četnost*	*Relativní četnost (%)*
Echogenita	104	57,78	76	42,22
Homogenita	98	57,65	72	42,35
Perfuze	84	49,70	85	50,30

	Soubor žen po potratu (n=119)		
	x ± σ	*Max – Min*	*Q2 (Q1…Q3)*
Objem štítné žlázy (ml)	8,47 ± 2,61	18,20 – 3,40	8,00 (6,70…9,60)

	Normální nález		***Patologický nález***	
	Absolutní četnost	*Relativní četnost (%)*	*Absolutní četnost*	*Relativní četnost (%)*
Echogenita	89	74,79	30	25,21
Homogenita	87	73,11	32	26,89
Perfuze	107	90,68	11	9,32

n: absolutní četnost; x: průměr; σ: směrodatná odchylka; Max: maximum; Min: minimum; Q1: dolní kvartil; Q2: střední kvartil = medián; Q3: horní kvartil

Byl vytvořen následující skórovací bodový systém k semikvantitativnímu zhodnocení stupně tyreoiditidy dle USG nálezu: 0 – Normální štítná žláza; 1 – Téměř normální štítná žláza; 2 – Lehká AITD; 3 – Středně těžká AITD; 4 – Těžká AITD; 5 – Tyreoideální uzly. Dále byly ženy přerozděleny do tří skupin a vytvořeno tak druhé klasifikační schéma: 1) Normální štítná žláza (celkem): ženy s normálním či téměř normálním USG nálezem; 2) Autoimunitní tyreopatie (celkem): ženy s USG nálezem lehké až těžké AITD; 3) Tyreoidální uzly.

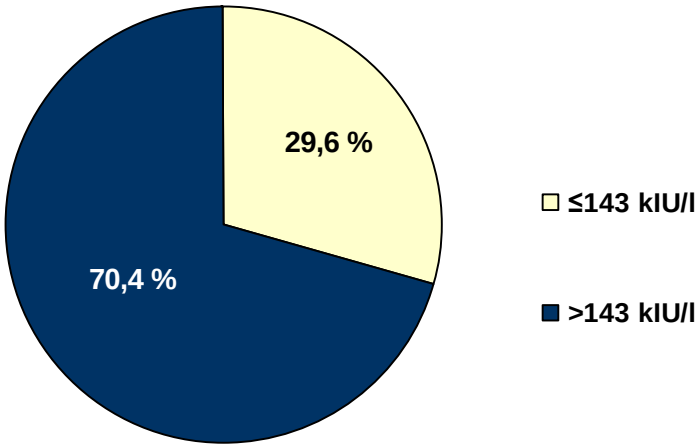
4.1.4 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena za použití softwaru SigmaStat 2.03. K meziskupinovému porovnání rozdílů četností diskrétního typu byl použit Chí-kvadrát test, případně Fischer exaktní test (v případě, že minimálně jedna z četností byla nižší než 5). Absolutní hodnoty jednotlivých sledovaných parametrů byly porovnány neparametrickým Mann-Whitney testem. Pro testování významnosti rozdílů absolutních hodnot více skupin byl použit neparametrický test ANOVA (Kruskal-Wallisova analýza rozptylu). Hladina spolehlivosti α byla stanovena na 0,05. Výsledky testů s hladinou významnosti $P<0,05$ byly vyhodnoceny jako statisticky signifikantní.

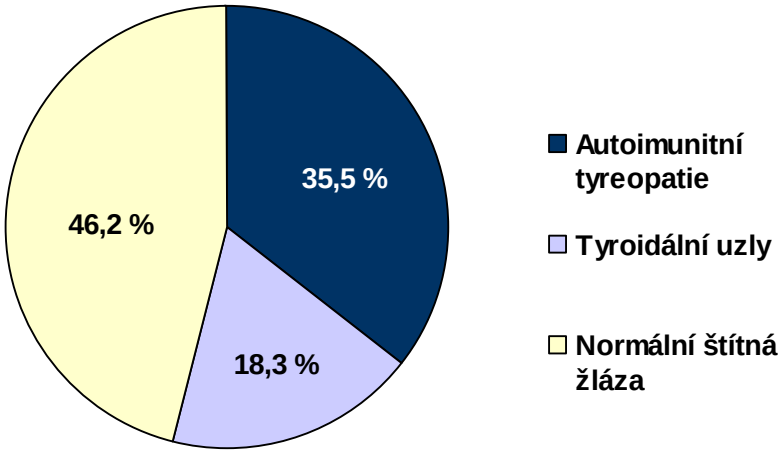
4.2 Výsledky a diskuze

4.2.1 Soubor těhotných žen

Ze 186 pozitivně screenovaných těhotných žen byl normální USG nález u 86 (46,2 %), u 34 (18,3 %) byly zjištěny tyreoidální uzly a u 66 (35,5 %) USG známky AITD (viz Obr. 3). Pozitivní laboratorní nález (patologické hodnoty TSH nebo TPOAb) byl u všech žen, z čehož 131 žen mělo pozitivní TPOAb (70,4 %). Počet žen s USG známkami AITD oproti počtu žen s nálezem pozitivního titru TPOAb v rámci laboratorního vyšetření je téměř o polovinu nižší. Mohlo by se jednat o falešnou pozitivitu TPOAb, event. falešnou negativitu USG nálezu (je ale méně pravděpodobné). Falešně pozitivní hladiny titrů TPOAb mohou být způsobeny aktivací imunitního systému v prvním trimestru těhotenství, jak uvádí ve své publikaci z roku 2009 Stagnaro-Green et al. [9].



Obr. 3. Procento pozitivity TPOAb u pozitivně screenovaných těhotných žen
Skupina žen s TPOAb ≤143 kIU/l (29,6 %) měla patologickou hodnotu TSH.



Obr. 4. Sonografický nález u pozitivně screenovaných těhotných žen

Mediány hodnot FT4 a TSH s ohledem na USG diagnózu zůstávají překvapivě téměř neměnné a pohybují se v limitu referenčního rozmezí. Naopak s rostoucí pozitivitou USG nálezu, z pohledu AITD, významně vzrůstá hladina titru TPOAb (viz Tab. 6 a Obr. 5)

Ženy s normální štítnou žlázou na USG měly medián titru TPOAb 347,50 kIU/l. Jedná se tedy o pozitivní laboratorní nález, ale negativní USG nález. Podíváme-li se zpět na tabulku 6, zjistíme, že skupinu žen s normální štítnou žlázou celkem tvoří 86 žen, z nichž 41 (47,7 %) má téměř normální štítnou žlázou (medián TPOAb: 470,00 kIU/l) a 45 (52,3 %) má normální štítnou žlázu na USG (medián TPOAb: 113,00 kIU/l).

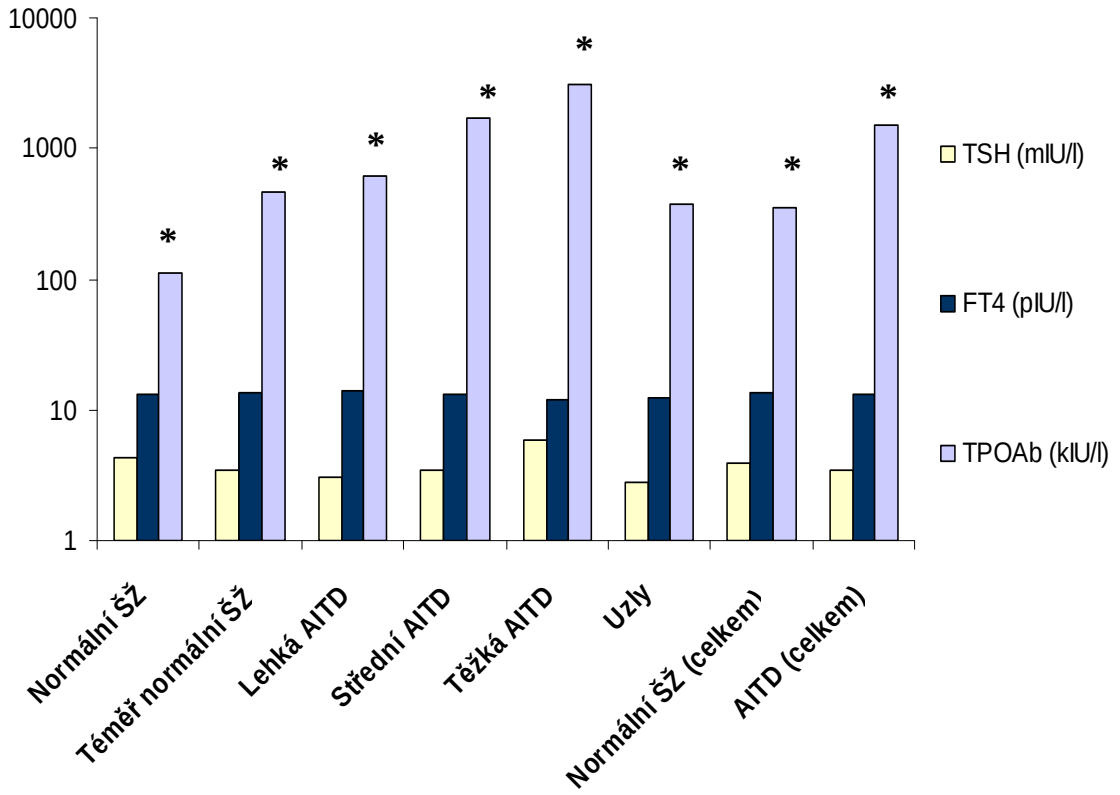
Výrazný rozdíl hladin TPOAb je nejen v hodnotách mediánu, ale také v mezikvartilovém rozpětí (IQR). Zatímco obrazu normální štítné žlázy na USG odpovídají hodnoty TPOAb v IQR 1198,43 kIU/l, u známek AITD je IQR 2020,25 kIU/l.

Jedním z důvodů toho, že jsme u těhotných žen našli významný korelát mezi titrem TPOAb a sonografickým nálezem až při vysokých hodnotách TPOAb, může být falešná pozitivita TPOAb v prvním trimestru z důvodu vyšší imunitní aktivity. Tato imunitní aktivace by mohla vyvolat tzv. "mírnou pozitivitu protilátek nejasného významu" [35]. Klinický význam těchto mírných elevací TPOAb však není znám.

Tab. 6. Vztah sérových koncentrací TSH, FT4 a TPOAb a sonografického nálezu na štítné žláze u těhotných žen zachycených ve screeningu

	n	TSH (mIU/l) *	FT4 (pIU/l) *	TPOAb (kIU/l) *
Normální štítná žláza	45	4,23 (2,72…4,79)	13,01 (11,93…14,15)	113,00 (34,80…1155,75)
Téměř normální štítná žláza	41	3,43 (1,79…4,63)	13,63 (12,12…14,58)	470,00 (101,50…1354,00)
Lehká autoimunitní tyreopatie	24	3,02 (1,84…4,60)	13,83 (10,88…14,66)	606,15 (396,00…1922,00)
Středně těžká autoimunitní tyreopatie	32	3,44 (1,58…5,91)	12,99 (11,63…15,34)	1733,00 (562,95…2560,00)
Těžká autoimunitní tyreopatie	10	5,93 (3,20…13,02)	12,13 (10,53…13,42)	3059,00 (834,25…3821,50)
Tyroidální uzly	34	2,75 (0,05…4,84)	12,34 (11,71…16,70)	370,50 (47,00…2582,00)
Normání štítná žláza – celkem	86	3,95 (2,01…4,67)	13,37 (11,93…14,39)	354,00 (46,85…1381,50)
Autoimunitní tyreopatie –celkem	66	3,51 (1,93…5,83)	13,06 (11,35…14,66)	1486,60 (466,00…2490,00)
P **		NS	NS	<0,001

* údaje jsou vyjádřeny jako medián a interkvartilové rozpětí
** statistická významnost je stanovena pomocí neparametrického ANOVA testu
NS: nesignifikantní rozdíl



Obr. 5. Sérové koncentrace TSH, FT4 a TPOAb vzhledem k sonografické diagnóze u žen gravidních.
ŠŽ: štítná žláza; AITD: autoimunitní tyropatie. Byla použita logaritmická stupnice hodnot.

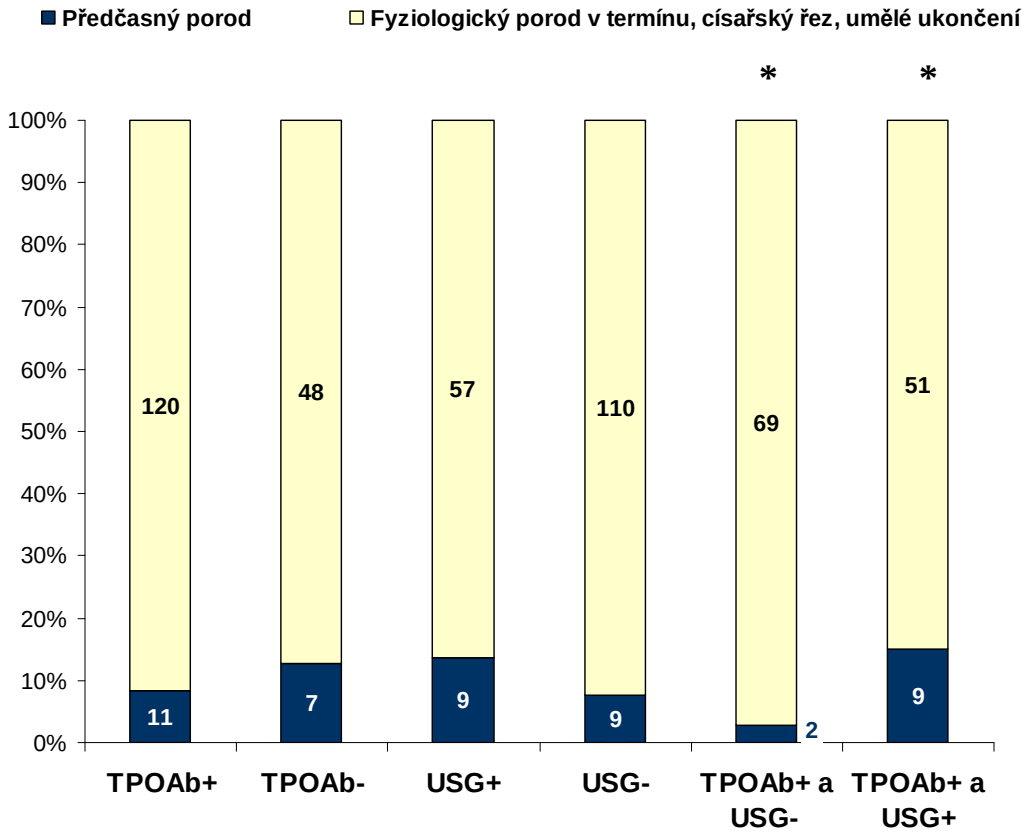
* Mann-Whitney test – signifikantní rozdíl hladin TPOAb:

	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	1 vs 5	2 vs 4	2 vs 5	3 vs 5	4 vs 6	5 vs 6	6 vs 8	7 vs 8
P	0,037	0,007	<0,001	<0,001	0,002	0,009	0,005	0,015	0,014	0,012	<0,001

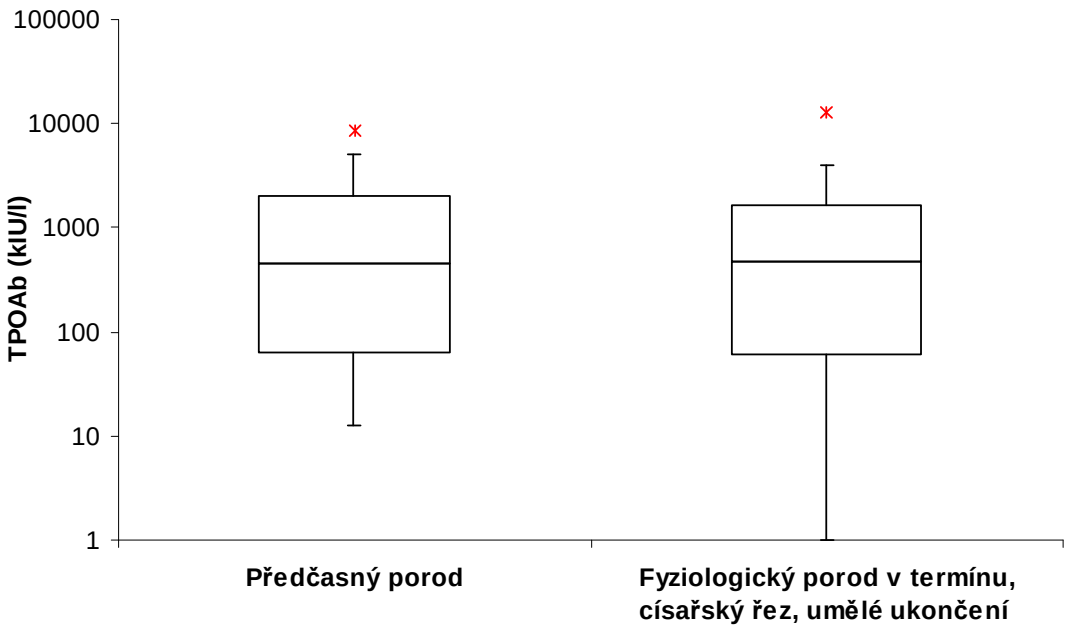
1: Normální ŠŽ; 2: Téměř normální ŠŽ; 3: Lehká AITD; 4: Střední AITD; 5: Těžká AITD; 6: Uzly; 7: Normální ŠŽ (celkem); 8: AITD (celkem)

U skupiny žen gravidních byl sledován vliv pozitivity TPOAb a USG nálezu na způsob ukončení těhotenství. Nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl pokud byly pozitivita TPOAb a USG nález hodnoceny izolovaně. Byla však nalezena signifikantně vyšší frekvence předčasných porodů, jestliže pozitivita TPOAb byla zároveň provázena pozitivním nálezem AITD na USG (viz Obr. 6) (TPOAb pozitivní a USG pozitivní: 9/60 (15,0 %), TPOAb negativní a USG negativní: 2/71 (2,8 %), P=0,029). Vztah předčasného porodu k výšce titru TPOAb nebyl nalezen (viz Obr. 7) (předčasný porod:

medián TPOAb 459,00 kIU/l; fyziologický porod v termínu, císařský řez, umělé ukončení: medián TPOAb 471,20 kIU/l, P=0,858).



Obr. 6. Vliv TPOAb a USG nálezu na způsob ukončení těhotenství.
TPOAb+: pozitivní TPOAb (>143 kIU/l);TPOAb-: negativní TPOAb (≤143 kIU/l); USG+: pozitivní USG (známky AITD); USG-: negativní USG (normální štítná žláza) * P=0,029 při porovnání TPOAb+ a USG- vs TPOAb+ a USG+ (statistická významnost je stanovena pomocí Fisher exaktního testu)

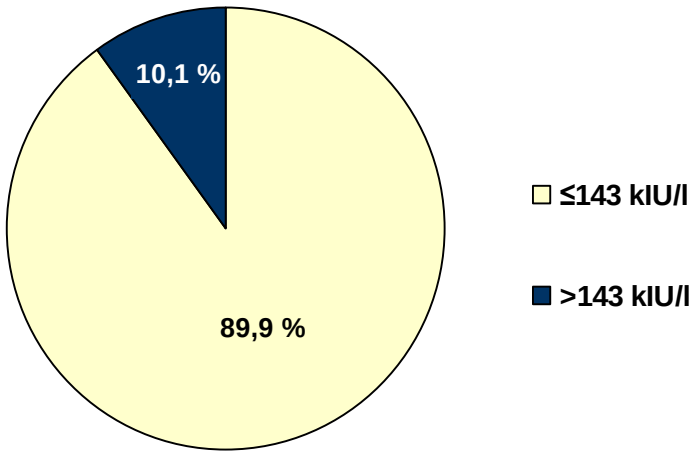


Obr. 7. Sérové koncentrace TPOAb s ohledem na způsob ukončení těhotenství. Byla použita logaritmická stupnice hodnot. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl (statistická významnost je stanovena pomocí Mann-Whitney testu).
* maximální odlehlá hodnota

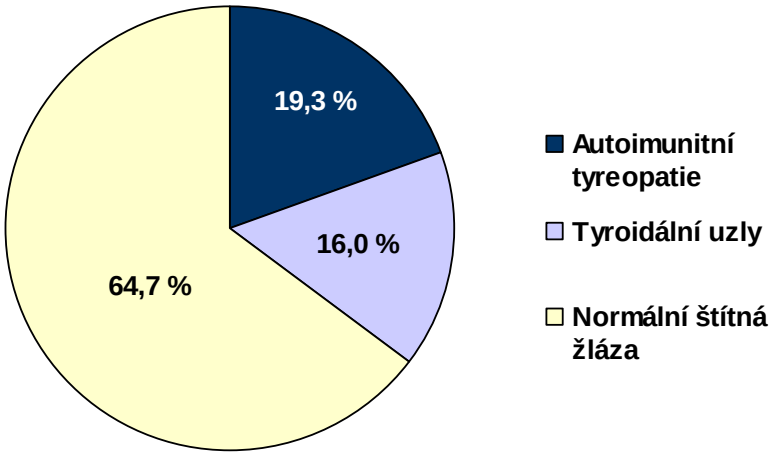
4.2.2 Soubor žen po potratu

U 119 žen po časném potratu byl normální USG nález u 77 (64,7 %), u 19 (16,0 %) byly zjištěny tyreoidální uzly a u 23 (19,3 %) USG známky AITD (viz Obr. 8). Pozitivní laboratorní nález (patologické hodnoty TSH a/nebo TPOAb) byl u 14 (11,8 %), z čehož 12 žen mělo TPOAb pozitivní (10,1 %) (viz Obr. 9). Počet žen s USG známky AITD oproti počtu žen s nálezem pozitivního titru TPOAb v rámci laboratorního vyšetření je téměř o 100 % vyšší. Je tedy otázkou, čím je tato výrazná diskrepance způsobena. Mohlo by se jednat o izolovanou pozitivitu titru TgAb, která se projevila změnou USG nálezu ve smyslu AITD a při studii nebyla brána v potaz. Izolovaná pozitivita TgAb však bývá málo častá. Je tedy možné, že se jedná pouze o vyšší procento falešně pozitivních USG nálezů (bylo by zcela naopak než u skupiny žen těhotných, kde byla asi vyšší falešná pozitivita krevních testů).

Pokud bychom pro TPOAb brali cut-off 60 kIU/l, diskrepance falešné pozitivity USG nálezu vůči laboratornímu nálezu se sníží na pouhá 1,5 %.



Obr. 8. Procento pozitivity TPOAb u žen po časném spontánním potratu
V případě cut off pro TPOAb 60 kIU/l je 82,2 % žen negativních a 17,8 % žen pozitivních.



Obr. 9. Sonografický nález u žen po časném spontánním potratu

Mediány hodnot TSH a FT4 s ohledem na USG diagnózu jsou opět téměř neměnné (viz Obr. 10). Naopak s rostoucí pozitivitou USG nálezu, z pohledu AITD, roste hladina titru TPOAb. Nicméně nesmíme zapomínat na malé počty a za více spolehlivé výsledky je třeba považovat poslední 3 soubory, které vznikly sumarizací předchozích skupin.

Je zajímavé, že ženy s USG známky AITD měly medián titru TPOAb relativně nízký - 69,00 kIU/l. Podíváme-li se zpět na tabulku 4, zjistíme, že skupinu AITD celkem tvoří 17 žen (73,9 %) se známkami lehké AITD na USG s mediánem TPOAb 51,00 kIU/l. Tím můžeme vysvětlit výraznou diskrepanci procenta žen pozitivních laboratorně vs. USG (viz Obr. 8 a 9).

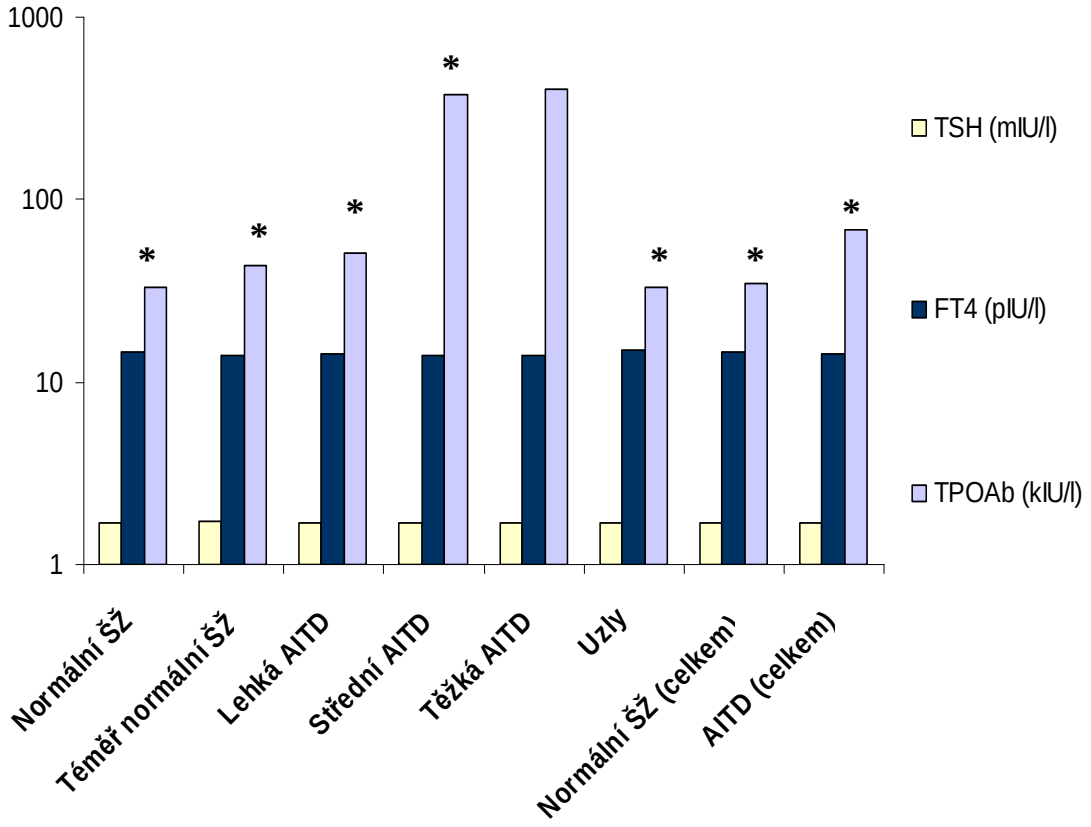
Výrazný rozdíl nacházíme znova i v mezikvartilovém rozpětí. Zatímco obrazu normální štítné žlázy na USG odpovídají hodnoty TPOAb v IQR 23,75 kIU/l, u známek AITD je IQR 290,50 kIU/l.

Výsledky (Tab. 7) jsou ve shodě se studií z roku 2009, která ukázala, že normální USG nález štítné žlázy je v souladu s normálním laboratorním nálezem [36]. Obrácené tvrzení však neplatí. Tedy že normální laboratorní nález je v souladu s normálním USG nálezem štítné žlázy.

Tab. 7. Vztah sérových koncentrací TSH, FT4 a TPOAb a sonografického nálezu na štítné žláze u žen po spontánním potratu

Sonografický nález	n	TSH (mIU/l) *	FT4 (pIU/l) *	TPOAb (kIU/l) *
Normální štítná žláza	63	1,69 (1,36…1,99)	14,60 (13,43…15,83)	33,00 (23,75…43,25)
Téměř normální štítná žláza	14	1,72 (1,39…2,36)	14,10 (13,28…15,23)	43,00 (35,75…53,00)
Lehká autoimunitní tyreopatie	17	1,69 (1,64…2,11)	14,40 (12,40…15,65)	51,00 (34,75…164,75)
Středně těžká autoimunitní tyreopatie	5	1,69 (1,67…1,69)	14,0 (12,93…16,63)	374,00 (212,25…1367,00)
Těžká autoimunitní tyreopatie	1	1,69 (1,69…1,69)	14,00 (14,00…14,00)	405,00 (405,00…405,00)
Tyreoidální uzly	19	1,69 (1,116…2,29)	14,85 (13,60…15,60)	33,00 (23,00…41,00)
Normální štítná žláza – celkem	77	1,69 (1,36…2,10)	14,55 (13,30…15,70)	35,00 (24,00…45,00)
Autoimunitní tyreopatie –celkem	23	1,69 (1,69…1,92)	14,30 (12,48…15,95)	69,00 (36,75…351,00)
P **		NS	NS	<0,001

* údaje jsou vyjádřeny jako medián a interkvartilové rozpětí
** statistická významnost je stanovena pomocí neparametrického ANOVA testu
NS: nesignifikantní rozdíl



Obr. 10. Sérové koncentrace TSH, FT4 a TPOAb vzhledem k sonografické diagnóze u žen po spontánním potratu. Byla použita logaritmická stupnice hodnot**.**
ŠŽ: štítná žláza; AITD: autoimunitní tyropatie.

* Mann-Whitney test – signifikantní rozdíl hladin TPOAb:

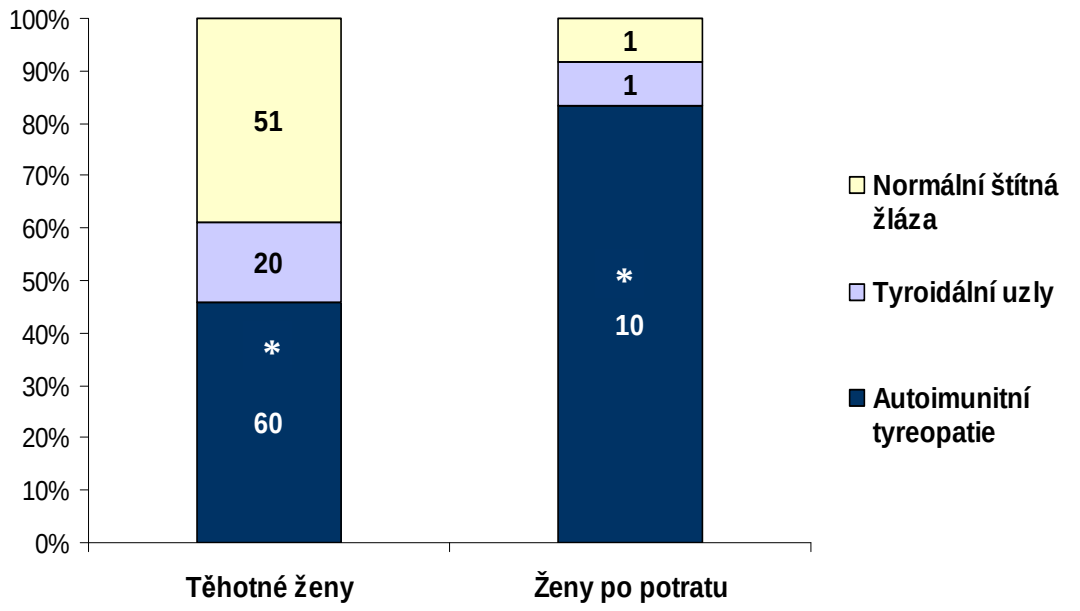
	1 vs 2	**1 vs 3**	**1 vs 4**	**2 vs 4**	**2 vs 6**	**3 vs 4**	**3 vs 6**	**4 vs 6**	**6 vs 8**	**7 vs 8**
P	0,010	<0,001	<0,001	0,006	0,028	0,028	0,011	0,003	<0,001	<0,001

1: Normální ŠŽ; 2: Téměř normální ŠŽ; 3: Lehká AITD; 4: Střední AITD; 5: Těžká AITD; 6: Uzly; 7: Normální ŠŽ (celkem); 8: AITD (celkem)
Skupina žen s těžkou AITD (5) nemohla být započítána do statistického hodnocení z důvodu malého počtu (n=1).

4.2.3 Porovnání obou souborů

Protože nás překvapilo, že téměř 50 % těhotných žen s pozitivním laboratorním nálezem má normální USG nález, porovnali jsme u TPOAb pozitivních žen těhotných a po spontánních potratech USG nálezy (viz Obr. 11).

U TPOAb pozitivních žen mělo USG bez známek AITD (Normální štítná žláza celkem a tyreoidální uzly) 71/131 (54,2 %) gravidních oproti 2/12 (16,6 %) žen po potratu (P=0,029). Skupinu žen po časném spontánním potratu tvoří ale malé počty žen. Proto mohou být výsledky testu zkresleny a nelze je brát jako zcela směrodatné.



Obr 11. Porovnání USG nálezu u žen těhotných a po potratu s pozitivním titrem TPOAb
* P=0,010 při porovnání četnosti žen těhotných a po potratu s USG známky AITD (statistická významnost je stanovena pomocí Fisher exaktního testu)

5 Závěr

Pozitivita TPOAb koreluje s USG nálezem mnohem lépe u žen po potratu než u těhotných TPOAb-pozitivních žen v prvním trimestru gravidity, u nichž je USG nález normální ve 46,2 %. Nenalezli jsme žádný vliv sérových koncentrací TSH a FT4 na USG nález, které by mohly zkreslovat výsledky. U žen po potratu jsme zjistili USG známky AITD již při zvýšení koncentrací TPOAb nad 60 kIU/l a stupeň pozitivity koreloval s odpovídajícím stupněm závažnosti AITD na USG. V souboru žen těhotných bylo USG vyšetření provedeno v časných stádiích tyreopatie, což pravděpodobně způsobilo, že korelát mezi TPOAb a USG se projevil pouze v případě velmi vysokých hodnot titrů TPOAb.

Zjistili jsme významně vyšší frekvenci předčasných porodů u těch žen, které kromě pozitivity TPOAb měly i USG obraz se známkami AITD.

Z našich výsledků plyne, že USG vyšetření nemá dostatečnou senzitivitu pro screening AITD u gravidních žen. Mohlo by však mít určitou prediktivní hodnotu v určení rizika předčasného porodu.

Závěrem lze říci, že se nám podařilo odpovědět na otázky kladené v úvodu. Bylo by vhodné navázat na tento projekt studií zaměřenou na vztah patologického USG nálezu na štítné žláze a dalších gynekologicko-porodnických komplikací.

6 Literatura

1. Kořenek A. Screening poruch štítné žlázy v graviditě a po porodu. Prakt Gyn. 2009;13(3): 137-141.
2. Jiskra J, Límanová Z, Potluková E, et al. Význam screeningu tyreopatií u těhotných žen: patofyziologický podklad a praktické aspekty. Cas Lek Cesk. 2007; 146(11): 827-833.
3. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med. 1994; 331(16): 1072-1078.
4. Morreale de Escobar G, Escobar F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(2): 225-248.
5. Límanová Z, Potluková E. Význam preventivního vyšetření funkce štítné žlázy v graviditě. Prakt Gyn. 2007; 11 (3): 77-81.
6. Poppe K, Velkeniers B, Glinoert D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol. 2007; 66(3): 309-321.
7. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. 2005 Subclinical Hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005; 105(2): 239- 245.
8. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen. 2000; 7(3): 127–130.
9. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA. 1990; 264(11): 1422–1425.
10. Lukeš, J., Koranda, P. Laboratorní diagnostika onemocnění štítné žlázy. Interní medicína pro praxi 3. 2001: 120-123
11. Springer D, Limanova Z, Zima T. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimestr of pregnancy. Eur J Endocrinol. 2009; 160(5): 791 – 797
12. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(Suppl 8): S1-47.
13. Límanová Z, Němec J, Zamrazil V. Nemoci štítné žlázy. Praha: Galén; 1995.
14. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. Radiology. 1985; 155(1):187-191.
15. Ying M, Brook F, Ahuja A, et al. The value of thyroid parenchymal echogenicity as an indicator of pathology using the sternomastoid muscle for comparison. UMB. 1998; 24 (8): 1097-1105.
16. Gooding GA. Sonography of the thyroid and parathyroid. Radiol Clin North Am. 1993; 31(5): 967-989.
17. Smutek D. Ultrazvukové vyšetření štítné žlázy. In: Límanová Z. Štítná žláza: Trendy soudobé endokrinologie 2. 1. vyd. Praha:Galén; 2006, s. 67- 78.
18. Arslan H, Unal O, Algun E, et al. Power Doppler sonography in the diagnosis of Graves' Disease. Eur J Ultrasound. 2000;11(2): 117-122.
19. Saleh A, Santen R, Malms J, et al. B-mode ultrasound and modern Doppler ultrasound methods in diseases of the thyroid gland and parathyroid glands. Radiology. 1998;3(5): 344-354.

20. Schweiger U, Hosten N, Cordes M, et al. Color duplex sonography in functional thyroid diagnosis. Rofo. 1996; 64(2): 114-118.
21. Schulz SL, Seeberger U, Hengstmann JH. Color Doppler sonography in hypothyroidism. European Journal of Ultrasound. 2003; 16(3): 183-189.
22. Poppe K, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Human Reproduction Update. 2003; 9(2) 149-161.
23. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, et al. Autoimmunity and reproduction. Fertil Steril. 1997; 67(4), 599–611.
24. Poppe K, Glinoer D, Tournaye H, et al. Thyroid autoimmunity and female infertility. In: Wiersinga W, Drexhage H, Weetman A, Butz S (eds). The Thyroid and Autoimmunity. NY, USA: Georg Thieme Verlag; 2007. s. 143–152.
25. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79(1): 197–204.
26. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev. 1997; 18(3): 404–433.
27. Glinoer D, Solo M, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercusions. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 421-427.
28. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4(7): 394-405.
29. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol. 2009; 160(6): 985-91.
30. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(3): 772-779.
31. Roussev RG, Kaider BD, Pride DE, et al. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. Am J Reprod Immunol. 1996; 35:415-420.
32. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurent spontaneus abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997; 74(2):139-143.
33. Esplin MS, Branch DW, Silver R, et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(6):1583-1586.
34. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Thyroid autoimmunity and miscarriages: The corpus luteum hypothesis. Med Hypotheses. 2009; 73(6):1060-1062.
35. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003; 13(1): 3-126.
36. Trimboli P, Rossi F, Condorelli E, Laurenti O, et al. Does Normal Thyroid Gland by Ultrasonography match with Normal Serum Thyroid Hormones and Negative Thyroid Antibodies?. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009. Dostupný z WWW: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19998241>.