



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان

مقاله جهت اخذ دکترای تخصصی در رشته کودکان

عنوان:

**نقش اتوآنتی بادی بلوکان مادری ضد رسپتور تیروتروپین نوزاد در اتیولوژی
کم کاری مادرزادی تیروئید در اصفهان**

شماره طرح تحقیقاتی: ۱۸۸۱۴۵

نگارش:

دکتر شیمای صالحی ابری

استاد راهنما:

دکتر مهین هاشمی پور - استاد دانشکده پزشکی

فرورد ۱۳۹۰

چکیده:

مقدمه: با توجه به نقش اتو آنتی بادی بلوکان مادری ضد رسپتور تیروتروپین (TRAb) در ایجاد کم کاری مادرزادی تیروئید، در این مطالعه بر آن شدیم تا نقش احتمالی TRAb را بعنوان عامل اتیولوژی در بروز CH بررسی کنیم.

روشها:

در این مطالعه مورد شاهدهی گروهی از نوزادان با تشخیص کم کاری مادرزادی تیروئید و مادرانشان به عنوان گروه مورد و گروهی از نوزادان سالم و مادرانشان به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه خون ورید برای بررسی سطح اتو آنتی بادی، با استفاده از روش الیزا، در نوزادان و مادرانشان گرفته شد. در دو گروه مورد و شاهد سطح TSH در مادران هم اندازه گیری شد. مقادیر TSH و TRAb اندازه گیری شده در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه شده و نقش احتمالی TRAb در بروز CH بررسی شد.

یافته ها: ۵۰ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید و مادرانشان و ۱۵۰ نوزاد سالم و مادرانشان مورد مطالعه قرار گرفتند. فراوانی اتوآنتی بادی TRAb در نوزادان (۸۰٪) و مادران (۸۱.۵٪) آنها به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل (۱.۵٪ در مادران و ۰٪ در نوزادان) بود ($P < 0.05$) و ارتباط معنی داری بین بروز بیماری و اتوآنتی بادی TRAb وجود داشت ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: اتوآنتی بادی نقش مهمی در بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در اصفهان دارد. با این حال برای دستیابی به نتایج دقیقتر در این زمینه مطالعات بیشتری با بررسی همزمان سایر اتو آنتی بادی ها و نقش آنها در بروز موارد دایمی و گذرای بیماری ضروری به نظر می رسد.

واژگان کلیدی: کم کاری مادرزادی تیروئید، اتوآنتی بادی بلوکان ضد رسپتور تیروتروپین، اتیولوژی

1. Klett M: Epidemiology of congenital hypothyroidism: *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (suppl 4): 19-23.
2. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world *Horm Res* 1992; 38 :230-235.
3. Foley Jr TP. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 7th. Ed. 1996. Philadelphia: Ippincott – Raven; 988-994.
4. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *Journal of Medical Genetics* 2005; 42: 379-389.
5. Oliveri A, Fazzini C, Grandolfi ME, Modda E, Stazi MA, D'Archivio M, et al. Congenital forms of hypothyroidism: study of risk factors and preventive interventions (in Italian). *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35: 273-282.
6. Simpser T, Rapaport R. Update on some aspects of neonatal thyroid disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010 ;2(3):95-9.
7. Azizi F, Shikholeslam R, Hedayati M, Mirmirani P, Malekzadeh H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: Beneficial result of the implementation of the mandatory low on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 23: 409-413.
8. Hashemipour M, Amini M, Gheisari A, Sharifi S, Iranpour R, Aminoroaya A. Comparison of urinary iodine excretion in neonates and their mothers in Isfahan, Iran. *Endocrine Practice* 2003; 8: 347–350.
9. Hashemipour M, Amini M, Talaie M, Kelishadi R, Hovsepian S, Iranpour R, Salek M, Haghghi S, Khatibi KH. Parental consanguinity among parents of neonates with congenital hypothyroidism in Isfahan. *East Mediterr Health J*. 2007; 13(3):567-74.
10. Mahjoubi F, Mohammadi MM, Montazeri M, Amini M, Hashemipour M. Mutations in the gene encoding paired box domain (PAX8) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) in Iranian patients with thyroid dysgenesis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Aug;54(6):555-9.
11. Hashemipour M, Nasri P, Hovsepian S, Hadian R, Heidari K, Attar HM, Amini M, Moohebat L, Sajadi A, Ajami A. 16. *J Med Screen*. 2009;16(1):11-6. Urine and milk iodine concentrations in healthy and congenitally hypothyroid neonates and their mothers. *Endokrynol Pol*. 2010;61(4):371-6.
12. Aminoroaya A, Momenzadeh M, Hovsepian S, Haghghi S, Amini M. Thyroid autoantibodies in women with and without thyroid disorders in an iodine-replete area. *East Mediterr Health J*. 2008;14(2):325-32.
13. Srtakosch CR, Wenzel BE, Row VV, Vople R. Immunology of autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med* 1982; 1499-1507.
14. Van dergoog RD, Drexhage HA, Dussault JH. Role of Maternal immunoglobulins blocking TSH induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *The Lancet*, 1985; 2: 246-50
15. Bogner U, Gruters A, Sigle B, Helge H, Dcheusener H. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68: 671-5.

16. Klein RZ, Mitchell ML. Hypothyroidism in infants and children. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid*, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. P 973-88.
17. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (Ed). *Pediatric Endocrinology* 1st ed. W. B. Saunders company; 1996, PP: 51-70.
18. Iafranchi S. Congenital hypothyroidism etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-48.
19. Schwingshandl J, Donaghue K, Luttsell B, Cowell, Ward P, Silink M. Transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin. *J paediatr child health*. 1993; 22: 315-8.
20. Mengreli C, Maniati-Christidi M, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Vagenakis AG, Dacou-Voutetakis C. Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)*. 2003;2(2):113-9.
21. Evans C, Jordan NJ, Owens G, Bradley D, Ludgate M, John R. Potent thyrotrophin receptor-blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development. *Eur J Endocrinol*. 2004 ;150(3):265-8.
22. Karlsson FA, Dahlberg PA & Ritzen EM. Thyroid blocking antibodies in thyroiditis. *Acta Medica Scandinavica* 1984; 215:461-466.
23. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, Gharapetian A, Talaei M, Amini M. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009;16(1):11-6.
24. Ordookhani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest*. 2008 ;31(1):29-34.
25. Ginsberg J, Walfish PG, Rafter DJ, von Westarp C, Ehrlich RM. Thyrotrophin blocking antibodies in the sera of mothers with congenitally hypothyroid infants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;25(2):189-94.
26. Evans C, Gregory JW, Barton J, Bidder C, Gibbs J, Pryce R, Al-Muzaffar I, Ludgate M, Warner J, John R, Moat SJ. Transient congenital hypothyroidism due to thyroid-stimulating hormone receptor blocking antibodies: a case series. *Ann Clin Biochem*. 2011 May 23.
27. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, David R, Fort P, Richman RA. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 ;81(3):1147-51.
28. Bona G, Chiovato L, Campra D, Paniccia P, Zaffaroni M, Costa L, Tonacchera M, Gallina MR, Giusti IF. Thyroid autoimmunity: really an important cause of sporadic congenital hypothyroidism? *panminerva Med*. 1991; 33: 145-51.
29. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 ;79(1):F70-2.
30. Wémeau JL. Hypothyroidism related to excess iodine. *Presse Med*. 2002 ;31(35):1670-5.

The role of maternal TSH receptor blocking Ab in the etiology of Congenital Hypothyroidism in Isfahan

Salehi Abari SH¹, Hashemipour M², Haghjoo SH³, Esmaili N⁴, Amini M⁵, Kelishadi R⁶, Hasanzadeh A⁷

Abstract:

Background: Considering the role of maternal TSH receptor blocking Ab (TRAb) in the etiology of congenital hypothyroidism, the aim of this research was to determine its role among congenitally hypothyroid patients in Isfahan.

Methods: In this case control study, congenitally hypothyroid patients and their mothers and a group of healthy neonates and their mothers selected as case and control group, respectively. Venous blood samples obtained for the measurement of TRAb using ELISA method among mothers and their neonates. TSH of mothers was measured too. The prevalence of positive TRAb and the level of TSH were compared between studied groups.

Results: 50 congenitally hypothyroid patients and their mothers and 150 healthy neonates and their mothers studied in case and control groups, respectively. The prevalence of positive TRAb in congenitally hypothyroid patients and their mothers were higher than control group ($P < 0.05$). There was significant relationship between the TRAb and occurrence of congenital hypothyroidism ($P < 0.05$).

Conclusion: It seems that autoimmunity has an important role in the etiology of congenital hypothyroidism in Isfahan. In order to obtain more conclusive results in these field further studies to determine its role in the etiology of permanent and transient congenital hypothyroidism in accordance with studying other autoantibodies is recommended.

Key words: Congenital hypothyroidism, TSH receptor blocking Ab, Etiology