

کم کاری مادرزادی تیروئید: آیا عوامل فAMILIاری در بروز بیماری نقش دارند؟

نسبیه حسنی*، دکتر بهار دهقان**، دکتر مسعود امینی***، دکتر کمال حیدری****،
دکتر علی سجادی****، دکتر علی عجمی****، دکتر معصومه داستان پور****،
دکتر رضوانه هادیان****، دکتر اشرف امین الرعایا****، دکتر زهرا پورنقش بند****،
دکتر سیلوا هوسپیان****، دکتر مهین هاشمی پور*****

*دانشجوی پزشکی، عضو کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

**دستیار گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

***فوق تخصص غدد، استاد گروه داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

****مرکز بهداشت استان اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*****پزشک همکار طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*****دکترای علوم آزمایشگاهی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*****محقق، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*****فوق تخصص غدد کودکان، استاد گروه کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۱۵

تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۹

چکیده

کم کاری مادرزادی تیروئید (CH) اختلال متابولیک به نسبت شایع در نوزادان می‌باشد که در سال‌های اخیر موارد فAMILIاری قابل توجهی از بیماری گزارش شده است. این مطالعه، به منظور ارزیابی اختلالات عملکرد تیروئید در بستگان درجه‌ی اول نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد طراحی شد. این مطالعه‌ی مورد شاهده‌ی در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۲، بر روی ۱۹۴ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید، ۳۵۰ نوزاد سالم که با گروه مورد انطباق داده شده بودند و بستگان درجه اول آنها انجام شد. از بستگان درجه اول شاهد آزمون‌های عملکرد تیروئید به عمل آمد و همچنین مادران دو گروه از نظر نسبت تیر آنتی‌بادی تیروئید پروکسیداز (TPO) بررسی و مقایسه شدند.

۳۶۱ و ۶۶۵ نفر از والدین و ۱۳۶ و ۴۷۷ نفر از خواهران و برادران نوزادان مبتلا و غیر مبتلا به ترتیب بررسی شدند. در آزمون‌های عملکرد تیروئید در ۸۵ نفر از گروه مورد و ۹۶ نفر از گروه شاهد اختلال مشاهده شد که از این تعداد به ترتیب ۷۵ و ۵۷ نفر مبتلا به کم کاری تیروئید بودند ($P \leq 0/001$). آنتی‌بادی TPO به ترتیب در ۲۲ (۱۷/۳٪) و ۶۹ (۳۲/۵٪) مادر از گروه مورد و شاهد مثبت بود ($P = 0/005$).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اختلالات آزمون‌های عملکردی تیروئید در وابستگان درجه‌ی اول مبتلایان به کم کاری مادرزادی تیروئید به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بیشتر است. در بررسی آنتی‌بادی‌های خود ایمنی، موارد مثبت آنتی‌بادی TPO در گروه شاهد از گروه مورد بیشتر بود که می‌تواند مطرح کننده‌ی نقش قوی‌تر جزء ژنتیک و اتوایمون در میان عوامل مؤثر بر بروز این بیماری در منطقه‌ی ما باشد.

کم کاری مادرزادی تیروئید، والدین، خواهران و برادران، اختلالات عملکرد تیروئید، اتوآنتی‌بادی.

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۸

تعداد جدول‌ها: ۱

تعداد نمودارها: -

تعداد منابع: ۲۵

آدرس نویسنده‌ مسئول:

دکتر مهین هاشمی پور، فوق تخصص غدد کودکان، استاد گروه کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: hashemipour@med.mui.ac.ir

مقدمه

کم کاری مادرزادی تیروئید (CH)، اختلال به نسبت شایع مادرزادی است که در حدود $\frac{1}{3000}$ تا $\frac{1}{4000}$ تولد زنده رخ می دهد و در صورت تشخیص و درمان به موقع می توان از عقب ماندگی ذهنی حاصل از این بیماری پیش گیری نمود. علت بیماری در بیشتر نوزادان ناشناخته است. با وجود این در سال های اخیر پایه ی مولکولی CH در برخی بیماران شناخته شده است. ۸۵٪ موارد CH به دلیل دیسژنزی و ۱۵٪ آن به دلیل دیس هورمونوزن می باشد که به ترتیب به طریق اسپورادیک و اتوزوم مغلوب منتقل می شوند، گرچه به تازگی در ۲٪ موارد بیماران مبتلا به CH دارای دیسژنزی غده شواهدی از دخالت عوامل فامیلی و ژنتیکی گزارش شده است (۳-۱)، وجود این چنین موارد انتقال فامیلی حتی در تعداد کمی از موارد CH، شیوع بالای آن در برخی جوامع و در میان دختران و نیز همراهی آن با برخی اختلالات مادرزادی خارج تیروئیدی در مقایسه با افراد بدون بیماری مذکور (۸-۴) گویای نقش احتمالی ژنتیک در ایجاد این بیماری است.

بر اساس مطالعات انجام شده در کشورمان، CH شیوع بسیار بالایی به خصوص به ترتیب در شهرهای اصفهان و تهران دارد (۱۱-۹) که لزوم بررسی عوامل مؤثر در ایجاد این بیماری را مطرح می نماید. از آن جایی که بر اساس مطالعات گذشته عوامل متعددی از جمله عوامل محیطی، ژنتیکی و اتوایمون به عنوان علل ایجاد بیماری CH معرفی شده اند و با توجه به شیوع بالای بیماری در منطقه ی ما، بررسی علل ژنتیک بسیار ضروری به نظر می رسد. در این زمینه مطالعاتی در اصفهان انجام

گرفته است، از جمله بررسی اختلالات مادرزادی قلب در مبتلایان به CH (۱۲) و بررسی اختلالات تکاملی غده ی تیروئید در بستگان مبتلایان به CH و مقایسه ی آن با گروه شاهد (۱۳)، که هر دو مطالعه، تأییدکننده ی نقش عوامل ژنتیکی در بروز بیماری بودند. همچنین بررسی میزان ازدواج های فامیلی در والدین کودکان هیپوتیروئید در تهران و اصفهان (۱۴-۱۵)، نشان داد که ازدواج های فامیلی در والدین کودکان مبتلا به CH نسبت به کودکان سالم بالاتر است. با وجود مطالعات ذکر شده، به نظر می رسد انجام مطالعات بیشتری در زمینه بررسی و تأیید اساس ژنتیکی و فامیلی بیماری لازم است. از جمله مطالعات انجام شده در این زمینه می توان به مطالعه ی Emanuela و همکاران اشاره کرد، در این مطالعه عوامل خطر مرتبط با CH بررسی شدند و محققان به این نتیجه رسیدند که کم کاری تیروئید و گواتر در والدین کودکان مبتلا نسبت به گروه شاهد بیشتر است (۳). با توجه به شواهد ذکر شده و با در نظر گرفتن این که عوامل ژنتیک در بروز مواردی از اختلالات عملکرد تیروئید به خصوص انواع اتوایمون آن نقش دارند و نیز شیوع بالای بیماری در منطقه، مطالعه ی کنونی با هدف بررسی اختلالات عملکرد تیروئید در بستگان درجه ی اول کودکان مبتلا و گروه کنترل انجام گرفت، تا به این ترتیب علاوه بر بررسی نقش عوامل فامیلی در ایجاد بیماری، بتوانیم گامی در جهت طراحی برنامه های پیشگیرانه این بیماری برداریم.

روش ها

این مطالعه ی مورد شاهده ی، در فاصله ی سال های

نوزادان مبتلا و گروه شاهد نیز مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر سرمی T_4 و TSH به روش رادیوایمنواسی (IRMA, RIA) به وسیله کیت‌های ایران کاوشیار (ایران-تهران) و آنتی TPO به روش Rapid ELISA اندازه‌گیری شدند. محدوده‌ی طبیعی T_4 و TSH سرم به ترتیب $4-12 \mu\text{g/dl}$ و $0.3-5 \text{ mIU/l}$ در نظر گرفته شد. آنتی TPO بیشتر از ۷۵، مثبت تلقی شد. بر اساس مقادیر به دست آمده افراد مورد بررسی از لحاظ اختلالات عملکردی تیروئید در سه گروه هیپوتیروئیدی، هیپرتیروئیدی و عملکرد تیروئید طبیعی طبقه‌بندی شدند و نسبت‌های به دست آمده در هر گروه به شیوه‌ای که در ادامه ذکر شده با هم مقایسه شدند.

تحلیل‌های آماری:

اطلاعات مربوط به اختلالات تست‌های عملکرد تیروئید و موارد مثبت آنتی‌بادی TPO در دو گروه مورد و شاهد و در زیر گروه‌های والدین و خواهران و برادران، به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ (version 11.5; SPSS Inc., Chicago, IL) از طریق آزمون χ^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و Odds ratios نیز محاسبه گردید.

یافته‌ها

تعداد ۱۹۴ نوزاد مبتلا به CH و ۳۵۰ نوزاد با تست‌های عملکرد تیروئید طبیعی که از نظر سن، جنس و وضعیت شهری و روستایی با نوزادان مبتلا تطبیق داده شده بودند و والدین و خواهران و برادران آنها در این طرح شرکت کردند.

تعداد افراد فامیل درجه‌ی اول نوزادان مبتلا به CH و نوزادان غیر مبتلا به ترتیب ۴۹۷ نفر (۱۷۰ پدر، ۱۹۱

۱۳۸۶-۱۳۸۲ بر روی نوزادانی که در طرح غربالگری CH اصفهان شرکت نموده بودند، انجام گرفت. در طی طرح غربالگری کلیه‌ی نوزادان متولد شده در ۱۷ بیمارستان و زایشگاه شهر اصفهان در فاصله‌ی روزهای ۷-۳ پس از تولد جهت غربالگری ارجاع می‌شدند. نوزادان دارای $TSH > 20 \text{ mIU/l}$ بر اساس مقادیر سرمی و در صورت مراجعه بعد از روز هفتم، نوزادان دارای $TSH > 10 \text{ mIU/l}$ فراخوانده می‌شدند. در نوزادان فراخوان شده آزمایش دوم بعد از روز هفتم (روزهای ۱۴-۷) انجام گرفت و در این موارد فقط T_4 و TSH سرمی اندازه‌گیری شد و مواردی که دارای $TSH > 10 \text{ mIU/l}$ سرمی و $T_4 > 6/5 \mu\text{g/dl}$ و یا $TSH > 30 \text{ mIU/l}$ به تنهایی بودند هیپوتیروئید تلقی می‌شدند و تحت درمان قرار می‌گرفتند (۱۱).

در این مطالعه ۱۹۴ نوزاد مبتلا به CH و ۳۵۰ نوزاد سالم که از لحاظ جنس، سن و سایر خصوصیات باهم مطابقت داشتند به طور تصادفی انتخاب شدند و نیز والدین و خواهران و برادران آنها مورد بررسی قرار گرفتند. نوزادان با آنومالی‌های متعدد و یا سایر بیماری‌های زمینه‌ای از این مطالعه خارج شدند.

پس از انتخاب گروه مورد و شاهد افراد مورد مطالعه در مورد اهمیت طرح توجیه و رضایت‌نامه‌ی کتبی از والدین برای خود و فرزندانشان گرفته شد.

والدین و خواهران و برادران گروه مورد و شاهد از لحاظ سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی Thyroxin (T_4) و Thyroid Stimulating Hormone (TSH) مورد بررسی قرار گرفتند و سطح اتوآنتی‌بادی Thyroid Peroxidase Antibody (TPO-Ab) مادران

جدول ۱. مقایسه‌ی اختلالات تست‌های عملکرد تیروئید بین والدین و خواهران و برادران نوزادان مبتلا به CH و گروه شاهد

odds ratio (OR)	P value	گروه شاهد N = ۱۱۴۲	گروه مورد N = ۴۹۷	بستگان درجه اول
				کم کاری تیروئید
OR = ۱/۹	P = ۰/۴۰۰	۴۶/۶۶۵ (%/۶/۹)	۴۴/۳۶۱ (%/۱۲/۵)	والدین
OR = ۱۲/۷	P < ۰/۰۰۱	۱۱/۴۷۷ (%/۲/۳)	۳۱/۱۳۶ (%/۲۲/۸)	خواهران و برادران
OR = ۳/۳۸	P < ۰/۰۰۱	۵۷/۱۱۴۲ (%/۵)	۷۵/۴۹۷ (%/۱۵/۱)	کل
				پر کاری تیروئید
	(P = ۰/۵۰) NS*	۳۳/۶۶۵ (%/۵)	۹/۳۶۱ (%/۲/۵)	والدین
	NS*	۶/۴۸۷ (%/۱/۲۵)	۱/۱۳۶ (%/۰/۰۲)	خواهران و برادران
	NS*	۳۹/۱۱۴۲ (%/۳/۴)	۱۰/۴۸۷ (%/۲/۰۵)	کل

*non-significant

مادر در گروه مورد (۱۷/۳٪ از ۱۲۷ مادر)، و ۶۵ نفر از مادران گروه شاهد (۳۲/۵٪ از ۲۰۰ زن بالغ) آنتی‌بادی TPO مثبت بود (P = ۰/۰۰۵). در این میان ۸ نفر (۳۶/۳٪) در گروه مورد و ۲۴ نفر (۳۴/۷٪) در گروه شاهد به کم‌کاری تیروئید مبتلا بودند که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۰۶).

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی ما گویای آن بود که اختلالات عملکردی تیروئید در وابستگان درجه‌ی اول مبتلایان به کم‌کاری مادرزادی تیروئید به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بیشتر است که این اختلاف بیشتر در مورد کم‌کاری تیروئید صادق بود. در حالی که در مورد پرکاری تیروئید در صورت تفکیک چنین رابطه‌ای وجود نداشت.

نتایج مطالعه‌ی ما با نتایج مطالعه‌ی Medda و همکاران هم‌خوانی دارد. در آن مطالعه که در ایتالیا و بر روی کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی دایمی و

مادر، ۶۷ پسر و ۶۹ دختر) و ۱۱۴۲ نفر (۳۲۸ پدر، ۳۳۷ مادر، ۲۲۹ پسر و ۲۴۸ دختر) بود.

در تست‌های تیروئید ۸۵ نفر از کل بستگان درجه‌ی اول نوزادان مبتلا به CH، اختلال عملکرد وجود داشت (۴۰ مادر و ۱۳ پدر و ۳۲ خواهر یا برادر). این افراد به ۶۲ خانواده (۳۱/۹٪) از ۱۹۴ خانواده تحت بررسی متعلق بودند. این نسبت ابتلاء در فامیل نوزادان مبتلا به CH به‌طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از گروه شاهد بود (جدول ۱).

فراوانی انواع اختلالات عملکردی تیروئید در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ ارزیابی گردیده است. در میان این ۸۵ نفر، ۳۳ مادر (۱۷/۳٪) و ۱۱ پدر (۶/۵٪) مبتلا به هیپوتیروئیدی بودند و نسبت ابتلای زن به مرد برابر ۳ بود (P = ۰/۰۴). در میان خواهران و برادران نوزادان مبتلا هم ۱۶ دختر و ۱۵ پسر هیپوتیروئیدی داشتند که نسبت ابتلای زن به مرد برابر ۱/۰۶ بود.

شیوع آنتی‌بادی TPO مثبت در مادران دارای نوزاد مبتلا به CH نسبت به گروه شاهد پایین‌تر بود. در ۲۲

گذرا با هدف بررسی ریسک فاکتورهای ایجادکننده CH انجام گرفت، هیپوتیروئیدی و یا گواتر در هر دو گروه دایمی و گذرا، CH در والدین مبتلایان نسبت به گروه شاهد بیشتر بود، در حالی که چنین رابطه‌ای در مورد هیپرتیروئیدی گزارش نشد (۳).

در مطالعه‌ی Dussault و همکاران در آمریکا، در مادران نوزادان مبتلا به CH که در طی غربالگری بیماری شناسایی شده بودند، نسبت به گروه شاهد هر دو اختلال عملکرد تیروئید نسبت به گروه شاهد بیشتر بود که البته در این مطالعه نیز، این اختلاف در مورد کم کاری تیروئید بیشتر بود (۱۶). تفاوت‌های موجود در نتایج مطالعه‌ی ما با این مطالعه می‌تواند به دلیل اختلاف در حجم نمونه، نژاد و عوامل محیطی و ژنتیکی باشد.

در مطالعه‌ی دیگری که همسو با مطالعه ما بود، کم کاری تیروئید در مادران نوزادان مبتلا به CH دایمی به‌طور قابل توجهی بالا بود (۱۷). البته در مطالعه‌ی ما کلیه‌ی نوزادان با تشخیص اولیه CH که شامل موارد دایمی و گذرا می‌باشد بررسی شدند.

در حال حاضر نقش ژنتیک و انتقال اتوزوم مغلوب موارد دیس هورمونوزنز به خوبی شناخته شده است (۱۸-۱۹). همچنین مطالعات اخیر گویای آن هستند که ۲٪ موارد دیس ژنزی تیروئید خانوادگی هستند. به این ترتیب اگر چه در این مطالعه، ما میان انواع دیس ژنزی تیروئید و دیس هورمونوزنز CH تفاوتی قایل نشدیم، اما شیوع بالای اختلالاتی که در گروه مورد به دست آمد، خود می‌تواند پیشنهاد دهنده‌ی نقش ژنتیک در ایجاد فرم فامیلی CH باشد.

در مطالعه‌ی ما در بررسی آنتی‌بادی‌های خود ایمنی در مادران گروه مورد و شاهد، موارد مثبت آنتی‌بادی

در گروه شاهد از گروه مورد بیشتر بود. هرچند این نتیجه می‌تواند به دلیل عدم بررسی جداگانه موارد دایمی و گذرا در این مطالعه باشد، ولی از طرفی می‌تواند احتمالاً گویای عدم وجود نقش مسیره‌های خود ایمنی در بروز CH باشد. با این وجود به نظر می‌رسد بررسی‌های بیشتر با اندازه‌گیری سایر آنتی‌بادی‌ها نظیر آنتی تیروگلوبولین (TgAb) و آنتی‌بادی ضد رسپتور TSH، به تفکیک در گروه‌های دایمی و گذرای بیماری، در این زمینه لازم باشد. در زمینه‌ی نقش این آنتی‌بادی‌ها در بروز CH مطالعات مختلف نتایج متفاوتی ارائه داده‌اند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که آنتی‌بادی TPO در مادران باردار، هیچ اثری در ایجاد هیپوتیروئیدی در جنین و یا نوزاد ندارد و برخی دیگر نظیر Quinn و همکاران نقش آن را فقط در انواع گذرا گزارش نموده‌اند (۲۰-۲۲). در مطالعه‌ی هم که در ایران انجام شد، در هیچ یک از شش نوزاد مبتلا به CH گذرا و مادران آنها آنتی‌بادی TPO مثبت وجود نداشته است (۲۳).

مطالعه‌ی ما نیز مانند سایر مطالعات شیوع بالاتر هیپوتیروئیدی در مادران نسبت به پدران را تأیید می‌کند (۲-۳)، اما نسبت دختر به پسر در فرزندان آنها ۱/۰۶ بود. Castanet و همکاران گزارش کرده‌اند که نسبت زن به مرد در موارد ارثی CH مادرزادی نزدیک به ۱ است. همچنین آنها موارد فامیلی و ایزوله CH ناشی از دیس ژنزی تیروئید را با هم مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که شیوع بیماری در جنس زن، در موارد خانوادگی به طور قابل توجهی کمتر از موارد ایزوله است.

به این ترتیب با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، شیوع بالای اختلالات عملکرد تیروئید در فامیل درجه‌ی

در ایجاد و پیشرفت CH، مطالعات ژنتیکی در آینده مبتنی بر آنالیزهای Wide-linkage بر روی ژنوم خانواده‌های دارای چندین فرد مبتلا یا ازدواج‌های فامیلی و شرح حال فامیلی مثبت از بیماری تیروئید در جامعه‌ی ایرانی می‌تواند در کاهش تعداد کودکان مبتلا و پیش‌گیری از بروز بیماری مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

اجرای این طرح تحقیقاتی بدون همکاری مسئولین محترم مرکز بهداشت استان اصفهان و شبکه‌های بهداشت، مسئولین محترم آزمایشگاه رفرانس و آزمایشگاه بارس، خانم اکبری و آقای ستاری امکان‌پذیر نبود. نویسندگان مقاله از افراد ذکر شده نهایت تشکر و سپاسگزاری را دارند.

اول کودکان مبتلا به CH نسبت به سایر افراد جامعه، بالاتر نبودن موارد مثبت آنتی‌بادی‌های خود ایمن در مادران مبتلا نسبت به گروه شاهد از یک طرف و نیز از طرف دیگر با در نظر گرفتن این که مشکل کمبود ید در کشور ما رفع شده و ایران به عنوان منطقه‌ی عاری از کمبود ید شناخته شده است، به نظر می‌رسد در حال حاضر کمبود ید به‌عنوان علت اصلی CH در کشور ما مطرح نباشد (۲۴-۲۵)، و نقش عوامل فامیلی و ژنتیک در توارث CH در منطقه ما بارزتر باشد.

گرچه با اجرای طرح غربالگری CH در کشور و تشخیص و درمان زودرس مبتلایان، عوارض حاصل از بیماری به طور قابل توجهی کاهش یافته است، ولی با در نظر گرفتن یافته‌های مطالعه‌ی کنونی، شیوع بالای ازدواج‌های فامیلی در جامعه و نقش آن‌ها در بروز CH و نیز اهمیت سایر فاکتورهای خطر نژادی

References

- Leger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 575-80.
- Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 2009-14.
- Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 765-73.
- Lazarus JH, Hughes IA. Congenital abnormalities and congenital hypothyroidism. *Lancet* 1988; 2(8601): 52.
- Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet* 1992; 44(1): 57-60.
- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Ann Genet* 1999; 42(1): 17-20.
- Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997; 71(1): 29-32.
- Bikker H, den Hartog MT, Baas F, Gons MH, Vulsma T, de Vijlder JJ. A 20-basepair duplication in the human thyroid peroxidase gene results in a total iodide organification defect and congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1): 248-52.
- Karimzadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province. *Iran J Med Sci* 1992; 17: 78-80.
- Ordoorkhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand: an interim report on descriptive and etiologic findings, 1998-2001. *Iranian*

- journal of endocrinology and metabolism 2002; 4(3): 153-60.
11. Hashemipour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Haghighi S, et al. Prevalence of Congenital Hypothyroidism in Isfahan. *Horm Res* 2004; 62(2): 79-83.
 12. Sabri MR, Shahriari H, Hashemipour M. Congenital cardiac malformations in congenital hypothyroid patients in Isfahan. *J Res Med Sci* 2006; 11(4): 234-9.
 13. Adibi A, Haghighi M, Hosseini SR, Hashemipour M, Amini M, Hovsepian S. Thyroid Abnormalities among First-Degree Relatives of Children with Congenital Hypothyroidism: An Ultrasound Survey. *Horm Res* 2008; 70(2): 100-4.
 14. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(9): 1201-9.
 15. Hashemipour M, Iranpour R, Amini M, Talaie SM, Hovsepian S, Kelishadi R, et al. Rate of consanguinity among parents of Congenitally Hypothyroid neonates. *East Med Health J* 2007; 13: 53-7.
 16. Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 15-20.
 17. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 232-41.
 18. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 Suppl 2:S439-S446.
 19. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005; 42(5): 379-89.
 20. Bech K, Hertel J, Rasmussen NG, Hegedus L, Hornnes PJ, Feldt-Rasmussen U, et al. Effect of maternal thyroid autoantibodies and post-partum thyroiditis on the fetus and neonate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125(2): 146-9.
 21. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity* 2003; 36(6-7): 339-50.
 22. Quinn FA, Gridasov GN, Vdovenko SA, Krasnova NA, Vodopianova NV, Epiphanova MA, et al. Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(11): 1223-6.
 23. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Walfish PG, Azizi F. Transient neonatal hypothyroidism is associated with elevated serum anti-thyroglobulin antibody levels in newborns and their mothers. *J Pediatr* 2007; 150(3): 315-7.
 24. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(5): 409-13.
 25. Hashemipour M, Amini M, Gheisari A, Sharifei S, Iranpour R, Aminorroaya A. Comparison of urinary iodine excretion in neonates and their mothers in Isfahan, Iran. *Endocr Pract* 2002; 8(5): 347-50.

Received: 4.5.2008
Accepted: 29.8.2008

Congenital Hypothyroidism; is There any Familial Component?

Nasibeh Hasani^{*}, Bahar Dehghan MD^{**}, Masood Amini MD^{***}, Kamal Heidari MD^{****}, Ali Sajadi MD^{****}, Ali Ajami MD^{****}, Masoomeh Dastanpour MD^{****}, Rezvaneh Hadian MD^{*****}, Ashraf Aminoroaya MD^{**}, Zahra Pournaghshband MD^{*****}, Silva Hovsepian MD^{*****}, Mahin Hashemipour MD^{*****}

^{*}Medical Student, Isfahan Medical Students Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{**}Resident of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{***}Professor of Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{****}Isfahan Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

^{*****}MD, Colleague of Congenital Hypothyroidism Screening Program, Isfahan Endocrine and Metabolic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{*****}Doctorate of Laboratory Sciences, Assistant professor of Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{*****}MD, Researcher, Isfahan Endocrinology and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

^{*****}Professor of Pediatrics Endocrinologist, Isfahan Endocrine and Metabolic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Background:

Congenital hypothyroidism (CH) is a relatively common congenital disorder in neonates. Recently, a considerable proportion of familial cases have been identified, and possible roles of autoimmune factors suggested. The aim of this study was to evaluate the abnormality of thyroid function tests in first degree relatives of CH neonates and compared it to normal population.

Methods:

From 2002-2007, thyroid function tests (T4 and TSH) of 194 randomly selected CH neonates borne in all 17 hospitals of the Isfahan, Iran and their first degree relatives were measured, and compared with thyroid function tests of first degree relatives of 350 normal neonates that randomly selected as sex, age and urban/rural status. Patients' mothers and control groups were also evaluated for TPO antibody. Statistical analysis was performed by SPSS using Chi Square test used to compare two groups.

Findings:

Thyroid function tests was measured in the first degree relative of neonates with CH (361parents, 136 siblings) and compared with control groups (665 parents, 477 siblings). Thyroid function tests were abnormal in 85 patients of case group vs. 96 patients of control group. Hypothyroidism was found on 75 and 57 person in case and control groups, respectively. In 17.3% of CH neonates mothers and 32.5% of control groups mothers TPO antibody were positive. 31.4% of CH infants had parental consanguinity that 22.6% of them had abnormal thyroid function test in their family.

Conclusion:

Abnormal thyroid function tests were significantly more frequent in the first degree relatives of CH infants than normal population ($P < 0.005$ for parents and $P < 0.0001$ for siblings). Furthermore the proportion of affected infants mothers with positive TPO-Ab was significantly lower than control groups ($P = 0.005$). Our study suggested that there is a possible familial and genetic component in inheritance of CH and maternal thyroid autoimmunity may not play an important role in development of CH in our area.

Key words:

Congenital hypothyroidism, Parents, Siblings, Thyroid function test, Thyroid peroxidase antibodies

Page count:

8

Tables:

1

Figures:

-

References:

25

Address of Correspondence:

Mahin Hashemipour, Professor of Pediatrics Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
E-mail: hashemipour@med.mui.ac.ir