

نقش اتوانتی‌بادی بلوکان مادری ضد رسپتور تیروتروپین نوزاد در اتیولوژی کم کاری مادرزادی تیروئید در اصفهان

دکتر شیمیا صالحی ابری¹، دکتر مهین هاشمی‌پور²، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد³، نفیسه اسماعیل⁴،
دکتر مسعود امینی⁵، دکتر رویا کلیشادی⁶، اکبر حسن‌زاده⁷

خلاصه

مقدمه: با توجه به نقش اتوانتی‌بادی بلوکان مادری ضد رسپتور تیروتروپین (Thyroid stimulating hormone receptor blocking Ab) یا TRAb) در ایجاد کم‌کاری مادرزادی تیروئید (CH یا Congenital hypothyroidism)، در این مطالعه نقش TRAb به عنوان عامل اتیولوژیک در بروز CH بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی گروهی از نوزادان با تشخیص CH و مادران آن‌ها به عنوان گروه مورد و گروهی از نوزادان سالم و مادران آن‌ها به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌ی خون ورید نوزادان و مادران برای بررسی سطح اتوانتی‌بادی، گرفته شد. سطح TSH نیز در مادران دو گروه اندازه‌گیری شد. مقادیر TSH و TRAb اندازه‌گیری شده در گروه‌های مختلف با یکدیگر مقایسه و نقش احتمالی TRAb در بروز CH بررسی شد.

یافته‌ها: 50 نوزاد مبتلا به CH و مادران آن‌ها و 150 نوزاد سالم و مادرانشان مورد مطالعه قرار گرفتند. فراوانی اتوانتی‌بادی TRAb در نوزادان مبتلا به CH (80 درصد) و مادران آن‌ها (81/5 درصد) به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد (1/5 درصد در مادران و صفر درصد در نوزادان) بود ($P < 0/05$) و ارتباط معنی‌داری بین بروز بیماری و اتوانتی‌بادی TRAb وجود داشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که خود ایمنی نقش مهمی در بروز CH دارد. با این حال برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر در این زمینه مطالعات بیشتری با بررسی همزمان سایر اتوانتی‌بادی‌ها و نقش آن‌ها در بروز موارد دایمی و گذرای بیماری ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: کم‌کاری مادرزادی تیروئید، اتوانتی‌بادی بلوکان ضد رسپتور تیروتروپین، اتیولوژی.

مقدمه

قابل پیش‌گیری عقب ماندگی ذهنی است (1-2).
میزان بروز این بیماری در جوامع مختلف متفاوت
است ولی به طور متوسط 1 مورد در هر 3000 تا
4000 تولد گزارش می‌شود (3-4). عقب ماندگی

کم کاری مادرزادی تیروئید (CH) یا
Congenital hypothyroidism) یکی از شایع‌ترین
بیماری‌های اندوکراین و متابولیک کودکان و از علل

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

¹ دستیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

² استاد، گروه کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان و مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

³ استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁴ دانشجوی دکتری، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁵ استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁶ استاد، گروه کودکان، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁷ کارشناس ارشد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

ذهنی حاصل از این بیماری به دلیل نقش محوری هورمون تیروئید در رشد و نمو مغز می‌باشد و فقط زمانی قابل پیش‌گیری است که تشخیص بیماری در همان روزهای اول زندگی داده شود و نوزاد تحت درمان جایگزین با هورمون تیروئید قرار گیرد (1).

CH می‌تواند به دو صورت دائمی و گذرا وجود داشته باشد. شکل دائمی ممکن است به دلیل اختلال تکاملی غده تیروئید و یا دیس‌هورمونوزنزیس باشد. نوع گذرا به علت مواردی نظیر کمبود یُد، استفاده‌ی از داروی ضد تیروئید در مادر، وجود آنتی‌بادی بلوک‌کننده‌ی ضد رسپتور TSH (TRAb یا Thyroid stimulating hormone receptor blocking Ab) با منشأ مادری، در معرض یُد گرفتن مادر یا نوزاد به علت استفاده‌ی روتین از محلول‌های ضد عفونی یددار در مناطق عاری از کمبود یُد حاصل می‌شود (5).

مهم‌ترین علت CH کمبود یُد است که خوشبختانه در کشور ما در حال حاضر رفع شده است (6-8).

عوامل مختلف محیطی، ایمنولوژیک و ژنتیکی باعث بروز این اختلال در نوزادان می‌گردند. در خصوص نقش عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز CH مطالعات مختلفی در منطقه انجام شده است (9-11).

در بررسی عوامل ایمنولوژیک مطالعاتی نیز در مورد اختلالات تیروئید بالغین انجام گرفته است. در بالغین هم یکی از علل هیپوتیروئیدی را روند اتوایمیون و وجود اتوآنتی‌بادی‌های مختلف دانسته‌اند (12) و این احتمال وجود دارد که چنین فرایندهای اتوایمیونی در مادران با انتقال آنتی‌بادی از طریق جفت به جنین باعث ایجاد CH گذرا گردد (13-14). بر اساس مطالعه‌ی Bogner و همکاران سیتوتوکسوسیتی سلولی ایجاد شده توسط اتوآنتی‌بادی‌های مادری نقش مهمی در ایجاد CH دارد (15). مطالعات متعددی در این

زمینه انجام گرفته است که بعضی نقش آن را در ایجاد CH رد کرده‌اند و بعضی نقش آن را در ایجاد انواع دائمی و گذرای CH تأیید کرده‌اند (16-17). با وجود این که نقش اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید در ایجاد CH اسپورادیک در بعضی مطالعات تأیید شده است ولی آنچه در بیشتر مطالعات تأکید شده است، نقش TRAb در ایجاد انواع گذرای CH است (18-19). بر اساس مطالعات موجود این اتوآنتی‌بادی نقش ویژه‌ای در بروز CH گذرا داراست (20) و نسبت به سایر اتوآنتی‌بادی‌ها اختصاصی‌تر است. بدین گونه که انتقال این اتوآنتی‌بادی‌ها از مادر به جنین باعث اختلال در رشد و تکامل غده تیروئید و کم‌کاری گذرای آن می‌گردد (21). البته در یک مورد نقش آن در کم‌کاری دائمی تیروئید نیز گزارش شده است (22).

با توجه به این که بیماری‌های اتوایمیون تیروئید اختلال شایعی در زنان سنین باروری است که بسیاری از موارد آن فاقد علائم بالینی مشخص می‌باشند و در مواردی این اختلالات تا بعد از زایمان هم بدون تشخیص باقی مانده و باعث انتقال به سایر فرزندان می‌شود و نیز شیوع بالای کم‌کاری گذرای تیروئید در اصفهان (23)، در این مطالعه نقش احتمالی TRAb مادری که از جفت عبور کرده، به جنین می‌رسد را به عنوان عامل اتیولوژی در بروز CH در اصفهان بررسی کردیم.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مورد شاهده‌ی، از ابتدای سال 1389 به مدت یک سال در مرکز غربالگری CH در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم صدیقه طاهره (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اجرا شد.

در طرح غربالگری CH، غربالگری نوزادان با

استفاده‌ی از کاغذ فیلتر انجام شد و نوزادان دارای TSH بیشتر از 10 میلی‌واحد در لیتر، طی روزهای 3 تا 7 تولد، فراخوان می‌شوند و در صورتی که در آزمایش دوم که در روزهای 7 تا 14 تولد انجام می‌شود، دارای TSH بیشتر از 10 میلی‌واحد در لیتر و T4 کم‌تر از 6/5 میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشند هیپوتیروئید تلقی شده و درمان شروع می‌گردد. کلیه‌ی نوزادان با تشخیص CH تحت درمان و پیگیری قرار می‌گیرند.

در طی این طرح گروهی از نوزادان با تشخیص CH و مادران آن‌ها به عنوان گروه مورد و گروهی از نوزادان سالم که در طی این طرح در ابتدا به عنوان مشکوک به مرکز غربالگری معرفی شده بودند و پس از نمونه‌گیری مجدد سلامتی آن‌ها تأیید شده بود و مادران آن‌ها به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد افراد مورد مطالعه در گروه شاهد سه برابر گروه مورد بود. افراد مورد مطالعه از لحاظ دارا بودن TRAb بررسی شدند.

این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید و تصویب گردید. پس از انتخاب افراد مورد مطالعه و معرفی آن‌ها به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، والدین کودکان مورد مطالعه در مورد اهمیت طرح توجیه شدند و رضایت‌نامه‌ی کتبی جهت مشارکت در طرح از آن‌ها کسب شد.

با توجه به این که اتوآنتی‌بادی‌های عبوری از جفت حداکثر تا 3 ماه بعد از تولد قابل شناسایی هستند و از 28 روزگی میزان آن‌ها کاهش می‌یابد (20)، در صورتی که نوزادان و مادران در هر دو گروه دیرتر از هفته‌ی 4 (28 روزگی) مراجعه می‌کردند، از مطالعه

خارج می‌شدند. همچنان در صورت دارا بودن بیماری زمینه‌ای و عدم همکاری از مطالعه خارج می‌شدند. اطلاعات دموگرافیک نوزادان و مادران در دو گروه جمع‌آوری و ثبت شد. در مورد نوزادان اطلاعات مربوط به غربالگری نیز ثبت گردید.

به منظور بررسی سطح اتوآنتی‌بادی در نوزادان و مادران نمونه‌ی خون ورید (ورید کوبیتال در نوزادان) توسط پرستاران کارآزموده گرفته شد. در هر دو گروه مورد و شاهد سطح TSH در مادران هم اندازه‌گیری شد. لازم به ذکر است در نوزادان نوبت نمونه‌گیری اضافی نسبت به خون‌گیری معمول طرح لازم نبود و اندازه‌گیری Ab بر روی همان نمونه‌ی خون معمول نوزاد انجام شد.

سطح سرمی HTS و T4 به ترتیب با روش‌های IRMA و RIA و به وسیله‌ی کیت‌های ساخت شرکت کاشیوار و با کمک دستگاه گاماکانتر در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان اندازه‌گیری شد. TRAb به روش ELISA با استفاده‌ی از کیت RSR نسل سوم (ساخت کشور انگلیس) اندازه‌گیری شد. بر اساس کیت مورد بررسی مقادیر TRAb کمتر یا مساوی 0/4 واحد در لیتر مثبت و TRAb بیشتر از این مقدار منفی در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری Student-t و χ^2 انجام شد. مقدار $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد. رابطه‌ی بین TRAb نوزاد و مادر و مقایسه‌ی فراوانی TRAb در 2 گروه با آزمون آماری χ^2 و در صورت نیاز با آزمون دقیق فیشر تعیین شد. جهت مقایسه‌ی میانگین TSH سرمی در افراد با TRAb مثبت و منفی از آزمون آماری Student-t استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه 50 نوزاد مبتلا به CH و مادران آن‌ها و 150 نوزاد سالم و مادرانشان مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد در جدول 1 ارایه گردیده است. موارد مثبت TRAb در نوزادان و مادران در گروه مورد و شاهد در شکل 1 ارایه گردیده است. میانگین TSH نوزادان و مادران به تفکیک موارد مثبت و منفی اتوآنتی‌بادی TRAb در جدول 2 ارایه گردیده است. آزمون همبستگی Pearson نشان داد که در گروه مورد بین موارد مثبت TRAb در مادران و نوزادان رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/05$, $r = 0/46$).

در حالی که در گروه شاهد چنین رابطه‌ای دیده نشد ($P > 0/05$). در گروه مورد از 12 مادری که اتوآنتی‌بادی TRAb منفی داشتند، هیچ‌یک از نوزادان آن‌ها اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت نبودند ولی از 53 مادر اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت، 52 نوزاد اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت بودند که نشان‌دهنده‌ی رابطه‌ی بین وجود اتوآنتی‌بادی TRAb مادری و وجود اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت نوزادان بود ($P < 0/05$). در گروه مورد بین TSH نوزادان و مادران رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت. علاوه بر این بین TSH نوزادان و اتوآنتی‌بادی TRAb آن‌ها نیز رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

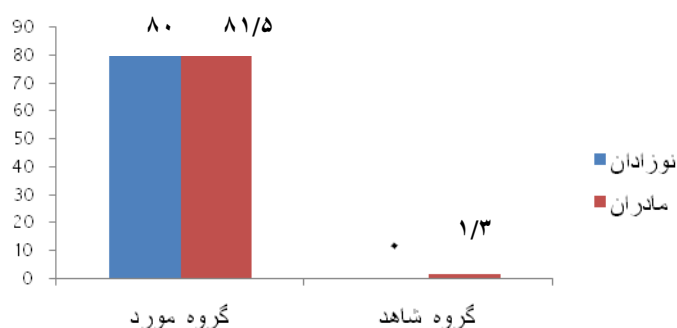
جدول 1. اطلاعات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد	گروه مورد	
$> 0/05$	19/5 ± 8/9	18/2 ± 8/4	سن نوزادان (روز)*
$> 0/05$	72/78	23/27	جنس (پسر/دختر)**
$< 0/05$	4/3 ± 2/0	32/9 ± 25/7	TSH نوزادان (میلی‌واحد در لیتر)*
$> 0/05$	25/8 ± 5/6	27/6 ± 4/7	سن مادران (سال)*
$< 0/05$	1/6 ± 1/9	3/1 ± 7/9	TSH مادران (میلی‌واحد در لیتر)*

*: انحراف معیار ± میانگین ** : فراوانی

جدول 2. میانگین TSH نوزادان و مادران به تفکیک موارد مثبت و منفی اتوآنتی‌بادی TRAb

مقدار P	میانگین TSH نوزادان	میانگین TSH مادران	گروه TRAb
$< 0/05$	6/6 ± 10/0	1/7 ± 1/2	منفی
$< 0/05$	33/2 ± 26/5	3/3 ± 8/8	مثبت



شکل 1. فراوانی موارد مثبت اتوآنتی‌بادی TRAb در نوزادان و مادران در گروه مورد و شاهد

بحث

غربالگری CH با هدف تشخیص و درمان زودرس این بیماری و به منظور جلوگیری از عقب‌ماندگی ذهنی مبتلایان در اکثر کشورهای جهان از جمله ایران در حال اجرا می‌باشد. به نظر می‌رسد همگام با اقدامات تشخیصی و درمانی، بررسی‌های اتیولوژیک، به خصوص در کشورهایی که شیوع بالای بیماری را گزارش نموده‌اند، در راستای دستیابی به این هدف بسیار مؤثر باشد. لذا در این مطالعه نقش اتوآنتی‌بادی TRAb در اتیولوژی CH در اصفهان بررسی گردید. اگرچه مطالعات متعددی در بررسی اتیولوژیک بیماری در زمینه‌های ژنتیکی و مهم‌ترین عامل محیطی مرتبط با بیماری، یعنی ید، طی طرح غربالگری CH در اصفهان انجام گرفته است.

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، فراوانی اتوآنتی‌بادی TRAb در نوزادان و مادران آن‌ها به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود و ارتباط معنی‌داری بین بروز بیماری و اتوآنتی‌بادی TRAb وجود داشت.

مطالعات مختلفی به بررسی نقش عوامل اتوایمیون در بروز CH پرداخته‌اند و در این راستا اتوآنتی‌بادی‌های مختلفی مورد مطالعه قرار گرفتند. بر اساس یافته‌های این مطالعات اتوآنتی‌بادی TRAb نقش مهمی در بروز CH گذرا دارد و نسبت به سایر اتوآنتی‌بادی‌ها اختصاصی‌تر است، لذا در این مطالعه نقش اتوآنتی‌بادی TRAb در اتیولوژی کم‌کاری مادرزادی تیروئید بررسی گردید (20).

در مطالعه‌ی اردوخانی در تهران در بررسی عوامل مرتبط با بروز کم‌کاری مادرزادی گذرای تیروئید رابطه‌ای با اتوآنتی‌بادی TRAb گزارش نشد و افزایش سطح ید

ادرا مهم‌ترین عامل مرتبط با آن شناخته شد (24).

در گزارش موردی از CH در انگلیس، کودک مبتلا دارای اتوآنتی‌بادی TRAb بود و مادر وی نیز دارای اتوآنتی‌بادی مذکور بود که حتی در شیر مادر کودک مبتلا نیز یافت شد. کودک مبتلا تا 16 ماه پس از منفی شدن اتوآنتی‌بادی علائم CH را داشت و تحت درمان بود. Evans و همکاران به این نتیجه رسیدند که عبور این اتوآنتی‌بادی در طی دوران جنینی باعث اختلال در تکامل غده‌ی تیروئید می‌گردد که حتی تا مدت‌ها پس از منفی شدن سطح سرمی اتوآنتی‌بادی، عملکرد غده به حالت طبیعی بر نمی‌گردد (21).

در مطالعه‌ای در یونان، در بررسی 173 نوزاد مبتلا به CH، به ترتیب 16 و 157 نفر مبتلا به نوع دائمی و گذرای بیماری بودند و فراوانی اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت در کل مبتلایان به CH، 5/8 درصد بود و فراوانی آن به تفکیک در انواع گذرا و دائمی برابر 31/2 درصد و 2/9 درصد بود که در مقایسه‌ی با گروه شاهد، فراوانی اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت در گروه مبتلا به نوع گذرا به طور معنی‌داری بالاتر بود. Mengreli و همکاران در این مطالعه به اهمیت اتوآنتی‌بادی TRAb مثبت در مشاوره‌های ژنتیکی و کارایی آن‌ها در پیشگیری از کم‌کاری مادرزادی تیروئید به خصوص موارد گذرای آن اشاره نمودند (20).

در مقابل در مطالعه‌ی Ginsberg و همکاران در بررسی مادران 15 کودک مبتلا به CH تنها یک مادران دارای اتوآنتی‌بادی TRAb بودند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که اتوآنتی‌بادی TRAb انتقالی از مادر نقش ناچیزی در بروز CH دارد (25).

در مطالعه‌ی جدیدی در ولز، در بررسی 6 کودک مبتلا به CH با اتیولوژی خودایمنی مادران، کلیه‌ی

کم کاری مادرزادی گذرای تیروئید دانست. البته در این مطالعه با توجه به اهمیت زمان انجام آزمایشات برای بررسی اتوآنتی بادی TRAb، کودکان مبتلا تا 28 روزه کی مورد مطالعه قرار گرفتند. در حالی که برای تعیین موارد گذرا و دائمی بیماری این کودکان باید تا 2 تا 3 سالگی تحت درمان و پیگیری باشند. لذا در مطالعه‌ی حاضر تعیین موارد گذرا و دائمی امکان پذیر نبود ولی به نظر می‌رسد یکی از دلایل یافته‌های فوق، فراوانی بالای موارد کم کاری مادرزادی گذرای تیروئید باشد.

از طرفی در مطالعه‌ای در اصفهان در بررسی نقش ید در بروز این بیماری، نقش ازدیاد ید بارزتر بود و با توجه به این که ازدیاد ید در القای اتوایمیونیتی نقش مهمی دارد (30)، می‌توان یکی از دلایل یافته‌های فوق را به این مورد ارتباط داد.

بدین ترتیب با توجه به یافته‌های این مطالعه، اتوایمیونیتی نقش مهمی در بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در اصفهان دارد. لزوم بررسی مادران از لحاظ دارا بودن اتوآنتی بادی TRAb طی طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و یا در طی مراقبت‌های بارداری مشخص می‌گردد. با این حال برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر در این زمینه مطالعات بیشتری با در نظر گرفتن موارد فوق و با بررسی همزمان سایر اتوآنتی بادی‌ها و نقش آن‌ها در بروز موارد دائمی و گذرای بیماری ضروری به نظر می‌رسد.

کودکان از نظر اتوآنتی بادی TRAb مثبت بودند. محققین در پایان به این نتیجه رسیدند که در تشخیص کم کاری مادرزادی گذرای تیروئید، اندازه‌گیری اتوآنتی بادی TRAb در مادر و جنین ضروری می‌باشد (26).

در یک مطالعه بر روی بیش از یک میلیون نوزاد در شمال آمریکا بروز CH گذرای القا شده توسط اتوآنتی بادی TRAb یک به 180 هزار یا حدود 2 درصد از کل موارد هیپوتیروئیدی مادرزادی گزارش شده، بود و تمامی مادران این نوزادان دارای اتوآنتی بادی TRAb مثبت بودند (27).

در مطالعه‌ای در ایتالیا 5/5 درصد از نوزادان با CH و 7/1 درصد از مادران آن‌ها دارای اتوآنتی بادی TRAb مثبت بودند (28). در مطالعه‌ی دیگری در آلمان 8/2 درصد از نوزادان با CH و 6/5 درصد از مادران آن‌ها دارای این اتوآنتی بادی بودند (15).

در یک مطالعه، کم کاری مادرزادی گذرای تیروئید 85 درصد کل موارد بیماری را تشکیل می‌داد که بیش از 50 درصد آن به علت تماس با ید و یک سوم موارد به علت عبور اتوآنتی بادی مادری بود (29).

در مطالعه‌ی کنونی، فراوانی اتوآنتی بادی TRAb مثبت در 81/5 درصد مادران و 80 درصد نوزادان با تشخیص اولیه‌ی CH در مقایسه‌ی با مطالعات موجود در این زمینه گویای شیوع بسیار بالای موارد مثبت اتوآنتی بادی TRAb در این بیماران می‌باشد. علت یافته‌های فوق را می‌توان فراوانی بالای موارد

References

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(5-6): 230-5.
3. Foley Jr TP. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, Ingbar SH, Werner SC, editors. *Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;

1996. p. 988-94.
4. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005; 42(5): 379-89.
 5. Olivieri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D'Archivio M, et al. [Congenital forms of hypothyroidism: study of risk factors and preventive interventions]. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35(2): 273-82.
 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, 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.
 8. 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.
 9. Hashemipour M, Amini M, Talaie M, Kelishadi R, Hovsepian S, Iranpour R, et al. 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, Aminii 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; 54(6): 555-9.
 11. Hashemipour M, Nasri P, Hovsepian S, Hadian R, Heidari K, Attar HM, et al. Urine and milk iodine concentrations in healthy and congenitally hypothyroid neonates and their mothers. *Endokrynol Pol* 2010; 61(4): 371-6.
 12. Aminorroaya 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. Strakosch CR, Wenzel BE, Row VV, Volpe R. Immunology of autoimmune thyroid diseases. *N Engl J Med* 1982; 307(24): 1499-507.
 14. van der Gaag RD, Drexhage HA, Dussault JH. Role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985; 1(8423): 246-50.
 15. Bogner U, Gruters A, Sigle B, Helge H, Schleusener H. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3): 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, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 51-70.
 18. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 9(7): 735-40.
 19. Schwingshandl J, Donaghue K, Luttrell B, Cowell C, Ward P, Silink M. Transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulin. *J Paediatr Child Health* 1993; 29(4): 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 Med Scand* 1984; 215(5): 461-6.
 23. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009; 16(1): 11-6.
 24. Ordoorkhani 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 thyrotrophin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(1): 29-34.
 25. Ginsberg J, Walfish PG, Rafter DJ, von WC, 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, et al. Transient congenital hypothyroidism due to thyroid-stimulating hormone receptor blocking antibodies: a case

- series. *Ann Clin Biochem* 2011.
27. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. 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, Campora D, Paniccchia P, Zaffaroni M, Costa L, et al. Thyroid autoimmunity: really an important cause of sporadic congenital hypothyroidism? *Panminerva Med* 1991; 33(3): 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-F72.
30. Wemeau JL. [Hypothyroidism related to excess iodine]. *Presse Med* 2002; 31(35): 1670-5.

The Role of Maternal TSH Receptor Blocking Antibody in the Etiology of Congenital Hypothyroidism in Isfahan

Shima Salehi Abari MD¹, Mahin Hashemipour MD², Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD³, Nafiseh Esmaili⁴, Masoud Amini MD⁵, Roya Kelishadi MD⁶, Akbar Hasanzadeh MSc⁷

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 congenital hypothyroidism (CH) in Isfahan.

Methods: In this case control study, neonates with CH 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. The TSH of mothers was measured also. The prevalence of positive TRAb and the level of TSH were compared between studied groups.

Findings: 50 neonates with CH and their mothers and 150 healthy neonates and their mothers studied in case and control groups, respectively. The prevalence of positive TRAb in neonates with CH 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.

Keywords: Congenital hypothyroidism, TSH receptor blocking antibody, Etiology.

* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Resident, Department of Pediatrics, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Department of Pediatrics, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center and Childhood Health Promotion Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Assistant Professor, Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ PhD Student, Student Research Committee, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Professor, Department of Internal Medicine, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁶ Professor, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁷ Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mahin Hashemipour MD, Email: hashemipour@med.mui.ac.ir