

Congenital Heart Disease Accompanying Congenital Hypothyroidism and Related Factors, a Study in Mofid Children's Hospital

Mohammadreza Alaei¹, Fariba Alaei^{2*}, Negar Habibi³, Nazanin Farahbakhsh⁴

1. Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Mofid Children's Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Pediatric Cardiology, Mofid Children's Hospital, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Pediatric, Mofid Children's Hospital, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Pediatric Pulmonology, Mofid Children's Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: April 28, 2022; Accepted: August 03, 2022

Abstract

Background and Aim: Congenital hypothyroidism results from abnormal structure, position, or hormone production of the thyroid gland. Since common genetic and developmental pathways exist, congenital heart disease may accompany it.

Methods: In this cross-sectional descriptive study, 75 children with congenital hypothyroidism were evaluated by echocardiography using the census method. They had been detected during the national screening program of neonates; the diagnosis had been documented then. Patients with Down syndrome, low birth weight, and less than 1-month age were excluded from the study. Mean and standard deviations for quantitative variants and frequency for qualitative variants were applied. Student's test, Pearson's chi-square, and correlation index were used for data analysis.

Results: Congenital heart disease was detected in 20% of these hypothyroid children, including 12% atrial septal defect, 4% atrial and ventricular septal defects, and 4% mitral valve prolapse. Patent foramen ovale was detected in 21 children. No cardiac abnormality was reported in 52% of children. Gestational age and birth weight were significantly lower in the congenital heart disease group ($P=0.000$).

Conclusion: Congenital heart disease is relatively prevalent in Iranian children with congenital hypothyroidism. We recommended cardiac evaluation for all hypothyroidism cases detected by the national screening program.

Keywords: congenital hypothyroidism; congenital heart disease; children; thyroid stimulating hormone (TSH)

Please cite this article as: Alaei M, Alaei F, Habibi N, Farahbakhsh N. Congenital Heart Disease Accompanying Congenital Hypothyroidism and Related Factors, a Study in Mofid Children's Hospital. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(4):124-131.

*Corresponding Author: Fariba Alaei; Email: alaeifariba@yahoo.com



همراهی بیماری مادرزادی قلبی با کم کاری مادرزادی تیروئید و عوامل مرتبط در بیمارستان کودکان مفید

محمد رضا علائی^۱، فریبا علائی^{۲*}، نگار حبیبی^۳، نازنین فرح بخش^۴

۱- گروه غدد و متابولیسم کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه قلب و عروق کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه اطفال، بیمارستان کودکان مفید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴- گروه ریه کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۱۲

خلاصه

سابقه و هدف: کم کاری مادرزادی تیروئید به سبب اختلال در ساختار، محل و یا تولید هورمون غده تیروئید ایجاد می‌شود. با توجه به مسیر تکاملی و ژنتیکی مشترک با قلب و عروق، احتمال بروز هم‌زمان بیماری مادرزادی قلبی در بیماران مبتلا وجود دارد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی مقطعی، ۷۵ کودک مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید که در غربالگری کشوری نوزادان شناسایی و سپس تشخیص در آنها تأیید شده بود، به روش سرشماری انتخاب شده و مورد بررسی اکوکاردیوگرافیک قلبی قرار گرفتند. موارد مبتلا به سندرم داون، وزن تولد پایین و سن زیر یک ماه از مطالعه حذف شدند. برای تحلیل متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی، از فراوانی استفاده شد. با استفاده از آزمون‌های آماری Student's t test و Pearson's chi-square و تعیین ضریب همبستگی، آنالیز داده‌ها انجام شد.

یافته‌ها: در این کودکان مبتلا به کم کاری تیروئید، ۲۰ درصد دچار بیماری مادرزادی قلبی بودند؛ شامل ۱۲ درصد نقص دیواره بین دهلیزی، چهار درصد نقص دیواره بین دهلیزی و بین بطنی و چهار درصد پرولاپس دریچه میترال. ۲۱ کودک سوراخ بیضی باز داشتند. در ۵۲ درصد هیچ اختلال ساختار قلبی گزارش نشد. سن بارداری مادر و وزن تولد در کودکان مبتلا به ناهنجاری قلبی به صورت معناداری پایین‌تر بودند ($P = 0/000$).

نتیجه‌گیری: در کشور ما، بروز بیماری مادرزادی قلبی در کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید بالاتر از جمعیت نرمال به نظر می‌رسد. پیشنهاد می‌شود در تمام موارد کم کاری تیروئید کشف شده با غربالگری نوزادی، بررسی قلبی انجام گیرد.

واژگان کلیدی: کم کاری مادرزادی تیروئید؛ بیماری مادرزادی قلبی؛ کودکان؛ هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH)

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Alaei M, Alaei F, Habibi N, Farahbakhsh N. Congenital Heart Disease Accompanying Congenital Hypothyroidism and Related Factors, a Study in Mofid Children's Hospital. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(4):124-131.

*نویسنده مسئول مکاتبات: فریبا علائی؛ آدرس پست الکترونیکی: alaeifariba@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های مادرزادی قلبی حدود یک سوم از ناهنجاری‌های مادرزادی را شامل می‌شوند. با بهبود روش‌های تشخیصی و دسترسی به خدمات بهداشتی درمانی، موارد گزارش شده بیماری در جهان رو به افزایش بوده است. شیوع بیماری در نژاد آسیایی ۹/۳ در هر هزار تولد زنده است که به نظر بالاترین میزان را دارد. این میزان در جمعیت اروپایی و آمریکای شمالی به ترتیب ۸/۲ و ۶/۹ در هر هزار تولد زنده است (۱).

کم‌کاری مادرزادی تیروئید، یکی از شایع‌ترین علل شناخته شده قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است؛ ۱ در هر ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد زنده را درگیر می‌کند و دخترها دو برابر پسرها مبتلا می‌شوند. بیماری در ۸۵ درصد موارد به صورت اسپورادیک و در ۱۵ درصد موارد به صورت ارثی تظاهر می‌کند. دیس ژنزی تیروئید به صورت تیروئید نابجا و نیز آپلازی یا هیپوپلازی تیروئید از مهم‌ترین علل ایجاد کننده در موارد اسپورادیک هستند. نقص ذاتی سنتز هورمون تیروکسین، مهم‌ترین دلیل شناخته شده در موارد فامیلی است (۲).

در بیماران مادرزادی قلبی، اختلالات عملکرد تیروئید بروز بیشتری دارد. در ارگانوژنز قلب و عروق بزرگ، فاکتورهای رونویسی مختلفی شرکت دارند که دارای مسیر تکاملی مشترک با غده تیروئید هستند. این امر احتمالاً منجر به شیوع بیشتر کم‌کاری تیروئید در بیماری مادرزادی قلبی می‌شود. انجام مداخلات تشخیصی و درمانی مانند کاتتریسیم قلبی و استفاده از پمپ قلبی ریوی هنگام عمل جراحی قلب باز در بیماران مادرزادی قلبی، از عوامل ثانویه اختلال کارکرد تیروئید هستند. ضمن این که کم‌کاری شدید تیروئید می‌تواند سبب بروز اختلال در عملکرد قلبی شود. در بیماران مبتلا به سندرم داون هم که شایع‌ترین ناهنجاری کروموزومی است، بیماری مادرزادی قلبی شایع‌ترین آنومالی مادرزادی است، ضمن آن که افزایش شیوع بیماری‌های تیروئید در این بیماران دیده می‌شود (۳).

بیماری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، تظاهرات بالینی مشخصی در ماه‌های اولیه زندگی ندارد، بنابراین انجام غربالگری نوزادای برای کشف موارد بیماری نقش به‌سزایی در سلامت جامعه ایفا

می‌کند. در اغلب کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان اجرا می‌شود، از جمله در ایران، هورمون تحریک‌کننده تیروئید TSH اندازه‌گیری می‌شود (برنامه کشوری غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان، دستورالعمل پزشکان). نتیجه مثبت غربالگری باید با بررسی تست‌های عملکرد تیروئید تأیید شود. اسکن رادیونوکلید تیروئید در تشخیص دیس ژنزی و نقص سنتز تیروکسین بالاترین دقت را دارد، اگرچه در اغلب موارد سونوگرافی هم کمک‌کننده است. پایین آوردن سطح تعیین شده TSH برای غربالگری، سبب افزایش کشف موارد بیماری می‌شود، هرچند این بیماران معمولاً درگیری خفیفی دارند و تیروئید آنها در محل طبیعی خود قرار گرفته است. متاسفانه ۷۰ درصد نوزادان دنیا از انجام برنامه غربالگری محروم هستند که سبب می‌شود اغلب موارد کم‌کاری مادرزادی تیروئید تحت تشخیص و درمان به موقع قرار نگیرند (۴).

با عنایت به وجود قرابت ژنتیکی و نیز مسیر مشترک در مراحل اندام‌زایی دوره جنینی در تکامل قلب و عروق و غده تیروئید، همراهی اختلالات تکاملی و عملکردی تیروئید با بیماری مادرزادی قلبی قابل انتظار است. با توجه به انجام غربالگری کم‌کاری تیروئید در دوره نوزادی در کشور ما و ذکر موارد همراهی با ناهنجاری مادرزادی قلبی در منابع، مطالعه حاضر برای بررسی شیوع بیماری مادرزادی قلبی در بیماران ایرانی دچار کم‌کاری مادرزادی که در برنامه غربالگری کشوری شناسایی شده و بیماری در آنها تأیید شده بود، انجام گرفت. برای این منظور نمونه‌ها از درمانگاه غدد بیمارستان کودکان مفید، که از مراکز ارجاعی موارد کم‌کاری مادرزادی تیروئید پیدا شده در غربالگری نوزادی است، بین سال‌های ۸۸ و ۹۳ جمع‌آوری شدند و بعد از ارجاع به درمانگاه قلب بیمارستان مورد بررسی قلبی قرار گرفتند.

روش کار

در این مطالعه که به صورت توصیفی و مقطعی انجام شد، به روش سرشماری تمام کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید که بین سال‌های ۹۳-۸۸ برای پیگیری به درمانگاه غدد و متابولیسم بیمارستان کودکان مفید مراجعه کردند، به درمانگاه

یافته‌ها

این مطالعه مقطعی توصیفی بر روی ۷۵ بیمار تحت درمان کم‌کاری مادرزادی تیروئید مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد و متابولیسم بیمارستان کودکان مفید با هدف تعیین شیوع بیماری مادرزادی قلبی همراه و با استفاده از بررسی اکوکاردیوگرافیک قلبی انجام گرفت. سن بیماران $2/5 \pm 2/4$ سال بود. ۴۲ کودک (۵۶ درصد) دختر و ۳۳ (۴۴ درصد) پسر بودند. میانگین وزن و قد به ترتیب $12/8 \pm 6/1$ کیلوگرم و $86/6 \pm 21/0$ سانتی‌متر بود. سن بارداری مادران $38/2 \pm 2/5$ هفته و وزن زمان تولد $3/173 \pm 0/797$ کیلوگرم بود. TSH دوره نوزادی در کودکان مورد بررسی، $97/4 \pm 44/0$ mIU/L بود.

از بین بیماران مورد بررسی که همه مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید ثابت شده بودند، ۱۵ کودک (۲۰ درصد) دچار بیماری مادرزادی قلبی بودند؛ از این تعداد، سه کودک (۴ درصد) نقص دیواره بین دهلیزی داشتند، سه کودک (۴ درصد) نقص دیواره بین دهلیزی و بین بطنی داشتند که در همه آنها همراهی با پرفشاری خون ریه نیز مشاهده شد، سه کودک (۴ درصد) هم دچار پرولاپس دریچه میترال بودند. در سه بیمار (۴ درصد) هیپرتروفی بطن چپ بدون ناهنجاری مادرزادی قلبی گزارش شد. ۲۱ کودک (۲۱ درصد) سوراخ بیضی باز داشتند که جزو موارد بیماری مادرزادی قلبی احتساب نشدند. در ۳۹ کودک (۵۲ درصد) گزارش اکوکاردیوگرافی هیچ اشکالی در ساختار و یا عملکرد قلبی نشان نداد.

ابتلای به بیماری مادرزادی قلبی در بین دو جنس، اختلاف معناداری نداشت. سن بارداری مادر در کودکان دچار نقص مادرزادی قلبی به صورت معناداری کمتر بود ($P = 0/000$). وزن زمان تولد بیماران مبتلا به ناهنجاری مادرزادی قلبی هم پایین‌تر بود ($P = 0/000$). سطح سرمی TSH در بیماران مادرزادی قلبی ($68/49 \pm 110/0$ در مقابل $93/84 \pm 38/40$)، اختلاف آماری معناداری نداشت (جدول ۱).

قلب کودکان ارجاع و مورد معاینه قلبی و بررسی اکوکاردیوگرافیک قرار گرفتند.

از آنجا که درمانگاه غدد بیمارستان جزو مراکز ازجایی موارد مثبت غربالگری نوزادی است، تمامی بیمارانی که طی برنامه غربالگری نوزادان کشوری، با TSH بالای ۵ mIU/L شناخته شده بودند، برای تأیید تشخیص، مورد آزمایش قرار گرفته و در صورت سطح سرمی TSH بالای 10 mIU/L و T4 زیر 6.5µg/dl، با عنوان کم‌کاری مادرزادی تیروئید تحت درمان دارویی قرار گرفته بودند (برنامه کشوری غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان، دستورالعمل پزشکان). بیماران مبتلا به سندرم داون، وزن زمان تولد پایین و سن زیر یک ماه (با توجه به شیوع سوراخ بیضی باز و مجرای شریانی باز در این محدوده سنی) از مطالعه حذف شدند. در نهایت، ۷۵ بیمار واجد شرایط مطالعه بودند. رضایت نامه کتبی برای بررسی، انجام معاینه و تصویربرداری قلبی از والدین کودکان گرفته شد.

اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی هر بیمار جمع‌آوری و در فرم اطلاعاتی ثبت شد. سپس برای تعیین بیماری مادرزادی احتمالی، بررسی قلبی با اکوکاردیوگرافی با استفاده از Samsung HS70A ultrasound machine- Samsung Company- South Korea توسط یک متخصص قلب کودکان منفرد انجام شد. تصویربرداری با استفاده از نماهای استاندارد ساب کوستال، آپیکال، پاراسترنال و سوپراسترنال با استفاده از پروب های PE-24 و PA-38B در حالی که بیمار روی پهلو چپ در وضعیت استراحت خوابیده بود، انجام گرفت. در صورت نیاز، از محلول کلرال هیدرات خوراکی به میزان ۵۰-۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به عنوان آرام بخش استفاده شد. گزارش اکوکاردیوگرافی در فرم اطلاعاتی ثبت شد.

اطلاعات در فایل اکسل وارد شد. برای تحلیل متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی، از فراوانی و نسبت استفاده شد. با استفاده از نرم‌افزار آماری IBM SPSS 24.0. Armonk, NY: IBM Corp و به کار بردن آزمون‌های آماری Student's t test و Pearson's chi-square و تعیین ضریب همبستگی، آنالیز داده‌ها انجام شد.

جدول ۱- توزیع کودکان مورد بررسی بر حسب ناهنجاری‌های قلبی و به تفکیک عوامل مرتبط.

P-value	بیماری مادرزادی قلبی		بدون ناهنجاری قلبی		متغیرها
	دختر	پسر	دختر	پسر	
۰/۷۳۱	۶	۹	۲۷	۳۳	جنس
۰/۰۰۰	۳/۹۶ ± ۳۵/۴۰		۱/۱۸ ± ۳۸/۹۰		سن بارداری مادر (هفته)
۰/۰۰۰	۰/۸۷ ± ۰/۲۶		۰/۵۹ ± ۲/۴۰		وزن تولد (کیلوگرم)
۰/۲۶۶	۶۸/۴۹ ± ۱۱۰/۰۰		۳۴/۴۹ ± ۹۳/۸۴		سطح سرمی TSH (mIU/L)

بحث

مادرزادی قلبی تشخیص همراهی این دو از اهمیت خاصی برخوردار است (۳).

در مطالعه Thaker و همکارانش که به صورت گذشته‌نگر در مدت سه سال بر روی ۱۸۳ نوزاد مبتلا به بیماری مادرزادی قلبی که تحت کاتاتریسم قرار گرفتند، انجام شد، ۴۶ نفر (۲۵ درصد) دچار هیپوتیروئیدی بودند. علاوه بر این بروز کم کاری تیروئید در نوزادانی که بیش از سه پروسیجر انجام داده بودند چهار برابر بود. این افزایش در نوزادانی که کراتینین سرمی بالاتر از ۰/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند هم دیده شد. نویسندگان تماس با دوز بالای ید در اثر کاتتریزاسیون‌های متعدد را عامل مهمی برای بروز کم کاری تیروئید و اختلال عملکرد کلیه دانستند و پیشنهاد کردند که تمام این نوزادان تحت بررسی عملکرد تیروئید قرار گیرند (۵). در مطالعه ما هم که در ۷۵ بیمار دچار کم کاری مادرزادی تیروئید انجام شد، ۱۵ مورد (۲۰ درصد) همراهی با آنومالی قلبی وجود داشت، هرچند سوابق آنژیوگرافی بیماران و تماس با ید مورد مطالعه قرار نگرفت.

در مطالعه Yaqoob و همکارانش بر روی ۳۵۰ کودک مبتلا به سندرم داون که به صورت گذشته‌نگر در لاهور پاکستان انجام شد، گزارش اکوکاردیوگرافی ۲۸۰ بیمار بررسی شد که از آنها ۱۱۷ نفر (۴۱/۸ درصد) مبتلا به بیماری مادرزادی قلب بودند. شامل ۴۸ نقص دیواره بین بطنی (۴۱ درصد)، ۱۸ مجرای شریانی باز (۱۵/۴ درصد)، ۱۴ نقص دیواره دهلیزی بطنی (۱۲ درصد)، ۱۰ نقص دیواره دهلیزی ۱۰ (۸/۵ درصد)، ۵ تنگی دریچه ریوی (۴/۳ درصد) و ۱۴ مورد نقایص ترکیبی از دو ناهنجاری قلبی. به علاوه نتایج تست‌های عملکرد تیروئید در ۲۷۲ بیمار موجود بود. ۶۰ کودک (۲۲ درصد) اختلال عملکرد تیروئید داشتند؛ شامل ۱۶ نفر (۵/۹ درصد) کم کاری، ۳۴ نفر (۱۲/۵ درصد) کم کاری جبران شده و ۱۰ نفر (۳/۷ درصد)

مطالعه حاضر در ۷۵ بیمار مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید تحت درمان مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد و متابولیسم بیمارستان کودکان مفید انجام گرفت. با حذف موارد سوراخ بیضی باز، ۱۵ مورد (۲۰ درصد) بیماری مادرزادی قلبی هم‌زمان کشف شد که از آنها، ۹ مورد نقص دیواره بین دهلیزی، سه مورد نقص هم‌زمان دیواره بین دهلیزی و بطنی در همراهی با پرفشاری خون ریه و سه مورد پرولاپس دریچه میترال بودند. علاوه بر این، در سه بیمار هیپرترفی بطن چپ مشاهده شد که جزو ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی محاسبه نشد. تفاوت دو جنس در ابتلا معنادار نبود. سن بارداری و وزن تولد با بروز بیماری مادرزادی قلبی هم‌زمان ارتباط معنادار داشتند. سطح سرمی TSH نوزادی هم در بیماران مادرزادی قلبی تفاوت معنادار نداشت.

بیماری‌های مادرزادی قلبی شایع‌ترین ناهنجاری‌های مادرزادی هستند. با بهبود روش‌های تشخیصی و دسترسی به خدمات بهداشتی- درمانی، موارد گزارش شده بروز و شیوع بیماری در جهان رو افزایش داشته است. شیوع بیماری در جمعیت نرمال کمتر از یک در هر هزار تولد زنده است (۱).

با توجه به بروز بالای کم کاری مادرزادی تیروئید و در نظر گرفتن این نکته که شایع‌ترین دلیل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی در شیرخواران محسوب می‌شود، تشخیص و درمان به موقع آن ضروری به نظر می‌رسد. از طرفی باید در نظر گرفت که نقایص قلبی مادرزادی خود می‌توانند عامل مهمی برای اختلالات رشد و تکامل باشند. بنابراین با توجه به با توجه به مسیر جنینی و ژنتیکی مشترک تکامل قلب و عروق و غده تیروئید و موارد همراهی اختلالات تکاملی و عملکردی تیروئید با بیماری‌های

غیر قلبی هم لحاظ نشدند. به صورت مشابه، شیوع بیماری در دختران بیشتر بود. شیوع بالاتر آنومالی قلبی (۲۰ درصد) دیده شد که نسبت به مطالعه فوق بالاتر بود که ممکن است به دلیل تفاوت حجم نمونه در دو مطالعه باشد؛ هرچند نوع آنومالی‌ها نسبتاً مشابه بود.

در مطالعه Reddy و همکارانش، ۱۷ بیمار با کم‌کاری تیروئید مادرزادی، با TSH بالای $80 \mu\text{IU/ml}$ بررسی شدند. شایع‌ترین دلیل کم‌کاری، آژنزی تیروئید بود. ۱۰ (۵۹ درصد) بیمار نقص مادرزادی همراه و دو نفر از آنها بیش از یک نقص (اسپینا بیفیدا و نقص دیواره بین دهلیزی) داشتند. پنج بیمار (۲۹ درصد) دچار ناهنجاری مادرزادی قلبی بودند؛ شامل سه بیمار با نقص دیواره بین دهلیزی، یک بیمار با مجرای شریانی باز و یک بیمار با نقص هم‌زمان دیواره بین دهلیزی و مجرای شریانی باز. ۷ بیمار (۴۱ درصد) دچار نقص لوله عصبی به صورت اسپینا بیفیدا بودند. بیشتر بیماران تظاهرات دیس مورفیک همراه داشتند. آنها توصیه کردند که با توجه به بروز بالای بیماری‌های مادرزادی قلبی، تمام بیماران دچار کم‌کاری مادرزادی تیروئید تحت اکوکاردیوگرافی قرار گیرند (۹). در مطالعه ما نقایص غیر قلبی بررسی نشدند، ولی ۲۰ درصد دچار ناهنجاری قلبی بودند که نزدیک به یافته مطالعه فوق هستند؛ ضمن آن که نوع آنومالی‌ها کمی متفاوت بودند که ممکن است به سبب حجم کم نمونه در مطالعه فوق باشد.

در مطالعه Stoll و همکارانش، ۱۲۹ بیمار با کم‌کاری تیروئید مادرزادی که با غربالگری تشخیص داده شده بودند، به صورت گذشته‌نگر بررسی شدند. ۲۰ شیرخوار (۱۵/۵ درصد) ناهنجاری همراه و ۹ شیرخوار (۶/۹ درصد) ناهنجاری مادرزادی قلبی داشتند. آنها اثرات تراژونیک احتمالی در زمان ارگانوژنز اندام‌های مختلف را در این همراهی دخیل دانستند (۱۰). درصد متفاوت ناهنجاری مادرزادی در مطالعه ما ممکن است به سبب تفاوت در حجم نمونه و یا تفاوت در معیارهای ورودی برای بیماری مادرزادی قلبی باشد به طوری که بیماری‌های خفیف‌تر حذف شده باشند (۹).

در مطالعه Baş و همکارانش در ترکیه، ۴۰۰ بیمار کم‌کاری مادرزادی تیروئید به صورت گذشته‌نگر بررسی شدند. یک سوم

پرکاری تیروئید. توصیه کردند که بررسی قلبی و تیروئید در همه بیماران داون انجام گیرد، هرچند هم‌زمانی کم‌کاری مادرزادی تیروئید و ناهنجاری مادرزادی قلب در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت (۶). در مطالعه ما، بیماران سندرم داون به دلیل شیوع ثابت شده بیماری مادرزادی قلبی، حذف شدند.

در مطالعه‌ای Cortez و همکاران، برای کودکان با ریسک بالا برای افزایش تأخیری TSH، غربالگری ثانویه عملکرد تیروئید انجام دادند. در این مطالعه که از دو هفتهگی در ۱/۷ درصد نوزادان (بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و یا مراجعه‌کننده به مطب‌ها) انجام شد، ۳۵ درصد مورد اضافه‌تر کم‌کاری تیروئید منجر به شروع درمان کشف شد. پر خطرترین گروه‌ها، نوزادان بسیار کم وزن (زیر ۱۵۰۰ گرم) و نوزادان دچار بیماری مادرزادی قلبی بودند. این آمار در شیرخواران مبتلا به سندرم داون و بیماری مادرزادی قلبی هم‌زمان به طرز قابل توجهی افزایش داشت. نویسندگان، اکیداً غربالگری ثانویه در دو هفتهگی را برای بیماران سندرم داون توصیه کرده‌اند (۷). در مطالعه ما نیز، شیوع بیماری مادرزادی قلبی در کم‌کاری مادرزادی تیروئید، نسبت به جمعیت کلی بیشتر بود. علاوه بر این، با وجود حذف موارد وزن تولد پایین، بروز بیماری مادرزادی قلبی در نوزادان با وزن تولد کمتر، بیشتر بود که با مطالعه فوق شباهت دارد، اگرچه در مطالعه ما موارد سندرم داون حذف شده بودند و غربالگری در سن بالاتر هم انجام نشد.

در مطالعه Monroy و همکارانش در مکزیک، ۲۱۲ بیمار با کم‌کاری تیروئید مادرزادی که با غربالگری تشخیص داده شده بودند، در یک دوره شش ساله به صورت گذشته‌نگر بررسی شدند. تشخیص با انجام تست‌های کامل تیروئیدی تأیید شد. در اسکن انجام شده، ۱۰۶ بیمار تیروئید نابجا، ۷۶ بیمار آژنزی، ۲ بیمار دیس مورفوژنز و ۲۸ بیمار تیروئید نرمال داشتند. ۵۲ بیمار (۲۴ درصد) ناهنجاری همراه داشتند. تعداد دختران بیشتر بود. ۲۶ (۱۲ درصد) بیمار، ناهنجاری قلبی داشتند که شامل نقص دیواره بین دهلیزی و بطنی، مجرای شریانی باز، تنگی دریچه شریان ریوی و یا همراهی آنها بود. نویسندگان توصیه به بررسی جامع همه بیماران کم‌کاری تیروئید کردند (۸). متأسفانه در مطالعه ما، بررسی رادیونوکئید تیروئید انجام نشد و آنومالی‌های

نفر (۲۹/۱ درصد) مبتلا به سندرم داون. مطابق بررسی، سیانوز و سندرم داون، عوامل خطر مهم در این افزایش بودند. این نویسندگان پیشنهاد کردند که در بررسی‌های پیگیری بیماران مادرزادی قلبی بزرگسال، غربالگری تیروئید انجام می‌شود (۱۳). در مطالعه ما منحصراً کودکان بررسی شدند و رویکرد بررسی هم متفاوت بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به همراهی بیماری مادرزادی قلبی در حدود ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید مورد مطالعه در مرکز و نیز با در نظر گرفتن این نکته که بیماران مورد بررسی، موارد ارجاعی به یکی از مراکز اصلی غربالگری تیروئید بودند، می‌توان بروز بیماری مادرزادی قلبی در این گروه از بیماران را در مقایسه با شیوع کمتر از یک درصد در جمعیت نرمال آسیایی، به صورت قابل توجهی بالاتر در نظر گرفت. پیشنهاد می‌شود که همه نوزادان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید که در برنامه غربالگری کشوری شناسایی و تأیید می‌شوند، تحت بررسی قلبی قرار گیرند چرا که بیماری مادرزادی قلبی همراه می‌تواند سبب اختلالات رشد و تکامل در این کودکان باشد. انجام مطالعه وسیع‌تر با حجم نمونه بیشتر و همکاری مراکز درمانی متعدد برای تعیین دقیق شیوع بیماری مادرزادی قلبی در این گروه از بیماران در کشورمان توصیه می‌شود.

محدودیت‌ها

بررسی مذکور در گروه محدودی از بیماران که به یک مرکز درمانی کودکان مراجعه کرده بودند، انجام شد. هرچند مرکز مذکور ارجاعی است و جمعیت مورد بررسی می‌تواند نمایانگر جامعه بزرگ‌تر کودکان ایرانی باشد.

تشکر و قدردانی

از مشاور آماری، سرکار خانم فاطمه عبدالله گرجی بابت همکاری در طول این مطالعه، صمیمانه سپاسگزاریم.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

بیماران والدین منسوب داشتند. سطح TSH در این بیماران $32/54 \pm 67/15$ mIU/L بود. ۱۲۲ نفر (۵۰/۴ درصد) هیپوپلازی، ۳۵ (۱۷/۲ درصد) آژنزی، ۲۵ (۱۰/۳ درصد) هیپرپلازی تیروئید و ۲۱ (۱۰/۳ درصد) غده تیروئید زیر زبانی داشتند. در ۱۱۳ (۲۸/۲ درصد) بیمار، ناهنجاری مادرزادی همراه دیده شد و ۳۲ بیمار (۸ درصد) دچار ناهنجاری مادرزادی قلبی بودند شامل: نقص دیواره بین بطنی (۱۰)، نقص دیواره بین دهلیزی (۹)، تنگی دریچه ریوی (۷)، مجرای شریانی باز (۷)، کوآرکتاسیون آئورت (۳)، نارسایی آئورت (۲)، جا به جایی عروق بزرگ (۱)، ورید اجوف فوقانی چپ (۱). آنها ازدواج‌های فامیلی را به عنوان یکی از علل احتمالی بروز بالاتر ناهنجاری‌های همراه ذکر کردند. با توجه به بروز بالای ناهنجاری‌های همراه (یک سوم) که شایع‌ترین آنها ناهنجاری‌های قلبی بودند، توصیه کردند که بررسی قلبی در رأس بررسی‌های بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید، خصوصاً در صورت داشتن والدین منسوب، قرار گیرد (۱۱). در مطالعه ما نسبت فامیلی والدین مورد بررسی قرار نگرفت، ولی شیوع بیماری مادرزادی قلبی بالاتر بود که ممکن است به سبب حجم متفاوت نمونه در دو مطالعه و شامل نشدن ناهنجاری‌های قلبی خفیف‌تر در مطالعه فوق باشد.

در مطالعه Bamforth و همکارانش، از ۳۴ بیمار با کم‌کاری مادرزادی تیروئید که با غربالگری تشخیص داده شده بودند، هفت نفر (۲۰ درصد) ناهنجاری مادرزادی همراه داشتند که شامل دو مورد ناهنجاری مادرزادی قلبی (نقص دیواره بین بطنی و مجرای شریانی باز) بود. ۱۰ بیمار دچار آژنزی تیروئید، چهار نفر تیروئید اکتوپیک، دو نفر هیپوپلازی بودند و سه نفر تیروئید نرمال داشتند (۱۱). در مطالعه ما، بررسی اتیولوژی کم‌کاری تیروئید انجام نشد. شیوع ناهنجاری قلبی مشابه مطالعه فوق بود هرچند نوع آنومالی‌ها کمی متفاوت بودند که ممکن است به سبب تفاوت در نژاد باشد (۱۲).

در مطالعه‌ای Martínez و همکاران، ۲۴۹ بیمار بزرگسال با سابقه بیماری مادرزادی قلبی را مورد بررسی قرار دادند. ۲۴ بیمار (۹/۶ درصد) سطح سرمی TSH بالاتر از $5/6$ mIU/L داشتند که از آنها ۹ نفر (۳۷/۵ درصد) سیانوتیک بودند و هفت

References

1. Van Der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov 15;58(21):2241-7.
2. LaFRANCHI ST. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *thyroid*. 1999 Jul;9(7):735-40.
3. Lerner RK, Gruber N, Pollak U. Congenital heart disease and thyroid dysfunction: combination, association, and implication. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2019 Sep;10(5):604-15.
4. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014 Mar 1;28(2):175-87.
5. Thaker VV, Galler MF, Marshall AC, Almodovar MC, Hsu HW, Addis CJ, Feldman HA, Brown RS, Levine BS. Hypothyroidism in infants with congenital heart disease exposed to excess iodine. *Journal of the Endocrine Society*. 2017 Aug 1;1(8):1067-78.
6. Yaqoob M, Manzoor J, Hyder SN, Sadiq M. Congenital heart disease and thyroid dysfunction in Down syndrome reported at Children's Hospital, Lahore, Pakistan. *The Turkish journal of pediatrics*. 2019 Nov 1;61(6):915-24.
7. Cortez AB, Lin B, May JA. Targeted Secondary Screening for Congenital Hypothyroidism in High-Risk Neonates: A 9 Year Review in a Large California Health Care System. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021 Dec;7(4):81.
8. Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Greenawalt-Rodríguez S, Chacón-Rey J, Calzada-León R, Vela-Amieva M. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. *Early human development*. 2012 Jan 1;88(1):61-4.
9. Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, Sachan A. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. *International journal of pediatric endocrinology*. 2010 Dec;2010(1):1-5.
10. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *In Annales de Genetique* 1999 Jan 1 (Vol. 42, No. 1, pp. 17-20).
11. Baş VN, Özgelen Ş, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014 May 1;27(5-6):485-9.
12. Bamforth JS, Hughes I, Lazarus J, John R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Archives of disease in childhood*. 1986 Jun 1;61(6):608-9.
13. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Nieto-Lago V. Subclinical hypothyroidism in grown-up congenital heart disease patients. *Pediatric cardiology*. 2013 Apr;34(4):912-7.