

CASE REPORT

갑상선호르몬 저항 증후군 1예

이한별, 이정호, 이동환

순천향대학교 의과대학 서울병원 소아청소년과

A Case with Thyroid Hormone Resistance Syndrome

HanByul Lee, Jeongho Lee, Dong Hwan Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid hormone resistance is a rare syndrome of reduced tissue responsiveness to thyroid hormone. We report the case of a 13-month girl with short height and low weight. She was born at 37+6 weeks gestation and weighed 2,470 g. In the neonatal screening test, patients' thyroid stimulation hormone (TSH) level was increased to 13.1 $\mu\text{IU/mL}$. In follow-up test after getting levothyroxine medication, patients' free T4 level continued to increase and TSH level was normalized. After stop medication, the patient visited Soonchunhyang University Seoul Hospital every 2 to 3 months and done laboratory test, and the result was not changed. Despite good feeding, she consistently shows 5-10 percentile weight and 5-10 percentile height. Her bone age was delayed by 5 months compared to the expected age. In suspicious thyroid hormone resistance, *THR β* gene study and brain magnetic resonance imaging (MRI), and T3 suppression test was done. Brain MRI and T3 suppression test shows the exception of pituitary thyroid adenoma. Gene study result was *THR β* gene mutation, c.1012C>T (p.Arg338Trp), and heterozygous. This gene mutation was reported at thyroid hormone resistance family. After diagnosis of thyroid hormone resistance, because of the patient is asymptomatic, she does not have medication. We are checking developmental delay, growth delay, and other clinical hypothyroid symptoms.

Keywords: Thyroid hormone resistance syndrome; Thyroid function tests; Thyroid hormone receptors beta

서 론

갑상선호르몬 저항 증후군(thyroid hormone resistance syndrome)은 갑상선호르몬에 대한 표적 조직의 반응이 감소하는 드문 유전질환으로 1967년 Refetoff 등이 처음으로 보고하였다[1]. 상염색체 우성 유전으로 알려져 있으며 유병률은 1:40,000으로 조사되었다[1-4]. 이 질환은 갑상선호르몬에 대한 표적 조직 반응성이 감소되어 나타난다[1]. 임상증상은 다양하며 갑상선종이 가장 흔하고 학습장애, 발달지연 및 성장지연, 빈맥 등을 보일 수 있다[2-5]. 갑상선호르몬 저항 증후군 환자에서는 특별한 치료가 필요하지 않은 경우가 흔하며 가장 잘 알려진 유전자 돌연변이는 갑상선호르몬 수용체 베타(thyroid hormone receptor beta) 유전자 돌연변이로 진단 후에 적절한 유전상담이 필요하다[5,6]. 저자들은 성장지연

을 보인 13개월 여자 환자에서 혈청 갑상선호르몬검사, 호르몬자극검사, 핵의학검사, 유전자검사를 이용하여 갑상선호르몬 저항 증후군을 확인하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

가족력 및 출생력상 특이사항 없는 환아로 37주 6일, 2.47 kg, 제왕절개로 2년 중 둘째로 출생하였으며, 생후 3일경 시행했던 광범위한 신생아 선천성 대사이상검사상 특별한 이상소견이 없었고 신생아 스크리닝 검사(newborn screening test)에서 갑상선자극호르몬(thyroid stimulation hormone)이 13.1 $\mu\text{IU/mL}$ (reference range, 0.25-4.0 $\mu\text{IU/mL}$)로 증가되어 다른 병원에서 levothyroxine 0.02 mg을 3주간 복용하였다. 생후 18일경부터 순천향대학교 서울병원 외

Correspondence to: Jeongho Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9341, Fax: +82-2-709-9135, E-mail: yamim@daum.net

Received: Aug. 30, 2018 / Accepted after revision: Oct. 17, 2018

© 2018 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

(http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

래로 전원되었고 시행한 검사상 유리 티록신(free thyroxine) 4.0 ng/dL (reference range, 0.7–1.8 ng/dL), 갑상선자극호르몬 23.7 μ IU/mL로 확인되었다. 이후 levothyroxine 복용을 중단하게 하였으며, 2주 후 시행한 혈액검사상 유리 티록신 3.91 ng/dL, 갑상선자극호르몬 2.86 μ IU/mL로 정상범위가 확인되어 일시적인 갑상선 저하증으로 생각하여 투약 없이 추적하였다. 13개월경 식이습관이나 식사량에는 문제가 없었으나 키와 체중 성장곡선이 10퍼센타일 미만으로 작게 측정되어 이에 대한 검사를 위해 순천향대학교 서울병원 외래를 통하여 입원하였다.

13개월경 포래와 비교하였을 때 키 72 cm (5–10퍼센타일), 체중 8 kg (5–10퍼센타일)으로 환아 부모 키의 중간값인 158 cm, 25–50 퍼센타일에 비하여 작게 측정되었다(Fig. 1). 맥박 138회/분, 호흡 35 회/분, 체온 36.7°C였고 신체진찰상 의식은 명료하였으며 급성 병색 소견은 없었고 갑상선 비대나 안구 돌출, 경정맥 확장은 보이지 않았다. 발달력상 13개월에 합당한 소견을 보였다.

입원 후 시행한 혈액검사상 말초혈액검사나 혈청생화학검사에서 특이사항은 보이지 않았으며 갑상선기능검사에서 유리 티록신 3.91 ng/dL, 갑상선자극호르몬 2.86 μ IU/mL로 유리 티록신의 증가를 확인하였다. ^{99m}Tc 갑상선스캔검사에서 5.6%로 갑상선의 동위원소 섭취가 증가되어 있었다(Fig. 2).

갑상선자극호르몬 방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone) 검사에서 갑상선자극호르몬 기저치는 5.67 μ IU/mL였고 갑상선자극호르몬 방출 호르몬으로 자극 시 30분, 60분, 90분, 120분 후 갑상선자극호르몬이 각각 52.0, 31.9, 20.4, 13.4 μ IU/mL로 자극되는 소견을 보였다. 방사선학적 검사로 뇌하수체 자기공명영상을 시행하였으며 뇌하수체 선종의 증거는 보이지 않았다.

환자의 말초혈액 백혈구 유전체 DNA를 이용하여 유전자검사를 시행하였다. 갑상선호르몬 수용체 베타 유전자 엑손 4에서 엑손 11의 돌연변이 여부를 직접염기서열분석법을 이용하여 확인한 결과, 엑손 10의 132번째 코돈에서 알지닌에서 트립토판으로 치환된 c.1012C>T (p.Arg338Trp) 과오 돌연변이를 확인하였다(Fig. 3).

고 찰

갑상선호르몬 저항 증후군은 갑상선호르몬에 대한 표적 조직의 저항성으로 인해 혈청 갑상선호르몬이 증가되었더라도 혈청 갑상선자극호르몬이 억제되지 않아 전신 대사기능에 이상을 보이게 되는 상염색체 유전질환이다[1,2]. 갑상선호르몬 수용체는 총 4가지로, TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2가 있으며 갑상선호르몬 저항 증후군은 대부분 갑상선호르몬 수용체 베타 유전자 돌연변이와 연관되어

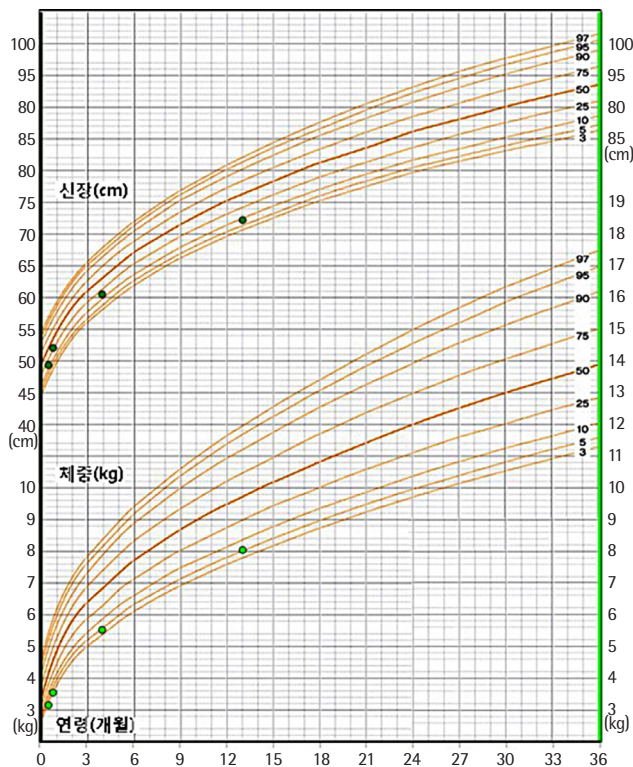


Fig. 1. Patient's height was below 5–10th percentile for age and gender, Patient's weight was below 5–10th percentile for age and gender.

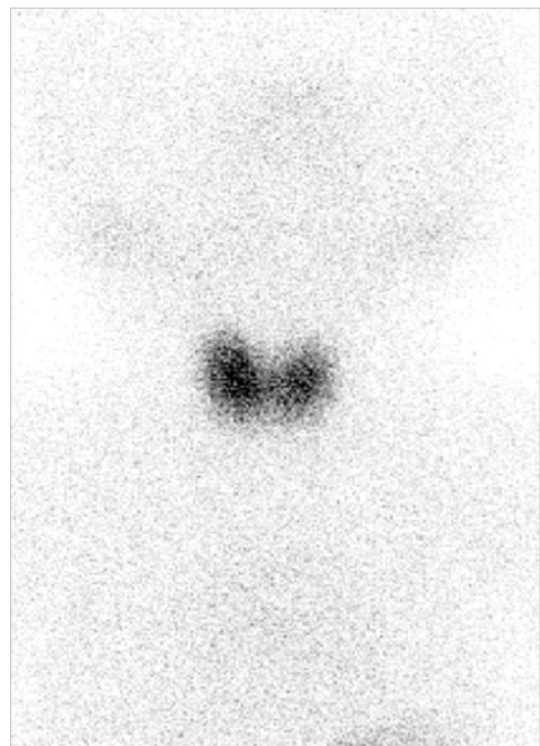


Fig. 2. The ^{99m} technetium thyroid scan showed increased uptake function of both thyroid glands (5.6%).

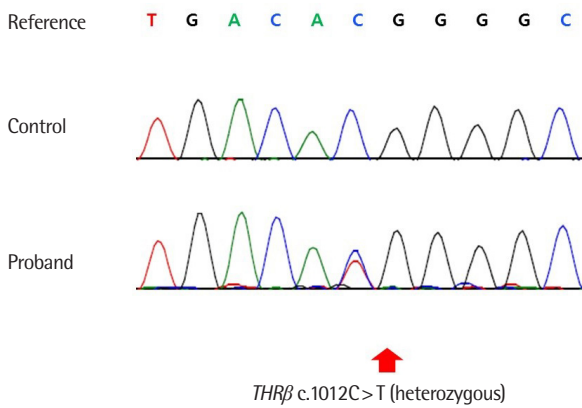


Fig. 3. Mutation analysis by direct sequencing of DNA from blood leucocytes. THRβ, thyroid hormone receptor beta.

발생하는 것으로 알려져 있다[2,4,6].

갑상선호르몬 저항 증후군의 임상양상은 갑상선종, 빈맥, 과다 활동, 발달지연, 성장지연 및 학습장애 등이 있다[2-4]. 각각 다른 조직에서의 임상증상의 차이는 갑상선호르몬에 대한 저항 정도에 따라 다르며 시상하부와 뇌하수체는 대개 TRβ에 의존하고 심장은 TRα에 의존한다[7]. 갑상선호르몬 저항 증후군을 진단하기 위해서는 임상소견, 검사실검사 및 유전검사가 필요하다. 일반적으로 본 환자에서와 같이 유리 티록신이 증가하나 갑상선자극호르몬은 억제되어있지 않는 검사결과를 보인다[1,2]. 갑상선호르몬 저항 증후군과 감별해야 할 질환으로 대표적으로 갑상선자극호르몬 분비성 뇌하수체 선종이 있다. 이 경우 뇌 자기공명영상과 갑상선자극호르몬 분비 호르몬 자극검사, 갑상선자극호르몬 유리 알파 아단위 농도 측정이 도움이 될 수 있다[1]. 본 환자에서 뇌하수체 자기공명영상에서 정상소견을 보였으며 갑상선자극호르몬 분비 호르몬 자극 검사에서 정상적으로 자극되는 검사결과를 보였다.

대부분의 환자에서 갑상선호르몬 수치가 높아져 조직 저항성에 대하여 부분적으로 보상이 이루어지기 때문에 갑상선호르몬 치료가 필요하지 않다[1,2,4,7]. 호소 증상에 따른 대증 치료를 시행하며 빈맥이 심한 경우 베타차단제를 이용하여 증상을 완화시킬 수 있

다[6]. 갑상선종의 경우 triiodothyronine 투여로 크기를 줄일 수 있다 [6,8]. 본 환자와 같이 소아의 경우 성장, 골 성숙, 발달장애가 있는지 신중한 경과관찰이 필요하다[1,4,7].

결론적으로, 본 증례는 성장지연과 함께 검사실소견에서 혈청 유리 티록신 증가 및 억제되지 않은 갑상선자극호르몬 수치를 확인 하였으며 뇌 자기공명영상 및 갑상선자극호르몬 분비 호르몬 자극 검사에서 정상소견을 보여 갑상선호르몬 저항 증후군을 의심하였고 유전자 검사결과 갑상선호르몬 수용체 베타 유전자의 돌연변이를 확인하여 확진하였다. 성장지연이 있는 소아환자에서 혈중 갑상선호르몬의 증가 및 갑상선자극호르몬이 억제되지 않는 소견이 보이면 검사를 통하여 갑상선호르몬 저항성 증후군을 감별하여 향후 언어 및 학습능력장애에 대한 신중한 추적관찰이 필요하며 이에 따른 적절한 치료가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh SK. Thyroid hormone resistance. *Postgrad Med J* 2008;84:473-7.
2. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:97-108.
3. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003;143:296-301.
4. Tajima T, Jo W, Fujikura K, Fukushi M, Fujieda K. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res* 2009;66:312-6.
5. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:277-305.
6. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004;14:71-4.
7. Ho CW, Chan RM, Lim YY, Loke KY, Lee YS. Thyroid hormone resistance due to a novel THRβ mutation. *Ann Acad Med Singapore* 2014;43: 241-3.
8. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004;14:71-4.