

갑상선 형성부전에 의한 선천성 갑상선기능 저하증 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
성 연 아 · 경 난 호

= Abstract =

A Case of Congenital Hypothyroidism Due to Thyroid Hypoplasia

Yeon Ah Sung · Nan Ho Kyung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Congenital hypothyroidism result in permanent changes of skeletal system and intellectual development.

We treated a 37-year old man with congenital hypothyroidism due to thyroid hypoplasia. He was presented with mental retardation, dwarfism, skeletal abnormalities including hip dislocation and megacolon. He has never been diagnosed or treated.

Thyroid function test revealed decreased serum T3 and T4, increased TSH and decreased I-131 uptake. Technetium-99m-pertechnate thyroid scan disclosed no functioning thyroid tissue, but normal serum thyroglobulin suggesting thyroid hypoplasia rather than atyrosis. X-ray films of skull, hands, pelvis and knee revealed still present epiphysis, unerupted teeth, dislocated hip. A CT scan of abdomen revealed enlarged colon and rectum.

Neonatal screening program of congenital hypothyroidism will be needed in Korea.

서 론

선천성 갑상선기능저하증은 갑상선기능저하가 출생전 혹은 출생시부터 나타난 상태로 지능저하와 성장발육지연을 일으키는 소아내분비질환중 가장 흔하다. 북미의 신생아 screening program에 의하면 3684명의 출생아중 1명의 빈도를¹⁾, 국내에서 이등의 보고에 의하면 3928명의 출생아중 1명의 빈도를 나타냈다²⁾.

갑상선호르몬은 태생기 및 생후 2년 이내에 중추신경계 및 골격계의 발달에 주요한 영향을 주기때

문에 출생후 호르몬부족의 상태가 조속히 교정되지 않으면 성장발육지연과 영구적인 지능저하가 온다. 따라서 조기에 발견치료하여 영구적인 장애를 예방할수 있으나 대개 생후 첫 수주동안은 임상증세가 특이하지않거나 나타나지 않기 때문에 진단하기 어렵다. 미국, 유럽각국, 일본등에서는 Phenylketonuria를 비롯한 여러가지 대사질환과 함께 신생아 screening program에 의해 조기진단 및 치료를 하고있다.

국내에서 선천성 갑상선기능저하증은 소아과영역에서 증례보고 및 임상적고찰이 되고있으며³⁾⁴⁾⁵⁾

내과영역에서의 보고는 1례에 불과하다⁶⁾.

저자들은 출생후 성장발육의 지연, 지능저하, 왜소증 및 고관절탈구 등의 증세를 보였으나 진단된바 없었던 37세의 남자환자가 갑상선형성부전에 의한 선천성 갑상선기능저하증으로 진단되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 문○○, 37세, 남자.

주 소 : 복부팽창, 복부종물.

과거력 및 가족력 : 2남 1녀중 둘째로서 가정에서 정상분만하였으며 환자의 어머니가 임신중 특이한 약물을 복용하거나 질병에 이환된적은 없다. 가족중 갑상선질환이나 기타특이질환은 없고 형제들은 모두 정상적으로 발육하였다.

현병력 : 환자는 출생후 제대로 젖을 빨지 못하고 성장발육이 느려 3세이후에는 현저하게 다른 아이에 비해 신장이 작았으나 특이한 검사나 치료를 받은 적은 없다. 지능 발달도 느려서 6세이후 “엄마”, “아빠” 등의 단순한 단어를 말할수 있었고, 이름을 알아들을수 있었으며, 학교교육은 받은적이 없다. 항상 추위를 땀고 시키는 말 이외에는 잘 하지 않았다. 심한 변비로 1주에 1회도 배변하기 힘들었고 약 2년전부터는 복부팽만이 진전되었으며 배변시마다 직장이 탈출되었고 출혈이 동반되었다. 장애인 수용기관에 들어가기 위해 검사하던 중 복수와 복부종양이 있다고하여 정확한 검사를 위하여 내원하였다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 80/60mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 25회/분, 체온 36°C였고, 신장은 120cm 체중은 45kg이었다. 피부는 건조하고 거칠었으며 안면이 부석부석하고, 코는 낮고 넓었으며 양미간이 넓었고 목은 짧고 굵었으며 액와모와 치모의 발달은 Tanner stage IV에 해당하였다(Fig. 1). 갑상선은 촉지되지 않았으며 복부는 팽만되어 있었으나 fluid wave나 shifting dullness는 관찰되지 않았고 양측 하복부에서 4~6cm직경의 유동성의 단단한 종괴가 5~6개 촉지되었다. 직장검사에서 4도의 치질의 소견을 보였고 음낭 및 음경의 발달은 Tanner stage V에 해당하였다. 보행시 waddling gait의 양상이었으며 고관절의 내전 및 외전이

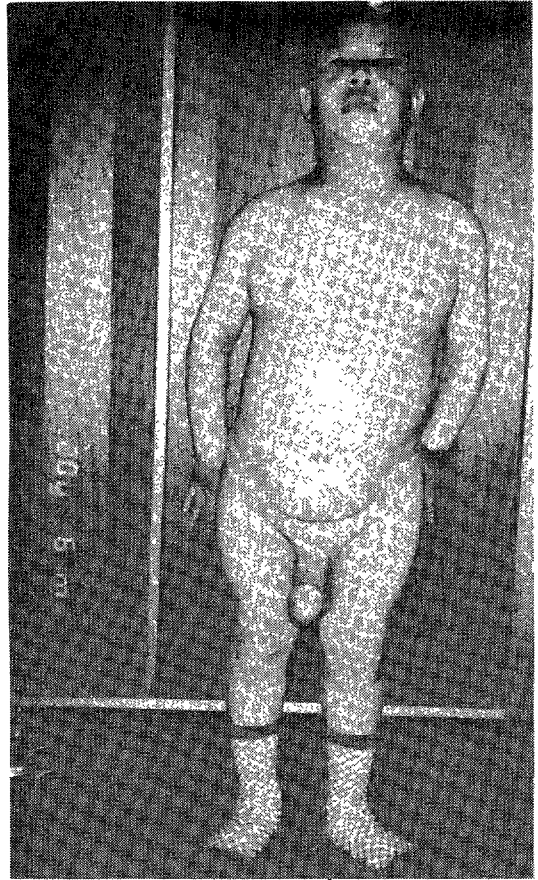


Fig. 1. General appearance of patient. Puffy face, broad nose and protruding abdomen.

제한되어 있었다.

검사소견 : 말초혈액에서 혈색소 11.4g/dl, 헤마토크릿 34%, 백혈구수 10,000/mm³, 중성구 70%, 임파구 30%, 혈소판수 404,000/mm³이었다. 뇨검사는 정상이었고 대변검사는 잠혈반응이 양성이었다. 혈청생화학검사에서 총단백량 7.5g/dl, 알부민 4.1g/dl, 칼슘 9.2mg/dl, 인 4.5mg/dl, 총 cholesterol 305mg/dl, Triglyceride 150mg/dl, HDL-cholesterol 30mg/dl, 혈당 100mg/dl, BUN 19mg/dl, Creatinine 1.3mg/dl, 총빌리루빈 0.8mg/dl, Alkaline phosphatase 80mU/ml, Aspartate aminotransferase(AST) 54mU/ml, Alanine aminotransferase(ALT) 40mU/ml였다. 심전도검사는 정상이었다.

갑상선기능검사 및 영상검사 : 혈청 T3 43.5ng/dl, T4, 0.5μg/dl, T3RU 10.2%, TSH 96.6μU/ml였다. Microsome과 Thyroglobulin에 대한 항체는 음성

이었고 Thyroglobulin은 36.4ng/ml이었다. Technetium-99m-pertechnate를 이용한 갑상선스캔에서 갑상선조직은 보이지 않았다(Fig. 2). Iodine-131 섭취율은 6시간후 3.6%, 24시간후 3.3%였다.

X선 촬영에서 수부에 골단이 존재하였고(Fig. 3) 슬부의 골화중심부는 폐쇄되지 않았으며(Fig.

4) 치아가 erupt되지않았고(Fig. 5), 대퇴골두의 골단은 분리되고 분절되고 탈구되어 있었다(Fig. 6).

복부전산화 단층촬영에서 직장과 하행결장의 벽이 비후되고 팽창되어있었으며(Fig. 8) 축지되던 복부종물은 팽창된 하행결장과 직장임을 알수 있

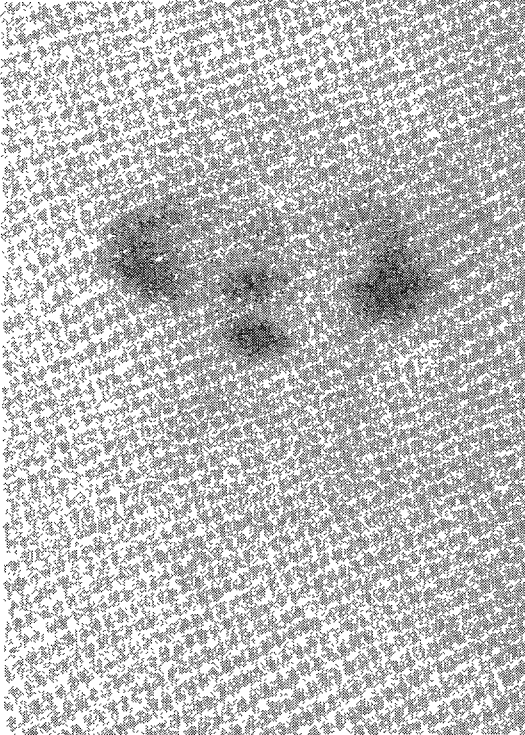


Fig. 2. Thyroid scan. Functioning thyroid was not visible. Uptake of background and minor salivary gland was increased.



Fig. 3. X-ray of hands. Epiphyses of phalangeal bones was still present in flat appearance.

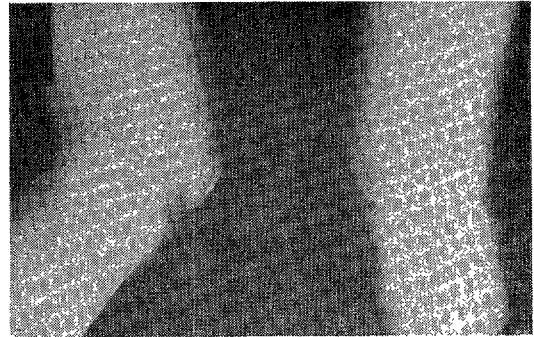


Fig. 4. X-ray of knee. Ossification center of fibula was not closed.

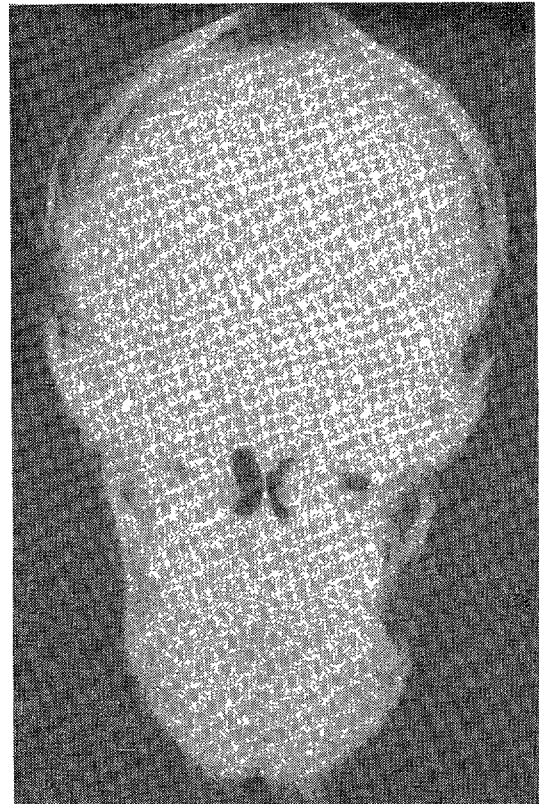


Fig. 5. X-ray of skull. Teeth not erupted.

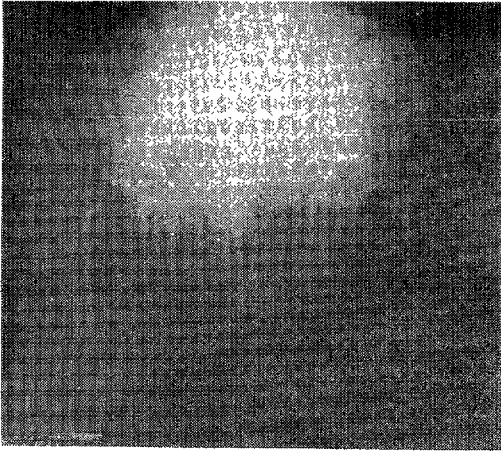


Fig. 6. X-ray of pelvis. Femoral epiphysis was sclerotic and fragmented. Both acetabuli were not ossified. Both femur heads were upward displaced.

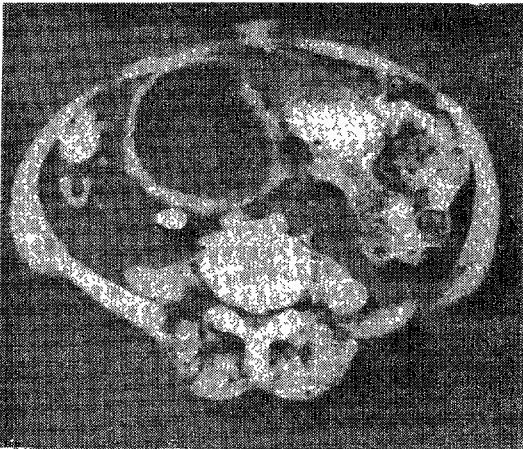


Fig. 7. CT scan of abdomen. Wall of rectum was thickened and hypertrophied.

었다.

치료 및 경과 : L-Thyroxine 1일 100 μ g 투여후 복부팽만등의 임상증세가 호전되었고, 외래에서 추적 관찰중에 있다.

고 안

갑상선호르몬은 조직세포내 산화작용과 대사를 촉진시켜 단백질합성을 함으로써 조직의 성장및 분화를 일으키고 심혈관계, 위장관 및 신경계반

응의 유지 및 체온 조절에 중요한 역할을 한다. 특히 태생기와 생후 2년 이내에 중추신경계및 골격계 발달에 매우 중요하게 관여한다.

태아의 시상하부-뇌하수체-갑상선계는 모체의 영향을 받지않고 갑상선의 형성, 시상하부의 성숙, 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 성숙의 세단계로 나누어 발달된다⁷⁾. 갑상선은 태생 4주에 설기저부의 foregut의 내배엽에서 분화발생하며, 경부로 하강하여 10~12주에 완성된다. 이시기에 갑상선은 특징적인 조직학적 양상을 띄고, 방사성 옥소와 요드화 타이로신을(iodotyrosine) 합성할수 있다⁸⁾. 시상하부의 성숙은 뇌하수체 문맥혈관계의 성숙과 함께 태생 6주에서 시작하여 30~35주에 완성된다. 태생 8~10주의 시상하부 신경핵에서 thyrotropin releasing hormone(TRH), gonadotropin releasing hormone(GnRH), growth hormone releasing hormone(GHRH)등이 측정되며, 출산시까지 농도가 점차 증가한다. 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 성숙과정은 갑상선 호르몬 분비체계의 성숙과정으로서 갑상선 호르몬과 갑상선자극호르몬의 분비는 태생 중기까지는 매우 적으나 29주에 갑상선의 요드섭취와 혈중 갑상선호르몬 농도는 증가하기 시작하며, 갑상선자극호르몬(TSH)은 음성피먹이기 기전에 의해 증가하기 시작하여 24~28주에 최고 농도에 이른다.

선천성 갑상선기능 저하증의 원인으로는 갑상선형성시기의 장애에 의한 갑상선 이상발육(Thyroid dysgenesis)과 갑상선 호르몬 합성의 장애, 시상하부 발달장애에 의한 TRH결핍, 임신중 모체의 goitrogen섭취나 방사성옥소 치료, 옥소결핍, 자가면역성갑상선염등이 있다. 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 성숙장애는 일과성 저타이록신혈증, 일과성 저T3혈증으로 나타나며 대개정상상으로 회복된다. 갑상선 이상발육은 선천성 갑상선기능저하증의 가장흔한 원인으로 약 70~80%에서 나타나며 갑상선이 전혀 발육되어있지않은 무갑상선, 갑상선 형성 부전증과 갑상선의 하강에 이상이 있는 이소성 갑상선으로 나눌수 있고, 갑상선 형성부전이 가장 흔하며 이소성 갑상선, 무갑상선증의 순서로 빈번하다. 실제로 무갑상선증은 드물어서 갑상선이상발육환자의 40~60%에서 갑상선 잔여조직이 발견되고 갑상선스캔에서 갑상선이

보이지 않는 경우에도 갑상선조직이 있다는 것이 밝혀졌다⁹⁾. 갑상선이상발육은 여자에서 2.5~3배 더 흔하고, 가족력이있는 경우와 일본에서의 연구에 의하면 HLA Aw 4형과의 관련성이 보고되었으나 이를 뒷받침할만한 더이상의 보고는 없다⁹⁾¹⁰⁾. 면역학적인 측면도 연구되고 있으며 그 예로서, 신생아 갑상선 기능저하증의 경우 일부 모체로부터 항갑상선 항체와¹⁾ TSH binding inhibiting immunoglobulin(TBII)¹²⁾, TSH의 갑상선 성장작용을 억제하는 immunoglobulin¹³⁾ 등이 보고되었으나 대개 영구적인 갑상선의 이상발육과의 연관성은 확립되지 않았다¹⁴⁾. 갑상선이상발육 환자는 갑상선이 종대되지않고 갑상선스캔에서 갑상선조직이 발견되지 않거나 잔여조직만 있으며 비정상적인 위치에서 발견되기도 한다. 무갑상선증의 경우 혈청 thyroglobulin은 측정되지 않으며 형성부전증의 경우에는 혈청 thyroglobulin농도가 정상이다¹⁵⁾. 본증례에서도 갑상선스캔에서 갑상선조직이 보이지 않았으나 혈청 thyroglobulin농도가 정상인것으로 보아 갑상선형성부전에 의한 선천성 갑상선 기능저하증을 알수 있었다.

갑상선 홀몬 합성장애에의한 선천성 갑상선기능저하증은 비교적 드물어서 screening program에 의해 발견된 환자의 5%를 차지하며 갑상선 종대, TSH의 상승, 정상이거나 감소된 T4농도가 그 특징이다. 이 경우 갑상선종대는 생후 수개월이나 수년이 지나야 뚜렷해지므로 신생아기에는 대부분 갑상선종대의 소견을 발견하기 어렵다¹⁶⁾. 갑상선 홀몬 합성장애에는 TSH에 대한 갑상선세포막 반응의 결핍, 혈액내 옥소를 농축하는 iodide pump의 장애(trapping defect), peroxidase결핍에 의한 유기화장애, monoiodotyrosine과 diiodotyrosine을 결합하는 산화효소 결핍에 의한 coupling defect, deiodinase결핍, 비정상적인 thyroglobulin생산에 의한 T3, T4의 혈액내 방출장애, lysosome내 단백질분해효소의 결핍에 의한 T4의 혈액내 방출장애, 표적조직의 핵수용체가 갑상선홀몬과 결합하지않는 갑상선홀몬의 말초 비예민성등이 알려져 있으며 이중 유기화장애가 가장 흔하다¹⁶⁾. TSH 결핍에 의한 선천성 갑상선기능저하증은 TRH결핍이나 비예민성, TSH결핍증, 가족성 범뇌하수체 부전증, 선천성 무뇌하수체증과 터키안의 부재에

의한 범뇌하수체 부전증에 의하며 혈청 T3, T4농도가 낮으며 TSH농도는 낮거나 정상 혹은 상승되어 있다.

선천성 갑상선기능 저하증의 임상증상과 증후는 갑상선의 형성부전상태, 기능저하의 출현시기, 갑상선홀몬의 부족정도 및 기간에 따라 다양하게 나타나며 신생아에서 증세를 나타내는 경우는 5% 미만이므로 신생아기에 진단하기는 어렵다¹⁷⁾. 태생기에 갑상선홀몬이 결핍되어도 출생당시 체중과 신장, 두위가 정상이므로 갑상선홀몬은 태생기의 성장발육에는 큰 영향을 미치지 않는다는 것을 알수 있다.

선천성 갑상선기능 저하증의 진단과 치료가 늦어지면 성장발육의 지연증세가 현저해서 왜소증이 오고 지능저하 및 진전, 근긴장도 저하, 사시, 복시 등의 신경학적 증세가 생긴다. 생후 6주 이내에 진단과 치료가 시행된 경우 지능저하가 초래되지 않는다고 하며 Klein등¹⁸⁾에 의하면 생후 3개월 이내에 치료시 IQ 89, 3~6개월에 치료시 IQ 70, 7개월 이후 치료시 IQ 54라고 하였다. 국내에서도 이등⁵⁾의 보고에 의하면 8주 이내에 진단 및 치료가 된 경우 IQ가 95이상이었으며 그 이후에 치료한 경우에는 IQ가 50~75였다.

선천성 갑상선기능 저하증의 골소견은 화골핵의 출현지연, 정상골단 형성 부전, 대천문의 폐쇄지연, 흉추 12번째와 1, 2번째 요추의 beaking을 나타내고 뼈연령이 현저하게 떨어진다. 본 증례에서도 조기에 진단 및 치료가 되지 못 했던 경우로서 지능저하, 왜소증과 골변화에 의한 고관절 탈구증 등의 증세를 모두 나타냈다. 이외에 선천성 갑상선기능 저하증의 진단이 늦어진 경우 변비, 복부 팽만, 드물게 거대결장이나, 치아발육지연, 기면상태, 성정의 조기출현등이 관찰된다¹⁵⁾. 본 환자의 예에서도 심한 변비 및 팽창된 결장으로인해 복부에 종물로 축적되었다. 선천성 갑상선 기능저하증은 임상증상이 영아 초기에 나타나지 않으므로 조기진단과 치료가 매우 어렵고 생후 2개월 이후에는 진단이나 치료가 시행되어도 지능저하의 후유증을 갖게되므로 구미 각국 및 일본에서는 신생아 screening program을 선택하여 조기에 진단과 치료가 가능하도록 하고있다. 제대혈과 생후 3~7일에 채혈한 혈액에서 T4와 TSH를 측정하고 이

상이 있을때 생후 2~6주에 다시 혈청 T4와 TSH농도를 측정하여 확진하는 방법은 현재 산발적인 선천성 갑상선기능저하증을 진단하는데 가장 적합하다¹⁹⁾.

본 증례에서와 같이 갑상선 홀몬보충요법에 의해서도 지능저하 및 왜소증 등의 장애의 교정이 불가능한 경우를 예방하기 위하여 한국에서도 조속한 시일내에 신생아 screening program이 시행되어야 할 것이다.

결 론

저자들은 과거 진단 및 치료를 받은 바 없는 37세 남자환자가 복부팽만 및 복부종물을 주소로 내원하여 왜소증, 지능저하 및 고관절 탈구의 소견을 보였고 갑상선기능검사와 갑상선스캔 및 혈청 thyroglobulin측정에 의해 갑상선 형성 부전에 의한 선천성 갑상선 기능 저하증으로 확진되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, La Franchi S, Reed LP, Mitchel ML, Murphy WH, Walfish PG : *Results of screening one million North American infants. J Pediatr* 1979 ; 94 : 700
- 2) 이동환 · 장귀애 · 이상주 · 유 훈 : 한국신생아에서 선천성 대사이상 및 갑상선기능 저하증의 빈도. 순천향대학 산부인과학교실사, 1989 : pp58-66
- 3) 이하백 · 김영원 · 박종무 : 선천성 무갑상선 2례. 소아과 1976 ; 19 : 599
- 4) 김덕희 · 홍창호 · 임백근 · 오정상 · 김정수 : 선천성 갑상선기능 저하증. 소아과 1980 ; 23(7) : 38
- 5) 이병철 · 이순주 · 조성훈 : 선천성 갑상선 기능저하증에 대한 임상적 고찰. 소아과 1987 ; 30(12) : 1401
- 6) 이광희 · 임상복 · 유명희 · 김극배 : 갑상선 형성 부전에 의한 선천성 갑상선기능저하증 1례. 대한내분비학회지 1989 ; 4(3) : 247
- 7) Fisher DA : *Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In Ingbar SH, Braverman LE Eds. Werner's The Thyroid : A Fundamental and Clinical Text 5th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1986 : pp1387-1398*
- 8) Fisher DA, Klein AH : *Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. N Engl J Med* 1981 ; 304 : 702
- 9) Cimino P, Banks R, Maclaren N : *HLA and congenital hypothyroidism. N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1177
- 10) Miyai K, Mizuta, H, Nose O, Fukunishi T, Hiarai T, Tsuruhara T : *Increased frequency of HLA-Aw24 in congenital hypothyroidism in Japan. N Engl J Med* 1980 ; 303 : 226
- 11) Goldsmith RE, McAdams AJ, Larsen PR, Mackenzie M, Hess EV : *Familial autoimmune thyroiditis ; maternal fetal relationship and the role of generalized autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab* 1973 ; 37 : 265
- 12) Vander Gaag RD, Drexhage HA, Dussault JH : *Role of maternal immunoglobulin blocking TSH induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. Lancet* 1985 ; 2 : 246
- 13) Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Wataya K : *Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH binding inhibitor immunoglobulins. N Engl J Med* 1980 ; 303(13) : 738
- 14) Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Laberge C : *Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. J Pediatr* 1980 ; 96(3) : 385
- 15) Dussault JH : *Congenital hypothyroidism. In Ingbar SH, Braverman LE Eds. Werner's The Thyroid : A Fundamental and Clinical Text. 5th ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1986 : pp 1399-1404*
- 16) Ryan M. DeGroot LJ : *Congenital defects in hormone formation and action. In DeGroot LJ, Besser GM, Cahill Jr GF, Marshall JC, Nelson DH, Odell WD, Pott JT, Rubinstein AH, Steinberger E Eds. Endocrinology, second ed. Philadelphia, W.B. Saunders*

ders company 1989 : pp777-798

- 17) La Franchi S : *Hypothyroidism-congenital and acquired. In Kaplan SA Eds. Clinical Pediatrics and Adolescent Endocrinology 1982 : pp84-95*
- 18) Klein AH, Meltzer S, Kenny FM : *Improved prog-*

nosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. J Pediatr 1972 : 81(5) : 92

- 19) Klein AH, Agustin AV, Foley TP : *Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. Lancet 1974 : 2 : 77*