

전신성 갑상선호르몬 저항 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실 · 내분비연구소

조 흥 근 · 김 범 수 · 송 영 구
김 경 래 · 이 현 철 · 허 갑 범

아주대학교 의과대학 내분비대사 내과학교실

정 윤 석

서 론

전신성 갑상선호르몬 저항증후군(**generalized resistance to thyroid hormone, GRTH**)은 뇌하수체를 포함한 신체 조직이 갑상선 호르몬의 작용에 대해 저항을 보이는 것으로 실제의 호르몬 농도에 비해 호르몬의 임상적, 생화학적 활성의 양상이 저하되어 있는 것이 특징이다.

실제로 이 질환에 이환된 대부분의 환자들에서 혈청 T_3 , T_4 농도의 증가와 부적절하게 억제되지 않은 갑상선자극호르몬(**thyroid stimulating hormone, 이하 TSH**)치를 관찰할 수 있으며, 생리적 용량을 초과하는 갑상선호르몬을 투여해도 갑상선자극호르몬치가 완전히 억제되지 않는 것을 특징적으로 관찰할 수 있다¹⁻⁴⁾.

원인은 **TR- β** (**thyroid hormone receptor- β**) 유전자에 발생한 돌연변이이며 대부분이 상염색체우성유전의 특성을 지닌다^{5,6)}. 이 질환의 임상적 중요성은 증가된 T_3 , T_4 치와 정상 또는 경도로 증가된 TSH치로 인하여 갑상선기능항진증으로 오진되어 불필요한 치료를 할 개연성이 있다는 데 있다.

갑상선호르몬 저항증후군은 세계적으로 매우 드물어서 1967년에 Refetoff 등¹⁾이 처음 보고한 후 현재까지 200명의 증례가 보고되고 있으며, 아직 국내에서는 보고된 바가 없다.

이에 저자 등은 수년간 갑상선 종대의 소견을 보인

환자에서 혈청 갑상선호르몬 검사, 핵자기공명 영상검사(**nuclear magnetic resonance, 이하 MRI**), TRH 자극검사 및 T_3 억제검사를 이용하여 전신성 갑상선호르몬저항증후군을 확진하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 여자, 26세.

주 소: 전신쇠약감, 갑상선종.

과거력 및 가족력: 7세 때 우안에 발생한 진단명 미상의 종양으로 우안적출술을 시행받음.

현병력: 환자는 내원 10년전부터 전신쇠약감, 갑상선종, 월경불순, 월경과다, 수면장애, 심계항진, 발한 등의 증세가 있어 개인병원을 방문하여 **synthroid** (**Levothyroxine**)를 현재까지 5년간 복용하였다. 그러나 내원 당시까지 전경부 부종, 한랭 과민성, 두통, 전신 쇠약감 등의 증상이 계속되어 타병원에 방문하여 **MRI** 시행 후 뇌하수체종양 진단 후 **bromocriptine**을 복용하다가 1993년 7월 24일 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 내과에 입원하였다.

이학적 소견: 혈압 100/60 mmHg, 맥박 68 회/분, 체온은 36.5°C였다. 신장은 158 cm, 체중은 52 kg이었다. 좌안 시력은 20/25, 우안은 의안이였다. 안구 돌출이나 전경골 점액 수종 등의 소견은 없었고 전경부에 지름 7 cm 가량의 무압통성의 갑상선 종대가 촉진되었다(**Fig. 1**).

방사선 검사소견: **sella cone down view** 검사상 특이소견은 없었으며 본원에서 시행한 **MRI** 검사상 경

접 수: 1994년 5월 25일

통 과: 1994년 5월 31일



Fig. 1. The profile of the patient showing the goiter.

도의 뇌하수체 비대 외에는 특별한 소견을 발견할 수 없었다(Fig. 2). I^{131} 을 이용한 감상선 주사소견상 cytomel을 복용하기 전의 검사에서 동위원소 섭취율이 2시간 10.6%, 24시간 10.1%였고 cytomel(100 μ g/d)을 7일간 복용후 실시한 검사에서 2시간 6.23% 24시간 13.2%의 결과를 보였다.

혈액검사 소견 : 말초 혈액검사, 혈청 전해질 검사 및 혈청 생화학검사는 정상이었다.

호르몬 검사소견 : Bromocriptine 복용을 중단한 지 20일째 외래방문하였고 당시 시행한 감상선호르몬 검사상 T_3 800 ng/dl, fT_4 2.17 ng/dl, TSH 336.06 μ IU/ml였다. Antithyroglobulin antibody 1 : 20² 양성, antimicrosomal antibody 1 : 40² 양성이었다. 입원 당시 시행한 검사상 T_3 800 ng/dl 이상, fT_4 5.42 ng/dl, TSH 29.08 μ IU/ml로 정상보다 증가된 소견을 보였다. 입원 후 cytomel 100 μ g을 7일 투여 후 실시한 TSH 억제검사상 T_3 800 ng/dl 이상, fT_4 4.48 ng/dl, TSH 0.34 μ IU/ml로 TSH의 불완전 억제 소견을 보였다(Table 1). TBG는 30.22 μ g/ml(정상 12~30)이었고 TSH 수용체 항체는 9.39%였다(정상 1~10%). Somatostatin 억제검사(somatostatin 50 μ g,

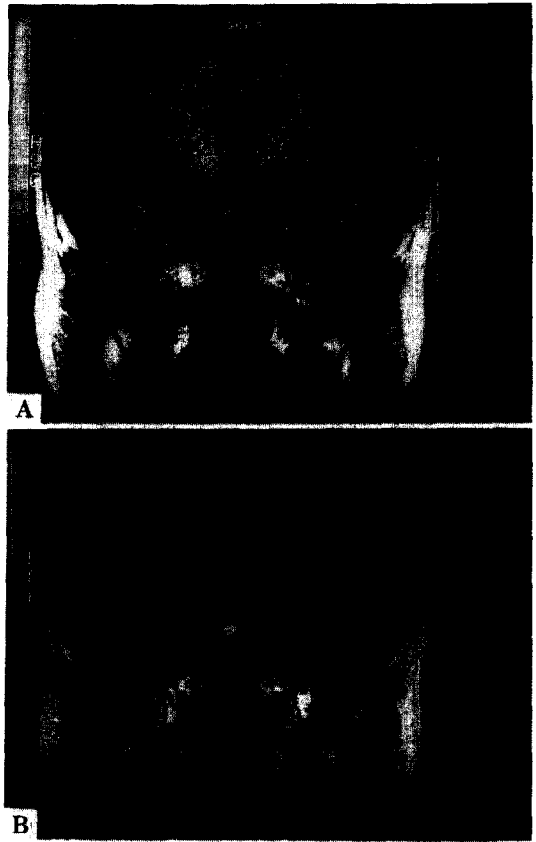


Fig. 2. (A) the T_1 weighted coronal view showing mild pituitary hyperplasia. (B) the T_1 weighted coronal view of the same section after gadolinium enhancement.

Table 1. T_3 -suppression Test

Date of the study	1993-7-26	1993-8-9	1993-8-12
T_3 (ng/dl)	>800		>800
fT_4 (ng/ml)	5.42	3.98	4.48
TSH (μ IU/ml)	29.08	1.62	0.34

cytomel (liothyronine sodium) 100 μ g/d (1993-6-5 ~1993-8-11)

IV)에서 TSH는 기저치 5.9 μ IU/ml에서 최저치 4 μ IU/ml를 보였고, α -subunit는 0.2 mIU/ml에서 최저치 0.17 mIU/ml의 소견을 보였고(Table 2), bromocriptine 억제검사(bromocriptine 5 mg, PO)에서 TSH는 기저치 1.9 μ IU/ml에서 최저치 1.4 μ IU/ml을 보였으며 α -subunit는 기저치 0.23 mIU/ml에서

Table 2. Somatostatin Test

Time (min)	Basal	15	30	60	90	120
TSH (μ IU/ml)	5.9	5.2	4.8	4.3	4.2	4.0
α -subunit (mIU/ml)	0.2	0.19	0.17	0.17	0.17	0.17

Table 3. Bromocriptine Test

Time (hour)	Basal	1	2	3	4	5	6
TSH (μ IU/ml)	1.9	1.7	1.9	2.0	1.4	1.5	1.6
α -subunit (mIU/ml)	0.23	0.13	0.11	0.19	0.12	0.13	0.12

Table 4. Dexamethasone Test

Time (hour)	Basal	24	48
TSH (μ IU/ml)	2.6	0.9	0.9
α -subunit (mIU/ml)	0.12	0.09	0.1

Table 5. TRH Stimulation Test

Time (min)	Basal	15	30	60	120
TSH (μ IU/ml)	36.41	157.90	167.81	142.04	126.04
α -subunit (mIU/ml)	0.65	1.57	1.72	1.28	0.87

최저치 0.11 mIU/ml로 감소된 소견을 보였다(Table 3). Dexamethasone 억제검사(dexamethasone 5 mg, PO)에서 TSH는 기저치 2.6 μ IU/ml에서 최저치 0.9 μ IU/ml의 소견을 보였다(Table 4). TRH 자극검사상(TRH 200 μ g, IV), TSH는 기저치 36.41 μ IU/ml에서 최고치 167.81 μ IU/ml로 증가되는 정상 반응을 보였고, α -subunit는 기저치 0.65 mIU/ml에서 최고치 1.72 mIU/ml로 증가된 소견을 보였다(Table 5). 뇌하수체호르몬 복합자극검사상, 황체호르몬, 성장호르몬 및 갑상선자극호르몬의 반응이 약간 과장되어 있었지만 전체적으로 정상 유형을 보였다(Table 6).

조직학적 소견: 갑상선 침윤성검사상, 갑상선 세포가 드물게 보이는 것 외에는 특이 소견이 없었다.

치료 및 경과: 환자는 T₃, T₄, TSH가 모두 증가

Table 6. Combined Pituitary Function Test

Time (min)	Basal	30	60	120	180
TSH (μ IU/ml)	6.4	77	61	40	17
GH (ng/dl)	0.1	28.4	78.9	25.0	8.1
Cortisol (μ g/dl)	4.5	4.9	16.2	14.5	9.8
Prolactin (ng/dl)	12.8	200	200	107	42
LH (mIU/ml)	3.9	114	81.4	43.4	24.5
FSH (mIU/ml)	4.2	8.4	10.5	8.6	7.5
α -subunit (mIU/ml)	0.13	1.59	0.96	0.48	0.27
Glucose (mg/dl)	73	28	143	65	76

되어 있어 갑상선자극호르몬의 부적절한 분비(inappropriate secretion of thyrotropin)에 의한 갑상선기능항진증으로 생각되었고, pituitary imaging study, TRH 자극검사, T₃ 억제검사 등으로 전신성 갑상선호르몬저항증후군(generalized resistance to thyroid hormone)으로 진단할 수 있었다. 환자는 cytomeal 투여 후 전경부 종괴 크기가 현저히 감소되었고 현재는 synthroid 복용하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 안

갑상선호르몬저항증후군은 정상적인 경우에는 과잉이라고 간주되는 높은 농도의 갑상선호르몬에 대한 조직 반응의 저하로 정의된다. 호르몬검사상, 급성 질환, 약물 또는 TBG 등의 변화가 없음에도 T₃, T₄의 상승 및 정상 또는 증가된 TSH치를 보인다. 가장 중요한 특징으로는 생리적 용량을 초과하는 갑상선호르몬의 투여에도 정상적으로 기대되는 TSH 분비의 억제가 관찰되지 않는 점이다¹⁻⁵⁾.

갑상선호르몬저항증후군은 실용적인 이유에서 1) 전신성 갑상선호르몬저항증후군(Generalized resistance to thyroid hormone, GRTH), 2) 뇌하수체성 갑상선호르몬저항증후군(Pituitary resistance to thyroid hormone, PRTH), 3) 말초조직성 갑상선호르몬저항증후군(Peripheral tissue resistance to thyroid hormone, PTRTH)으로 분류된다. 전신성 갑상선호르몬저항증후군은 갑상선호르몬저항증후군의 대부분을 차지하며 현재까지 전세적으로 약 290예가 보고되었다. 상염색체성 유전경향이 있으며, 이 경우 뇌하수체

와 말초조직이 모두 갑상선호르몬에 대하여 저항성을 보이는데, 치료받지 않은 환자의 경우 TSH 과다 분비에 의한 고농도의 갑상선호르몬 분비에 의해 대사상태는 정상을 유지한다. 하지만 이 보상작용의 정도가 개인마다, 조직마다 달라서 임상적으로는 기능저하와 기능과다의 양상이 혼재되어 있다¹⁾. 뇌하수체성 갑상선호르몬저항증후군은 현재까지 약 50예가 보고되었으며 전신성 갑상선호르몬저항증후군과 달리 특발성이며 말초장기에서 갑상선호르몬 과다의 임상적 양상을 보인다^{7,8)}. 말초조직성 갑상선호르몬저항증후군은 갑상선호르몬 저항성이 말초조직에 국한되어 있는 것으로 현재 1예만이 보고되어 있으며 정상농도의 혈장 TSH, T_3 , T_4 치를 보이나 말초저항성으로 인하여 치료받지 않는 경우 갑상선기능저하증의 소견을 보일 것으로 기대된다⁹⁾. 그러나 이 분류가 정확한 병리기전에 따른 상호 배타적인 것이라기 보다 다소 인위적인 임상적인 기준에 근거한 것으로 실제로는 많은 부분이 중첩된다¹⁰⁾.

갑상선호르몬에 대한 저항성의 존재가 여러 문헌을 통해 산발적으로 암시되었지만^{11,12)}, 이 질환의 존재에 대한 최초의 명시적인 언급은 1967년에 Refetoff 등에 의해 행하여졌다⁴⁾. 그 후 현재까지 전세계적으로 약 350예가 보고되었으며, 전신성 갑상선호르몬저항증후군의 경우 290예가 보고되었으나 국내에서는 아직 보고되어 있지 않은 실정이다.

과거에는 갑상선호르몬의 운반장애, 다른 물질에 의한 길항작용 및 비활성 호르몬의 존재여부가 전신성 갑상선호르몬저항증후군의 원인으로 제기되었지만 일련의 실험에 의해 부정되었다^{13,14)}. 후에 갑상선호르몬의 세포내 작용의 결손에 원인이 있을 것이라는 가설이 제안되었고 핵내 갑상선호르몬 수용체(nuclear thyroid hormone receptor)라는 개념에 의해 지지되었으나 그때까지도 실체를 증명하지는 못하였다¹⁵⁾. 1986년에 갑상선호르몬과 결합하는 형질의 단백질(T_3 수용체)를 생성하는 cDNA의 cloning에 성공한 후 갑상선호르몬 수용체가 단일 단위로 구성된 것이 아니라 각각 다른 염색체(chromosomes 17, 3)에서 생성된 두 단위(TR- α , TR- β)의 단백질로 구성되었다는 것이 규명되었다^{16,17)}. 1988년에 Usala 등이 3번 염색체의 T_3 -receptor β gene locus에서 T_3 저항성 표현형질에 관여하는 유전자를 최초로 발견하였고 그 이

후, 이환된 환자의 T_3 - β 수용체를 생성하는 유전자에서 단일 아미노산의 치환을 유발하는 돌연변이가 발견되었다^{18,19)}. 아미노산이 치환되거나 탈락된 T_3 수용체는 정상적으로 갑상선호르몬과 결합하기 어려울 뿐만 아니라 정상적인 수용체의 결합기능에도 지장을 주어 다양한 수준의 갑상선호르몬저항성을 나타낸다^{20,21)}.

전신성 갑상선호르몬저항증후군에서 갑상선호르몬의 과생성과 과분비는 뇌하수체 TSH에 의해 유발된다. 고농도의 유리 갑상선호르몬의 존재에도 불구하고 정상, 또는 정상 이상의 TSH치를 유지하는 속성은 TSH에 관계없이 갑상선호르몬을 과량분비하는 질환(그레이브스병, 플러머병)에서 보이는 TSH치의 저하와 대조되는 현상이다. TSH가 갑상선호르몬의 과분비에 중심적 역할을 한다는 것은 여러 연구를 통하여 확실하여졌다. 이 질환에 이환된 환자의 혈청 TSH는 정상 뇌하수체에서 분비된 TSH와 면역학적으로 동일하며²²⁾, TSH 분비성뇌하수체종양에서 전형적으로 보이는 생화학적으로 비활성인 α -subunit의 증가도 관찰할 수 없고 혈청 TSH의 크기도 정상 TSH와 동일하고 정상적인 생화학적 활성을 갖는다^{22,23)}. 그레이브스병에서 보이는 갑상선자극항체(thyroid stimulating antibody)도 발견되지 않으며 강력한 갑상선자극 물질인 hCG(human chorionic gonadotropin)도 관여하지 않는 것으로 밝혀져 있다^{24,25)}. 전신성 갑상선호르몬저항증후군에 이환된 환자의 갑상선호르몬 생성과 분해 대사에 이상을 발견할 수 없으며¹⁾, 실제로 T_3 와 T_4 가 과량 생성되고 과량 분해된다²⁵⁾. 뇌하수체의 반응에서 thyrotroph와 lactotroph가 갑상선호르몬에 대하여 반응도가 저하되었음이 관찰되었다. 그러나 부신피질호르몬의 억제작용과 L-dopa, bromocriptine 등의 도파민성 억제작용에 대해 thyrotroph가 정상반응을 보이는 것을 보아 갑상선호르몬에 대해서만 선택적으로 반응도가 저하되었음을 알 수 있다²²⁾. 갑상선호르몬 과다에서 예측할 수 있는 갑상선기능항진증의 소견을 잘 관찰할 수 없고 오히려 발달 초기단계에서의 갑상선호르몬 결핍과 관련된 증상이 자주 관찰되는 것은 본 질환의 기본적인 병리기전 중의 하나인 말초조직의 반응도 저하에서 기인한 것이라고 추정하고 있다.

본 질환은 대개 혈청 갑상선호르몬치가 상승되어 있음에도 억제되어 있지 않은 TSH치를 보일 때 의심하

게 되는데, 특별한 증상의 결여로 인해 처음부터 이 질환을 의심하기는 힘들다고 한다. 그러나 단신(short stature), 과행동증(hyperactivity), 학습장애(learning disability), 유년기나 사춘기 환자에서의 갑상선 종대, 외과적 갑상선 절제술 후에 재발한 갑상선 종대 등의 소견이 보일 때, 이 질환을 고려하여야 한다. 성장장애나 지능장애가 보일 때는 갑상선기능 저하증을 의심하게 되고 과행동증이나 집중장애를 보일 때는 갑상선기능 항진증으로 진단할 수 있으므로 초기에 오진을 하여 필요하지 않은 처치를 할 위험이 많다. 실제로 Refetoff 등이 조사한 사례에 의하면, 99예의 환자 가족 중 63예의 가족 성원이 초기에 잘못된 진단을 받아 갑상선호르몬치를 정상화하는 치료를 받았다¹⁾.

증상의 비균일성으로 인해 갑상선기능 저하증에서 갑상선기능항진증의 증상까지 나타나는데 대부분은 조직의 호르몬 저항성을 갑상선기능호르몬의 과다 분비로 보상하므로 임상적으로 정상 갑상선 기능의 소견을 보인다. 그러나 드물지 않게 보상에 실패하여 갑상선기능저하증의 소견을 보이는 경우도 있으나 오진으로 인해 갑상선호르몬을 정상화하는 치료를 받은 경우에 많이 발현되는 것으로 보고되었다^{22,26)}. 그리고 매우 드물게 조직의 저항성이 과보상되어 갑상선기능항진증의 임상증상을 나타내는 경우도 있다^{14,27)}. 갑상선종대는 본 질환에서 가장 많이 발견되는 소견으로 저자에 따라 85%까지 보고하고 있으며 대개 미만성의 특징을 지니며 수술적 적출술 후에도 82%에서 재발하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 빈맥은 전체 환자의 1/3에서 관찰되는데 갑상선종대와 동시에 관찰되는 경우 갑상선기능항진증으로 오인하게 하는 소견이다. 갑상선기능저하증의 소견으로 26%에서 성장장애, 59%에서 지능장애 등이 발견되며, 선천성 농아증 및 청각장애 등도 함께 관찰된다¹⁾. 그러나 전술한 바와 같이 특별히 우세한 증상이 없고 증상자체가 비균일적(heterogenous)이기 때문에 갑상선종대와 전술한 갑상선검사의 이상이 관찰되면 전신성 갑상선호르몬저항 증후군을 진단의 범주에 포함시키는 것이 오진에 따른 위험도를 줄이는데 도움이 될 것이라 생각된다.

혈청 유리 T_4 의 증가와 억제되지 않은 TSH치가 진단의 필요조건이다. 혈청 TBG와 TBPA(T_4 -binding prealbumin)치는 정상이고 T_3 resin uptake 검사는 대개 증가된 양상을 보인다¹⁾. 혈청 총 T_3 , T_4 치는 약

간 증가되거나 정상치의 수 배에 달하며 T_3/T_4 비는 그레이브스병과는 대조적으로 정상범위이다²⁸⁾. 질병 특유의 현상은 아니지만 항상 일관된 소견은 과량의 갑상선호르몬이 존재함에도 정상범위의 하한치 이상의 TSH가 존재한다는 것으로, 85%에서 정상범위의 호르몬치를 관찰할 수 있으며 11%에서 약간 증가된 소견($5\sim 10 \mu\text{U/ml}$)을, 4%에서 $10 \mu\text{U/ml}$ 을 초과하는 소견을 볼 수 있었다¹⁴⁾. 또한 거의 모든 경우에서 TRH 자극에 대한 TSH의 반응도 정상이거나 약간 과장되게 나타나며²⁹⁾, α -subunit의 비율도 정상과 동일하다^{23,25,30)}. 24시간 방사성 동위원소 요오드 섭취율이 대부분의 환자에서 증가된다. 생리적 농도의 갑상선호르몬에 의해서는 TSH 분비가 완전히 억제되지 않지만 levotriiodothyronine 투여에 의한 기저 TSH치의 의미있는 감소를 본 질환의 90% 정도에서 관찰할 수 있으며, 이것은 levotriiodothyronine에 의한 TSH 분비감소가 TSH 분비저해수체 중앙에서 25%에서만 관찰되는 것과 대조적인 소견이다^{1,29)}. 전술한 바와 같이 dopamine, bromocriptine, somatostatin, 부신피질호르몬 등의 투여에 대해 뇌하수체의 thyrotroph가 정상적인 억제반응을 보이며^{22,31,32)}, 뇌하수체호르몬 복합자극검사상 특별한 이상소견을 발견할 수 없다¹⁾. 그러나 가검 TRH에 대해 프로락틴의 반응이 정상이상으로 나타나기도 하는데 절제술 등에 의해 갑상선기능이 저하된 환자에서 발견된다고 알려져 있다²²⁾. 본 증례에서도 TSH 분비가 bromocriptine, somatostatin, dexamethasone 및 T_3 의 투여에 의해 억제되고 TRH 투여에 대하여 정상 반응을 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 뇌하수체호르몬 복합자극 검사에서 프로락틴의 반응이 정상 이상으로 과장된 것을 관찰할 수 있다.

갑상선호르몬에 대한 말초조직의 저항을 증명하는 것이 진단의 초석이 되지만 특이도를 갖는 검사가 없는 실정이다. 대안으로 가장 간단하고 유용한 검사는 TRH 자극검사로 알려져 있다. 혈청 갑상선호르몬치의 증가와 정상범위, 또는 증가된 TSH치, 정상 TBG 농도, 정상 hCG치 및 정상적인 TRH 자극검사가 진단에 필요한 조건이다. 가장 중요한 감별진단 질환은 TSH 분비성 뇌하수체중앙인데, 이 질환은 갑상선종독성의 증상 외에 중앙 자체의 영향인 성장호르몬 과분비와 황체자극호르몬 과분비에 의한 선단거대

중, 무월경증 및 유루증을 동반하는 경우가 많다. 방사선 검사상 정상인의 3~20%에서 기능이 없는 뇌하수체 종양이 병발하므로 뇌하수체 MRI에서 종양을 발견하였다 하여 그것이 TSH 분비성뇌하수체종양의 결정적 소견이라고 할 수는 없다³⁹⁾. 가장 중요한 검사 소견으로는 α -subunit이 비정상적으로 증가함에 따른 α -subunit/TSH molar ratio의 증가인데 TSH 분비성뇌하수체 종양의 88%에서 증가하며 그 비가 1 이상이면 진단적 중요성을 갖는다^{7,30)}. 또한 T₃ 억제검사에도 대부분 반응을 하지 않고 TRH 자극에 대해 63%에서 반응이 없는 것이 특징이다¹⁾.

본 질환의 자연적 경과를 불확실하다. 일부 환자들은 갑상선종대 외에는 특이소견 없이 정상생활을 하기도 하고 또 다른 일부에서는 성장장애나 지능장애의 양상을 보이기도 한다.

본 질환에 대한 최근까지의 치료경향은 갑상선호르몬의 인위적 감소를 피하는 것이다. 현재까지 이 질환을 치유하는 방법이 알려져 있지 않지만 환자의 갑상선호르몬 수용체 유전자 돌연변이를 발견할 수 있음에 따라 유전상담이나 산전진단에 많은 도움이 되고 있다. 조직 저항성을 제대로 보상하지 못하여 갑상선 기능저하증의 소견을 보이는 환자에게는 생리적 용량 이상의 갑상선호르몬을 투여하는 것이 절대적으로 필요하며 특히 아동기의 환자에서는 성장상태와 골성속도에 대해 각별한 주의를 하여야 한다. 유아기의 환자에 대한 갑상선호르몬 대체요법의 정확한 적응증은 정립되어 있지 않지만 정상범위의 상한선을 초과하는 TSH치, 골성장장애 및 발육부전(failure to thrive)을 보일 때에 대체요법을 고려하여야 한다. 항갑상선 약물을 복용한 환자의 경우에 대개는 투약을 중지하는 것으로 충분하지만 절제술(ablative therapy)로 인한 갑상선기능저하의 소견을 보이면 TSH치가 정상범위로 하강할 때까지 갑상선호르몬을 계속 투여해야 한다. 갑상선호르몬 대체요법은 갑상선종대의 고질적인 재발 경향을 억제하는 데도 유용하다¹⁾. 본 증례는 cytomel과 synthroid 투여에 따라 갑상선종대의 현저한 감소를 보였다.

이상으로 고찰한 바와 같이 본 질환이, 흔하지 않은 유병률과 갑상선 검사상의 비정상적 소견과 임상 증상의 비균일성으로 인하여 갑상선기능항진증으로 진단되어, 불필요하고 해롭기까지한 항갑상선 요법을 받음으

로써 인위적인 갑상선기능저하증에 처하는 경우가 많으므로, T₃, T₄치의 증가와 정상 또는 경도의 TSH치의 증가를 보이는 환자에서 T₃ 억제검사 및 TRH 자극검사를 시행하여 본 질환의 이환 유무를 확인하는 것이 오진에 따른 위험을 피하는데 도움이 되겠다.

요 약

저자 등은 수년간 갑상선종대를 보이는 환자에게서 혈청 호르몬 검사, T₃ 억제검사 및 TRH 자극검사 등으로 전신적 갑상선호르몬 저항증후군을 확진한 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

== Abstract ==

A Case of Generalized Resistance to Thyroid Hormone

Hong Keun Cho, M.D., Pum Soo Kim, M.D.
Young Ku Song, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea

Yoon Sok Chung, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolism,
School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

The syndrome of resistance to thyroid hormone are disorders in which the body's tissue are resistant to the effects of thyroid hormone. They are characterized by reduced clinical and biochemical manifestations of thyroid hormone action relative to the circulating hormone levels. In practice, such patients are identified because they have increased serum thyroxine (T₃) and triiodothyronine (T₄) and normal thyrotropin (TSH) levels in the absence of intercurrent acute illness, drugs, or alterations of thyroid hormone binding to serum proteins. Since the publication of the index cases in 1967 by Refetoff et al., about 200 cases have been reported. Mutations which result in single amino acid substitutions in the T₃ binding region of the β receptor molecule is suggested for causal mechanism.

We experienced a case of 26 year old female with generalized resistance to thyroid hormone. She had increased serum concentration of free thyroxine (fT₄: 5.42

ng/dl) and triiodothyronine (T_3 : >800 ng/dl). Serum TSH level were increased (TSH: 2.08 μ IU/ml). The serum α -subunit/TSH molar ratio was less than 1.0 and Magnetic Resonance Imaging showed no evidence of pituitary mass. These features are characteristics of the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone.

So we present this case of syndrome of generalized resistance to thyroid hormone with a literature review.

Key Word: The syndrome of generalized resistance to thyroid hormone

REFERENCES

- 1) Refetoff S, Weiss R, Usala SJ: *The syndrome of resistance to thyroid hormone. Endocrine reviews* 14: 348, 1993
- 2) Mcdermott MT, Ridgway EC: *Thyroid hormone resistance syndromes. Am J Med* 94:424, 1993
- 3) Wynne AG, Gharib H, Scheithauer BW, Davis DH, Freeman SL, Horvath E: *Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. Am J Med* 92:15, 1992
- 4) Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ: *Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab* 27:279, 1967
- 5) Sakurai A, Takeda A, Ain K: *Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β . Proc Natl Acad Sci USA* 86:8977, 1989
- 6) Magner JA, Petrick P, Menezes-Ferreira MM: *Familial generalized resistance to thyroid hormones: report of three kindred and correlation of patterns of affected tissues with the binding of (125 I) triiodothyronine to fibroblast nuclei. J Endocrinol Invest* 9:459, 1986
- 7) Gershengorn MC, Weintraub BD: *Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone: A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". J Clin Invest* 56: 633, 1975
- 8) Faglia G, Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Medri G: *Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary. Horm Res* 26:79, 1987
- 9) Kaplan MM, Swartz SL, Larsen PR: *Partial peripheral resistance to thyroid hormone. Am J Med* 70: 1115, 1981
- 10) Franklyn JA: *Thyroid hormone resistance syndromes - are generalized and selective pituitary resistance part of the same disorder? Clin Endocrinol* 38:235, 1993
- 11) Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W: *Pseudohypoparathyroidism - an example of "Seabright bantam syndrome" Endocrinology* 30:922, 1942
- 12) Lasker NB, Ryan RJ: *Half-life of radiothyroxine in nonthyroidal hypometabolism. J Clin Endocrinol* 18: 538, 1958
- 13) Wortsman J, Premachandra BN, Williams K, Burman KD, Hay ID, Davis PJ: *Familial resistance to thyroid hormone associated with decreased transport across the plasma membrane. Ann Intern Med* 98: 904, 1983
- 14) Refetoff S, DeGroot LF, Benard B, DeWind LT: *Studies of a sibship with apparent hereditary resistance to the intracellular action of thyroid hormone. Metabolism* 21:723, 1972
- 15) Oppenheimer JH, Koerner D, Schwartz HL, Surks MI: *Specific-nuclear triiodothyronine binding sites in rat liver and kidney. J Clin Endocrinol Metab* 35:330, 1972
- 16) Sap J, Munoz A, Damm K, Goldberg Y, Ghysdael J, Lentz A, Beng H, Vennstrom B: *The c-erb-A protein is a high-affinity receptor for thyroid hormone. Nature* 324:635, 1986
- 17) Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, Lebo R, Gruol DJ, Evans RM: *The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. Nature* 324:641, 1986
- 18) Usala SJ, Bale AE, Gesundheit N, Weinberger C, Lash RW, Wondisford FE, McBride OW, Weintraub BD: *Tight linkage between the syndrome of generalized thyroid hormone resistance and the human c-erb A β gene. Mol Endocrinol* 2:1217, 1988
- 19) Usala SJ, Tennyson GE, Bale AE, Lash RW, Gesundheit N, Wondisford FE, Accilli D, Hause P, Weintraub BD: *A base mutation of the c-erbA β thyroid hormone receptor in a kindred with generalized thyroid hormone resistance. Molecular heterogeneity in two other kindred. J Clin Invest* 85:93, 1990
- 20) Chatterjee VKK, Nagaya T, Madison LD, Datta S, Rentoumis A, Jameson JL: *Thyroid hormone resistance syndrome: Inhibition of normal receptor function by mutant thyroid hormone receptors. J Clin Invest* 87:1977, 1991
- 21) Sakurai A, Miyamoto T, Refetoff S, DeFroot LJ: *Dominant negative transcriptional regulation by a*

- mutant thyroid hormone receptor β in a family with generalized resistance to thyroid hormone. Mol Endocrinol* 4:1988, 1991
- 22) Refetoff S, Salazar A, Smith TJ, Scherberg NH: *The consequences of inappropriate treatment due to failure to recognize the syndrome of pituitary and peripheral tissue resistance to thyroid hormone. Metabolism* 32:822, 1983
- 23) Vandalem JL, Pirens G, Hennen G: *Familial inappropriate TSH secretion: Evidence suggesting a dissociated pituitary resistance to T_3 and T_4 . J Endocrinol Invest* 4:413, 1981
- 24) Lamberg BA, Liewendahl K: *Thyroid hormone resistance. Ann Clin Res* 12:243, 1980
- 25) Tamagn FL, Carlson HE, Hershman JM, Reed AW: *Pituitary and peripheral resistance to thyroid hormone. Clin Endocrinol (Oxf)* 10:431, 1979
- 26) Kaplowitz PB, D'Ercole AJ, Utrger RD: *Peripheral resistance to thyroid hormone in an infant. J Clin Endocrinol Metab* 53:938, 1981
- 27) Chait A, Kanter R, Green W, Kenny M: *Defective thyroid hormone action in fibroblasts cultured from subjects with the syndrome of resistance to thyroid hormones. J Clin Endocrinol Metab* 54:767, 1982
- 28) Schimmel M, Utiger R: *Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones: Review of recent findings and their clinical implications. Ann Intern Med* 87:760, 1977
- 29) Sarne DH, Sobieszcayk S, Ain KB, Refetoff S: *Serum thyrotropin and prolactin in they syndrome of generalized resistance to thyroid hormone: Responses to thyrotropin-releasing hormone stimulation and triiodothyronine suppression. J Clin Endocrinol Metab* 70:1305, 1990
- 30) Smallridge RC, Parker RA, Wiggs EA: *Thyroid hormone resistance in a large kindred: Physiologic, biochemical, pharmacologic, and neuropsychologic studies. Am J Med* 86:289, 1989
- 31) Bajorunas DR, Rosner W, Kourides IA: *Use of bromocriptine in a patient with generalized resistance to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab* 58:731, 1984
- 32) Cooper DS, Ladenson PW, Nisula BC: *Familial thyroid hormone resistance. Metabolism* 31:504, 1982
- 33) Burrow GN, Wortzman G, Rewcastel NB, Holage RC, Kovacs K: *Microadenomas of the pituitary and abnormal sella tomograms in an unselected autopsy series. 304:156, 1981*
- 34) Weintraub BD, Gershengorn MC, Kourides IA, Fein H: *Inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone. Ann Intern Med* 95:339, 1981