

# Organification 障礙에 의한 先天性 甲狀腺機能低下症과 Hürthle 細胞腺腫이 竝發된 1例

서울大學校病院 內科

金秉兌 · 李起相 · 鄭淳逸 · 金三鎔  
趙京彬 · 趙普衍 · 高昌舜

= Abstract =

## A Case of Congenital Hypothyroidism Due to Organification Defect Associated with Huerthle Cell Adenoma

Byung Tae Kim, M.D., Kee Sang Lee, M.D., Soon Il Chung, M.D., Sam Yong Kim, M.D.  
Kyung Sam Cho, M.D., Bo Yeon Cho, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Congenital hypothyroidism due to organification defect was first reported by Haddad and Sidbury in 1959.

The organification defect is easily proved by perchlorate discharge test.

We experienced a patient who had large goiter, growth and mental retardation, and revealed positive reponse to perchlorate discharges test, and the surgical biopsied specimen showed Huerthle cell adenoma, which was probably due to chronic stimulation of thyroid stimulating hormone, or coexisted incidentally.

Described here a case of congenital hypothyroidism due to organification defect associated with Huerthle cell adenoma, with review of some literatures.

### 緒 論

Peroxidase의 缺乏에 의한 先天性 甲狀腺機能低下症은 1959年 Haddad와 Sidbury에 의해 처음 報告되었으며<sup>2)</sup>, 그 후 여러 著者들에 의해 報告된 바 있다<sup>5~8)</sup>. 이는 peroxidase 缺乏에 의해 甲狀腺에 攝取된 iodine이 organification되지 않아 일어나며, perchlorate discharge 試驗에 의해 比較的 쉽게 밝혀질 수 있다<sup>1,3)</sup>. 또한 Hürthle 細胞腺腫은 濾胞腺腫의 한 種類로서, 또는 하나의 獨立된 腺腫으로서<sup>19)</sup>, 다른 種類의 腺腫과 같이 甲狀腺의 放射線照射, 慢性的으로 甲狀腺 刺戟호르몬이 增加되어 있는 경우, 沃素의 缺乏, 抗甲狀腺劑의 長期投與 等の 甲狀腺癌을 誘發시킬 수 있는 경우에 생길 수 있다<sup>1)</sup>. 國內에서는 아직 이처럼 orga-

nification 障礙에 의한 先天性 甲狀腺 機能低下症과 Hürthle 細胞腺腫이 竝發된 例의 報告는 文獻上 찾아볼 수 없었고, 다만 Pendred氏 症候群에서 perchlorate discharge 試驗에 陽性을 보인 例가 文獻上 3例가 報告되어 있을 뿐이다<sup>20)</sup>.

著者들은 1980年 4月 서울大學校病院 內科에 入院하였던 26歲의 男子에서, perchlorate discharge 試驗에 陽性이고 甲狀腺組織所見上 Hürthle 細胞腺腫으로 判明된 1例를 經驗하였기에 文獻考察과 함께 報告하는 바이다.

### 症 例

患 者：주○환, 26歲, 男子.  
主 訴：前頸部腫瘍

表 1. Cocktail 試驗法에 의한 腦下型體의 機能檢査結果

	0'	15'	30'	45'	60'	120'
TSH after TRH(uU/ml)	179	1381	1264	892	437	326
Prolactin after TRH(ng/ml)	75.7	160 ↓	160 ↓	160 ↓	160 ↓	67.8
GH after Insulin(ng/ml)	7.7	9.6	16.3	9.8	9.8	4.6
LH after LHRH(mIu/ml)	17.0	160.8	118.8	103.7	79.4	51.1
FSH after LHRH(mIu/ml)	13.1	21.8	24.7	21.3	20.7	17.3

**現病歷:** 患者는 父母에 의해 4歲때, 처음 前頸部突出이 認知되었으며, 身體發育이 不進하였다. 그 後 前頸部腫瘍은 점점 커졌으며, 患者의 나이가 10歲가 되었을 때 甲狀腺切除手術을 받았으나, 그 後 腫瘍이 다시 커져 15歲때에 再手術을 받았다. 當時 患者는 醫師로부터 腫瘍이 再發할 可能性이 있다고 들었으며 手術後 特異한 治療를 施行한 바 없었다. 本院에 入院하기 약 6年前부터 前頸部腫瘍이 다시 커졌으며 發育狀態가 不良하여 나이에 比하여 키가 작았고 知能도 뒤떨어져 있었다. 中學過程을 겨우 마칠 정도였으며, 國民學校와 中學校에서의 成績은 극히 不良하여 겨우 落第를 면할 정도이었다. 入院 當時 自覺症狀으로서는, 全身脫力感, 言語緩徐, 便秘, 記憶力低下, 추위감 등이 있었다.

**過去歷:** 上記事項 外에는 特記事項없음.

**家族歷:** 父母나 親戚에 甲狀腺疾患이 없으며, 어머니가 妊娠中 抗甲狀腺劑를 服用한 事實이 없음.

**理學的 所見:** 患者는 멍한 表情이었으며, 年齡에 比해 身體와 知能의 發育이 遲延되어 있었고, 皮膚는 거칠었고 乾燥하였다. 그의 머리는 比較的 작았고, 兩眼 사이의 거리가 넓었다. 脈搏은 分當 46회로서 徐脈이었다. 體溫은 35.6°C로서 약간 낮았고, 血壓은 130/90 mmHg로서 正常이었다. 眼瞼結膜은 貧血이나 浮腫 등이 없었고, 前頸部에 크기가 10×10 cm 정도의 커다란 腫瘍이 마치 囊腫처럼 觸知되었고, 그 左上部位에는 작은 달걀 크기의 別個의 腫瘍이 比較的 단단하고, 固定되어 있는 듯한 느낌을 주며 그 表面은 매끄럽고 痛症이 없이 만져졌다(사진 1, 2). 腫瘍에서는 bruit나 靜脈性雜音은 들리지 않았다.

心音聽診上, 心搏動은 느리고 不規則的이었으나, 雜音은 들리지 않았다. 肺打聽診上, 異常所見을 보이지 않았고, 腹部所見上, 약간 突出되어 있는것 外에는 肝, 脾, 腎等은 觸知되지 않았고, 腹水도 없었다. 下肢에 浮腫은 없었다. 深筋腱反射는 全體的으로 低下되어 있었으나, 病的異常反射는 보이지 않았다. 患者의 身長

은 148 cm, 앉은키는 78 cm, 머리둘레 55 cm, 가슴둘레 70.6 cm, 배둘레 65 cm로서 年齡에 따른 正常人과 比較하여 볼 때 모두 95 percentile을 벗어나 있었고 실제 나이가 26歲임에도 불구하고 身體發育은 15~16歲에 불과하였다(사진 3, 4).

**檢査室 所見:** 一般血液檢査所見으로 血色素 12.5 gm%, 赤血球平均容積 37.3%, 白血球 6400/mm<sup>3</sup>, 赤血球沈降 12 mm/hr 速度로 比較的 낮은 正常範圍였다. 此外 出血性傾向, 尿檢査, 大便檢査, 肝機能檢査에서 異常所見을 發見할 수 없었고, 心電圖에서는 正常徐脈과 不完全 RBBB 所見을 보였다. 胸部 X線撮影上 左側肋膜의 肥厚와, 16~18歲以下の 骨年齡을 보였다. CPK 110 IU/l, LDH 370 IU/l로서 正常보다 增加되어 있었고, cholesterol도 190 mg%로서 正常範圍였다. 筋電圖에서는 四肢에 輕度の 筋異常所見과 左側上肢에 臨床的으로는 무시할 만한 carpal tunnel 症候群이 있었다. 甲狀腺機能檢査上 T<sub>3</sub> 27.2%, thyroxine 1.6 μg%, triiodothyronine 130 mg%, 甲狀腺刺戟호르몬 179 μU/ml로서 甲狀腺機能低下의 所見을 보였고, TRH 刺戟試驗을 한 結果 過反應을 보였다. 또한 GH, LH, FSH 및 prolactin 등 腦下垂體호르몬의 分泌樣狀은 正常이었다(表 1). 甲狀腺스캔上 커다란 cold area가 左葉의 側下方에 있었다(사진 5). 放射性沃素의 攝取率은 그림 1에서 보는 바와 같이 正常보다 增加되어 있었고, 特히 放射性沃素 投與後 6時間에 65% 8時間에 72%의 높은 沃素攝取率을 보이고 24時間에는 63%로서 오히려 약간 減少되는 樣狀을 보였다. Perchlorate discharge 試驗은 그림 2에서 보는 바와 같이 perchlorate 投與後 26.8%의 放出을 보여 陽性이었다.

甲狀腺針生檢組織所見上, Hürthle 細胞의 덩어리가 나왔으며, 甲狀腺切除後 病理組織所見은 Huerthle 細胞膜腫이었다(사진 6, 7, 8, 9).

**診斷 및 治療:** 上述한 바와 같이 여러가지 先天性甲狀腺機能低下症의 症勢를 보이며, perchlorate discharge 試驗上 陽性이어서, organification 障礙에 의한

—金 秉 兌 外 5 人 : 사 진 부 도—

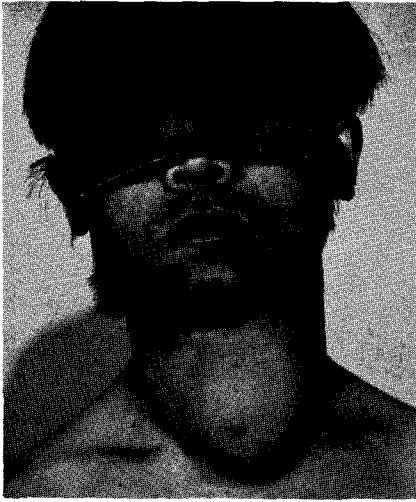


사진 1.



사진 2.

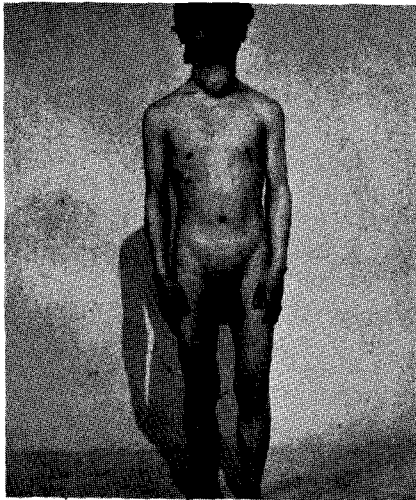


사진 3.

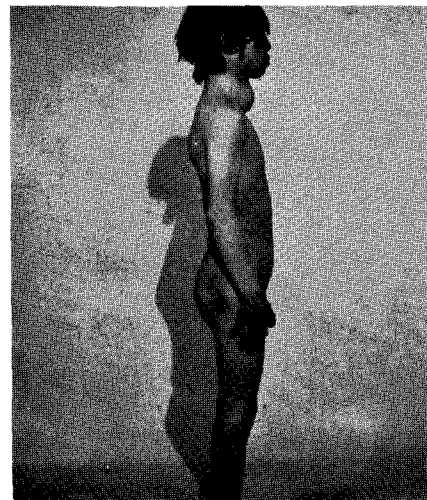


사진 4.

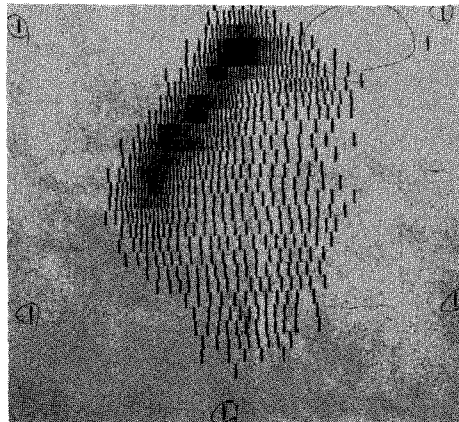


사진 5. 감상선스캔 ( $^{99m}\text{Tc-O}_4$  사용)

—金秉兌外5人: 사진부도—



사진 6. 切除된 甲状腺



사진 7. 切除된 甲状腺의 断面

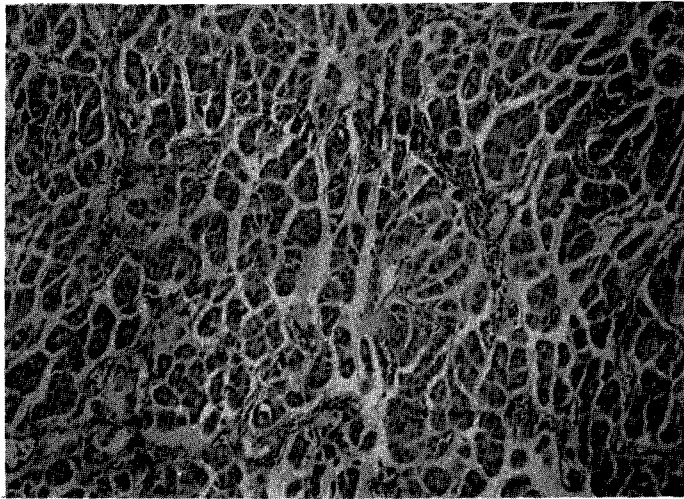


사진 8. 甲状腺組織의 低倍率所見

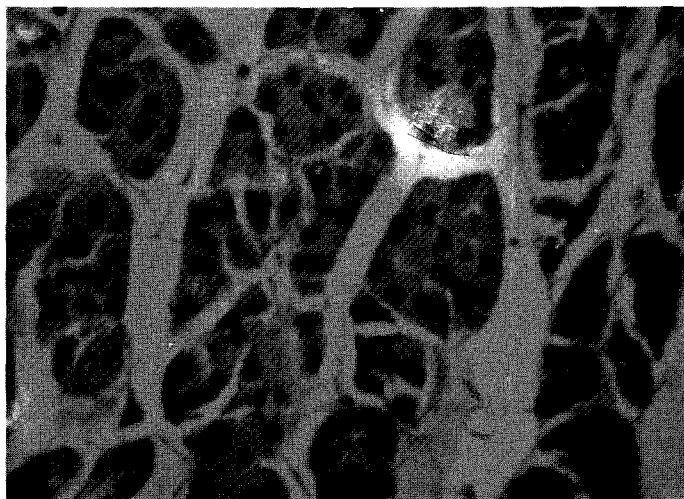


사진 9. 甲状腺組織의 高倍率所見

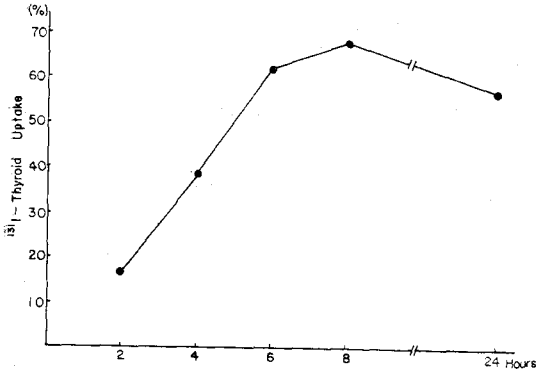


Fig. 1. <sup>131</sup>I uptake test.

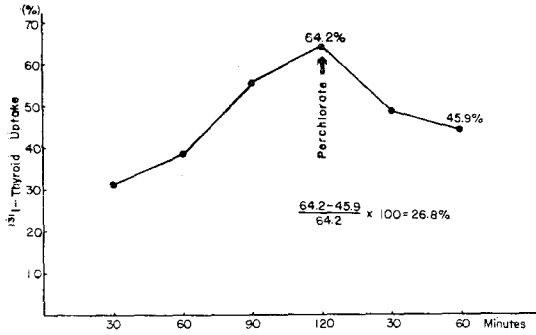


Fig. 2. Perchlorate discharge test.

先天性甲狀腺機能低下症에 附合되었고, 甲狀腺針生檢所見上 Hürthle 細胞의 덩어리가 나왔고, 甲狀腺切除手術을 施行하여, 病理組織所見上 Hürthle 細胞腺腫으로 나와, organification 障礙에 의한 先天性甲狀腺機能低下症과 Hürthle 細胞腺腫이 竝發된 것으로 診斷할 수 있었다. 治療는 甲狀腺切除後 甲狀腺호르몬을 投與하였다.

### 考 案

Peroxidase 缺乏에 의한 先天性甲狀腺機能低下症은 1959年 Haddad 와 sidbury 에 의해 甲狀腺腫의 家族歴이 있는 甲狀腺機能低下症 患者에서 thiocyanate discharge 試驗을 하여, peroxidase 의 活性이 없는 것이 報告되었으며<sup>2)</sup>, 1971年 Hagen 等이 16歲의 家族性 甲狀腺腫을 가진, 甲狀腺機能이 正常인 患者에서, perchlorate 를 使用하여, 甲狀腺에서 攝取된 放射性沃素의 약 50%가 유리되는 것을 觀察하였다<sup>5)</sup>. 또한 이

狀腺을 切除하여 peroxidase 의 活性이 없는 것과, hematin 處理를 하면 peroxidase 의 活性이 다시 돌아오는 것을 觀察 報告하였다<sup>5)</sup>. 이러한 型的 organification 缺乏에서는 hematin 의 非共有結合을 不安定하게 하는 peroxidase 에 異常이 있는 것이다. 1973年 Niepomniszcze 等에 의하면<sup>7)</sup>, Hagen 等이 經驗한 患者와 비슷한 患者에서 hematin 處理를 하였으나 peroxidase 가 活性化되지 않았다. 이는 apoenzyme 이 없거나 非活性일 경우이다. 이와 類似한 peroxidase 缺乏은 원래 1958年 Clayton 에 의해 서술되었으며<sup>21)</sup>, 그들이 經驗한 患者들은 甲狀腺腫의 家族歴이 있었으며 陰이온에 의한 discharge 가 단지 部分的이라는 것과, 甲狀腺機能의 正常이거나 약간 低下되어 있다는 것만 差異가 있다. 그러므로 그 患者들은 사실 Hagen 等이<sup>6)</sup> 經驗한 患者와 비슷하거나 同一할 것이다. 또한 이러한 患者들은 最近 Furth 等에<sup>8)</sup> 의해서도 報告된 바 있다. 이와 관련된 다른 그룹의 疾患으로서는 Pendred 症候群이 있으며, 이 患者들은 甲狀腺機能이 正常이거나 약간 低下되어 있으며, 귀가 들리지 않고, organification 過程에 部分的인 缺損이 있다. 그러나 이 疾患의 基本的인 결함은 아직 밝혀지지 않고 있다<sup>9-12)</sup>. 이외에도 甲狀腺에서의 peroxidase 는 正常이나 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 의 生成에 缺乏이 있거나<sup>13)</sup>, 沃素化의 基質이 不足하거나, peroxidase 가 非正常的인 膜에 結合할 경우에 perchlorate discharge 試驗에 陽性으로 나올 수 있다<sup>14)</sup>.

이상과 같이 沃素의 organification 의 障礙는 그 原因이 많으나, 그 診斷의 기준을 보면, 첫째 perchlorate discharge 試驗에 陽性이고, 둘째 심한 發育不進과 甲狀腺腫이 있어야 하며, 셋째 peroxidase 機能의 化學的 檢査가 必要하며, 이다 셋째 기준은 peroxidase 活性의 測定과 hematin 을 첨가하였을 경우 효소活性에 대한 영향, 甲狀腺에서의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 공급에 관한 檢査가 포함되며 이는 앞에 記述한 여러가지 原因을 鑑別하는데 必要하다<sup>1)</sup>. 甲狀腺腫은 濾胞狀腺腫, 乳頭狀腺腫, 嚢形腫 등이 있으며, Hürthle 細胞腺腫은 濾胞狀腺腫의 한 種類로서 또는 獨立된 一種으로 생각되고 있다<sup>10)</sup>. 甲狀腺腫의 發生原因으로서는 甲狀腺癌과 마찬가지로 甲狀腺의 放射線照射, 慢性的인 甲狀腺刺戟호르몬에 의한 刺戟<sup>18)</sup>, 沃素의 缺乏, 抗甲狀腺劑의 長期服用 等を 들 수 있다<sup>1)</sup>.

著者들의 例는 4歲부터 甲狀腺腫이 있었으며, 身體의 發育狀態가 不良하고 知能도 낮은 편이었으며, 甲狀腺機能檢査와 TRH 刺戟試驗 등의 結果 原發性甲狀腺

機能低下症을 나타냈다. goitrous hypothyroidism의 原因으로는 Hashimoto 甲狀腺炎, 沃素缺乏, organification 障礙, 藥物(抗甲狀腺劑, 沃素劑) 등을 들 수 있다. Hashimoto 甲狀腺炎은 발병시기, 임상경과, 조직 소견 등으로 보아서 배제할 수 있고, 沃素缺乏은 本 症例에서 24時間尿中 沃素배설율이 18.1%이므로 可能性이 희박하고 藥物投與의 病歷이 없으므로 抗甲狀腺劑나 沃素劑에 의한 可能性도 배제할 수 있다. 本症例는 放射性沃素攝取率이 6~8時間에 最高에 달하고 24時間後에는 오히려 減少되는 點과 perchlorate discharge 檢査가 陽性인 點으로 보아 甲狀腺호르몬의 生成成過程中 organification 過程에 障礙가 있음을 알 수 있었다. perchlorate discharge 試驗에 陽性으로 나타나는 경우는 一般的으로 organification 障礙, Hashimoto 甲狀腺炎, 抗甲狀腺劑投與 등으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 上述한 바와 같이 本症例에서는 Hashimoto 甲狀腺炎이나, 抗甲狀腺劑投與로 인한 可能性이 없고, 어려서부터 甲狀腺腫과 發育不進이 있었던 點으로 보아서, organification 障礙로 인한 先天性甲狀腺機能低下症으로 생각된다. 特히 이와 더불어 Hürthle 細胞腺腫이 竝存하였던 것은 매우 흥미로운 事實로 이는 단순히 두가지 疾患이 竝發한 것인지 또는 기왕에 存在하던 先天性甲狀腺機能低下症에 의해서 Hürthle 細胞腺腫이 誘發된 것인지는 確實히 알 수 없다. Hürthle 細胞腺腫의 誘發因子中, 甲狀腺의 放射線照射, 慢性的인 甲狀腺刺戟호르몬의 刺戟, 沃素의 缺乏, 抗甲狀腺劑의 長期投與 등이 알려져 있는바, 本症例에서는 放射線照射, 沃素의 缺乏, 抗甲狀腺劑의 長期服用 등의 病歷이 없으므로 제외될 수 있으리라 생각된다. 한편 本症例는 4세부터 甲狀腺腫이 있었으며, 적어도 20년이상 지속적인 甲狀腺刺戟호르몬의 刺戟을 받았으므로 지속적으로 높은 甲狀腺刺戟호르몬의 刺戟으로 인하여 Hürthle 細胞腺腫이 發生하였을 可能性을 생각하여 볼 수 있다.

### 結 論

著者들은 甲狀腺의 放射線照射, 抗甲狀腺劑服用의 病歷이 없이 커다란 甲狀腺腫을 가진 患者에서 perchlorate discharge 試驗을 하여 陽性으로 나와 organification defect에 의한 先天性甲狀腺機能低下症을 確認하였고, 또 이 患者에서 甲狀腺切除手術을 施行하여 그 組織所見上 Hürthle 細胞腺腫으로 밝혀진 흥미로운 症例를 經驗하였기에 文獻考察과 함께 報告하는 바이다.

### REFERENCES

- 1) DeGroot, L.J., Stanbury, J.B.: *The thyroid and its diseases*, 4th ed., p.538, 1975.
- 2) Haddad, H.M., J.B. Sidbury, Jr.: *Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism: Report of a case with biochemical studies*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19:1446, 1959.
- 3) Murray, I.P.C., Stewart, R.D.H.: *An evaluation of the perchlorate discharge test*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26:1050, 1966.
- 4) Jaffiol, C., L. Baldet, R. Khalil, and J. Mirouze: *Confrontation de deux techniques d'étude du test au thiocyanate de potassium. Application Cliniques*, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 30:447, 1969.
- 5) Hagen, G.A., H. Niepomnisczce, et al: *Peroxidase deficiency in familial goiter with iodide organification defect*, *N. Engl. J. Med.*, 285:1394, 1971.
- 6) Niepomnisczce, H., L.J. Degroot, and C.A. Hagen: *Abnormal thyroid peroxidase causing iodide organification defect*, *J. Clin. Endocrinol.*, 34:607, 1972.
- 7) Niepomnisczce, H., Castells, S., et al: *Peroxidase defect in congenital goiter with complete organification block*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:347, 1973.
- 8) Furth, E.D., M. Carvalho, and B. Vianna: *Familial goiter due to an organification defect in euthyroid siblings*, *J. Clin. Endocrinol.*, 27:1137, 1967.
- 9) Pendred, V.: *Deaf mutism and goitre*, *Lancet*, 2:532, 1896.
- 10) Trotter, W.R.: *The association of deafness with thyroid dysfunction*, *Brit. Med. Bull.*, 16:92, 1960.
- 11) Fraser, C.R., M.E. Morgans, and W.R. Trotter.: *The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness*, *Q.J. Med.*, 29:279, 1960.
- 12) Burrow, G.N., S.W. Spaulding, N.M. Alexander, and B.F. Bower.: *Normal peroxidase act-*

- ivity in Pendred's syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:522, 1973.
- 13) Kusakabe, T.: *A goitrouse subject with structural abnormality of thyroglobulin, J. Clin. Endocrinol.*, 35:785, 1972.
- 14) Pommier, J., J. Tourniaire, D. Deme, D. Chalendar, H. Bornet, and J. Nunez.: *A defective thyroid peroxidase solubilized from af amilial goiter with iodine organification defect, J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39:69, 1974.
- 15) J.B. Stanbury.: *Familial goiter, The metabolic basis of basis of inherited disease*
- 16) McGirr, E.M., W.E. Clement., A.R. Currie., and J.S. Kennedy.: *Impaired deghlogenase activity as a cause of a cause of goiter with malignant changes, Scott. Med. J.*, 4:232, 1959.
- 17) Elman, D.S.: *Pamilial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma, N. Engl. J. Med.*, 159:219, 1958.
- 18) Medeiros-Neto, G.A., and N.R.C. Oliveira.: *Folliculara denocarcinoma of thyroid associated with congenital hyperplastic goiter, Acta Endocrinol. Panam.*, 1:73, 1970.
- 19) Jsselbacher, K.J. et al: *Harrison's principles of internal medicine, 9th ed. 9:1709, 1980.*
- 20) 李昱龍 外 : Pnedred 氏 症候群 1例. 大韓內科學會雜誌, 제20권, 제1호. p.82, 1977.
- 21) Clayton, G.W., J.W., J.D. Smith, and A. Leiser: *Familialgoiter with defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroidism J. Pediatr.*, 52:129, 1958.