

갑상선기능저하증을 동반한 티록신 결합글로불린 결핍증 1례

충남대학교 의과대학 소아과학교실

이동철 · 리선희 · 유재홍

A Case of Thyroxine Binding Globulin Deficiency with Hypothyroidism

Dong-Chul Lee, M.D., Sun-Hee Lee, M.D. and Jae-Hong Yu, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine,
Chungnam National University, Daejeon, Korea*

A child diagnosed with congenital hypothyroidism after newborn screening and follow up thyroid function test at 1 month of life in another general hospital demonstrated euthyroid state with thyroxine(T₄) supplementation until the age of 22 months of life, when he was transferred to our hospital, where he was diagnosed as thyroxine binding globulin(TBG) deficiency with low T₄ and TBG. Withdrawal of T₄ at age of 26 months was associated with hyperthyrotropinemic hypothyroidism. This patient is a case of TBG deficiency associated with hypothyroidism, and in rare instances, TBG deficiency may lead to hypothyroidism requiring hormone supplementation. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:796-799)

Key Words : Thyroxine binding globulin deficiency, Hypothyroidism

서 론

티록신 결합글로불린(thyroxine binding globulin) 결핍증은 1959년 정상 갑상선기능을 갖는 남자에서 처음으로 기술되었으며, 발생 빈도는 5,000-10,000명의 출생아 중 1명으로, X 염색체 장완에 위치하는 티록신 결합글로불린 유전자의 구조적 결함에 의해 발생하고, X 염색체 연관성 유전 양식을 취하므로 남아에 많다¹⁻³⁾. 최근까지도 티록신 결합글로불린 결핍증은 갑상선 기능저하증을 유발하지 않아 갑상선 호르몬의 투여가

필요 없는 것으로 알려져 있었으나, 1999년 중증의 선천성 티록신 결합글로불린 결핍에 의한 지속적인 갑상선기능저하증으로 갑상선 호르몬 보충 요법이 필요했던 경우가 미국에서 처음으로 보고된바 있다⁴⁾. 그러나 국내에서의 보고는 없었으므로 저자들은 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증에 의해 갑상선기능저하증이 발생하여 지속적으로 티록신 보충요법이 필요했던 환자 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○, 3년 10개월, 남아

주 소 : 갑상선 기능저하증

현병력 : 출생 후 1주 경에 부산의 일반 종합병원에서 시행한 신생아 대사이상 선별검사에서 갑상선기능저하증이 의심된다고 하였으며(검사치는 알 수 없음),

* 본 논문의 요지는 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

접수 : 2001년 12월 5일, 승인 : 2002년 2월 5일

책임저자 : 유재홍, 충남대학교병원 소아과

Tel & Fax : 042)220-7252

E-mail : jhongyu@cuvic.cnu.ac.kr

거주지 이전으로 생후 1개월 때 전주의 일반 종합병원에서 다시 시행한 검사에서 T₃ 0.69 ng/mL, T₄ 1.46 μg/dL, FT₄ 0.78 ng/mL, TSH 0.70 U/mL로 이 때부터 원인에 대한 추가 검사 없이 선천성 갑상선기능저하증 진단 하에 레보티록신을 투여(8-10 μg/kg/day) 받던 중 거주지 이전으로 생후 22개월경에 본원 소아과로 전원 되었다.

과거력 : 제태기간 40주, 출생체중 3.2 kg, 질식 분만된 정상 신생아였고, 임신 중 약물 복용력이나 주산기 병력 혹은 방사선에 노출된 병력은 없었다. 예방접종은 정상적으로 시행받았다.

가족력 : 환아는 남매 중 둘째로 누나는 특이한 병력이 없었으며 양측 부모가 모두 건강한 편으로 갑상선 질환에 대한 병력은 없었다.

진찰 소견 : 외래 내원 당시 활력징후는 정상이었으며, 체중 15 kg(75-90 백분위수), 신장 93.3 cm(75-90 백분위수)이었다. 환아의 의식은 명료하였고 영양상태와 발달정도는 양호하였다. 피부는 따뜻하고 건조하였으며 피부 긴장도는 정상이었으며, 비정상적인 피부 발진이나 색소 침착은 없었으며, 점액 부종도 없었다. 결막은 창백하지 않았고 공막은 착색되어 있지 않았으며, 인후두부 발적이나 편도 비대는 없었다. 경부는 부드러웠으며 갑상선 종대는 없었으며, 경부 임파절은 촉진 되지 않았다. 흉곽은 대칭적으로 팽창을 보였고 흉부 함몰은 보이지 않았다. 폐음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상적으로 들렸고 압통과 반발통은 없었으며 간과 비장은 촉진 되지 않았다. 사지에서 기형 또는 우묵부종이나 운동제한은 없었고, 신경학적 검사상 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 내원 시(생후 22개월) 레보티록신을 투여(8-10 μg/kg/day) 받던 중에 시행한 일반혈액 및

생화학 검사는 정상 소견을 보였으며, 갑상선 호르몬 검사에서는 T₃ 0.66 ng/mL, T₄ 3.8 μg/dL, FT₄ 3.0 ng/mL, TSH 6.7 U/mL, TBG <0.1 μg/mL의 소견을 보였다(Table 1). 환아의 골 연령은 18개월 해당 되었다.

치료 및 경과 : 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증으로 인한 갑상선기능저하증으로 진단하고 레보티록신을 계속 투여(6-8 μg/kg/day) 하면서 추적 관찰하였다. 생후 26개월경에 약 6주간 레보티록신 투여를 중단한 후 시행한 검사에서 T₃ 0.52 ng/mL, T₄ 1.0 μg/dL, FT₄ 0.67 ng/mL, TSH 65.4 U/mL, TBG <0.1 μg/mL로 갑상선 기능저하증을 보이고(Table 1), ^{99m}TcTechnetium 갑상선 동위원소 스캔에서 정상 소견을 보여 다시 레보티록신의 투여를 시작하였다. 추적 검사에서 T₃ 0.61ng/mL, T₄ 2.26 μg/dL, FT₄ 1.25 ng/mL, TSH 6.54 U/mL의 소견을 보였으며 (Table 1), 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

순환계에서 갑상선 호르몬을 운반하는 단백질에는 티록신 결합글로불린, 티록신 결합 프리알부민(trans-thyretin)과 알부민 등이 있다. 이들 중에서 티록신 결합글로불린은 약 54 kDa의 당단백으로 간에서 합성되며, 티록신 및 삼요오드티로닌과 결합하는 주요 혈청 단백질로 티록신의 운반이 이 단백질에 의해서 주로(약 70%) 이루어지므로 유리형 티록신의 농도 또한 이 단백질의 농도에 의해 영향을 받게된다. 티록신은 유리형 또는 티록신 결합글로불린과의 복합체로 존재하게 되므로 혈청 내 갑상선 호르몬의 농도 변화는 티록신-결합글로불린 복합체에 변화를 유발하여 즉 갑상선호르몬 분비가 감소되면 갑상선호르몬을 방출하

Table 1. Summary of Thyroid Function Test

Age (month)	TSH(U/mL) (N=0.25-4.0)	T ₃ (ng/mL) (N=0.7-1.9)	T ₄ (μg/dL) (N=6.0-11.8)	FT ₄ (ng/mL) (N=0.7-1.9)	TBG(μg/mL) (N=12-30)
1	0.70	0.69	1.46	0.78	
10	14.9	0.61	1.3	2.56	
22	6.7	0.66	3.8	3.0	<1
27*	65.4	0.52	1.0	0.67	0.1
36	6.54	0.61	2.26	1.25	0.1

*Six weeks after discontinuation of thyroid hormone therapy, TSH: thyroid stimulating hormone, T₃: tri-iodo-thyronine, T₄: thyroxine, FT₄: free thyroxine, TBG: thyroxine binding globulin, N: normal range

고 분비가 증가하면 결합하는 완충작용(buffering reaction)을 수행하여 유리 갑상선호르몬 농도를 정상으로 유지한다⁵⁾.

티록신 결합글로불린 유전자의 염기서열 분석에 따라 9가지 이상의 티록신 결합글로불린 변이형들의 특성이 분자 수준에서 규명되었고, 이 단백질의 부분 또는 완전 결핍이 보고된 바 있다^{2, 6, 7)}. 부분결핍증에서는 염기의 치환(nucleotide substitution)이 완전결핍증에서는 염기의 결실(deletion)이 발생하며, 이러한 유전자의 돌연변이에 의해 구조 또는 기능에 장애가 있는 단백질이 합성되어 티록신과의 결합에 영향을 미치거나 면역분석에서 항체인식을 하지 못하게 된다^{2, 6-8)}. 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증의 반접합체(hemizy-gote) 남아들에서는 혈중 티록신 결합글로불린 농도가 검사 측정치의 제한치 이하로 감소하며, 완전 결핍증에서 혈중 농도가 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만으로 감소하는 반면에 이형접합체인 여자 형제들은 정상치의 약 1/2 정도의 혈중 농도를 보이며, 부분 티록신 결합글로불린 결핍증을 갖는 환자들은 티록신 결합글로불린이 감소하거나 낮은 결합친화도(binding affinity)를 나타낸다⁸⁾.

뇌하수체로부터 갑상선자극호르몬의 분비는 유리 티로닌과 유리 티록신 농도에 의존하기 때문에 일반적으로 티록신 결합글로불린의 결핍 상태가 갑상선 기능과 갑상선자극호르몬의 분비에 대한 임상적인 영향은 없는 것으로 알려져 있으나 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증을 가진 환아는 일정하게 정상적인 유리 티록신 농도를 유지하지 못하므로 무작위로 채취한 혈액 내의 갑상선 자극 호르몬 농도가 정상임에도 불구하고 혈청 유리 티록신 농도가 비정상적인 오르내림 변동(fluctuation)에 의해 변하므로 이에 대한 비정상적인 시상하부-뇌하수체의 반응으로 혈청 갑상선 자극 호르몬 농도가 지속적으로 증가하여 보상성 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능저하증을 보이므로 갑상선호르몬 보충요법이 필요하게 된다. Carrel과 Allen⁴⁾은 1999년 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증으로 지속적으로 갑상선 호르몬 보충요법이 필요했던 환아 1례를 처음으로 보고한 바 있고, 같은 해에 Miura 등⁹⁾은 이스라엘의 Negev 지역에서 발견된 티록신 결합글로불린 유전자 엑손 1의 코돈 38에서 단일 염기 결손에 의해 유발된 가족성 완전형 티록신결합글로불린 결핍증을 보고하였다.

본 증례에서는 타 종합병원에서 생후 1개월 때 시행한 갑상선 검사에서 갑상선 호르몬과 자극호르몬 농도가 모두 감소하여 추가 검사를 시행하지 않아 결합 부위를 알 수는 없었으나 갑상선기능저하증으로 레보티록신을 투여하면서 유리 티록신 농도가 정상 범위로 유지되었던 것으로 생각된다. 본원으로 전원 후 갑상선 검사에서 유리 티록신은 정상 범위이나 티록신 농도는 매우 낮아서 티록신 결합글로불린 농도를 측정할 결과 현저히 감소(10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만)되어 있음을 확인하고, 비록 가족들에 대한 검사나 분자 수준에서의 검사를 시행하지는 못하였지만 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증으로 진단하였다. 일반적으로 티록신 결합글로불린 결핍증에서 갑상선 기능은 정상으로 유지되기 때문에 티록신의 보충이 필요 없는 것으로 알려져 있으므로 저자들은 생후 26개월 때 갑상선 기능을 재평가하기 위해 레보티록신의 투여를 중단한 후 갑상선 검사를 시행하였다. 그 결과 티록신, 유리 티록신과 티록신 결합글로불린치가 정상치의 경계치보다 낮고 갑상선자극호르몬치가 현저히 증가하였으며, 티록신 보충 요법 후에 시행한 검사에서 갑상선자극호르몬과 유리티록신 농도가 정상에 가깝게 회복됨에도 불구하고 혈중 티록신치가 정상치 보다 매우 낮게 유지되었으므로 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증에 동반된 갑상선기능저하증으로 진단하고 다시 레보티록신 투여를 재개하였으며 추적 관찰에서 검사치가 정상 범위에 가깝게 회복된 것을 관찰할 수 있었다. 투약 중지 후 갑상선 자극호르몬치의 증가는 지속적으로 일정하게 정상적으로 유리 티록신치를 유지할 수 없으므로 보상성 갑상선기능저하증의 상태로 되었다는 것을 가리킨다. 따라서 본 증례는 매우 드물게 중증의 티록신 결합글로불린 결핍이 선천성 갑상선기능저하증을 유발할 수도 있다는 한 예이다.

신생아 대사이상 선별 프로그램에서 갑상선자극호르몬만을 검사하는 경우에 증상이 없는 티록신결합글로불린 결핍증 환아를 발견할 수 있는 기회가 감소하는데 이는 티록신 결합글로불린 결핍증에서 갑상선자극호르몬치는 일차성 선천성 갑상선기능저하증에 대한 선별검사 역치 이하로 저하될 수 있기 때문이다. 한편 국내에서 일반적으로 시행하는 많은 신생아 선별검사 프로그램들이 일차성 갑상선기능저하증을 발견하기 위해 갑상선 자극호르몬을 일차로 측정하므로 티록신 결합글로불린 결핍을 발견하기 어렵다. 그러나

티록신 결합글로불린 결핍증의 모든 경우에서 정상 갑상선 기능을 갖는 것이 아니며 중증에서는 갑상선 기능저하증을 유발하여 지속적으로 갑상선 호르몬 투여가 필요한 경우도 있으므로, 신생아 및 영유아가의 갑상선 호르몬 검사에서 갑상선자극호르몬치가 갑상선기능저하증의 경계치에 해당하는 경우 즉 보상성 갑상선기능저하가 의심되는 경우에 티록신 결합글로불린 농도의 측정이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

티록신 결합글로불린 결핍증은 대부분 갑상선기능저하증을 동반하지 않으므로 갑상선 호르몬 보충 요법이 필요 없으나 드문 예에서 유리 티록신 농도가 정상치 보다 낮게 유지되고, 중추 신경계에 대한 갑상선 호르몬의 부족에 의해 갑상선 자극호르몬이 정상치 보다 증가하는 경우가 있다. 이런 경우는 티록신 결합글로불린의 결핍 정도가 갑상선기능저하증을 유발할 수 있을 정도로 갑상선 호르몬의 이동과 갑상선 밖의 호르몬 저장에 영향을 주는 것이므로 갑상선호르몬의 보충요법이 필요하게 된다. 저자들은 갑상선기능저하증을 동반하여 갑상선 호르몬의 투여가 필요한 중증의 티록신 결합글로불린 결핍증 1례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Fisher DA. Thyroxine binding globulin deficiency. In: Brook CGD, editor. Clinical pediatric en-

doocrinology. 3rd ed, London: Blackwell Science Co, 1995:425.
 2) Refetoff S. Inherited thyroxine binding globulin abnormalities in man. *Endocr Rev* 1989;10:275-93.
 3) Mori Y, Miura Y, Oiso Y, Hisao S, Takazumi K. Precise localization of the human thyroxine-binding globulin gene to chromosome Xq22.2 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 1995; 96:481-2.
 4) Carrel AL, Allen DB. Persistent infantile hypothyroidism attributable to thyroxine binding globulin deficiency. *Pediatr* 1999;104:312-4.
 5) Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid* 8 ed, Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2000:105-20.
 6) Refetoff S. Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man(update) *Endocr Rev Monogr* 1994;3:162-4.
 7) Refetoff S, Larson P. Transport, cellular uptake, and metabolism of thyroid hormone. In: DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, Marshall JC, Nelson DH, Odell, et al, editors. *Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1989:541-61.
 8) Janssen O, Bertenshaw R, Takeda K, Weiss R, Refetoff S. Molecular basis of inherited thyroxine-binding globulin defects. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:49-53.
 9) Miura Y, Hershkovitz E, Inagaki A, Parvari R, Oiso Y, Phillip M. A novel mutation causing complete thyroxine-binding globulin deficiency (TBG-CD-Negev) among the Bedouins in southern Israel. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3687-9.