

## 갑상선호르몬 수용체 베타 유전자의 돌연변이(G345D)가 확인된 갑상선호르몬 저항성 증후군 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 의학유전학과<sup>1</sup>

박태진 · 강준구 · 서경우 · 김혜진 · 정윤석 · 이관우 · 정선용<sup>1</sup> · 김현주<sup>1</sup> · 김대중

### A Case of Resistance Syndrome to Thyroid Hormone Associated with Mutation (G345D) in the Thyroid Hormone Receptor Beta Gene

Tae Jin Park, Joon Koo Kang, Kyoung Woo Seo, Hae Jin Kim, Yoon-Sok Chung, Kwan Woo Lee, Seon-Yong Jeong<sup>1</sup>, Hyon Ju Kim<sup>1</sup>, Dae Jung Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Medical Genetics<sup>1</sup>, Ajou University School of Medicine

#### ABSTRACT

Resistance syndrome to thyroid hormone (RTH) is a rare autosomal dominant disease that is characterized by decreased tissue responsiveness to thyroid hormone, and it is mainly due to mutations of the thyroid hormone receptor  $\beta$  (*THRB*) gene. We report here on a 36-years old male who had mild thyroid goiter and general weakness. The thyroid function test showed elevated levels of total T3 and free T4. The levels of TSH and the free  $\alpha$  subunit were in normal ranges. Mutation analysis of the *THRB* gene revealed the missense mutation G345D. We report here on the clinical features and *THRB* gene mutation analysis of a case of RTH. (J Kor Endocrine Soc 22:277~281, 2007)

**Key Words:** Hyperthyroidism, Mutation, Syndrome of resistance to thyroid hormone, Thyroid hormone receptor beta gene

#### 서 론

갑상선호르몬 저항성 증후군은 갑상선호르몬에 대해 저항성이 발생하여 전신 대사 및 신체 기능에 이상이 발생하는 유전적 질환으로[1], 저항성을 보이는 부위에 따라 전신성 갑상선호르몬 저항성 증후군과 뇌하수체에서만 선택적으로 저항성을 나타내는 뇌하수체성 갑상선호르몬 저항성 증후군으로 분류된다. 대부분 정상 갑상선 기능을 보이나 갑상선기능저하증 또는 갑상선중독증을 나타내기도 하며 대부분의 환자들에서 갑상선종이 나타난다[2].

1967년 Refetoff가 처음 보고한 이후 현재까지 국외에서 약 700여가 보고 되었으며[3], 국내에서는 3예(Table 1)가

보고되었다. 1986년 Weinberger 등에 의해 갑상선호르몬 수용체의 유전자 구조가 밝혀지면서 갑상선호르몬에 대한 조직의 저항성이 갑상선호르몬 수용체의 변이에 의한 것이라는 연구 결과가 보고되었다[4]. 이후 사람에서 갑상선호르몬 수용체는 두 가지 형태로 존재하는데 TR $\alpha$ 는 17번 염색체, TR $\beta$ 는 3번 염색체에 존재하는 유전자에 의해 각각 만들어진다고 알려졌다[3].

저자들은 갑상선호르몬의 이상 및 다발성 갑상선결절을 주소로 내원하여 thyroid hormone receptor  $\beta$  (*THRB*) gene 돌연변이(G345D)를 지닌 갑상선호르몬 저항성 증후군 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

접수일자: 2007년 1월 15일

통과일자: 2007년 5월 23일

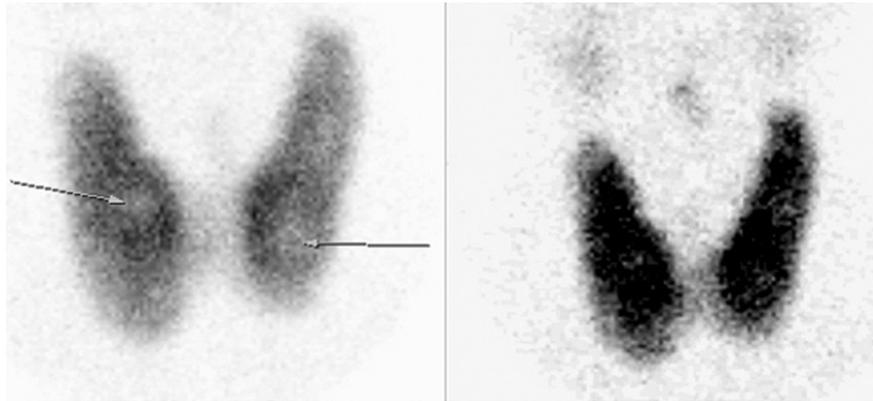
책임저자: 김대중, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

환 자: 36세 남자

주 소: 목의 이물감 및 전신 쇠약감

**Table 1.** Summary of 3 cases with resistance syndrome to thyroid hormone in Korea

Author	Age/Sex	Clinical features	Treatment	Mutation	Other family with thyroid hormone resistance	Reference
윤 등	18/F	palpitation, goiter	PTU+ $\beta$ -blocker	P453A in exon 10	mother	9
윤 등	26/F	general weakness, goiter	cytomel $\rightarrow$ synthroid	C31Y in exon 4	father, sister	9
황 등	21/M	fatigue	$\beta$ -blocker	M313T in exon 9		10



**Fig. 1.** Thyroid scintigraphy with pertechnetate shows cold nodules in both lobes of thyroid and diffuse enlarged both lobes with homogenously increased trapping.

**현병력:** 36세 남자로 특별한 병력 없이 지내다가 2006년 6월 초부터 발생한 목의 이물감 및 전신 쇠약감을 주소로 개인 병원 방문하여 시행한 갑상선 기능 검사에서 이상 소견 보이고, 갑상선 초음파 검사에서 다발성 갑상선 결절 소견 보여 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 특이 사항 없었다.

**가족력:** 가계 내에 다른 구성원들에서 갑상선 기능이상이나 내분비 질환의 병력은 없었으며, 다른 질병에 대한 병력을 가지고 있는 구성원도 없었다.

**사회력:** 흡연력은 15갑년이었으며 음주력은 없었다.

**계통적 문진:** 체중감소, 식욕변화, 발한 등의 증상은 없었으며 변비, 설사 등의 소화기계 증상은 없었다. 시력감소, 시야이상, 두통, 성격변화 등은 관찰할 수 없었다.

**진찰 소견:** 내원 당시 혈압은 115/74 mmHg, 심박수 분당 95회, 호흡수 분당 20회이었고, 체온은 36.7°C였다. 환자의 의식은 명료하였으며 병색은 띄고 있지 않았다. 두경부에 무압통성 미만성 갑상선 종괴가 촉지 되었으나 경정맥 확장은 없었고 안구 돌출은 없었으며, 흉부 진찰에서도 정상이었고 심잡음도 들리지 않았다. 복부에서 배는 부드럽고, 장음은 정상이었으며 간과 비장종대는 없었다. 피부에 특징적인 발진은 없었으며 직장수지검사서 용종이나 치열 등은 없었다.

**검사실 소견:** 개인 병원 방문하여 시행한 갑상선 기능 검사에서 갑상선자극호르몬 4.56 uIU/mL, 유리 T<sub>4</sub> 2.49 ng/dL

로 이상소견을 보였으며 본원 내원 후 시행한 갑상선 기능 검사에서 총 T<sub>3</sub> 225 ng/dL (정상 60~190 ng/dL), 갑상선자극호르몬 4.47 uIU/mL (정상 0.25~5.00 uIU/mL), 유리 T<sub>4</sub> 3.39 ng/dL (정상 0.80~1.80 ng/dL) 소견 보였으며 항갑상선글로블린 항체 62 U/mL (정상 100 U/mL 미만), 항마이 크로솜 항체 50 U/mL 이하(정상 100 U/mL 미만), 갑상선자극호르몬 결합역제 면역글로블린 5 U/L 이하(정상 0~9 U/L) 소견을 보였다. 또한 갑상선자극호르몬 유리 알파 아단위는 0.31 mIU/mL (정상 0~0.8 mIU/mL)로 정상이었다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 6,400/mm<sup>3</sup> (호중구 52.8%, 림프구 31.4%, 호산구 5.4%), 혈색소 16.7 g/dL, 헤마토크리트 47.5%, 혈소판 335,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈청 요소질소 13.5 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 총단백 7.1 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, 총빌리루빈 1.2 mg/dL, AST 15 IU/L, ALT 16 IU/L, 총콜레스테롤 156 mg/dL이였으며 calcium 9.5 mg/dL, alkaline phosphatase 153 U/L였다. 요검사서 특이 소견은 없었다.

**핵의학 검사:** Tc-99m 갑상선 스캔에서 여러 개의 냉결절이 있었으며, 갑상선은 미만성으로 커져 있었고 동위원소 섭취가 증가되어 있었다(Fig. 1).

**갑상선자극호르몬분비호르몬 (TRH) 자극 검사:** 갑상선자극호르몬은 기저치가 5.67 uIU/mL이었고, 갑상선자극호르몬분비호르몬(protirelin tartrate 0.5 mg, 정맥 주입)으로 자극 시 30분, 60분, 90분, 120분 후 갑상선자극호르몬이 각각



**Fig. 2.** Sellar MRI shows normal size and normal signal intensity of pituitary gland, intact optic chiasm and cavernous sinus.

32.67, 28.25, 21.30, 14.30 uIU/mL로 정상적으로 자극되는 소견을 보였다. 갑상선자극호르몬 유리 알파 아단위 대 갑상선자극호르몬 비는 0.34이었다.

**미세침흡인 검사:** 초음파 유도 하에 시행한 미세침흡인세포검사에서 adenomatous hyperplasia 소견 보였으며 악성 세포는 보이지 않았다.

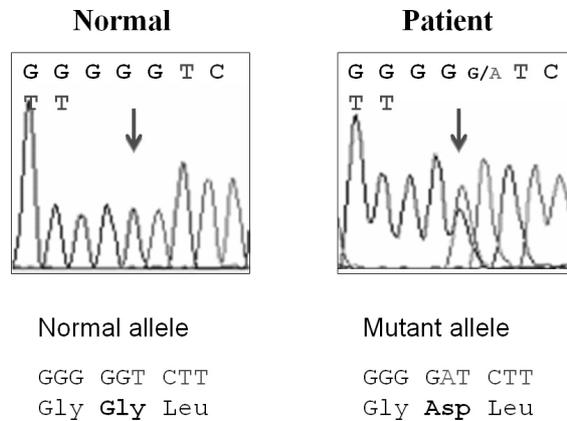
**방사선학적 소견:** 뇌하수체 자기공명영상에서 뇌하수체에 선종의 증거는 없었다(Fig. 2).

**골밀도 검사 소견:** 요추 2-4의 골밀도가 0.861 g/cm<sup>2</sup> (T score -2.8, Z score -2.6) 이었고 대퇴부는 0.645 g/cm<sup>2</sup> (T score -2.3, Z score -2.0) 이었다.

**유전자 검사:** 환자의 말초 혈액 백혈구 genomic DNA를 이용하여 *THRB* gene의 exon 4에서 exon 10을 PCR-direct sequencing에 의해 중합연쇄반응과 자동 DNA 염기서열 분석을 시행한 결과, *THRB* gene의 exon 9번의 345번째 코돈에서 glycine (GGT)이 aspartic acid (GAT)로 치환된 G345D

**Table 2.** Primer sequences used for amplification of the *THRB* gene

Exon	Primer name	Primer sequence	PCR product size (bp)
4	<i>THRB</i> -e4-f	AGTGGCATGT GAATACTGTC AGCC	261
	<i>THRB</i> -e4-r	AACATGGGAC ACCATACATT GGAAGA	
5	<i>THRB</i> -e5-f	ACTGTTGTTA CCTCTTCCTG GCAAG	101
	<i>THRB</i> -e5-r	CCTGGATGAT CACAGACCAT GGATG	
6	<i>THRB</i> -e6-f	GGAGCTAGAG GCCTAGAAAC AGGT	148
	<i>THRB</i> -e6-r	CTTTCAGGGC AAGCCTGGAT GT	
7	<i>THRB</i> -e7-f	CCAGTAAGCC ATCTGTGCAT CAGT	206
	<i>THRB</i> -e7-r	GTTACTCAGC CTCTCAGAGC TACGG	
8	<i>THRB</i> -e8-f	CTGTAAACAT TGTCACTGAG GGCCT	147
	<i>THRB</i> -e8-r	GATCTTGATG GGCCTTACAC GGAC	
9	<i>THRB</i> -e9-f	TGTCGAAAGT CTGCAGCCAA GTAG	259
	<i>THRB</i> -e9-r	AGTCCACTGG CAAACCTGCA AT	
10	<i>THRB</i> -e10-f	CTGCATCCAT GCTCATGGCT AAGA	520
	<i>THRB</i> -e10-r	CATCCATGTC TATGCCAAGG ACTACT	



**Fig. 3.** Sequencing analysis of the thyroid hormone receptor beta gene in a Korean patient with syndrome of resistance to thyroid hormone; sequencing analysis confirmed a heterozygous missense mutation in exon 9 and the amino acid alteration was substitution of a glycine (GGT) for a aspartic acid (GAT) at codon 345.

**Table 3.** Progression of thyroid function test

	본원 내원	치료시작 전	치료 시작 1개월째	치료 시작 3개월째	치료 시작 5개월째
T3	225	210	237	220	160
TSH	4.47	4.75	8.26	2.58	5.70
fT4	3.39	3.40	3.65	4.33	2.57

과오돌연변이(missense mutation)를 확인하였다(Table 2, Fig. 3).

**치료 및 경과:** 환자는 약물 복용력 및 특이 질환이 없었으나 나이에 비해 심한 골다공증 소견을 보여 대사 항진이 동반된 갑상선저항성 증후군 진단 하에 2006년 9월부터 5개월간 methimazole (10 mg/일)을 복용하였다. 이후 측정된 갑상선 기능 검사에서(Table 3) 악화 소견 보이지 않았으며 증상 또한 호전된 소견을 보였다. 그리고 골다공증은 calcium carbonate (1250 mg/일)와 cholecalciferol (1,000 IU/일)를 투약하였으며 추후 골밀도 검사로 추적 관찰할 예정이다.

### 고 찰

갑상선호르몬 저항성 증후군은 혈청 갑상선호르몬이 증가되었더라도 혈청 갑상선자극호르몬이 억제되지 않고 말초 및 뇌하수체 조직에서 갑상선호르몬에 대한 반응이 감소되어 전신 대사기능에 이상을 보이는 유전적 질환이다.

갑상선호르몬 수용체는 TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2의 4개가 알려져 있으며, 이 중 *THRA* 유전자는 17번 염색체, *THRB* 유전자는 3번 염색체에 위치한다고 보고되었으며 TR $\beta$  유전적 돌연변이는 일반적으로 이형 접합성(heterozygous) 이면서 상염색체 우성 유전 양상을 보인다고 보고되었다. 이는 TR $\beta$  유전자의 변이에 의해 생성된 변이형 TR $\beta$ 가 정상 TR의 기능을 억제시키는 우성 음성 효과를 지니기 때문으로 해석된다[3].

갑상선호르몬 저항성 증후군의 임상 양상은 매우 다양하여 증상이 없거나 갑상선 기능 저하의 임상 양상을 나타내기도 하며, 또는 갑상선 기능 항진의 임상 양상을 보이기도 한다. 일부에서는 주의력결핍 과다 활동 장애를 나타내기도 하며, 성장장애나 정신 발달 지연을 보이기도 한다. 95% 환자에서는 갑상선종을 보이는데 이는 정상인의 갑상선자극호르몬에 비해 갑상선호르몬 저항성 증후군 환자의 갑상선자극호르몬의 생물학적 활성도가 높아서 생기는 것으로 이해되고 있다[2].

전신성 갑상선호르몬 저항성 증후군은 저항성을 가지지만 내인성 갑상선호르몬이 보상함으로써 정상적인 대사 상태를 보이며 갑상선자극호르몬 수치는 거의 정상범위를 보인다. 이에 반해 뇌하수체성 갑상선호르몬 저항성 증후군은

대사가 항진된 상태이고 불안정한 빈맥 및 과다활동을 보일 수 있다[2]. 본 증례는 말초 기관의 반응은 잘 유지되면서 뇌하수체에만 높은 저항성을 보임으로써 갑상선기능항진증의 증상을 보였다. 그 결과 대사 항진에 따라 나이에 비해 심한 골다공증 소견을 보였고 저자들은 항갑상선제를 투여하면서 갑상선 기능 검사를 추적 관찰하였으며 골다공증에 대해서는 calcium carbonate (1250 mg/일)와 cholecalciferol (1,000 IU/일)를 투여하면서 골밀도 검사로 추적 관찰할 예정이다.

갑상선호르몬 저항성 증후군과 감별해야 할 질환은 갑상선자극호르몬 분비성 뇌하수체 선종이 있다. 이 경우 임상적 특징 외에도 갑상선자극호르몬 유리 알파 아단위 농도 측정과 갑상선자극호르몬 억제 및 자극 검사를 시행하는 것이 진단에 도움이 된다[5]. 본 증례의 경우 혈청의 갑상선호르몬이 증가 되어있었으나 갑상선자극호르몬이 억제되어 있지 않았고, 갑상선자극호르몬분비호르몬 자극 검사를 시행하였을 때 갑상선자극호르몬이 증가하는 양상을 나타내었고, 갑상선자극호르몬 유리 알파 아단위 대 TSH 비는 0.34였다. 그 결과 본 증례는 갑상선호르몬 저항성 증후군을 생각해 볼 수 있었으며, 환자의 말초 혈액 백혈구 genomic DNA를 이용하여 *THRB* gene 분석을 한 결과 *THRB* 유전자의 exon 9번에서 missense mutation (G345D)을 보였다. 이런 갑상선호르몬 저항성 증후군은 이미 국외에서 보고되었었다[6]. 그리고 다른 뇌하수체호르몬의 과분비가 동반된 경우 성장호르몬, 프로락틴, 황체호르몬, 여포자극호르몬 등이 함께 분비되는 증례가 드물게 보고되어 있어 이에 대한 호르몬 검사도 도움이 되겠다.

갑상선호르몬 저항성 증후군의 대부분은 갑상선호르몬 분비를 증가시켜 적절한 보상을 하고 있어 증상이 없는 경우 특별한 치료가 필요하지 않지만 대사기능항진상태를 호소하는 경우에는 초기에 혈중 갑상선자극호르몬이 정상화되는 것을 목표로 하며, 갑상선기능항진증을 보이는 경우에는 대증적인 치료를 한다. 증상이 심한 경우 베타 차단제, 항갑상선제를 투여하며, 간혹 갑상선절제술 등을 시행하기도 한다[7~14]. 이중 베타 차단제를 사용하면 빈맥과 진전에 효과적이며, 불안 상태에서는 항불안제를 사용하기도 한다[15]. 또한, 이전에 갑상선 제거 수술을 받았거나 자가 면역성 갑상선염으로 보상 작용이 부적절한 경우 갑상선호르몬을 보충하기도 한다. 최근 발표에 따르면 3,5,3-triiodothyroacetic

acid (TRIAc)가 갑상선자극호르몬의 혈액 농도를 낮추고 갑상선 종대의 크기를 줄이며 말초 조직에서 갑상선호르몬 효과를 향상시키는 효과가 있음이 보고되었다. TRAIc은 T<sub>3</sub> 유사체로서 핵 수용체에 결합하여 갑상선자극호르몬의 분비를 억제시키며 T<sub>3</sub>보다 변이된 TRβ에 더 친화력이 높고 대사율이 빠른 것으로 알려져 있다[16]. 본 증례는 다발성 갑상선 결절 및 전신 쇠약감을 호소하고 있어 항갑상선제를 투여하면서 외래 추적 관찰 중이며 진단 후 5개월 동안 증상의 악화소견은 없는 상태이다.

### 요 약

본 증례는 다발성 갑상선 결절이 있으면서 갑상선 기능 검사에서 혈청 총 T<sub>3</sub>, 유리 T<sub>4</sub>가 증가되었고 갑상선자극호르몬 및 갑상선자극호르몬 유리 알파 아단위의 농도는 정상 소견을 보여 갑상선호르몬 저항성 증후군을 의심할 수 있었고, PCR-direct sequencing에 의한 유전자 검사 결과 *THRB* 유전자의 exon 9번에서 과오돌연변이(G345D)를 확인함으로써 갑상선호르몬 저항성 증후군을 진단할 수 있었다.

저자들은 *THRB* 유전자의 돌연변이가 있는 갑상선호르몬 저항성 증후군 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이며 앞으로 분자생물학적기전에 대한 연구가 더욱 필요할 것이라 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Refetoff S: Syndromes of thyroid hormone resistance. *Am J Physiol* 243:E88-98, 1982
2. Persani L, Asteria C, Tonacchera M, Vitti P, Krishna V, Chatterjee K, Beck-Peccoz P: Evidence for the secretion of thyrotroph with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1034-1039, 1994
3. Weiss RE, Refetoff S: Resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1:97-108, 2000
4. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, Lebo R, Gruol DJ, Evans RM: The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 324:641-646, 1986
5. Weintraub BD, Menezes-Ferreira MM, Petrick PA: Inappropriate secretion of TSH. *Endocr Res* 15:601-617, 1989
6. Takeda K, Weiss RE, Refetoff S: Rapid localization of mutations in the thyroid hormone receptor-β gene by denaturing gradient gel electrophoresis in 18 families

- with thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 74:712-719, 1992
7. Refetoff S, Salazar A, Smith TJ, Scherberg NH: The consequences of inappropriate treatment because of failure to recognize to thyroid hormone. *Metabolism* 32:822-834, 1983
8. Weiss RE: Management of patient with resistance to thyroid hormone. *Thyroid Today* 12:1-11, 1999
9. Yun YS, Hong SK, Ahn CW, Nam JH, Park SW, Cha BS, Song YD, Lee EJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: Mutations in thyroid hormone receptor-β associated with patients with generalized resistance and pituitary resistance to thyroid hormone. *J Kor Soc Endocrinol* 15:113-120, 2000
10. Hwang JK, Kim KW, Kim TY, Kim SW, Park YJ, Park DJ, Kim SY, Lee HK, Cho BY: A case of syndrome of resistance to thyroid hormone associated with mutation (M313T) in thyroid hormone receptor beta gene. *J Kor Soc Endocrinol* 18:206-213, 2003
11. Sato H, Sakai H: A family showing resistance to thyroid hormone associated with chronic thyroiditis and its clinical features: a case report. *Endocrine J* 53:421-425, 2006
12. Mamasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, Liao XH, Demir T, Weiss RE, Refetoff S: Mosaicism of a thyroid hormone receptor-beta gene mutation in resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3471-3477, 2006
13. Pohlenz J, Wildthardt G, Zabel B, Wildgerodt H: Resistance to thyroid hormone in a family caused by a new point mutation L330S in the thyroid receptor (TR) beta gene. *Thyroid* 7:39-41, 1997
14. Weiss RE, Tunca H, Gerstein HC, Refetoff S: A new mutation in the TR beta gene (V458A) in a family with resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 6:311-312, 1996
15. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ: The RTH. *Endocr Rev* 14:348-399, 1993
16. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G: Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid. *J Endocrinol Invest* 6:217-223, 1983