

갑상선의 단일유전자질환

서울대학교 의과대학 내과학교실

조선욱, 박영주

Monogenic Thyroid Disorder

Sun Wook Cho and Young Joo Park

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

Monogenic disorder is a single gene disorder resulted of a single mutated gene. Monogenic disorder has benefits in early diagnosis and precious prediction of disease course. Furthermore, monogenic disorder could provide an informative knowledge to the understanding of related pathophysiology. Thyroid monogenic disorder could occur in various steps, such as thyroid development, hormonogenesis, TSH-receptor signaling, thyroid hormone transport and end organ response. Here, we reviewed of congenital hypothyroidism, congenital hyperthyroidism and thyroid hormone resistance syndrome.

Key Words: Monogenic disorder, Congenital hypothyroidism, Congenital hyperthyroidism, Thyroid hormone resistance syndrome

서 론

현대 의학에서 유전자질환은 가장 정확하게 일찍 질병 발생 가능성을 미리 확인하고, 질병 경과를 예측할 수 있다는데 의의가 있다. 그뿐만 아니라 유전자질환의 이해는 질병의 병태생리를 이해하는데 많은 공헌을 해왔다. 유전자질환으로는 단일유전자질환과 복합유전자질환이 있다. 단일유전자질환(monogenic disorder)은 질환의 원인이 100% 유전적 소인에 있는 경우를 말하고, 복합유전자질환(polygenic disorder)이란 유전적 인자와 환경인자의 상호작용으로 발생한 질환을 뜻한다. 복합유전자질환들은 그 종류에 따라 유전적 인자가 미치는 영향이 다양한데, 당뇨병, 류마티스관절염 등 유전적 소인이 중요한 원인으로 알려진 질환을 대표적인 복합유전자질환으로 들 수 있다. 복합유전자질환에서 그 유전적 소인이 차지하는 비중이 높을수록,

각 질환의 연관유전자를 찾아서, 이를 이용하여 질환의 예방, 진단 및 치료에 이용하는 소위 ‘맞춤 치료’에 이용하려는 노력이 활발하게 이루어지고 있다. 갑상선 질환의 대표적인 복합유전자질환으로는 자가면역갑상선염과 갑상선암 등을 들 수 있는데, 이에 대해서는 연구가 미진한 실정이다. 한편, 단일유전자변이에 의하여 발생하는 갑상선질환은 갑상선의 발생, 갑상선호르몬의 생성 및 운반, 작용, 조절 기전 등 전반적인 갑상선의 작용 기전 및 성장과 연관된 어떠한 유전자의 변이에 의해서도 발생할 수 있다(Fig. 1). 그 중 대표적인 단일유전자 갑상선질환의 종류와 임상적 특징, 관련 유전자 이상은 다음 Table 1과 같다. 단일유전자 갑상선질환에 대한 이해는 갑상선질환의 병태생리에 대한 정보를 축적함으로써, 단일유전자 갑상선질환뿐만 아니라, 복합유전자 갑상선질환에 대한 이해와 더불어 새로운 진단과 치료법 개발에 응용될 수 있을 것이다. 이 논문에서는 단일유전자 갑상선질환 중 대표적 질환

Received April 26, 2012 / Accepted June 25, 2012

Correspondence: Young Joo Park, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-4183, Fax: 82-2-762-2292, E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

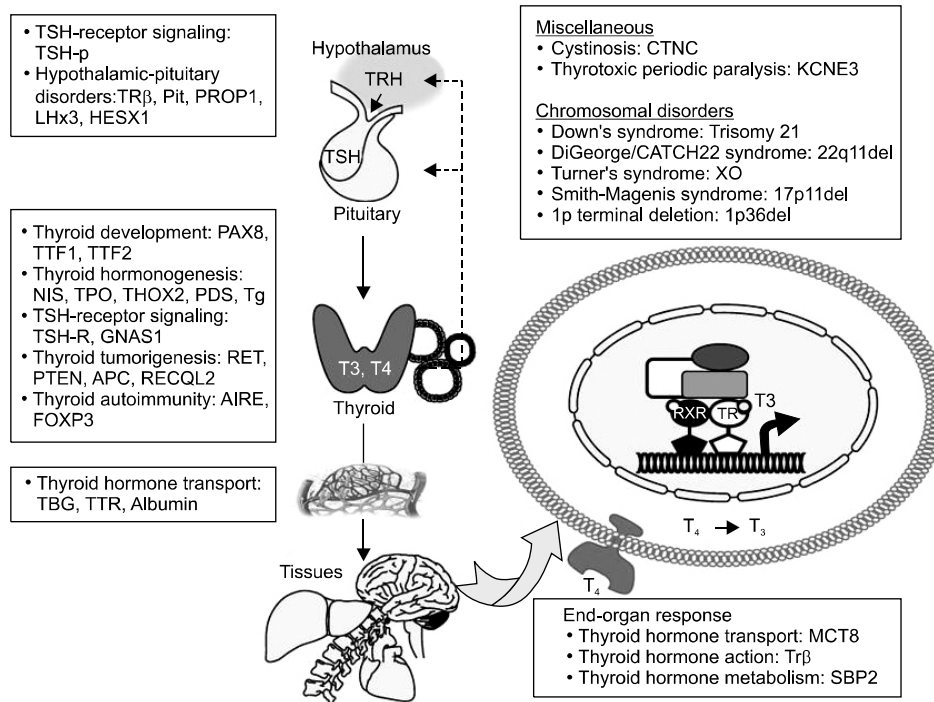


Fig. 1. Monogenic disorders of thyroid disease. Genes associated with thyroid gland development, thyroid hormone synthesis, transport, action through TSH receptor or central regulation by Hypothalamus–Pituitary–Thyroid axis could be a cause of monogenic thyroid disease.

인 선천성 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, 그리고 갑상선호르몬 내성 증후군에 대하여 간략하게 살펴 보았다.

선천성 갑상선기능저하증

선천성 갑상선기능저하증은 영유아에서 가장 흔한 내분비 질환이며, 신생아에서 1:2000-1:4000의 높은 유병률을 보인다. 병태생리학적으로는 2개 아형으로 분류할 수 있으며,^{1,2)} 갑상선종의 유무 및 갑상선의 위치 등에 따라 Fig. 2와 같은 아형과 그 원인이 되는 유전자 변이를 나누어 볼 수 있다. 전체 선천성 갑상선기능저하증의 85%를 차지하는 갑상선 발생장애(thyroid dysgenesis)는 갑상선의 분화, 이동, 또는 성장의 이상과 갑상선자극호르몬에 대한 저항성을 보이는 경우로서, 98%에서는 산발성, 2%에서 가족성을 보이며, 갑상선의 무형성 또는 이소성 갑상선을 특징으로 한다. 이중 5%의 환자에서는 NKX2.1 (TTF-1, TITF1, T/EBP), FOXE1 (TTF-2, TITF2, FKHL12), PAX-8, NKX2.5 그리고 thyroid stimulating hormone (TSH) 수용체의 돌연변이가 밝혀져 있다.^{1,2)}

또 다른 아형은 갑상선호르몬 생성의 결함(dyshormonogenesis)을 보이는 경우로 전체의 15%를 차지한다.¹⁾ 이 군은 상염색체 열성(autosomal recessive) 유전

질환으로 대부분 갑상선호르몬 결핍에 의해 이차적으로 증가한 TSH의 영향으로 갑상선의 크기가 증가한 갑상선종(goiter)이 발견되는 경우가 많다. NIS (sodium iodide symporter),³⁾ SLC26A4 (다기능성 anion exchanger인 pendrin 단백 유전자),⁴⁾ thyroperoxidase (TPO),⁵⁾ dual oxidase 2 (DUOX2),⁶⁾ DUOX mutation factor 2 (DUOXA2),⁶⁾ dehalogenase 1 (DEHAL1)⁷⁾ and thyroglobulin (Tg)⁸⁾ 등의 유전자돌연변이가 이와 연관이 있고, 이 중 Tg 유전자의 돌연변이가 가장 많이 연구되어 있다. Tg 유전자는 270 kb의 single copy gene으로 염색체 8번의 장완(8q24.2-8q24.3)에 위치하여 있으며, 8.5 kb의 전사 부위(coding sequence)를 포함하고 있으며, 48개의 엑손(exon)으로 나누어져 있다.^{9,10)} Tg는 갑상선에 매우 특이적으로 존재하는 당단백으로 갑상선 여포 세포에서 생산되며, 갑상선호르몬의 생합성에 사용된다. 갑상선종을 가진 환자에서 Tg가 낮은 농도를 보이면서 과염화수소 방출검사(perchlorate discharge test)에서 정상 반응을 보이는 경우 Tg 유전자의 결함을 의심해볼 수 있다. 현재까지 Tg 단백질의 구조 이상의 원인이 되는 52개의 돌연변이를 보이고 있으며, 이들 유전자의 돌연변이는 정상적인 갑상선호르몬 생성을 저해한다. 돌연변이 종류를 살펴보면, 재조합 부위(splicing site)의 변화(11개), 조기종결코돈(premature stop codon)의 생성(11개), 아미노산 변형 초래(23개), 유전자결손

Table 1. Classification of monogenic disorders in hypothalamus–pituitary–thyroid axis

Disease	Gene defect (inheritance)	Phenotype	References
Thyroid development			
Thyroid dysgenesis	PAX8 (AD) TTF1[NKX2-1] haploinsufficiency TTF1 (AR)	Hypothyroidism, ectopic or hypoplastic thyroid Hypothyroidism, pulmonary hypoplasia, choreoathetosis Hypothyroidism, palatal clefts, spiky hair, choreoathetosis	37,38) 39,40) 41)
Thyroid agenesis			
Thyroid hormonogenesis	NIS (AR)	Hypothyroidism, goiter	42)
Iodide transport defect	TPO, THOX2 (AR)	Hypothyroidism, goiter	43,44)
Total organification defect	THOX2 (AD)	Transient neonatal hypothyroidism	44)
Partial organification defect	PDS (AR)	Goiter, sensorineural deafness	45)
	Tg (AR)	Hypothyroidism, goiter	46)
Thyroglobulin defect	Tg (AD)	Simple goiter	47)
TSH–receptor signaling			
Complete TSH resistance	TSH–R (AR)	Hypothyroidism, thyroid hypoplasia	48)
Partial TSH resistance	TSH–R (AR)	Euthyroid hyperthyrotropinemia	49)
	GNAS1 (AD & paternal imprinting)	Parathyroid hormone resistance, osteodystrophy	50)
Familial gestational hyperthyroidism	TSH–R (AD)[K183R]	Hyperthyroidism in pregnancy	51)
Hereditary toxic thyroid hyperplasia	TSH–R activation (AD)	Congenital hyperthyroidism	52)
Toxic thyroid adenoma	TSH–R activation (somatic)	Autonomous follicular adenoma	53)
	GNAS1 activation (mosaic)	Polystotic fibrous dysplasia, precocious puberty	54)
Thyroid hormone transport			
Euthyroid hypothyroxinemia	TBG (XR)	TBG deficiency	55)
Euthyroid, excess serum total thyroid hormones	TBG duplication (XR) TTR (AD) Alb (AD)	TBG excess Increased TTR affinity	56) 57) 58)
			59)
Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia	Alb (AD)		
Familial dysalbuminemic hypertriodothyroninemia	Alb (AD)		
Transmembrane defect	MCT8 (XR)	Low serum T4, high serum T3, psychomotor retardation, nystagmus	27,60)
End organ response			
Resistance to thyroid hormone	THRβ (AD)	High serum T4, T3, normal to high serum TSH, goiter	61)
Thyroid autoimmunity			
Autoimmune hypothyroidism	AIRE (AR) FOXP3 (XR)	Hypoparathyroidism, hypoadrenalism, candidiasis Immune diabetes, autoimmune enteropathy	62) 63)
Chromosomal disorder			
Down's syndrome	Trisomy 21	Mental retardation, cardiac anomalies, others	64–66)
DiGeorge/CATCH22 syndrome	22q11del	Cardiac outflow tract anomalies, thymic hypoplasia, hypoparathyroidism	67–69)
Turner's syndrome	X0	Web neck, ovarian dysgenesis, short stature, renal and aortic root abnormalities	70–72)
Smith–Magenis syndrome	17p11del	Mental retardation, eye anomalies, self-injury, hypothyroidism	73,74)
1p terminal deletion	1p36del	Mental retardation, microcephaly, large fontanelle, hearing loss, hypothyroidism	75)

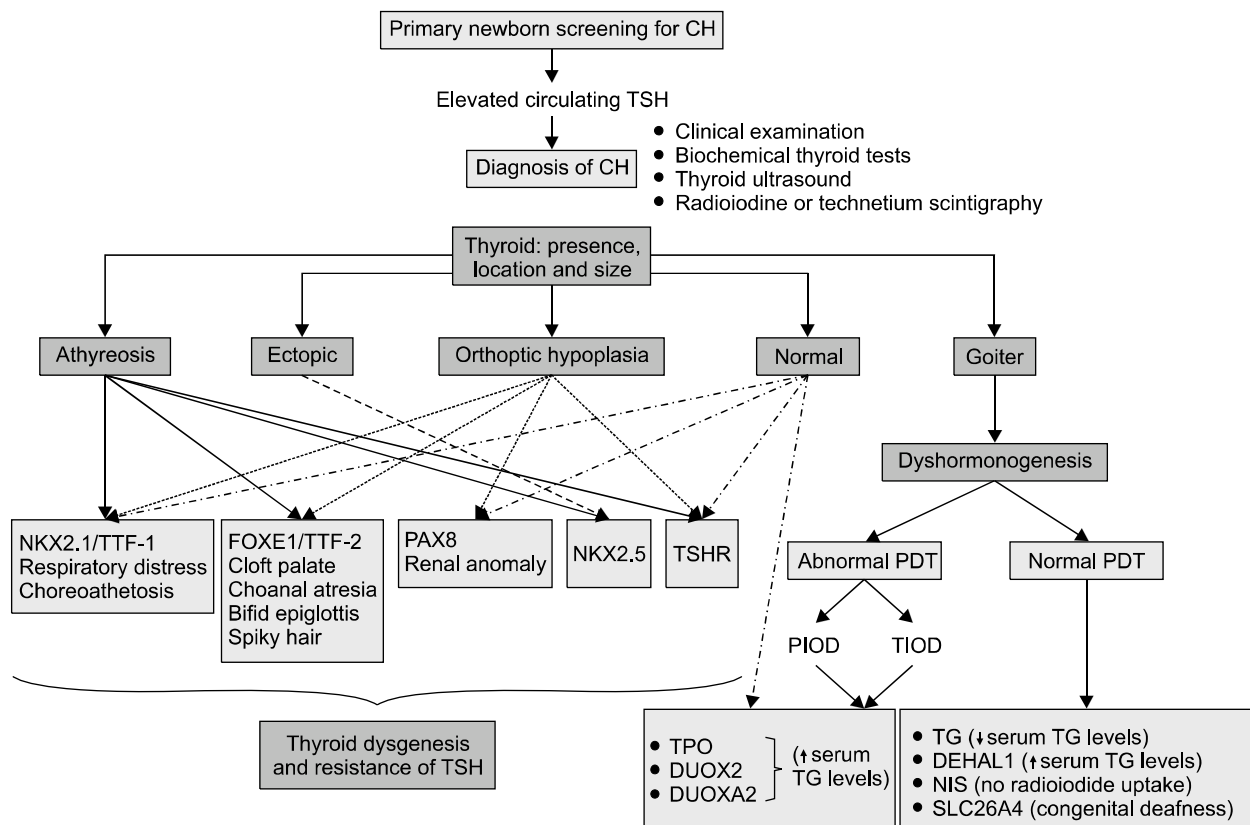


Fig. 2. Molecular genetic approaches of congenital hypothyroidism (CH).¹¹⁾ PDT: perchlorate discharge test, PIOD: partial iodide organification defect (PDT<90%), TIOD: total iodide organification defect (PDT>90%), NKX2.1: also known as TTF-1, TITF1, or T/EBP, FOXE1: also known as TTF-2, TITF2 or FKHL15, PAX-8: paired box transcription factor 8, TSH: thyrotropin, TSHR: receptor for TSH, NIS: sodium iodide symporter, SLC26A4: gene encoding pendrin (also known as PDS, Pendred syndrome), a multifunctional anion exchanger, DEHAL1: iodotyrosine deiodinase, TG: thyroglobulin, TPO: thyroperoxidase, DUOX2: dual oxidase 2, DUOX2A2: dual oxidase maturation factor A2.

(deletion) (6개), 유전자 삽입(insertion) (1개)의 양상을 보인다.¹¹⁾ 가장 많은 빈도를 보이는 돌연변이가 위치는 p.R277X, p.C1058R, p.C1977S, p.R1511X, p.A2215D 그리고 p.R2223H이다.

Tg 유전자변이에 의한 선천성 갑상선기능저하증에서는 태아기에 큰 갑상선종을 보여 초음파검사로 진단이 가능하다. 몇몇 증례에서는 임신 22-26주에 초음파로 태아의 갑상선종을 발견하고, 제대정맥 채혈을 통하여 갑상선호르몬 검사와 유전자검사를 통하여 TR 유전자변이에 의한 선천성 갑상선기능저하증을 진단하고, L-thyroxine을 양수 내로 주입하여 출생 시 정상 갑상선기능과 현저히 감소된 갑상선종의 결과를 얻은 보고를 하였다.^{12,13)} 하지만 또 다른 연구에서는 양수천자에서 측정된 TSH의 농도가 부정확하다는 보고가 있어 더 많은 연구가 필요한 실정이다.¹⁴⁾

갑상선호르몬 저항성증후군(thyroid hormone resistance syndrome)

갑상선호르몬 저항성증후군은 thyroid hormone resistance syndrome 혹은 resistance to thyroid hormone (rTH) 등으로 불리고 있는데, 이는 말초 조직이 갑상선호르몬의 작용에 대하여 저항성을 가지는 질환을 총칭하며, 신생아 선별검사에서 확인된 바로는 갑상선호르몬 내성은 40000명의 신생아 중 1명의 빈도에서 발견된다. 1967년 갑상선호르몬 수용체(TR β)의 유전자변이가 처음 보고된 이후, 최근까지 세포막의 호르몬 전달 단백질의 이상(MCT8), 갑상선호르몬 대사의 이상을 일으키는 유전자변이(SBP2)가 보고되고 있다(Table 2). 갑상선호르몬의 작용에 저항성을 유발할 수 있는 가능한 기전으로는 보고된 유전자변이 이외에도 갑상선호르몬의 작용 기전과 연관된 물질과 이차전령물질(second messengers) 등 다양한 유전자의 변이가 제시

Table 2. Diagnosis of thyroid hormone resistance syndrome

Parameters	Mutations in TR β		Mutations in MCT8	Mutations in SECISBP2
	GRTH	PRTH		
TSH	High/normal	High/normal	High/normal	High/normal
Total/free T4	High	High	Low	High
Total/free T3	High	High	High	Low
Reverse T3	High	High	Low	High
TSH response to TRH	Normal	Normal	Normal	Normal
TSH response to T3 inhibition	Impaired	Impaired	Normal	Normal
Goiter	+++	+++	No	No
Thyrotoxic signs and symptoms	No	+++	No	No
Neurological abnormalities	No	No	++++	No

GRTH: generalized resistance to thyroid hormone, PRTH: pituitary resistance to thyroid hormone

되고 있다.

갑상선호르몬 수용체의 유전자변이

갑상선호르몬은 말초 조직에서 세포 안의 갑상선호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR)를 통해 기능을 나타낸다. 갑상선호르몬 수용체는 염색체 17번과 3번에 있는 유전자에서 만들어지고, TR α 와 TR β 의 두 종류로 이루어진다.¹⁵⁾

1988년, rTH 환자에서 TR β 의 유전자변이가 처음 보고된 이후,¹⁶⁾ TR β 의 점돌연변이는 갑상선호르몬 내성의 가장 흔한 원인으로 알려져 있는데, 339개의 rTH 가계의 1000명 이상의 환자를 대상으로 연구하였을 때 85%의 환자에서 TR β 의 유전자변이가 관찰되었다. 갑상선호르몬 수용체의 변이에 의한 저항성의 임상 양상은 매우 다양한데, 이는 동일한 유전자변이라 하더라도, 개체 혹은 조직마다 발현 정도가 다르며, 장기마다 분포하는 갑상선호르몬 수용체의 아형과 발현 정도가 다르며, 갑상선호르몬의 작용 기전 중에 필요한 여러 가지 물질들의 발현양과 양상에 차이가 있을 뿐만 아니라, 갑상선호르몬 자체의 대사도 개체 혹은 장기마다 차이가 있기 때문 등으로 설명되고 있다. 대표적으로 전신적으로 TR β 유전자변이가 있는 경우에는 상대적으로 갑상선기능변화에 따른 증상은 불분명하지만 낮은 지능을 보이는 경향이 있으나, 뇌하수체의 TR β 유전자변이 영향이 말초 조직에 비하여 큰 경우에는 갑상선호르몬의 과다에 의한 증상이 나타나게 되고, 반대로 말초 조직의 돌연변이 영향이 큰 경우에는 임상적으로 기능저하를 보이게 된다(Fig. 3).

TR β 유전자변이에 의한 갑상선호르몬 내성 환자는 임상적으로 갑상선종, 과잉행동장애, 학습장애, 발달장애, 그리고 빈맥 등의 증상을 보이는데, 임상 상이 환자

마다 매우 다양하며, 같은 유전자변이를 가진 경우에서도 증상에 개인차이가 심하다.¹⁶⁾ 병의 경과도 매우 다양한데, 환자 대부분은 정상적인 성장과 발달을 하다가 갑상선호르몬의 증가와 갑상선종의 발현으로 진단된다. 일부에서는 지적, 신체적 발달이상이 나타난다. 과잉행동장애는 대개 나이가 들면서 호전되는 양상을 보인다. 갑상선종은 수술을 하더라도 재발하는 경우가 종종 있다. 갑상선호르몬 검사는 T₄의 증가에도 불구하고 억제되지 않은 TSH의 분비를 특징으로 한다. 일반적으로 T₃와 rT₃도 함께 증가하여 T₃:T₄ 비율은 정상으로 유지된다. rTH는 임상적으로는 TSH 생성 뇌하수체 종양과의 감별이 필요한 경우가 많으며, rTH가 의심되는 경우에는 유전자변이에 대해 검사를 하는 것이 진단에 가장 도움이 된다.

TR β 유전자변이는 주로 갑상선 수용체의 카르복실 말단부위(carboxyl terminus)의 CpG가 많이 분포하는 3부분(CpG-rich hot spot)에 위치하며, T₃와의 결합력을 약화시키거나 보조인자(cofactor)들과의 결합 이상을 초래한다.¹⁷⁾ 현재까지 343 가계에서 돌연변이가 보고되었으며, 이 중 325 가계는 단일 염기서열이 대체로 아미노산 변화를 보였으며, 나머지 가계는 염기서열의 결손(deletion)이나 삽입(insertion)으로 전사유전자암호가 변경되는 틀이돌연변이(frameshift mutation) 결과를 보였다.¹⁸⁾

분자생물학적으로 살펴보면, TR β 의 한쪽 대립유전자가 결손이 되어 단일 야생형 대립유전자(wild type allele)를 가지는 개체는 정상임에 반해 변이된 대립유전자(mutant allele; mTR β)를 가지는 경우는 갑상선호르몬 내성으로 발현하게 된다.¹⁶⁾ 유전자결손이 일어나는 경우 정상 야생형 대립유전자가 보상기전으로 과발현하는 기전을 보이거나, 유전자의 양적 결손에 의해

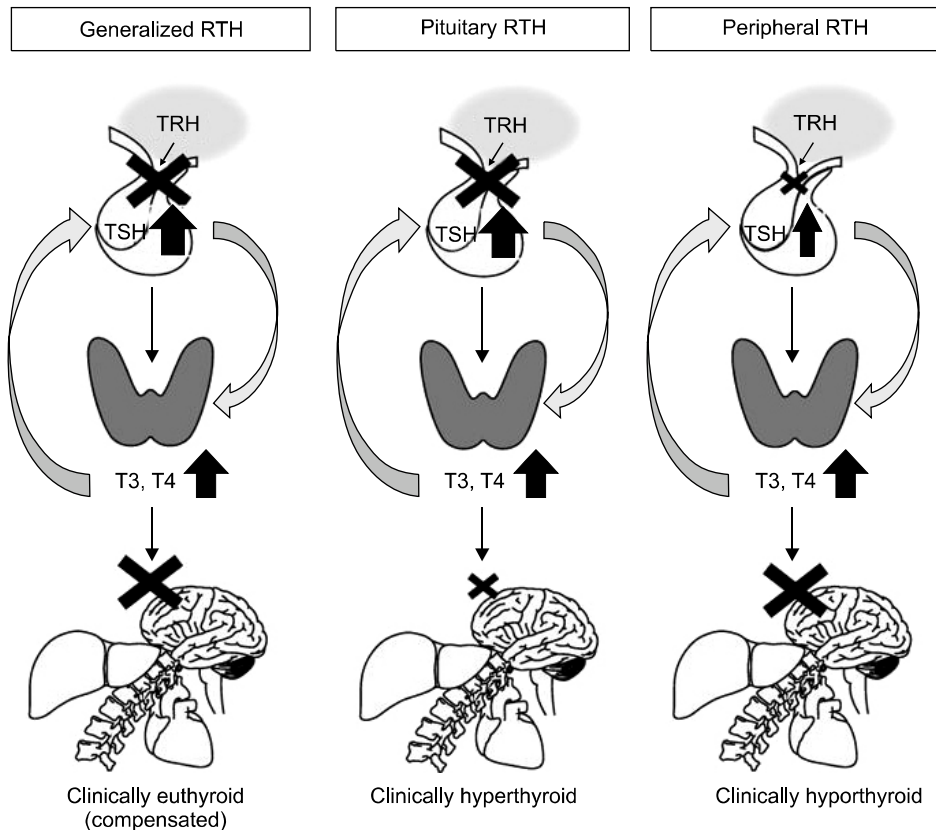


Fig. 3. Clinical characteristics of thyroid hormone resistance syndrome (RTH). Generalized thyroid receptor (TR) β mutation tends to show mental retardation with no definite abnormality of thyroid hormonal function. When the effects of TR β mutation is dominant in pituitary rather than peripheral tissues, patients show clinical hyperthyroidism. On the contrary, the effects of TR β mutation is dominant in peripheral tissues rather than pituitary, hypothyroidism is the main clinical manifestations.

유전자의 단배수결손(haploinsufficiency)이 일어나는 것은 아니다. 오히려 변이된 대립유전자가 야생형 유전자의 작용을 방해하는 우성음성돌연변이(dominant negative) 효과가 주된 기전이다. 따라서 mTR을 가진 환자는 갑상선호르몬 내성이 우성 유전형을 보이는 반면, 유전자결손이 원인이 되는 경우는 열성 유전형을 보이게 된다.¹⁹⁾

rTH에 대한 효과적인 치료법은 아직까지 없다. 일부 갑상선기능의 증상에 따라 갑상선호르몬 투여를 고려하기도 하며, 갑상선호르몬 유도체가 가장 효과적인 치료제로 사용될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 갑상선을 절제한 후 갑상선호르몬을 보충하는 것은 적합한 TSH 반응이나 말초 조직의 반응을 예측할 수 없으므로 오히려 증상을 악화시킬 수 있으므로 매우 신중하게 고려되어야 한다.

동물 모델로는 TR β 유전자제거(knockout) 마우스(TR β KO)와 변이유전자(mutation)의 유전자치환(knockin) 마우스(TR β KI)가 있어 TR β 의 생물학적 기능을 이해하고, 갑상선호르몬 내성 질환의 병태생리의 이해에 도움을 주고 있다.²⁰⁾ TR β KO 마우스는 TR β 유전자결손을 가진 사람의 모든 표현형을 보인다. 이형접합체(heterozygote) 마우스는 정상 표현형을 보이는

반면, 동형접합체(homozygote) 마우스는 갑상선호르몬의 이상과 함께 청각이상(sensorineural deafness), 색각이상(monochromatic vision)을 보여 이 동물 모델의 연구를 통해 TR β 유전자결손을 가진 사람에 있어서 시 청각 기능에 대한 면밀한 검사가 필요함이 제시되었다. 또한, 이들 동물 실험을 통해 TR β 1의 결손은 청력 이상을, TR β 2의 결손은 색각이상의 원인이 될 수 있음을 밝혔다. 심장 기능을 살펴보면, TR β KO 마우스는 심박수의 증가를 보이고 이는 갑상선호르몬을 정상화시키는 경우 호전되었으며, TR α 1 KO 마우스는 낮은 심박수를 보여,²¹⁾ 갑상선호르몬의 심박수에 대한 영향은 TR α 1을 통한 작용임을 확인하였고, 이 기전으로 일부의 갑상선호르몬 내성 환자에서 빈맥을 보이는 현상을 설명할 수 있다. TR β KI 마우스(frame-shift PV와 T337)는 우성으로 유전되는 mTR β 환자의 동물 모델로서 이형접합체(heterozygote) 마우스에서 환자와 동일한 표현형을 보인다. 흥미로운 것은 이 모델의 동형접합체(homozygote)에서 전이성 갑상선암의 발병이 나타난다는 점이다.²⁰⁾ 이에 대해서는 추후 많은 연구가 필요하다.

갑상선호르몬 수송체의 유전자변이(thyroid hormone cell transporter defect)

갑상선호르몬 수송체에는 뇌, 심장, 간, 신장, 부신 그리고 갑상선에 발현하는 monocarboxylate transporter (MCT) 8과 위장관, 신장, 근육, 간, 태반 등에 널리 발현되는 MCT10, 뇌에 발현하는 organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1C1, 간에 특이적인 OATP1B1 이외에도 Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide [solute carrier family (SLC) 10A1], multidrug resistance-associated proteins, the heterodimeric L-type amino acid transporters (LATs) 등이 보고되어 있다.²²⁾ 이들 중 MCT8은 마우스 연구를 통하여 뇌의 시상하부와 변연계에 존재하며²³⁾ 유전자변이 시 신경학적 표현형을 보임이 연구된 이후,²⁴⁾ 사람의 뇌에서도 대뇌피질, 해마 그리고 뇌실 주위에 위치하며, 또한 뇌조직의 미세혈관(microvessel)에도 발현되어 T₃가 혈액뇌장벽을 통과하는데 중요한 역할을 함이 알려졌다.^{25,26)}

MCT8 유전자의 변이를 가진 환자에서 갑상선호르몬 내성을 보이는 유전성 갑상선호르몬 수송체의 유전자변이(thyroid hormone cell transporter defect) 증후군이 보고된 이후,²⁷⁾ 갑상선호르몬이 수동적인 확산(diffusion)에 의해 세포 내로 들어간다는 과거의 개념에서 여러 종류의 단백질들이 능동적 수송체(active transporter)로 작용해서 세포마다 갑상선호르몬의 섭취를 능동적으로 조절하여, 각 세포에서의 갑상선호르몬의 섭취가 세포 특이적으로 조절된다는 개념으로 바뀌고 있다.

MCT8 유전자는 사람 성염색체 X의 X-비활성화 중심으로 알려진 부분(Xq13.2) 중에 위치한다.²⁸⁾ 6개의 엑손(exon)과 100 kb 이상의 긴 첫 인트론(intron)을 포함하고 있으며, SLC16 유전자 가족에 속해있다. X-염색체 연관 유전성을 보이며 남성 환자에서는 갑상선호르몬의 이상과 함께 운동능력의 지연성 발달, 수유장애, 보행장애, 언어발달장애 등의 신경정신발달의 지연을 보이고, 전신 근육의 근긴장저하(hypotonia)에 의해 반복되는 흡인성 폐렴이 주된 사망 원인이 된다. 반면, 보인자인 여성에서는 경한 갑상선호르몬 이상만이 나타난다. 이러한 신경학적인 이상 증상은 갑상선호르몬의 이상으로 설명할 수 없고, 전반적인 갑상선기능저하증이나 기능항진증에서 보이는 증상과는 상이하다. 이는 태아기의 뇌세포 발달에 있어서 MCT8 결핍의 영향이거나 또는 MCT8이 갑상선호르몬이 아닌 아직 밝혀지지 않은 다른 물질의 운반에 중요한 역할을 할 가능성이 있는 것으로 이해되고 있다.¹⁸⁾

특징적인 갑상선기능 이상은 혈청의 높은 T₃와 낮은 reverse T₃를 보인다. 비록 대부분 환자에서 T₄ 감소를 보이지만, 생후 수일은 정상 T₄ 농도를 유지할 수 있어서 신생아 선별검사에는 진단이 안되는 경우가 많다.²⁹⁾ 생리적인 농도의 T₄ 보충요법은 중증의 환자에서는 도움이 되지 않으며 현재까지 효과적인 치료법은 없는 실정이다.

세포의 T₃ 섭취 장애는 유전자변이의 종류에 따라 정도가 다양하다. 현재까지 보고된 12개 변이 중 2개의 과오돌연변이(missense mutation; Leu471Pro, Leu512Pro), 2개의 정지돌연변이(nonsense mutation; Arg245X, Ser448X)는 0%, F229I, 유전자 삽입 Ile189, Ala224Val에서는 2.4-5%, 그리고 나머지 5개의 과오돌연변이(S194F, V235M, R271H, L434W, L598P)에서는 8.6-33%의 T₃ 섭취율을 보였다.³⁰⁾

동물모델로는 MCT8-결핍 재조합(MCT8-deficient recombinant; MCK8KO) 마우스가 사람에서와 같은 전형적인 갑상선호르몬 이상을 보이며, 질병의 이해에 많은 도움을 주고 있다.³¹⁾ 마우스의 조직 내의 T₃ 농도는 조직마다 다양성 정도로 관찰되었다. 이는 조직마다 갑상선호르몬 운반 단백질의 종류와 활성이 다르다는 것을 보여준다. 간조직의 경우, MCT8 보다는 다른 단백을 이용한 호르몬 운반이 주로 작용하기 때문에 높은 농도의 T₃를 함유하여 간조직에서 갑상선호르몬 과다 증상(hepatic thyrotoxicosis)을 보이게 되고 이로 인하여 D1 (deiodinase) 요오드티로닌 탈요오드화효소가 증가하여 reverse T₃의 생성을 촉진시킨다. 이와는 반대로 갑상선호르몬의 섭취에 MCT8 단백을 주로 이용하는 뇌 조직에서는 낮은 T₃ 농도를 보이고 D2 요오드티로닌 탈요오드화효소가 증가하여 T₃의 생성을 촉진시킨다.³²⁾

갑상선호르몬의 탈요오드 대사장애(thyroid hormone metabolism defect)

요오드티로닌 탈요오드화효소는 갑상선호르몬인 T₃와 T₄를 혈중 및 체내에서 정교하게 조절하는 단백질이다. D1과 D2는 5'-요오드티로닌 탈요오드화효소로서 갑상선호르몬 T₄를 T₃로 활성화시키고, D3는 5-탈요오드화효소로 T₄를 rT₃로, T₃를 T₂로 전환하여 갑상선호르몬의 비활성화를 유도한다.

탈요오드화효소는 selenocysteine (sec)이라는 드문 단백을 활성화 센터에 포함하고 있는 효소로서 selenocysteine insertion sequencing-binding protein2 (SECISBP2, SBP2) 유전자에 의해 합성되고, 조직마다 발현의 종류

와 양이 다르다.

2005년, 처음으로 SBP2 유전자의 변이에 의해 탈요오드화효소의 생성이 감소되어 저 T_3 증후군(low T_3 syndrome)을 일으킨 유전성 질환이 보고되었다.³³⁾ 최근 보고된 2개 가족에서 연구한 결과 열성 유전성을 보였으며, 12개의 알려진 탈요오드화효소 합성에 관계하는 유전자 중에 SBP2의 변이만이 확인되었다. 환자는 전형적으로 T_4 의 증가, T_3 의 감소, rT_3 의 증가, 그리고 TSH의 정도의 증가를 보인다.³⁴⁾

사람 SBP2 유전자는 염색체 9번의 장완에 위치하고 (9q22.2), 17개의 엑손(exon)을 가지고, 단백질은 854개의 아미노산으로 이루어져 있다.³³⁾ 현재까지 보고된 유전자변이는 R540Q와 K438X의 동종결합체를 보유한 아버지와 인트론변이(IVS8ds+29G->A)를 가진 어머니에서 나온 자녀, 그리고 선택적 전사물(alternative transcript)로 26bp가 엑손(exon) 8에 삽입된 경우, 세 종류이다.

선천성(유전적) 갑상선기능항진증(genetic hyperthyroidism)

유전자질환과 연관된 갑상선기능항진증으로는 familial nonautoimmune hyperthyroidism (FNAH), sporadic congenital nonautoimmune hyperthyroidism (SCNAH) 그리고 autonomous adenoma (AA)를 들 수 있다. 이들 세 질환은 TSH수용체 유전자의 활성화변이(activating

mutation)를 공통된 원인으로 가지고 비슷한 병태생리를 보인다. 유전자변이에 의해 지속적으로 활성화된 TSH 수용체는 갑상선 세포에서 cAMP를 계속 활성화시키고 결과적으로 갑상선 세포의 증식, 갑상선 세포에서 sodium iodine symporter (NIS) 단백질현의 증가와 이로 인한 요오드섭취율의 증가, 호르몬 생성과 분비의 과다 그리고, 과산화수소(H_2O_2)의 과다생성을 유발하게 된다.³⁵⁾ 세 질환에 있어서 유전자변이의 종류나 병태생리의 차이는 없으나, 유전자변이의 양과 변이가 일어난 세포의 범위에 차이가 있다. 배선돌연변이(germline mutation)에 의해 발생하는 FNAH, SCNAH는 태아기에 발병하며, 전 갑상선조직에 광범위하게 변이가 일어나는 특징을 가지고 있다. 두 질환의 차이는 TSH수용체 활성화의 정도이다. SCNAH의 경우 FNAH에 비해 TSH 수용체 활성화 정도가 강하여 증상이 더 심하게 발현하고, 더 일찍 진단이 된다.³⁵⁾ 반면에 AA는 기원이 되는 클론(clone) 하나의 세포에서 변이가 일어나 양성 종양을 형성하게 된다.³⁶⁾ 유전자변이의 종류에 따라 TSH 수용체 활성화가 약한 경우는 갑상선 스캔에서는 정도의 열성결절 양상을 보이지만, 주위조직의 기능이 유지되면서 정상 갑상선기능을 보인다. TSH 수용체 활성화가 강하여 어느 정도의 역치를 넘어가게 되면, 증가된 갑상선호르몬에 의해 TSH가 억제되고 이에 따라 종양 외 갑상선조직은 요오드섭취율이 현저하게 떨어지게 되며, 갑상선 스캔에서는 강한 열성결절(hot nodule)만이 보이는 AA로 발병한다.³⁴⁾ 즉,

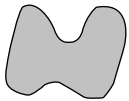
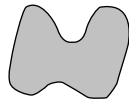
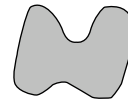
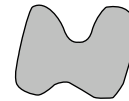
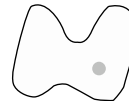










Disease		No phenotype	FNAH	SCNAH	Abortion	No phenotype /microscopic hot area	Autonomous adenoma
Strength of TSHR		+	++	+++	++++	+ / ++	+++ / ++++
Number of affected cells							
Disease onset		Fetal	Fetal	Fetal	Fetal	Postnatal	Postnatal
Type of mutation		Inherited germline	Inherited germline	Germline neomutation	Germline neomutation	Somatic neomutation	Somatic neomutation
Serum	TSH					Normal	
	T4	Normal				Normal	 or normal

Fig. 4. Pathophysiology of congenital hypothyroidism. Congenital hypothyroidism shows diverse phenotypes according to the strength of thyroid stimulating hormone receptor (TSHR), number of affected cells, and disease onset.³⁷⁾

갑상선기능항진증 등의 임상 상은 Fig. 4에서 보여주는 바와 같이,³⁵⁾ TSH 수용체의 활성화 정도, 돌연변이의 발생 시기 및 발생한 갑상선의 세포 수 등에 따라 다양하게 나타난다.

갑상선 종양을 유발하는 단일유전자질환(thyroid tumor as a monogenic disease)

갑상선 종양을 일으키는 단일유전자질환으로는 가족성 갑상선수질암을 일으키는, RET 유전자, 갑상선 과오종/암과 갑상선염을 일으키는 PTEN 유전자, 갑상선분화암을 일으키는 RECQL2 유전자, Carney 증후군에 동반하여 갑상선 선종/암을 일으키는 PRKARIA 유전자, 가드너증후군에 동반하여 갑상선유두암을 일으키는 APC 유전자 등이 있다.

결 론

이상에서 단일유전자 돌연변이에 의하여 발생하는 갑상선질환에 대하여 살펴보았다. 갑상선질환에 있어 유전자변이가 알려진 지는 매우 오래되었으나 현재도 이 분야의 연구는 꾸준히 이루어지고 있고, 유전자질환의 연구를 통하여 갑상선질환의 병태생리에 대한 이해도를 넓히는 결과를 얻고 있다. 이러한 유전자질환에 관한 지식의 축적은, 질환의 병태생리에 대한 정보를 제공함과 동시에, 최근 급속히 발달하고 있는 유전자 기술과 함께 성인 개체에 대한 선별검사나 신생아, 영유아 시기의 신속하고 정확한 선별검사에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되고 있으며, 일부 표적 유전자를 대상으로 한 질환의 예방 및 약물 개발 시도에 응용될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 특히 갑상선질환에 대한 연구는 아직도 많은 부분이 미제로 남아있어, 새로운 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

중심 단어: 단일유전자질환, 선천성 갑상선기능저하증, 선천성 갑상선기능항진증, 갑상선호르몬 내성증후군.

References

- 1) Park SM, Chatterjee VK. *Genetics of congenital hypothyroidism. J Med Genet* 2005;42(5):379-89.
- 2) Rastogi MV, LaFranchi SH. *Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.

- 3) Spitzweg C, Morris JC. *Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):56-63.
- 4) Bizhanova A, Kopp P. *Genetics and phenomics of Pendred syndrome. Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):83-90.
- 5) Ris-Stalpers C, Bikker H. *Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):38-43.
- 6) Grasberger H. *Defects of thyroidal hydrogen peroxide generation in congenital hypothyroidism. Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):99-106.
- 7) Moreno JC, Visser TJ. *Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):91-8.
- 8) Targovnik HM, Esperante SA, Rivolta CM. *Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to thyroglobulin mutations. Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):44-55.
- 9) Baas F, van Ommen GJ, Bikker H, Arnberg AC, de Vijlder JJ. *The human thyroglobulin gene is over 300 kb long and contains introns of up to 64 kb. Nucleic Acids Res* 1986;14(13):5171-86.
- 10) Malthiery Y, Lissitzky S. *Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. Eur J Biochem* 1987;165(3):491-8.
- 11) Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. *Thyroglobulin gene mutations in congenital hypothyroidism. Horm Res Paediatr* 2011;75(5):311-21.
- 12) Caron P, Moya CM, Malet D, Gutnisky VJ, Chabardes B, Rivolta CM, et al. *Compound heterozygous mutations in the thyroglobulin gene (1143delC and 6725G-->A [R2223H]) resulting in fetal goitrous hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3546-53.
- 13) Pardo V, Rubio IG, Knobel M, Aguiar-Oliveira MH, Santos MM, Gomes SA, et al. *Phenotypic variation among four family members with congenital hypothyroidism caused by two distinct thyroglobulin gene mutations. Thyroid* 2008;18(7):783-6.
- 14) Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, Guibourdenche J, Vuillard E, Luton D, et al. *Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3731-9.
- 15) Schwartz HL, Lazar MA, Oppenheimer JH. *Widespread distribution of immunoreactive thyroid hormone beta 2 receptor (TR beta 2) in the nuclei of extrapituitary rat tissues. J Biol Chem* 1994;269(40):24777-82.
- 16) Hayashi Y, Janssen OE, Weiss RE, Murata Y, Seo H, Refetoff S. *The relative expression of mutant and normal thyroid hormone receptor genes in patients with generalized resistance to thyroid hormone determined by estimation of their specific messenger ribonucleic acid products. J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(1):64-9.
- 17) Weiss RE, Weinberg M, Refetoff S. *Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene. Analysis of 15 families. J Clin Invest* 1993;91(6):2408-15.
- 18) Refetoff S, Dumitrescu AM. *Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell*

- transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(2):277-305.
- 19) Macchia PE, Takeuchi Y, Kawai T, Cua K, Gauthier K, Chassande O, *et al.* Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(1):349-54.
 - 20) Suzuki H, Willingham MC, Cheng SY. Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor beta gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis. *Thyroid* 2002;12(11):963-9.
 - 21) Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(2):85-90.
 - 22) Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 2011;25(1):1-14.
 - 23) Heuer H, Maier MK, Iden S, Mittag J, Friesema EC, Visser TJ, *et al.* The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations. *Endocrinology* 2005;146(4):1701-6.
 - 24) Wirth EK, Roth S, Blechschmidt C, Holter SM, Becker L, Racz I, *et al.* Neuronal 3',3,5-triiodothyronine (T3) uptake and behavioral phenotype of mice deficient in *Mct8*, the neuronal T3 transporter mutated in Allan-Herndon-Dudley syndrome. *J Neurosci* 2009;29(30):9439-49.
 - 25) Alkemade A, Friesema EC, Kuiper GG, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, *et al.* Novel neuroanatomical pathways for thyroid hormone action in the human anterior pituitary. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):491-500.
 - 26) Alkemade A, Friesema EC, Unmehopa UA, Fabriek BO, Kuiper GG, Leonard JL, *et al.* Neuroanatomical pathways for thyroid hormone feedback in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4322-34.
 - 27) Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004;74(1):168-75.
 - 28) Lafreniere RG, Carrel L, Willard HF. A novel transmembrane transporter encoded by the *XPCT* gene in Xq13.2. *Hum Mol Genet* 1994;3(7):1133-9.
 - 29) Maranduba CM, Friesema EC, Kok F, Kester MH, Jansen J, Sertie AL, *et al.* Decreased cellular uptake and metabolism in Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) due to a novel mutation in the *MCT8* thyroid hormone transporter. *J Med Genet* 2006;43(5):457-60.
 - 30) Friesema EC, Jansen J, Heuer H, Trajkovic M, Bauer K, Visser TJ. Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(9):512-23.
 - 31) Dumitrescu AM, Liao XH, Weiss RE, Millen K, Refetoff S. Tissue-specific thyroid hormone deprivation and excess in monocarboxylate transporter (*mct*) 8-deficient mice. *Endocrinology* 2006;147(9):4036-43.
 - 32) Trajkovic M, Visser TJ, Mittag J, Horn S, Lukas J, Darras VM, *et al.* Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8. *J Clin Invest* 2007;117(3):627-35.
 - 33) Lescure A, Allmang C, Yamada K, Carbon P, Krol A. *cDNA cloning, expression pattern and RNA binding analysis of human selenocysteine insertion sequence (SECIS) binding protein 2.* *Gene* 2002;291(1-2):279-85.
 - 34) Rosenthal D. Kinetic analysis of iodine and thyroxine metabolism in "hot" thyroid nodules. *Metabolism* 1981;30(4):384-92.
 - 35) Hebrant A, van Staveren WC, Maenhaut C, Dumont JE, Leclerc J. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating *TSHR* mutations. *Eur J Endocrinol* 2011;164(1):1-9.
 - 36) Krohn K, Fuhrer D, Holzapfel HP, Paschke R. Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):130-4.
 - 37) Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in *PAX8* associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3962-7.
 - 38) Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, *et al.* *PAX8* mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998;19(1):83-6.
 - 39) Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, *et al.* Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human *NKX2-1* haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109(4):475-80.
 - 40) Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martine U, Schonberger W, Koo E, *et al.* Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002;109(4):469-73.
 - 41) Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, *et al.* Mutation of the gene encoding human *TTF-2* associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998;19(4):399-401.
 - 42) Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S, *et al.* Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the *Na⁺/I⁻ symporter*. *Nat Genet* 1997;16(2):124-5.
 - 43) Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, *et al.* Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992;90(4):1200-4.
 - 44) Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, *et al.* Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (*THOX2*) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347(2):95-102.
 - 45) Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, *et al.* Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* 1997;17(4):411-22.
 - 46) Ieiri T, Cochaux P, Targovnik HM, Suzuki M, Shimoda S, Perret J, *et al.* A 3' splice site mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1991;88(6):1901-5.
 - 47) Corral J, Martin C, Perez R, Sanchez I, Mories MT, San Millan JL, *et al.* Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre. *Lancet* 1993;341(8843):462-4.
 - 48) Biebermann H, Schoneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Gruters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital

- hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3471-80.
- 49) Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;332(3):155-60.
- 50) Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(21):8287-90.
- 51) Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998;339(25):1823-6.
- 52) Duprez L, Parma J, Van Sande J, Allgeier A, Leclerc J, Schwartz C, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet* 1994;7(3):396-401.
- 53) Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993; 365(6447):649-51.
- 54) Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* 1997;7(3):433-9.
- 55) Mori Y, Seino S, Takeda K, Flink IL, Murata Y, Bell GI, et al. A mutation causing reduced biological activity and stability of thyroxine-binding globulin probably as a result of abnormal glycosylation of the molecule. *Mol Endocrinol* 1989;3(3):575-9.
- 56) Mori Y, Miura Y, Takeuchi H, Igarashi Y, Sugiura J, Saito H, et al. Gene amplification as a cause of inherited thyroxine-binding globulin excess in two Japanese families. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3758-62.
- 57) Moses AC, Rosen HN, Moller DE, Tsuzaki S, Haddow JE, Lawlor J, et al. A point mutation in transthyretin increases affinity for thyroxine and produces euthyroid hyperthyroxinemia. *J Clin Invest* 1990;86(6):2025-33.
- 58) Sunthornthepvarakul T, Angkeow P, Weiss RE, Hayashi Y, Refetoff S. An identical missense mutation in the albumin gene results in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in 8 unrelated families. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202(2): 781-7.
- 59) Sunthornthepvarakul T, Likitmaskul S, Ngowngarmratana S, Angsusingha K, Kitvitayasak S, Scherberg NH, et al. Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia: a new, dominantly inherited albumin defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5): 1448-54.
- 60) Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004;364(9443):1435-7.
- 61) Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1(1-2):97-108.
- 62) Bjorses P, Aaltonen J, Horelli-Kuitunen N, Yaspo ML, Peltonen L. Gene defect behind APECED: a new clue to autoimmunity. *Hum Mol Genet* 1998;7(10):1547-53.
- 63) Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 2002;39(8):537-45.
- 64) Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1990-3.
- 65) Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79(3):242-5.
- 66) Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44(3):453-8.
- 67) Adachi M, Tachibana K, Masuno M, Makita Y, Maesaka H, Okada T, et al. Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr* 1998;157(1):34-8.
- 68) Kawame H, Adachi M, Tachibana K, Kurosawa K, Ito F, Gleason MM, et al. Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. *J Pediatr* 2001;139(6):892-5.
- 69) Kawamura T, Nimura I, Hanafusa M, Fujikawa R, Okubo M, Egusa G, et al. DiGeorge syndrome with Graves' disease: a case report. *Endocr J* 2000;47(1):91-5.
- 70) Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome-the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(2):223-6.
- 71) Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G Jr, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(4):357-62.
- 72) Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84(8):909-12.
- 73) Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996;62(3): 247-54.
- 74) Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003;33(4):466-8.
- 75) Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1200-12.