

소아 갑상선 안병증의 임상적 특징

배정범¹ · 정혜미¹ · 유재호² · 권윤형¹ · 안희배¹

동아대학교 의과대학 안과학교실¹, 동아대학교 의과대학 소아청소년과학교실²

목적: 소아 갑상선 환자를 대상으로 소아 갑상선 안병증의 임상특징과 치료에 대하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2010년 9월부터 2012년 9월까지 본원 소아과에서 자가면역성 갑상선 질환을 진단받고, 갑상선 안병증 진료를 위해 내원한 환자 34명을 대상으로 소아 갑상선 안병증의 발생률과 임상적 특징에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 추적관찰 기간 24.1개월 동안 그레이브씨 병 환자가 14명(41.2%), 하시모토 갑상선염 환자가 20명(58.8%)이었고, 34명 중 15명(44.1%)에서 안증상이 발생하였다. 눈꺼풀 부종 14명(41.2%), 눈꺼풀 후퇴 8명(23.5%), 눈꺼풀내림지체 6명(17.6%) 등 눈꺼풀 증상이 가장 많았다. 결막 충혈 5명(14.7%), 안구돌출 3명(8.8%), CT상 외안근 비대 6명(17.6%)이었으며, 그 외 시력저하, 시야결손, 외안근 운동장애 등의 심한 안증상은 없었다. 3명(8.8%)에서 눈꺼풀 후퇴 교정술이 필요하였으나, 대부분은 보존적 치료만으로 유지되었다.

결론: 소아 갑상선 안병증은 그레이브씨 병과 하시모토 갑상선염에서 모두 빈번하게 관찰되었고, 성인에 비해 임상양상의 발현과 경과가 경미하여 보존적 치료로 유지되는 특징을 가진다.

〈대한안과학회지 2013;54(8):1149-1156〉

갑상선 안병증(Thyroid associated ophthalmopathy, TAO)은 안와의 염증성 질환으로 그레이브씨 병(Graves' disease)에서 흔히 발생하지만, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)에서도 발생한다고 보고되고 있다.¹ 성인에서의 Graves' disease는 연간 100,000명당 15-20명에서 발생한다고 알려졌다.² 하지만 소아에서의 Graves' disease는 흔하지 않아서 Perrild et al³은 1,000,000명당 7.9명, Kraiem and Newfield⁴는 4세 이하에서 1,000,000명당 1명, 4세 이상의 소아에서 1,000,000명당 38명이 발생한다고 보고하였다.

성인에서 갑상선 안병증의 주된 증상으로 눈주위부종, 눈꺼풀후퇴, 안구돌출, 결막부종, 외안근 제한과 같은 연조직 침범소견이 발생하며, 심한 경우 각막궤양 및 압박시신경병증으로 인한 시력상실과 같은 증상이 나타난다. 대부분의 환자는 가벼운 연조직 부종과 눈꺼풀후퇴만을 겪게 되지만, 10-15%의 환자는 심한 임상양상이 발현된다. 반면 소아에서 갑상선 안병증의 임상양상은 경한 안구돌출과 눈

꺼풀 부종, 눈꺼풀 후퇴 등 대개 증상이 경미하여 수 년 내에 자연 호전되는 경우가 많아 경과관찰을 주된 치료로 한다.^{5,6}

지금까지 소아 갑상선 안병증의 임상적 특징에 관한 연구는 성인을 대상으로 한 연구에 비해 적고, 또한 중국인을 대상으로 한 몇몇 연구들^{7,8}이 외엔 북미와 유럽 등 백인을 대상으로 한 연구가 대부분이었다. 따라서 아직 국내에서는 소아 갑상선 안병증에 대한 연구가 아직 보고된 바 없기에 그 특징에 대한 연구가 필요하다고 생각한다. 이에 본 연구에서는 본원 소아과에서 갑상선 질환을 진단받고 갑상선 안병증 진료를 위해 내원한 환자들을 대상으로 우리나라 소아 갑상선 안병증 환자의 발생률과 임상양상, 특성, 치료에 대해 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2010년 9월부터 2012년 9월까지 동아대학교 병원 소아과에서 자가면역성 갑상선질환을 진단받고 안구돌출 및 눈꺼풀 부종이 관찰된 환자 34명을 대상으로 임상양상 및 동반질환 등의 특징에 대하여 환자의 의무기록으로 후향적 검토 및 분석을 하였다. 대상 환자 34명 중 1명은 눈꺼풀 부종 증상으로 안과로 내원하여 갑상선 안병증을 진단받고 갑상선 기능 검사를 시행하였으며, 갑상선 기능항진증으로 소아과 협의진료를 시행하였다.

한국인에서 소아 갑상선 안병증 환자의 발생률과 임상양상, 특성에 대해 알아보기 위해 성별, 갑상선 질환 진단

■ Received: 2012. 12. 21. ■ Revised: 2013. 3. 10.

■ Accepted: 2013. 5. 18.

■ Address reprint requests to Hee Bac Ahn, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center, #26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5227, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: hbahn@dau.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmology Society 2012.

* This article has been supported by the Intramural Research Fund of the Dong-A University of medicine.

시 나이, 갑상선 기능 검사, 갑상선 병증의 유형, 갑상선 치료 병력, 가족력, 간접 흡연력, 안증상 및 검사, 치료여부 및 그 결과를 조사하였다. 소아과 초진시 시행한 갑상선 기능검사 항목으로 TSH, free T4, 갑상선자극호르몬 수용체(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAB), 항갑상선과산화효소 항체(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 및 항티로글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody, Tg-Ab) 검사를 시행하였으며, 갑상선 혈청 자가항체와 갑상선 안병증의 임상활동도 및 중증도의 연관성에 대해 알아보려고 하였다.

대상 환자는 진단 후 3개월 간격으로 추적관찰하였고, 외래 방문 시 안과적 문진, 시력 검사, 시야 검사, 정면주시와 상, 하방 주시시 안압 검사, 세극등 현미경 검사, 안구 돌출 검사, 색각 검사, 외안근 운동 검사, 복시 검사, 위눈꺼풀각 막반사간거리(MRD1), 눈꺼풀올림근 기능검사, 쉬르머 검사(schirmer test) 등을 시행하였다. 안와 컴퓨터 단층촬영은 초진시 안증상이 있는 환자 15명을 대상으로 시행하였다. 이를 바탕으로 활동기 여부는 Mourits⁹의 임상활동도(clinical activity score)로 측정하였고, 중증도(severity)는 modified NOSPECS classification^{10,11}으로 분류하였다(Table 1).

각 측정값의 통계적 분석은 SPSS software 프로그램(SPSS 12.0 K for Windows)을 이용하였다. 연령, 경과관찰 기간,

갑상선질환으로부터 갑상선 안병증의 진단까지의 기간은 Mann-Whitney *U* test를 통해 그레이브씨 병과 하시모토 갑상선염 환자군을 비교하였고, 진단시 갑상선 호르몬 상태와 임상특징은 Pearson's chi-square test를 이용하여 검정하였다. 갑상선 혈청 자가항체와 갑상선 안병증의 임상활동도, 중증도의 연관성은 스피어만 상관계수(Spearman correlation coefficient)를 이용한 단순상관분석(simple correlation analysis)으로 검정하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미있는 것으로 하였다.

결 과

환자들의 평균나이는 12.9세(7-19세)였으며, 남자가 4명(11.8%), 여자가 30명(88.2%)으로 여자 대 남자의 비율은 7.5:1이었고, 평균추적관찰기간은 24.1개월(2-47개월)이었다. 소아과에서 갑상선 질환 진단시 평균 나이는 11.1세(5-16세)며, 갑상선 질환으로 진단받은 후 갑상선 안병증으로 진단받기까지 평균 기간은 18.2개월(즉시-55개월)이었다. 갑상선 질환 가족력이 있는 경우는 8명(23.6%)이며, 흡연자는 없었으나 간접 흡연력이 있는 경우가 13명(38.2%)에 해당하였다(Table 2).

34명의 갑상선질환 환자를 그레이브씨 병 14명(41.2%), 하시모토 갑상선염 20명(58.8%)으로 두 군으로 분류하였

Table 1. Modified NOSPECS classification¹¹

Class	Definition
0	No Physical signs or symptoms
1	Only signs, no symptoms (signs limited to upper eyelid retraction, stare, and eyelid lag)
2	Soft tissue involvement, with symptoms and signs
3	Proptosis
4	Extraocular muscle involvement
5	Corneal involvement
6	Sight loss (Optic nerve involvement)

Table 2. Demographics of the patients

Patient characteristics	Graves disease	Hashimoto's thyroiditis	<i>p</i> -value*
Sex (M/F)	1/13 (7.1/92.9)	3/17 (15.0/85.0)	
Age diagnosed with thyroid dysfunction (years)	11.3 ± 3.2	11.0 ± 2.9	0.748
Age diagnosed with thyroid orbitopathy (years)	13.1 ± 2.8	12.8 ± 2.9	0.824
Duration after diagnosis thyroid dysfunction to thyroid orbitopathy (months)	17.6 ± 2.0	18.9 ± 2.2	0.870
Follow-up period (months)	24.9 ± 7.7	23.7 ± 7.5	0.652
Family history of thyroid disease	2 (14.3)	6 (30.0)	0.302
Passive smoking history	5 (35.7)	8 (40.0)	0.807
Hormone status at diagnosis			
Hyperthyroidism	13 (92.9)	4 (20.0)	<i>p</i> <0.01 [†]
Euthyroidism	1 (7.1)	7 (35.0)	
Hypothyroidism	0 (0)	9 (45.0)	

Values are presented as mean ± SD or (n).

*Mann-Whitney *U* test; [†]Pearson's chi-square test.

Table 3. Clinical manifestations of pediatric thyroid-associated orbitopathy

Clinical feature	Total patients (%)	Graves disease (%)	Hashimoto's thyroiditis (%)
Eyelid swelling	14 (41.2)	8 (57.1)	6 (30.0)
Eyelid retraction	8 (23.5)	5 (35.7)	3 (15.0)
Lig lag	6 (17.6)	3 (21.4)	3 (15.0)
Conjunctival injection	5 (14.7)	4 (28.6)	1 (5.0)
Chemosis	3 (8.8)	2 (14.3)	1 (5.0)
Swollen caruncle	2 (5.9)	1 (7.1)	1 (5.0)
Corneal staining	3 (8.8)	2 (14.3)	1 (5.0)
Proptosis	3 (8.8)	2 (14.3)	1 (5.0)
Muscle hypertrophy	6 (17.6)	4 (28.6)	2 (10.0)

Table 4. Clinical activity score of pediatric thyroid-associated orbitopathy

CAS	Total patients (%)	Graves disease (%)	Hashimoto's thyroiditis (%)
0	19 (55.9)	5 (35.7)	14 (70.0)
1	8 (23.6)	4 (28.6)	4 (20.0)
2	3 (8.8)	2 (14.3)	1 (10.0)
3	3 (8.8)	3 (21.4)	0
4	1 (2.9)	0	1 (10.0)
5	0	0	0
6-10	0	0	0
Total	34 (100)	14 (100)	20 (100)

For each item present, one point is given. The sum of these points is the CAS (range 0-10), 0 = No inflammation; 1-3 = Mild inflammation; 4-10 = Active inflammation of the orbital tissues.

CAS = clinical activity score.

다. 그레이브씨 병 14명 중 갑상선 기능검사항 정상 갑상선 기능상태 1명을 제외한 14명(93.3%)의 갑상선 기능항진 상태 환자에서는 항갑상선 약물치료인 Methimazole (Methimazole[®])를 시행하였다. 하시모토 갑상선염 환자 20명 중 9명(45.0%)은 갑상선 기능저하상태로 갑상선 호르몬제인 Levothyroxine sodium (Synthyroxin[®]) 치료를 시행하였으며, 갑상선 기능항진상태 4명(20.0%)과 정상 갑상선 기능상태 7명(35.0%)에서는 갑상선 기능검사를 주기적으로 시행하며 경과관찰하였다.

34명의 갑상선질환 환자 중 안증상이 발생한 경우는 15명(44.1%)이었고, 이 중 그레이브씨 병은 9명(64.2%), 하시모토 갑상선염은 6명(30.0%)이었다. 임상특징으로 눈꺼풀부종 14명(41.2%), 눈꺼풀 후퇴 8명(23.5%), 눈꺼풀내림지체 6명(17.6%) 등 눈꺼풀 증상이 가장 많았다. 각막 및 결막 증상으로 결막 충혈 5명(14.7%), 결막 부종 3명(8.8%), 표재성 점상 각막염 3명(8.8%)이었다. 안구돌출 증상은 3명(8.8%), 안와 단층촬영상 외안근 비대가 관찰된 경우는 6명(17.6%)이었다. 평균 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 1.1이며, 시력저하 소견은 없었다. 그 외 시야결손, 색각이상, 외안근 운동장애, 복시와 같은 심한 안증상은 없었다. 그레이브씨 병 환자에서 하시모토 갑상선염 환자보다 증상 발현율이 높았으나, 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.703$, Pearson's chi-square test) (Table 3).

평균 안구돌출 값은 우안 15.8 mm (11.2-21.9 mm), 좌안 15.1 mm (11.9-21.7 mm)이며, 안구돌출 증상이 있는 3명에서는 평균 우안 19.4 mm (19-21.5 mm), 좌안 19 mm (19-22 mm)로 증가되었다. 위눈꺼풀각막반사간거리(MRD1)는 평균 우안 3 mm (1-6 mm), 좌안 3 mm (2-6 mm), 눈꺼풀올림근 기능검사는 평균 우안 11.8 mm (7-16 mm), 좌안 11.1 mm (6-14 mm)이며, 아래 눈꺼풀 위 공막노출은 평균 우안 0.4 mm (0-2 mm), 좌안 0.4 mm (0-2 mm)이었다. 쉬르머 검사(schirmer test)는 평균 우안 17.8 mm (2-30 mm), 좌안 18.6 mm (2-30 mm)로 10 mm 미만은 8명(22.9%)이었다. 평균 안압은 정면 주시시 우안 15.8 mmHg, 좌안 15.5 mmHg, 상방 주시시 우안 16.2 mmHg, 좌안 16.0 mmHg, 하방 주시시 우안 15.9 mmHg, 좌안 15.8 mmHg로 정상소견으로 관찰되었다.

갑상선 안병증 진단시 임상활동도 점수 결과 19명(55.9%)은 0점으로, 50% 이상에서는 안증상이 나타나지 않았다. 안증상이 있는 15명(44.1%)의 환자에서는 안검부종 및 결막부종 등의 소견으로 1점 8명(23.6%), 2점 3명(8.8%), 3점 3명(8.8%), 4점 1명(2.9%)이며, 5점 이상은 없었다. 그레이브씨 병과 하시모토 갑상선염 환자의 임상활동도 비교시 두 군간의 통계적 유의성은 보이지 않았다($p=0.138$, Pearson's chi-square test) (Table 4). Modified NOSPECS classification^{10,11}에 의한 중증도 분류 결과 안

증상이 나타나지 않은 19명(55.9%)은 0점에 해당하였다. 안증상이 있는 15명(44.1%)의 환자에서는 안와 단층촬영상 외안근 비대 및 각막손상 소견으로 1점 11명(32.3%), 2점 4명(11.8%)이며, 3점 이상은 없었다. 그레이브씨 병과 하시모토 갑상선염 환자군의 중증도 분류에 따른 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.142$, Pearson's chi-square test) (Table 5).

소아과 초진시 시행한 TSH, free T4, 갑상선자극호르몬 수용체, 항갑상선과산화효소 항체, 항티로글로불린 항체를 정량화하여 갑상선 안병증의 임상활동도, 중증도와의 연관성을 스피어만 상관계수(spearman correlation coefficient)를

이용한 단순상관분석(simple correlation analysis)을 시행하였다. TSH, free T4, 갑상선자극호르몬 수용체, 항갑상선과산화효소 항체, 항티로글로불린 항체 모두 갑상선 안병증의 임상활동도와 중증도에 대해 통계적으로 유의하지 않았으며($p>0.05$), 낮은 상관관계를 보여주었다($-0.1<r<+0.1$). 이 중 free T4는 안구돌출계 검사에서 우안과 좌안 모두 안구돌출정도에 따라 의미있는 양적 상관관계를 보여주었다($r=0.361$, $r=0.405$) (Fig. 1).

대상환자의 치료로 인공눈물 및 치료용 렌즈 처방 등 보존적 치료를 시행한 경우가 91.2%로 대부분이었으며, 스테로이드 치료나 방사선 치료가 필요한 경우는 없었다. 눈꺼

Table 5. NOSPECS classification of pediatric thyroid-associated orbitopathy

NOSPECS	Total patients (%)	Graves disease (%)	Hashimoto's thyroiditis (%)
Class 0	19 (55.9)	6 (42.9)	13 (65.0)
Class 1	11 (32.3)	5 (35.7)	6 (30.0)
Class 2	4 (11.8)	3 (21.4)	1 (5.0)
Class 3	0	0	0
Class 4	0	0	0
Class 5	0	0	0
Class 6	0	0	0
Total	34 (100)	14 (100)	20 (100)

NOSPECS = no physical sign, only signs, soft tissue involvement, proptosis, extraocular muscle involvement, corneal involvement, sight loss.

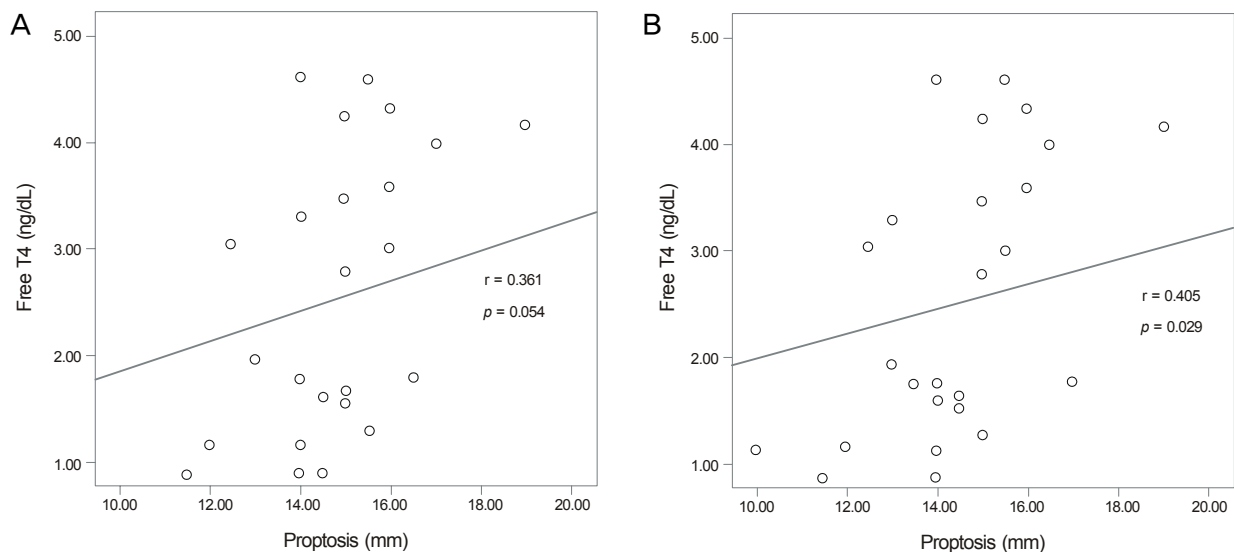


Figure 1. Scatter plots depicting relationships between Free T4 and Proptosis measured by Hertel exophthalmometer. Continuous lines represent regression lines of relationships. (A) Free T4 vs separate value of right eyes (in mm) measured by Hertel exophthalmometer. (B) Free T4 vs separate value of left eyes (in mm) measured by Hertel exophthalmometer.

Table 6. Treatments of pediatric thyroid-associated orbitopathy

Treatments	No. of patients (%)
Conservative treatment (artificial tears, therapeutic lens)	31 (91.2)
Medical treatment (steroid therapy)	0 (0)
Radiotherapy	0 (0)
Surgical treatment (lid surgery)	3 (8.8)

풀 후퇴로 인한 각막 노출 소견 및 양안 크기 차이로 인한 미용상의 목적으로 3명(8.8%)에서 수술적 치료로 눈꺼풀 후퇴 교정술을 시행하였다(Table 6).

고 찰

갑상선 안병증은 Graves' ophthalmopathy로 알려질 만큼 그레이브씨 병에서 흔히 발생하며, 하시모토 갑상선염에서의 안병증에 대한 보고는 드물었다.¹ 본 연구에서 갑상선 안병증 환자 15명 중 그레이브씨 병이 9명(64.2%), 하시모토 갑상선염이 6명(30.0%)으로 기존의 보고에 비해 하시모토 갑상선염 안병증이 많은 수에서 나타난 것을 확인하였다.

갑상선 안병증은 일반적으로 여자에서 더 많이 발생하는 것으로 알려졌는데, Kendler et al¹²은 3.5배, Perros et al¹³은 4.1배, Bartley¹⁴는 6.1배 여성에서 남성보다 더 많다고 하였다. 소아를 대상으로 시행한 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데, 여성이 30명(88.2%), 남성이 4명(11.8%)으로 여성 대 남성의 비가 7.5:1이었다. 이를 통해 소아의 갑상선 안병증에서도 여성의 비율이 높음을 확인하였다.

Bartley et al¹⁵은 성인 갑상선 안병증 연구에서 140명의 환자 중 100%의 환자가 눈꺼풀 후퇴를 보였고, 62%는 안구돌출을, 43%는 제한성 근병증을, 6%에서 시신경병증을 보였으며, 이중 상기 증상을 모두 보인 경우는 5%로 보고하였다. 국내에 발표된 연구에서도 눈꺼풀 후퇴가 나타난 환자가 가장 많았으며, 안구돌출, 안와주변 조직부종, 복시 및 외안근 운동제한, 노출성 각막병증, 시신경병증 순으로 발생되었다.^{16,17} 반면 소아에서의 주된 임상양상은 경한 안구돌출과 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 후퇴 등으로 알려졌다. 지난 40년간 발표된 연구 결과를 비교해보면 Young¹⁸은 33명을 대상으로 시행한 연구에서 52%에서 무증상, 36%에서 눈꺼풀 부종, 9%에서 연부조직침범, 3%에서 안구돌출이 있었으며, 시신경손상은 관찰되지 않았다고 하였다. Liu et al¹⁹은 8명의 환자를 통해 다양한 눈꺼풀증상과 안구돌출소견을 관찰하였으며, 안와 컴퓨터 단층촬영상 안와지방 부피 증가 및 경미한 외안근 침범소견을 확인하였다. Goldstein et al²⁰의 연구에서 26명의 환자 중 안구돌출 10명(38%),

눈꺼풀 후퇴 6명(23%), 표재성 점상 각막염 3명(12%)이 있었으나, 시신경병증은 관찰되지 않았다고 하였다. 본 연구에서도 눈꺼풀 부종 14명(41.2%), 눈꺼풀 후퇴 8명(23.5%), 눈꺼풀내림지체 6명(17.6%), 표재성 점상 각막염 3명(8.8%), 안구돌출 3명(8.8%)으로 주로 경한 증상이 발생한 것을 확인하였다. 소아의 갑상선 안병증에서는 임상양상의 발현이 성인보다 경미하게 나타나며, 이는 해외의 이전 연구 결과와 비교시 우리나라 환자의 임상양상도 유사함을 확인할 수 있었다(Table 7).

안구돌출계 측정값은 기계의 종류나 성별, 나이 등에 의해 차이가 있지만, 유럽 성인의 정상 범위는 20 mm 보다 작거나, 양안의 차이가 2 mm 미만으로 알려졌다.^{21,22} Nucci et al²¹은 3-10세를 대상으로 한 정상 안구돌출계 측정 연구에서 평균값을 3세 군에서 9.1 mm, 5세 군에서 9.9 mm, 7세 군에서 11.3 mm, 10세 군에서 11.7 mm로 보고하였다. Dijkstra et al²²은 1-4세에서 13.2 mm, 5-8세에서 14.4 mm, 9-12세에서 15.2 mm, 13-17세에서 16.2 mm로 보고하였으며, 11세 이상에서는 사춘기에 따라 다양한 값을 보이기 때문에 18 mm를 초과하는 것을 병적인 상태로 보았다. 본 연구에서 안구돌출의 기준값은 18 mm 이상으로 정하여 3명(12%)에서 안구돌출 소견을 확인하였다.

안병증의 활동기 여부를 나타내는 임상활동도 점수는 0점이 19명(55.9%)으로 가장 많은 비율을 차지하였으며, 1점 8명(23.6%), 2점 3명(8.8%), 3점 3명(8.8%), 4점 1명(2.9%)이며, 5점 이상은 없었다. 소아를 대상으로 한 Eha et al⁶의 연구에서 임상활동도 점수는 0점이 8명(44.4%), 1점이 8명(44.4%), 2점이 2명(11.2%)이었으며, 3점 이상을 보인 경우는 없어 활동성이 낮은 상태인 결과로 본 연구에서의 결과와 유사하였다. 우리나라 성인을 대상으로 한 Kim and Lee²³의 연구에서 임상활동도 점수는 0점, 1점, 2점, 3점을 보였던 경우가 각각 5명(4%), 37명(29.6%), 27명(21.6%)이었으며, 4점 이상의 활동성이 높은 경우가 38명(30.4%)인 것을 통해 성인에 비해 소아에서는 안병증의 활동성이 낮음을 확인하였다.

Modified NOSPECS classification^{10,11}에 따른 중증도에 대한 기존 연구를 보면 Uretsky et al²⁴의 연구에서 NOSPECS classification은 0점 11명(47.8%), 1점 8명(34.8%), 2점

Table 7. Key ophthalmic findings of studies of pediatric thyroid-associated orbitopathy

	Uretsky ²⁴	Young ²⁵	Gruters ²⁶	Chan ⁷	Present study
Number of cases	34	33	43	83	34
Ocular signs (%)	67	48	37	63	44
Proptosis (%)	3	3	7	12	9
Lid lag/retraction (%)	63	45	37	50	44
Restrictive strabismus (%)	6	0	0	1	0

Table 8. Severity of pediatric thyroid-associated orbitopathy in different studies

	Uretsky ²⁴	Young ²⁵	Gruters ²⁶	Chan ⁷	Present study
Number of cases	34	33	43	83	34
NOSPECS classification					
Class 0	11 (47.8%)	17 (51.5%)	24 (55.8%)	31(37.3%)	18 (52.9%)
Class 1	8 (34.8%)	12 (36.4%)	16 (37.2%)	21 (25.3%)	12 (35.3%)
Class 2	3 (13.0%)	3 (9.1%)	0	12 (14.5%)	4 (11.8%)
Class 3	1 (4.3%)	1 (3.0%)	3 (7.0%)	7 (8.4%)	0
Class 4	0	0	0	1 (1.2%)	0
Class 5	0	0	0	11 (13.3%)	0
Class 6	0	0	0	0	0

3명(13.0%), 3점 1명(4.3%), 4점 이상은 없었다. Young²⁵의 연구에서 0점 17명(51.5%), 1점 12명(36.4%), 2점 3명(9.1%), 3점 1명(3.0%), 4점 이상은 없었으며, Gruters²⁶의 연구에서 0점 24명(55.8%), 1점 16명(37.2%), 2점 0명(0%), 3점 3명(7.0%), 4점 이상은 없었다. Chan et al⁷의 연구에서 0점 31명(37.3%), 1점 21명(25.3%), 2점 12명(14.5%), 3점 7명(8.4%), 4점 1명(1.2%), 5점 11명(13.3%)이었다. 본 연구에서 0점 19명(55.9%), 1점 11명(32.3%), 2점 4명(11.8%)이며, 3점 이상은 없었으며, 이는 기존의 연구 결과와 비슷한 양상을 나타냄을 확인하였다(Table 8).

안와 컴퓨터 단층촬영상 6명(17.6%)에서 외안근 비대 소견이 관찰되었으나, 약물치료를 필요로 하지 않았으며, 경과관찰이 가능한 상태로 소아에서는 성인에 비해 외안근 침범의 빈도가 낮은 것을 확인할 수 있었다.

흡연은 갑상선 안병증의 발생과 진행의 위험인자로 조직의 저산소증 및 항염증 사이토카인의 조절에 의해 발생하는 것으로 알려졌다.^{27,28} 흡연과 갑상선 안병증의 위험성에 대한 많은 연구에서 흡연자는 갑상선 안병증 발생의 위험성이 더 높고, 흡연량이 많을수록 위험성도 높아진다고 보고되고 있다.^{29,30} 소아에서의 증상 및 경과가 성인에 비해 경한 점에 대하여 흡연의 영향이 적은 것을 하나의 요인으로 들고 있으며, 간접흡연도 갑상선 안병증의 염증반응을 진행시킬 수 있으므로 흡연을 피해야 한다고 알려졌다.²⁸⁻³²

대상 환자 중 갑상선 안병증으로 약물치료나 방사선 치료를 시행한 환자는 없었으며, 갑상선 질환 진단시 시행한 약물치료로 갑상선 기능 조절이 가능한 점으로 갑상선 안병증의 치료에서 갑상선 기능을 안정화시키는 것이 중요한 부분으로 생각한다.^{6,33-35}

본 연구에서는 우리나라 소아 갑상선 안병증의 특성에 대해 알아보는 것에 의미를 두었다. 소아 갑상선 환자에서 안증상이 나타난 경우는 42.9%로 성인에서처럼 연조직 침범과 눈꺼풀 후퇴 등의 증상의 발생 빈도가 높았으며, 일부에서는 경도의 안구돌출이 나타났다. 3명에서 눈꺼풀 후퇴

교정술이 필요하였으나, 대부분은 보존적 치료만으로 유지되었다. 외국의 연구와 유사하게 성인에 비해 임상양상 발현이 경미하고, 보존적 치료를 주된 치료로 하며, 심각한 합병증이 나타나지 않는 특징을 확인하였다.

대상환자들이 일정 지역에서 특정 병원으로 제한되었다는 점과 적은 환자수, 후향적인 연구방법은 본 연구의 한계점으로 볼 수 있다. 최근 성인의 갑상선 안병증 연구에서는 갑상선자극호르몬 수용체 항체와 갑상선 안병증과의 연관성에 대하여 보고되고 있으며, 본 연구에서도 갑상선 기능검사를 정량화하여 평가하였으나 통계학적으로 유의한 연관성은 없었다. 적은 환자수로 인한 통계 처리의 제한점으로 생각하며, 추후 혈청 자가항체와 갑상선 안병증의 임상활동도, 중증도와의 연관성에 대하여 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 국내에 아직 보고된 바 없는 우리나라의 소아 갑상선 안병증 환자의 임상적 특징에 대한 연구를 통해 향후 연구에 대한 새로운 과제를 제시하며, 소아 갑상선 환자의 진료 및 치료 향상에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각한다.

REFERENCES

- 1) El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J* 2004;34:482-91.
- 2) Barker DJ, Phillips DI. Current incidence of thyrotoxicosis and past prevalence of goitre in 12 British towns. *Lancet* 1984;2:567-70.
- 3) Perrild H, Lavad L, Brock-Jacobsen B. Clinical aspects and treatment of juvenile Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 Suppl 4:55-7.
- 4) Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:229-43.
- 5) Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:515-21.
- 6) Eha J, Pitz S, Pohlenz J. Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy. *Int Ophthalmol* 2010;30:717-21.
- 7) Chan W, Wong GW, Fan DS, et al. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86:740-2.

- 8) Wong GW, Cheng AC. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:547-50.
- 9) Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koorneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14.
- 10) Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:982-4.
- 11) Wiersinga WM, Prummel MF, Mourits MP, et al. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1991;1:357-60.
- 12) Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 1993;111:197-201.
- 13) Perros P, Crombie AL, Matthews JN, et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-72.
- 14) Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:477-588.
- 15) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-90.
- 16) Rhee K, Lee TS. The clinical study on Graves' ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2923-7.
- 17) Rhim WI, Choi SS, Lew H, Yun YS. Correlation between the thyroid associated ophthalmopathy and thyroid function state. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:431-6.
- 18) Young LA. Dysthyroid ophthalmopathy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:105-7.
- 19) Liu GT, Heher KL, Katowitz JA, et al. Prominent proptosis in childhood thyroid eye disease. *Ophthalmology* 1996;103:779-84.
- 20) Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: The children's hospital of Philadelphia experience and literature review. *Thyroid* 2008;18:997-9.
- 21) Nucci P, Brancato R, Bandello F, et al. Normal exophthalmometric values in children. *Am J Ophthalmol* 1989;108:582-4.
- 22) Dijkstal JM, Bothun ED, Harrison AR, Lee MS. Normal exophthalmometry measurements in a United States pediatric population. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2012;28:54-6.
- 23) Kim JH, Lee TS. A study of factors related to the course of Graves' ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:255-60.
- 24) Uretsky SH, Kennerdell JS, Gutai JP. Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1963-4.
- 25) Young LA. Dysthyroid ophthalmopathy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:105-7.
- 26) Grüters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107 Suppl 5:S172-4.
- 27) Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990;335:1261-3.
- 28) Hegedüs L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004;27:265-71.
- 29) Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other life-style factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606-11.
- 30) Hägg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *Br Med J* 1987;295:634-5.
- 31) Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006;154:777-80.
- 32) Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477-81.
- 33) Bergman P, Auldish AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2001;37:176-82.
- 34) Durairaj VD, Bartley GB, Garrity JA. Clinical features and treatment of Graves' ophthalmopathy in pediatric patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:7-12.
- 35) Holt H, Hunter DG, Smith J, Dagi LR. Pediatric Graves' ophthalmopathy: the pre- and postpubertal experience. *J AAPOS* 2008;12:357-60.

=ABSTRACT=

The Clinical Characteristics of Thyroid Orbitopathy in Thyroid Dysfunction Pediatric Patients

Jeong Bum Bae, MD¹, Hye Mi Cheong, MD¹, Jae Ho Yoo, MD, PhD², Yoon Hyung Kwon, MD¹,
Hee Bae Ahn, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine¹, Busan, Korea

Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine², Busan, Korea

Purpose: To investigate the clinical characteristics and treatment methods for pediatric thyroid-associated orbitopathy in pediatric patients with thyroid disorders.

Methods: To determine the prevalence and clinical characteristics of pediatric thyroid-associated orbitopathy, we retrospectively analyzed the medical records of 34 patients admitted to the Pediatrics Department of our institution between September 2010 and September 2012. The patients had been diagnosed with autoimmune thyroid disorder and were admitted for treatment of thyroid-associated orbitopathy.

Results: In the 24.1 months of follow-up observation, 14 patients were diagnosed with Graves' disease (41.2%) and 20 patients with Hashimoto's thyroiditis (58.8%). Of the 34 patients, 15 (44.1%) developed eye symptoms. Among the eye symptoms, lid swelling was the most prevalent in 41.2% of patients, followed by eyelid retraction in 23.5%, lid lag in 17.6%, conjunctival injection in 14.7%, proptosis in 8.8%, and extraocular muscle hypertrophy in 17.6%. Severe impairment of visual acuity, visual field, and ocular motility were not observed in our study. Although eyelid surgery was performed in 3 cases, most patients were treated conservatively.

Conclusions: Pediatric thyroid-associated orbitopathy was frequently observed in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Compared to adults, children showed milder disease manifestation and progression, and the disease could be managed with conservative treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(8):1149-1156

Key Words: Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, Pediatric, Thyroid-associated orbitopathy

Address reprint requests to **Hee Bae Ahn, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center

#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: 82-51-240-5227, Fax: 82-51-254-1987, E-mail: hbahn@dau.ac.kr