

선천성 갑상샘저하증의 진단과 치료

이 혜 진

한림대학교강남성심병원 소아청소년과

Diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism

Hye Jin Lee

Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Background: Congenital hypothyroidism is the most common neonatal endocrine disorder, and prompt screening and treatment initiation can prevent developmental delay and growth failure.

Current Concepts: The thyroid is the first endocrine gland to develop during embryogenesis. Regulation of thyroid function requires normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, which occurs during the embryonal and neonatal periods. Defects in any of the steps involved in development and differentiation of the gland and regulation of thyroid function lead to permanent congenital hypothyroidism. Neonatal screening test programs to detect congenital hypothyroidism, which are established in 1/3 of the countries worldwide, are cost-effective with high sensitivity and specificity. Advances in molecular testing have expanded knowledge and understanding of thyroid development and function. Prompt initiation of an accurate dose of sodium levothyroxine is recommended. Frequent follow-up, including laboratory test evaluation and dose adjustments are important to maintain thyroid hormone levels within their target ranges.

Discussion and Conclusion: A well-established system of newborn screening and treatment of congenital hypothyroidism is useful for management of term infants without other risk factors for this disorder. However, increasing knowledge regarding the role of genetic causes and new criteria for screening and treatment of neonates in special conditions is emerging in clinical practice.

Key Words: Congenital hypothyroidism; Thyroid hormones; Diagnosis; Therapeutics

서론

갑상샘호르몬(thyroid hormone, TH)은 영아기의 발달

과 성장에 필수적인 호르몬이다. 신생아기, 영아기에 TH가 부족할 경우 발달지연, 성장지연 등 비가역적 손상의 원인이 된다. 선천성 갑상샘저하증(congenital hypothyroidism, CH)은 신생아기에 가장 흔한 내분비 질환으로, 제 때에 발견하고 늦지 않게 TH를 보충해주는 것으로 발달지연 등 비가역적 손상을 예방할 수 있는 대표적 질환이다. 이 때문에 1970년대 캐나다에서 최초로 CH에 대한 신생아 선별검사를 시행하였으며[1], 현재 우리나라를 포함한 전 세계의 1/3 정도의 국가에서 전체 신생아를 대상으로 선별검사를 하고 있다[2].

Received: February 10, 2023 Accepted: March 4, 2023

Corresponding author: Hye Jin Lee

E-mail: hjleeped@hallym.or.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

CH는 출생 당시부터 TH의 생성 부족으로 인한 질환으로 원인에 따라 (1) 일차성(primary)은 갑상샘 자체의 문제, (2) 중추성(central)은 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT axis)의 문제, (3) 말초성(peripheral)은 TH의 대사, 작용, 운반과 관련된 문제로 분류할 수 있다[2]. 또한 영구적(permanent) 또는 일과성(transient) CH로 나누기도 하며, 다른 선천 이상과 동반되었는지 여부에 따라 isolated 또는 syndromic으로 구분되기도 한다[3]. CH의 유병률은 3,000-4,000명당 1명 정도이며, 이 중 영구적 일차성 CH가 가장 흔하다고 알려져 있다[4]. 최근에는 이른둥이(preterm infant) 신생아의 출생률이 높아지며, 고위험 신생아의 갑상샘기능 선별검사에 대한 연구 및 지침이 제시되고 있다[5].

이 논문에서는 CH의 원인에 따른 분류, 선별검사 방법 및 진단, 치료 과정에 대해 살펴보고자 한다. 또한 마지막에 고위험 신생아에서 신경 쓸 부분에 대해서도 다루고자 한다.

갑상샘의 발생과정

갑상샘은 가장 먼저 만들어지는 내분비 기관으로 재태 7주 경부터 목 앞의 정상 위치에서 확인 가능하며 재태 주수 10주에는 태아의 갑상선에서 요오드, TSH 수용체, thyroglobulin, thyroperoxidase mRNA등을 확인할 수 있다. 시상하부에서 분비되는 TRH와 뇌하수체의 TSH는 재태 주수 10-12주에 확인되며 임신 2, 3분기 동안 성숙하여 생후 1-3개월 경에 HPT axis가 완성된다. 갑상샘은 두 단계를 거쳐 완성되는데 첫 단계는 갑상샘의 배아 발생(embryogenesis)과 HPT axis의 형성이다. 두 번째 단계는 HPT axis의 발달과 TH의 생산, 대사, 분비 조절 과정이 완료되는 단계이다. 갑상샘 발생과정 중 어느 부분에서의 문제가 있을 경우 CH의 원인이 된다.

갑상샘은 원시 인두(primitive pharynx)에서 뻗어 나온 조직이 목 쪽으로 이동하여 형성된다. 갑상샘은 재태 주수 7주 경 기도 앞쪽 목의 최종 위치에 도달한다. 이후

갑상샘 모양이 완성되며 folliculogenesis가 일어난다[6]. 갑상샘은 두 종류의 세포로 구성되는데 하나가 epithelial (follicular) cell이고 다른 하나가 parafollicular cell (C-cell)이다. TH를 분비하는 것은 epithelial cell이며 갑상샘의 대부분을 차지하고 parafollicular cell은 calcitonin을 분비한다. NKX2-1, FOXE1, PAX8, HHEX 등의 전사 인자들이 발현되며 성인의 갑상샘과 같은 기능을 하도록 분화한다[7]. 재태주수 12주 경부터 태아의 갑상샘에서는 follicle의 크기가 증가하고 요오드 축적 및 TH 합성을 시작한다[2].

영구적 일차성 선천성 갑상샘저하증

1. 갑상샘 형성 장애

갑상샘 형성 장애(thyroid dysgenesis)는 갑상샘의 발달 장애로 일차성 CH의 가장 흔한 원인이다[8,9]. 갑상샘 형성 장애는 다음과 같이 분류할 수 있다. (1) 배아 발생 시기 이동의 문제로 주로 혀 밑(sublingual)에 위치하는 판 곳 갑상샘(이소성 갑상샘, ectopic thyroid), (2) 갑상샘이 형성되지 않은 갑상샘 무형성증(thyroid agenesis), (3) 갑상샘 크기가 작은 저형성증(hypoplasia), (4) 갑상샘의 한쪽 lobe만 형성된 경우(hemithyroid/hemiagenesis). 약 5%의 갑상샘형성장애에서 유전자 결함이 발견되며 주로 갑상샘 발생의 초기 단계에 관여하는 *NKX-1*, *PAX8*, *FOXE1*, *NKX2-5*, *GLIS3*, *TSHR*, *TUBB1*, *CDCA8/BOREALIN*, *NTN1*, *JAG1* 등 유전자들의 germline mutation이다[9]. 유전적 갑상샘형성장애는 대부분 상염색체 우성 유전을 한다.

2. 갑상샘호르몬 합성 장애

갑상샘이 제 자리(gland *in situ*)에 정상 크기 또는 커진 상태(갑상샘 비대, goiter)로 있는 일차성 CH는 호르몬 합성 장애(dyshormonogenesis)를 나타낸다. 호르몬 합성 장애는 follicular cell에서 TH 합성의 여러 단계 중 어느 한 단계라도 결함이 생길 경우 나타난다. TH 합성에 필수적인 물질인 요오드는 sodium iodide symporter (NIS/SLC5A5)를 통해

혈액에서 갑상샘 follicular cell 안으로 이동한다. Follicular cell의 반대쪽 세포막에 있는 anion exchanger pendrin (PDS/SLC26A4), anoctamin1 (ANO1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), sodium multivitamin transporter (SMVT) 등을 통해 요오드는 갑상샘 여포 내강(follicular lumen)으로 이동한다[10,11]. 이후 요오드는 thyroid peroxidase에 의해 산화된다. 이 과정에서 hydrogen peroxide가 필요한데 이 때 관여하는 효소가 calcium-dependent flavoprotein NADPH oxidase (DUOX2)이며, 이 효소의 작용에 필수적인 것이 DUOX2이다. Follicular lumen에서 요오드는 thyroglobulin에 결합하여 TH이 합성된다. Thyroid peroxidase가 thyroglobulin의 tyrosyl residue를 요오드화하여 monoiodotyrosine 또는 diiodotyrosine이 된다. 그 후 역시 thyroid peroxidase에 의해 2개의 iodotyrosine이 결합하여 TH인 T3 또는 T4가 만들어진다. 이렇게 follicular lumen에서 만들어진 T3, T4는 monocarboxylate channel MCT8/SLC16A2를 통해 혈액으로 분비된다. 이후 T3, T4는 갑상샘 세포의 lysosome에서 분해되며, monoiodotyrosine, diiodotyrosine은 iodotyrosine dehalogenase IYD/DEHAL1에 의해 요오드와 떨어지고 요오드는 재사용된다. TH 합성은 갑상샘자극 호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)에 의해 조절되는데 요오드 농도의 영향을 받는다. TSH가 basolateral membrane의 TSH receptor에 결합하여 갑상샘의 성장, 분화 그리고 TH의 합성을 일으킨다. 그러므로 TH 합성 장애는 (1) 요오드의 흡수 장애(*NIS/SLC5A5* 유전자 변이), (2) *TPO*나 *DUOX2/DUOX2A2*, *PDS/SLC26A4* 유전자의 변이에 의한 organification 문제, (3) thyroglobulin 합성, 저장, 분비의 결함, (4) 요오드 재사용의 결함(IYD/DEHAL1의 활성 저하) 등에 의해 나타날 수 있다[12]. 갑상샘 형성 장애와 다르게 호르몬 합성 장애는 일반적으로 성염색체 열성 유전 패턴을 보이며 난청을 동반하는 Pendred syndrome을 제외하면 대부분 다른 질환을 동반하지 않고 대부분 유전적 원인이 밝혀졌다[13].

중추성 선천성 갑상샘저하증

영구적 중추성 CH는 시상하부-뇌하수체 축의 결함에 의해 발생하며 CH의 가장 드문 원인으로 유병률은 1:16,000-25,000 정도이다[3]. 중추성 CH는 단독으로 나타날 수도 있지만, 다른 뇌하수체호르몬 결핍증과 동반되어 나타날 수도 있다. 뇌하수체나 시상하부의 구조적 이상이 있는 경우도 있으며, 다른 신경학적 결손이 동반되기도 한다[14]. 단독으로 나타나는 중추성 CH는 대부분 *TSHβ*나 드물게 *TRHR* 유전자의 돌연변이(biallelic mutation)에 의해 나타난다[14,15]. 유전학의 발전으로 *IRS4*, *TBL1X* 등 중추성 CH의 새로운 원인유전자들도 발견되었다[16,17]. 중추성 CH는 신생아 선별검사를 TSH만 확인할 경우 놓칠 수 있기 때문에 free T4 (fT4)도 함께 확인하는 것이 필요하다.

일과성 선천성 갑상샘저하증

요오드 결핍이 없는 지역에서 가장 흔한 일과성 CH의 원인은 Graves' disease 등 갑상샘항진증이 있는 산모의 임신 중 항갑상샘제의 복용이다. 이 경우 신생아의 혈액에서 항갑상샘제가 소실될 경우 갑상샘 기능 검사는 정상으로 회복된다[18]. 반대로 치료하지 않은(또는 치료가 불충분한) 갑상샘항진증 산모에게서 출생한 신생아도 태아기 HPT 축의 발달이 제대로 되지 않아 일과성 CH가 나타날 수 있다[19]. 또다른 일과성 CH의 원인은 태반을 통과하는 산모의 자가 항체가 TSH의 작용을 억제하는 경우이며, 이 또한 신생아의 혈액에서 이 항체가 사라지면 갑상샘기능은 회복된다[20]. 일과성 CH는 요오드 과잉 노출에서도 나타날 수 있다. 예를 들어 산모나 신생아가 요오드가 포함된 소독제나 조영제에 노출된 이후 일과성 갑상샘 기능저하가 나타난다는 보고들이 있다[21]. 산모 또는 신생아가 amiodarone을 투여 받은 경우에도 일과성 CH가 나타날 수 있다[22]. *DUOX2* 돌연변이 또한 일과성 CH의 원인이 될 수 있다[23].

진단

증상이 나타나기 전에 CH의 신생아 선별검사를 시행하는 것은 비용 효과면에서 큰 이득이 있다[24]. 우리나라는 1990년대 초반에 신생아 선별검사가 시작되었으며, 2000년대 중반부터 전국의 모든 신생아를 대상으로 시행하고 있다[25]. 따라서 대부분의 CH는 생후 3-7일에 발뒤꿈치 모세혈관에서 시행하는 선별검사서에서 걸러진다. 신생아 선별검사서에서 CH가 의심되는 신생아가 의뢰되었을 때 진단 과정은 아래와 같다.

1. 병력청취

먼 친척까지 CH의 가족력을 확인한다. 또한 산모의 갑상샘 질환의 병력이 중요한데, 갑상샘 질환으로 치료받은 병력, 고농도 요오드 섭취 등에 대한 정보도 확인한다. 출생체중, 태대주수 등 출생력 또한 필수적이다. CH 환자들이 늦게, 크게 태어나는 경우도 있으며 일찍 태어난 경우에 고려할 사항도 있기 때문이다.

2. 신체검진

출생 시에는 CH의 임상 증상이 뚜렷하게 나타나는 경우는 거의 없다. 그러나 출생 후 첫 번째로 방문하는 외래에서 CH를 시사하는 소견을 보이기도 한다. 예를 들어 황달, 근긴장도 저하, 처짐, 변비, 복부 팽만, 배꼽탈장, 뒷숱구멍 열림, 식이저하, 혀 비대증, 쉼 목소리 등의 임상소견은 CH를 시사한다[2]. 갑상샘 형성 장애의 경우 동반된 심장 이상이 있을 수 있으므로 심음 청진을 주의 깊게 해야 한다. 중추성 CH의 경우 다른 뇌하수체호르몬의 결핍을 동반할 수 있는데, 성장호르몬, 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone), 생식샘자극호르몬(gonadotrophic hormone)의 결핍은 신생아기에 저혈당, 왜소음경증(micropenis), 미하강고환(undescended testis), 담즙정체(cholestasis), 구순 구개열 등 정중선 형성 장애(midline malformation) 등의 임상 양상으로 나타난다.

3. 혈액검사

CH는 혈청 TSH와 fT_4 농도를 통해 확인한다. 신생아기의 fT_4 는 정상이면서 TSH 농도가 6-20 mIU/L 사이로 약간 상승하는 경우(subclinical hypothyroidism)는 조산아(preterm)나 저체중 출생아(low birth weight infant), 쌍둥이 등에서 만삭, 정상체중 출생아에 비해 자주 나타난다[2,26]. 경증(mild) CH는 TSH의 뚜렷한 상승(>20 mIU/L) 또는 fT_4 의 경한 감소(10-15 pmol/L)로 정의한다. 경증, 중등도(moderate), 중증(severe) CH는 fT_4 의 농도에 따라 나눌 수 있으며 fT_4 농도가 <5 pmol/L일 경우 중증, 5-10 pmol/L일 경우 중등도, 10-15 pmol/L일 경우 경증으로 정의한다[3]. fT_4 가 낮는데 TSH도 낮거나 정상이라면 중추성 CH를 의심한다.

4. 영상검사

갑상샘 초음파 또는 갑상샘 스inti그래피(scintigraphy)는 일차성 CH의 원인에 대한 진단에 유용하다. 갑상샘 초음파는 갑상샘의 유무, 위치, 크기에 대한 정보를 제공할 수 있으나 판곳갑상샘(ectopic thyroid)은 발견을 못하기도 한다. 소아에서 갑상샘 스캔검사는 Technetium (^{99m}Tc) 스캔이 반감기가 짧고 해상력이 우수하여 주로 사용된다. ^{99m}Tc 스캔검사는 갑상샘 무형성증이나 판곳갑상샘을 감별할 수 있으나, 요오드 운반 장애는 확인할 수 없다. 요오드 운반을 확인하기 위해서는 방사성 요오딘 섭취율(^{123}I uptake)을 확인한다. 정상에서는 10-40%가 갑상샘에서 섭취되나 무형성인 경우나 형성저하증에서는 섭취가 없거나 낮다.

5. 유전자검사

가족 중 1명 이상의 다른 CH 환자가 있을 경우 유전 상담이 필요하다[3]. 유전자검사는 의심되는 질환이 있거나 syndromic한 경우 관련 후보유전자 검사를 하거나, 가능할 경우 차세대 염기서열분석(next-generation sequencing)을 시행한다. 차세대 염기서열분석은 우선 targeted gene panel을 시행하고, 음성일 경우 whole exome sequencing을 고려한다[2].

치료

CH가 확진되면 즉시 TH (sodium-L-thyroxine, LT4) 복용을 시작한다. 신생아에서의 시작투여용량은 체중 당 10–15 µg으로 성인에서의 체중당 투여량보다 높다. 철분 제제나 칼슘제제와의 동시 투여는 약제의 흡수를 억제하므로 피하는 것이 좋다. 또한 phenobarbital, phenytoin, carbamazepine 등 항경련제는 LT4의 대사를 촉진시킨다. 공복에 투여하며 투여 후 30–50분 간은 음식을 주지 않는 것이 추천되나 수유 간격이 짧은 신생아, 영아에서 정확히 지키기 어려우며 권고안에도 공복을 꼭 지킬 필요는 없다고 되어있다[3]. TSH의 경한 상승만 있는 subclinical hypothyroidism의 경우 치료를 하는 것이 이득이 있는지에 대해서는 아직 명확하지 않으며, 현재까지 진료지침에는 추적 관찰을 권한다[3].

TH의 요구량은 개인 차이가 크기 때문에 혈중 fT4, TSH 농도와 키, 체중을 주기적으로 측정하여 약의 용량을 조절해야 한다. 첫 6개월 동안은 1–2개월 간격, 6개월에서 만3세까지는 2–4개월 간격으로 검사를 하고 fT4의 농도는 정상 상한치의 1/2 범위, TSH 농도는 정상범위 내로 유지되도록 용량을 유지한다. 임상증상의 호전은 치료 1–2주 후부터 나타난다. 과량 투여했을 경우 불면증, 흥분, 다뇨증, 빈맥, 설사 등의 증상이 있을 수 있다.

진단에 애매하거나 생후 초기에 확실한 원인을 알지 못하고 치료를 시작한 경우 만 3세 이후에 4주간 투약을 중지하고 원인 진단을 위한 검사를 한다. 최근 선천대사이상검사로 발견된 대부분의 경우가 여기에 해당하여 신생아시기에 CH가 진단될 경우 우선 투약을 시작하고 3세 경에 투약을 중단하고 4주 후 영상검사와 혈액검사를 시행한다.

치료를 생후 초기부터 시행할 경우 대부분 성장과 발달이 정상적으로 이루어진다. 그러나 아주 낮은 fT4, 아주 심한 골격성숙 지연이 있는 경우는 초기에 치료를 시행하여도 지능지수가 5–20점이 낮고 언어장애, 주의력 부족, 근긴장도 이상 등이 나타나며 20%에서는 신경감각 청력 장애가 나타날 수 있다. 발병이 2세 이후부터 시작된 경우는 치료 후 정신 지체 등 신경학적 후유증에 대한 예후가 좋

다[27].

특수한 경우의 고려 사항

조산아, 저체중 출생아, 중환자실 치료가 필요한 신생아의 경우 일반적인 시기에 하는 신생아선별검사에서 위음성이 나타날 가능성이 있기 때문에 1차 신생아 선별검사에서 정상으로 나타났더라도 생후 10–14일 경에 2차 검사를 한다[3]. 이는 2014년 국제 여러 소아내분비학회를 대표하여 유럽 소아내분비학회(European Society of Pediatric Endocrinology)에서 발표한 CH 진료지침에서부터 권고하는 사항이다[28]. 최근 조산아 출생이 점차 늘고 있으며, 생존율 또한 증가하고 있는데 이들은 새로운 CH의 위험군으로 분류된다[5,29]. 이는 조산아에서의 HPT 축의 미성숙, 출생 후 투약력 등 의학적 상태, 요오드 노출 정도 등과 관련이 있다[5]. 다운증후군 환자에서도 신생아기 말에 TSH를 추적하는 것이 권고된다[3]. TSH가 정상인 경우라도 일차성 또는 중추성 CH가 의심될 경우(특히 중추성 CH의 가족력이 있을 경우) 추적검사가 필요하다.

결론

CH가 1850년대에 보고된 이후, 1915년 TH가 분리되고 [30], 1920년대 TH의 생산이 가능해지고[31], 1970년대 이후 신생아 선별검사가 정착된 이후 CH는 후유증을 예방할 수 있는 질환이 되었다. 우리나라에서는 생후 3–7일 사이에 신생아 선별검사를 하는 것과 CH가 진단되었을 경우 이후 치료과정이 정형화되어 정착되어 이 질환을 놓치는 경우는 거의 없다. 이처럼, CH는 진단과 치료방법이 알려진 질환이지만 최근 유전학 분야의 발전에 따라 유전적 원인에 대한 규명이나 preterm infant 등 새로운 인구에 대한 접근 등 꾸준한 연구와 발전이 일어나고 있는 분야이다.

찾아보기말: 선천성 갑상샘저하증; 갑상샘호르몬; 진단; 치료

ORCID

Hye Jin Lee, <https://orcid.org/0000-0002-7925-5238>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975;86:670-674.
- Stoupa A, Kariyawasam D, Nguyen Quoc A, Polak M, Carré A. Approach to the patient with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:3418-3427.
- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021;31:387-419.
- Barry Y, Mandereau-Bruno L, Bonaldi C, et al. Prevalence and determinants of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic gland in France: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1501-e1509.
- Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:15-21.
- Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017;144:2123-2140.
- Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:29-42.
- Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* 2016;26:100-105.
- Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M, et al. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine* 2021;71:696-705.
- De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:R225-R245.
- de Carvalho FD, Quick M. Surprising substrate versatility in SLC5A6: Na⁺-coupled I⁻ transport by the human Na⁺/multivitamin transporter (hSMVT). *J Biol Chem* 2011;286:131-137.
- Szinnaï G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev* 2014;26:60-78.
- Stoupa A, Al Hage Chehade G, et al. High Diagnostic yield of targeted next-generation sequencing in a cohort of patients with congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:545339.
- Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:225-237.
- Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 2009;360:731-734.
- Heinen CA, de Vries EM, Alders M, et al. Mutations in IRS4 are associated with central hypothyroidism. *J Med Genet* 2018;55:693-700.
- Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, et al. Mutations in TBL1X are associated with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4564-4573.
- Peters C, Schoenmakers N. Mechanisms in endocrinology: the pathophysiology of transient congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2022;187:R1-R16.
- Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5851-5857.
- McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;2:155-159.
- Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child* 1988;63:1207-1210.
- Furtak A, Wędrychowicz A, Kalicka-Kasperczyk A, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the developmental period: prenatally, in childhood, and adolescence-case reports and a review of the literature. *Endokrynol Pol* 2019;70:392-400.
- Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4261-4267.
- Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. New England congenital hypothyroidism collaborative. *Lancet* 1981;2:1095-1098.
- Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean J Pediatr* 2008;51:559-563.
- Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M. Mild hypothyroidism in childhood: who, when, and how should be treated? *J Endocr Soc* 2018;2:1024-1039.

27. Ahn HS, Shin HY, Kim KJ, et al. Pediatrics. 12th ed. MiraeN; 2020.
28. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. Horm Res Paediatr 2014;81:80-103.
29. Mitchell ML, Hsu HW; Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. Unresolved issues in the wake of newborn screening for congenital hypothyroidism. J Pediatr 2016;173:228-231.
30. Nusynowitz ML. The isolation of thyroxine (Edward C Kendall). JAMA 1983;250:2047-2048.
31. Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine. Biochem J 1927;21:169-183.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 신생아기의 가장 흔한 내분비질환인 선천성 갑상샘저하증의 원인에 대한 분류, 선별검사 방법과 진단 방법, 치료 과정에 대하여 일목요연하게 잘 설명해주고 있다. 선천성 갑상샘저하증은 늦지 않게 발견하여 치료하면 발달 지연 등의 비가역적 손상을 예방할 수 있는 질환으로 치료 비용 대비 효과가 매우 크고 개인적 건강 측면뿐 아니라 사회적 비용도 감소시킬 수 있다. 감별이 필요한 선천성 갑상샘저하증의 영구적 일차성 원인에 대해 각각의 병태생리학적 기전, 임상적 특징 및 검사상의 특징을 기술하고 있다. 특히 유전학 분야의 발전에 따라 활발히 진행되고 있는 원인 유전자 분석에 관한 연구 결과도 잘 정리해주고 있어 선천성 갑상샘저하증 환아를 진료하는 임상 현장에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]