

성인 연령의 Down 증후군에 동반된 일차성 갑상선 기능저하증 3예

아주대학교병원 내분비내과학교실

신영구 · 이성규 · 이성근 · 정윤석 · 이관우 · 김현만

Three Cases of Primary Hypothyroidism with Down Syndrome in Adult

Young Goo Shin, M.D., Seong-Kyu Lee, M.D., Seong-Keun Lee, M.D.
Yoon-Sok Chung, M.D., Kwan-Woo Lee, M.D. and Hyeon-Man Kim, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Down syndrome is perhaps the most common genetic condition associated with mental retardation. In cytogenetic examination, trisomy 21 is in 95% of Down syndrome, and the others are mosaicism, translocation or deletion. There are many associated diseases with Down syndrome such as, thyroid function abnormality, congenital heart disease, intestinal blockage, and so on. Hypothyroidism appeared in 15% before adolescent in Down syndrome patients. In Korea, there were several reports of Down syndrome with hypothyroidism in childhood but not in adulthood. And we had three cases of hypothyroidism with Down syndrome in adulthood. Cytogenetic examination revealed trisomy 21 in the 2 cases and 1 case of mosaicism. Antithyroid antibody was positive in one case. None of these cases was admitted due to symptoms of hypothyroidism. It is very difficult to make the diagnosis of hypothyroidism in Down syndrome because of similarity in symptoms between Down syndrome and hypothyroidism. Thus, periodic thyroid function test should be made in Down syndrome, and this could be a part of improving quality of life in Down syndrome (J Kor Soc Endocrinol 13:453-458, 1998).

Key Words: Down syndrome in adult, Hypothyroidism

서 론

Down 증후군은 정신지체와 연관된 유전적 질환으

로 1846년 Edouard Onesimus Seguin에 의해 최초로 문헌상 기술되었으며 1866년 John Langdon Down에 의해 그 특징적인 입상양상이 기술되어 정립되었다¹⁾. 세계적으로 Down 증후군의 평균 발생빈도는 700명의 신생아당 1명 정도로 비교적 흔하며 산모의 연령과 밀접한 관련이 있고 다른 선천성 질환과 동반되는 경우가 많다. Down 증후군에 동반된 내분비적 이상으로는

접수일자: 1998년 3월 10일
통과일자: 1998년 5월 24일
책임저자: 김현만, 아주대학교병원 내과

일차성 갑상선 기능저하증과의 관련에 대한 보고가 많으며 청소년기 이전의 환자의 약 15%가 일차성 갑상선 기능이상을 경험하는 것으로 알려져 있다[1]. 성인 연령의 Down 증후군 환자의 갑상선 기능이상의 빈도는 연령이 증가함에 따라 자가면역성 갑상선 질환의 동반으로 인한 기능 이상이 점차로 증가하여 소아연령의 10%보다 많은 약 46% 정도로 알려져 있다[2]. 국내에서는 소아 연령의 Down 증후군에서의 갑상선 기능 이상에 대한 고찰은 있었으나[3,4] 성인연령에서의 갑상선 기능 이상에 관한 보고는 매우 드물다[5,6]. 또한 Down 증후군 환자에서는 일차성 갑상선 기능저하증으로 인한 증상의 동반이 있어도 Down 증후군 자체의 증상으로 간과될 수 있으며 성인연령의 경우까지도 같은 경향이 있는 것으로 보인다.

이에 저자 등은 성인 연령에서 Down 증후군에 동반된 일차성 갑상선 기능저하증 3예를 최근에 경험하였기에 이들 환자에서의 갑상선 기능 이상의 문제를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

1. 증례 1

환 자: 정 ○ 영, 남자, 25세

주소 및 현병력: 40일간의 경흉부 및 둔부의 다발성 농포와 목이 붓고 배가 나오는 등 체중증가를 주소로 내원하였다. 과거력상 환자를 분만할 때 모친의 연령은 44세였으며 환자를 임신중(6개월)에 낙태를 위해 한약을 복용하였으나 환자를 자연질식분만으로 출산하였다. 중등도의 정신지체로 특수학교에 다녔으며 중학교 정도의 교육까지 받았으나 일상적인 생활 및 농사는 가능한 상태였다. 모 종합병원에서 Down 증후군과 쿠싱 증후군이 의심된다고 하여 본원에 내원하였다.

과거력: 자연질식분만

정신지체아 학교 다님

가족력: 분만시 모친연령 - 44세

이화적소견: 신장은 150cm, 체중은 70kg으로 복부는 돌출 되었고 비만하였다. 미간이 넓었으며 안검열은 비스듬히 치켜 올라갔고 입과 귀는 작았다. 손가락의 길이는 짧았다. 혈압은 140/90mmHg, 맥박은 분당

81회로 안정되어 있었다. 의식수준은 명료하였고 피부에는 다양한 크기의 농포가 둔부와 경흉부에 있었으며 후경부는 용기되어 있었고 갑상선종은 없었다.

검사소견:

일반혈액검사: 혈색소는 13.9g/dL, 적혈구 용적률은 39.9%였으며 총단백은 7.2g/dL, albumin은 3.3g/dL이었고 AST는 18U/L, ALT는 34U/L이었다. 총콜레스테롤은 231mg/dL, 중성지방은 123mg/dL, 고밀도 지단백은 19mg/dL이었다.

내분비검사: 갑상선 기능검사상 T3 83(80~200) ng/dL, FT4 1.12(0.8~2.0)ng/dL, TSH 5.54(0.3~5.0) μ IU/mL이었고 ¹³¹I 갑상선 섭취율은 2시간 5%, 24시간 3%였으며 anti-thyroglobulin antibody는 50IU/mL 이하(정상: 0~50), anti-microsomal antibody는 50IU/mL 이하(정상: 0~50), TBII는 5U/L(정상: 0~9)이었다. 오전의 ACTH는 32(9~52)pg/mL, Cortisol은 11.9(7~25) μ g/dL이었고 24시간 소변검사상 17KS는 8.2(8~20)mg/day, 17-OHCS는 4.5(3.6~9)mg/day였고 Free cortisol은 4.8(35~120) μ g/day이었다. Testosterone은 1.4(2.7~10.7)ng/mL이었고 LH는 6.8(0.6~11.6)mIU/mL이었다. 75g 경구당부하 검사상 혈당은 0분, 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 112mg/dL, 167mg/dL, 169mg/dL, 202mg/dL, 175mg/dL이었다. 요추부(L1-L2)의 골밀도는 0.921g/cm²으로 T score가 -1.83이었다.

염색체 검사: Trisomy 21(47 XY,+21)

방사선 검사: sella 자기공명영상은 정상 소견이었다.

임상경과: Down 증후군에 동반된 일차성 갑상선 기능저하증, 내당능장애, 성선기능저하증, 피부의 급성 모낭염으로 진단하고 levothyroxine 0.1mg 및 식사요법에 경과 관찰 중이다.

2. 증례 2

환 자: 임 ○ 경, 여자, 22세

주소 및 현병력: 수개월간의 심와부 둔통과 1개월간의 다뇨, 다뇨를 주소로 내원하였다. 과거력상 모친의 분만시 연령은 26세였으며 자연질식분만으로 출산하였으며 가족력상 특이사항은 없었다. 환자는 피부질환으로 7년전 모 대학병원에 내원하여 염색체 검사상

Table 1. Clinical Characteristics of Three Cases of Adulthood Down's Syndrome with Primary Hypothyroidism

| Case No. | Age | Sex | Cytogenetic Diagnosis | *Dx. Age | T ₃ | T ₄ | FT ₄ | TSH | MCAb | TGAAb | ¹³¹ I uptake(%) | |
|----------|-----|-----|------------------------------|----------|----------------|----------------|-----------------|--------|------|-------|----------------------------|------|
| | | | | | | | | | | | 2hr | 24hr |
| 1 | 25 | M | 47XY+21 | 25 | 83 | | 1.12 | 5.54 | - | - | 5 | 3 |
| 2 | 22 | F | morpholo | 15 | 136.6 | 5.07 | 1.05 | 33.9 | + | - | 9.5 | 36 |
| 3 | 37 | F | 45X0, 46XX 47(XX+21, XXX) | 37 | 19.4 | 0.11 | | 336.17 | - | - | 2 | 1.7 |

*Age at chromosomal diagnosis of Down's syndrome

Down 증후군으로 확진 받았고 이후 특별한 관리나 치료 없이 지냈으며 지적능력의 저하로 정신지체아 대상의 특수학교를 다녔다. 환자는 수개월에 걸친 심와 부 둔통으로 내원하여 시행한 일반혈액검사상 고혈당이 발견되었다.

과거력: 자연질식분만

염색체이상 확진: 7~8년전 모 대학병원
정신지체로 특수학교에 다님
7년간 20kg의 체중증가

가족력: 분만시 모친의 연령 - 26세

이학적소견: 키는 149cm, 체중은 55kg으로 이상체중의 122%였으며 허리와 둔부둘레는 각각 102cm과 94cm으로 허리-둔부둘레비는 1.085였다. 혈압은 110/80mmHg, 맥박은 분당 80회였으며 의식수준은 명료하였고 양무릎, 완관절 신전부와 양발목 부위의 피부에 2×3cm 크기의 결절이 있었으며 액와부 피부는 백선(White striae)이 있었으며 하안 전락이 군데군데 있었다. 손가락은 짧았으며 만지증이 있었으나 원숭이 손금(simian crease)은 없었다. 이차성징은 완전히 발견되었다. 안면은 평평하였고 안검열은 비스듬히 치켜 올라가 있었고 혀가 나왔으며 치아돌출은 5~7년 정도 지연되어 있었다. 갑상선종은 촉진되지 않았다.

검사소견:

일반혈액검사: 혈색소는 12.6g/dL, 적혈구 용적률은 38.7%였으며 총단백은 7.6g/dL, albumin 3.8g/dL, AST 19U/L, ALT 33U/L였으며 총콜레스테롤 236 mg/dL, 중성지방 355mg/dL, 고밀도지단백 32mg/dL였다.

내분비검사: 갑상선 기능검사상 T₃ 136.6ng/dL, T₄

5.07μg/dL, TSH 33.9μIU/mL이었고 ¹³¹I 갑상선 섭취율은 2시간 9.5%, 24시간 36%이었으며 anti-microsomal antibody는 1:6400(정상:음성)으로 양성이었으며 anti-thyroglobulin antibody는 음성(정상:음성)이었으며 TBII는 시행하지 않았다. 75g 경구당부하 검사상 0분, 30분, 60분, 90분, 120분의 혈당이 각각 265mg/dL, 351mg/dL, 395mg/dL, 403mg/dL, 433mg/dL이었고 당화혈색소는 12.2(3.5~6.5)%이었다. 호르몬 검사상 LH 5.6(0.6~16.8)mIU/mL, FSH 5.1(1.6~19)mIU/mL, estradiol 67(30~120)pg/mL, prolactin은 4.2ng/mL, testosterone 0.33(0.06~0.86)ng/mL이었다. 요추부(L2-L4)의 골밀도는 1.183g/cm²으로 T score는 0.52였다.

염색체검사: Trisomy 21(47 XX,+21)

피부조직검사: 편평사마귀

임상경과: 인슐린 비의존형 당뇨병은 metformin 500mg 투약으로 조절되었으며(공복혈당, 125mg/dL), Down 증후군에 동반된 일차성 갑상선 기능저하증은 levothyroxine 100μg으로 치료하였으나 약물을 제대로 복용하지 않았기 때문에 T₃는 73.2ng/dL, T₄는 5.20 μg/dL, TSH는 56.50μIU/mL로 개선되지 않아 levothyroxin을 200μg으로 증량하여 경과 관찰중이다.

3. 증례 3

환자: 한 ○ 순, 여자, 37세

주소 및 현병력: 전신부종 및 피로감을 주소로 내원하였다. 담낭결석, 신장결석, 췌장염, 12번 흉추의 압박골절, 약진 및 빈혈로 본원에서 치료를 받았다. 전신의 둔통과 과거력상 잦은 전신부종 및 3회의 자연유산

에 대한 검사중 갑상선 기능저하증과 Down 증후군을 진단 받았다.

과거력: 자연유산 - 3회

가족력: 아들이 갑상선 자가항체는 양성이지만 갑상선 기능은 정상임.

이화적소견: 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 분당 64회, 체온은 36℃였다. 만성병색을 보였으며 의식은 명료하였고 안면은 윤기가 없이 부어있는 듯이 보였으며 갑상선종은 촉진되지 않았다. 피부는 따뜻하였다.

검사소견:

일반혈액검사: 혈색소는 7.6g/dL, 적혈구 용적률은 21.1%였고 MCV는 99.6(78.2~101.3)fL이었으며 ferritin은 66(10~130)ng/mL이었다. 총단백은 7.2g/dL, albumin은 4.3g/dL이었고 AST는 34U/L, ALT는 14U/L였으며 총콜레스테롤은 289mg/dL이었다.

내분비검사: 갑상선 기능검사상 T₃ 19.4ng/dL, T₄ 0.11μg/dL, TSH 336.17μIU/mL이었고 ¹³¹I 갑상선 섭취율은 2시간에 2%, 24시간에 1.7%였으며 anti-thyroglobulin antibody는 163IU/mL, anti-microsomal antibody는 50IU/mL이하, TBII는 5U/L이었다. prolactin은 101.4(<25)ng/mL이었고 estradiol은 87.8pg/mL이었다. 요추(L2-L4)의 골밀도는 0.861g/cm²으로 T score는 -2.16이었다.

염색체검사: Mosaicism(46XX, 47XX+21, 45 XO, 47XXX)

임상경과: Down 증후군 및 일차성 갑상선 기능저하증, 골다공증 및 흉추 12번의 압박골절 진단 하에 comthyroid 2T 및 synthyroid 0.1mg 복용으로 T3 137.4ng/dL, T4 7.8μg/dL, TSH 10.6μIU/mL, anti-thyroglobulin antibody 0으로 개선되었고 estrogen 0.625mg과 progesterone 2.5mg의 호르몬 치료 및 α-calcidol 1μg과 calcium 1000mg을 병용하여 동일 요추의 골밀도는 0.920g/cm²으로 T score도 -1.7로 개선된 상태로 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

Down 증후군은 비교적 흔한 빈도로 발생한다. 염색체 이상은 95% 이상에서 발생 과정에서 난자에서 기원

한 염색체의 비분리가 원인이 되며 이중 95% 정도는 21번 염색체의 삼배체(Trisomy 21)에 기인하나 나머지는 염색체의 mosaicism, 전위이상에 기인한다[1]. 본 증례들도 3예중 2예가 21번 염색체의 삼배체였으며 1예가 mosaicism이었다. 또한 본문에는 기술하지 않았으나 본원의 소아 Down 증후군 6예도 모두 21번 염색체의 삼배체로 이 염색체 이상이 제일 흔한 것으로 생각되었다.

Down 증후군의 병리기전에 대해서는 아직까지 정확하게 밝혀진 바는 없지만 임상증상은 이상 염색체가 형성하는 단백질에 의한 것으로 추정되고 있다[1]. 동반되는 이상 질환으로서 선천성 심질환, 소화기 장관 폐쇄 등과 같은 질환이 있으며 청소년기에는 각종 기관의 성숙장애와 내분비 이상, 특히 갑상선 기능 이상 및 불임증을 동반하는 것으로 알려져 있다[1,5, 11]. 증례 1의 경우도 성기능 장애가 있었다.

성인 연령의 Down 증후군 환자에서 갑상선 기능저하증은 보고자에 따라 유병율이 다양한데[7,8] Murdoch 등에 의하면 현성이 16%, T4는 낮고 TSH가 다소 높은 경우가 22%로[2] 소아의 10%에 비하면 더욱 흔한 것으로 알려져 있다[5,9,10]. 본 저자 등의 경우도 성인에서는 모두 일차성 갑상선 기능저하증이 있었다. 그러나 본문에는 기술하지 않았으나 본원의 소아 6예에서는 1예만이 갑상선 기능저하증을 나타낼 수 있었다. 갑상선 기능이상은 주로 일차성 기능저하와 연관되어 있으나 반대로 일차성 기능항진증과 동반된 경우도 보고되고 있다[9,12,13]. 이런 소견으로 미루어 Down 증후군과 갑상선 자가면역 질환과의 관련성을 추정할 수 있을 것이다. 자가면역 질환의 지표인 갑상선 자가항체는 Down 증후군 환자의 연령에 따라 빈도가 다른데 22세 이상의 성인연령에서는 44%에서 양성이며[11] 실제로 많은 연구에서 Down 증후군에서의 기능저하증은 대부분 만성 림프구성 갑상선염에 의한 것으로 알려져 있다[2,5,14]. 본 증례의 경우는 2예에서 자가항체가 양성이었다.

자가항체의 존재가 일차성 갑상선 기능저하와 높은 연관성이 있을 수 있으나 원인결과의 관계를 갖기는 어렵다는 보고도 있다[15]. 따라서 본 증례들에서와 같이 자가항체가 음성인 경우도 기능저하증이 올 수

있을 것이다. 자가면역성 갑상선 질환의 Down 증후군과의 관련성에 관한 기전은 여러 가지로 추정되고 있다. 우선 염색체 이상이 어떤 기전에 의해 정상적인 갑상선의 자가면역에 대한 방어기전을 방해한다는 추론이 있으며[5,10] 역으로 모체가 이미 갑상선 자가면역 항체를 갖고 있는 상태에서 임신을 하면 태아에서 염색체 분열에 지장을 일으켜 Down 증후군을 잘 초래한다는 추론이 있다[5,10,16~18]. 또한 virus와 같은 환경적 요인에 의해서도 양질환이 잘 유발 될 것이라는 추론도 있다[10,14].

Down 증후군 환자에서는 드물게는 당뇨병이 동반될 수 있다. 기존의 보고[11,13,15]와 차이는 있지만 증례 1은 내당능장애, 증례 2는 인슐린 비의존형 당뇨병이었다. 따라서 자가면역성 질환의 연계성보다는 독립적으로 Down 증후군과 두 질환이 공존한 것으로 생각되었다. Down 증후군 환자의 증상은 갑상선 기능저하증의 증상인 creatinism과 유사하여 갑상선 기능저하증을 초기에 진단하지 못하는 경우가 있다[2]. 소아의 경우뿐만 아니라 성인의 경우도 갑상선 기능저하증의 발생에 따른 증상의 악화를 Down 증후군 자체의 증상으로 간과하여 갑상선 기능저하를 늦게 진단할 가능성이 있고 따라서 Down 증후군 환자들의 생활의 질을 더욱 저하시킬 가능성도 있을 것이다. 증례 2의 경우도 발육지연 등의 증상이 있었으나 1차로 모 대학 병원에 내원했을 때 갑상선 기능저하를 진단 받지 못하였으며 이는 갑상선의 자가면역성 질환의 동반에 의한 갑작스러운 발병보다는 환자나 주변인들의 질병에 대한 관심부족의 결과로 생각되었다. 증례 1의 경우도 어려서부터 특징적인 Down 증후군의 외형을 갖고 있었으나 갑상선에 대한 검사도 없이 지나다가 진단을 받은 경우였다. 증례 3의 경우는 과거력상 자연유산이 3회나 있어 시행한 유전적 질환을 찾기 위한 염색체 검사에서 우연히 발견된 경우로 Down 증후군의 외형적 특성은 전혀 없었으나 역시 갑상선 기능이 매우 감소되어 있었다.

갑상선 기능의 이상은 혈중 호르몬 검사와 갑상선의 요오드 동위원소 섭취율로 진단할 수 있는데 Down 증후군에서는 갑상선 세포내의 요오드 이용율이 증가해 있고 이에 따라 갑상선 기능은 저하되어 있으면서

도 요오드 동위원소 섭취율은 정상을 보이는 경우도 있다고 알려져 있다[16,19,20]. 증례 2에서도 갑상선 기능은 저하상태였는데 요오드 섭취율은 정상이었다. 따라서 Down 증후군에 동반된 갑상선 기능저하증의 진단에 있어 갑상선 자가항체나 요오드 동위원소의 섭취율의 이상보다는 주기적인 갑상선 기능검사를 시행하는 것이 무엇보다 중요할 것이며 이를 통하여 갑상선 기능저하증의 정확한 진단과 적절한 치료를 할 수 있을 것이다[7,8,21].

갑상선 기능저하증의 치료는 이들의 생활의 질을 크게 향상시킬 수 있다고 한다[5,10,18,22]. 증례 1과 3은 갑상선 기능저하증의 치료가 시작된 후 임상상이 크게 향상되었다. 그러나, 증례1의 경우는 일차성 갑상선 기능저하증에 의한 증상의 개선보다는 주로 병발된 모낭염에 의한 증상의 개선이었으며 지적능력의 개선은 없었다. 증례 2는 증상이 개선되었으나 일차성 갑상선 기능저하증에 대한 치료의 효과보다는 혈당조절의 효과로 생각되며 효과적인 일차성 갑상선 기능저하증의 치료에 따라 증상의 개선이 더 될 것으로 기대된다.

이상과 같이 저자 등의 3증례는 모두 Down 증후군 환자에서 일차성 갑상선 기능저하증의 발생을 고려하여 시행한 일정한 갑상선 기능검사의 계획에 따라 일차성 갑상선 기능저하증이 진단된 것이 아니고 우연히 진단된 증례들이다. 따라서 국내 성인 Down 증후군 환자는 어려서부터 체계적인 갑상선 기능의 감시 하에 시기 적절한 치료를 받지 못함으로써 교정이 불가능한 특징적인 외모, 지능저하 등과 같은 Down 증후군 자체의 증상과 일부 교정이 가능한 갑상선 기능저하증의 활동성의 감소, 집중력 감소, 발육장애, 지능저하와 같은 증상에 의해 생활의 질이 외국의 같은 증례들보다 더욱 악화될 가능성이 많은 것으로 생각되었다. 즉, 일정한 계획에 따른 갑상선 기능검사를 Down 증후군 환자에서 시행한다면 보다 초기에 갑상선 기능이상 진단 및 치료를 시행할 수 있어 이들의 생활의 질의 향상을 꾀할 수 있을 것이다.

결론적으로 Down 증후군 환자는 연령이 증가함에 따라 일차성 갑상선 기능저하증에 노출될 기회가 많아 지므로 주기적인 갑상선 기능검사를 통하여 갑상선 기능에 대한 조치를 적절히 하는 것이 이들의 생활의 질

을 증가시키는데 매우 중요한 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 다양한 증상을 주소로 내원하여 염색체 검사 및 갑상선 기능 검사상 일차성 갑상선 기능저하증이 동반된 성인 연령의 Down 증후군 3예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Hayes A, Bastshaw ML: *Down syndrome. Pediatr Clin North Am* 40:523-535, 1993
2. Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger C, Ratcliffe JG: *Thyroid function in adults with Down's syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 44:453-458, 1977
3. 전성현, 조춘호, 김경심, 김기복: Down 증후군 환아에서 갑상선기능저하증의 빈도. *소아과* 35:534-538 1992
4. 박숙자: *Clinical features of 37 children with Down's syndrome. 일신기독병원 학술지* 8:37-49, 1993
5. 장미영, 김종태, 공진민, 유형준: 갑상선 기능저하증을 동반한 Down 증후군 1예. *대한내과학회지* 27:869-873, 1984
6. 조현경: 몽고증 환자의 갑상선 기능. *카톨릭대학 의학부 논문집* 37:221-225, 1984
7. Smith DS: *Hypothyroidism in children with Down's syndrome. Am J Dis Child* 142:127, 1988
8. Mani C: *Hypothyroidism in Down's syndrome. Br J Psychiatry* 153:102-104, 1988
9. Cutler AT, Obeiter RB, Brink SJ: *Thyroid function in young Children with Down's syndrome. Am J Dis Child* 140:479-483, 1986
10. Baxter RG, Larkins RG, Martin FIR, Heyma P, Myles K, Ryan L: *Down syndrome and thyroid function in adults. Lancet* 25:794-796, 1975

11. Parkin JM: *Letter; Down's syndrome, hypothyroidism, and diabetes mellitus. Br Med J* 2:384, 1974
12. Takahashi H, Bordy MB, Sharma V, Grunt JA: *Hyperthyroidism in patients with Down's syndrome. Clin Pediatr* 18:273-275, 1979
13. 김경아, 정재훈, 기현균, 김연선, 안규정, 고은미, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원: Down 증후군과 동반된 그레이브스병 1예. *대한내분비학회지* 12: 61-67, 1997
14. Hollingsworth DR, McKean HE, Roeckel I: *Goiter, immunological observations, and thyroid function tests in Down's syndrome. Am J Dis Child* 127:524-527, 1974
15. Vladutiu AO, Chun TC, Victor A, Gienau L, Bannerman RM: *Down's syndrome and hypothyroidism: A role for thyroid autoimmunity? Lancet* 8391:1416, 1984
16. Matsaniotis N, Karpouzas J, Economou-Mavrou C: *Hypothyroidism and seminoma in association with Down's syndrome. J Pediatr* 70:810-812
17. Saxena KM, Pryles CV: *Thyroid function in mongolism. J Pediatr* 67:363-370, 1965
18. Failkow PJ, Thuline HC, Hecht F, Bryant J: *Familial predisposition to thyroid disease in Down's syndrome: Controlled immunoclinical studies. Am J Hum Genet* 23:67-86, 1971
19. Marks JM, Windmiller J, Freeman B, Peake C: *Thyroid function in mongoloid children. Am J Dis Child* 110:505-506, 1965
20. Daniels DM, Simon JL: *Down's syndrome, hypothyroidism, and diabetes mellitus. J Pediatr.* 72: 697-699, 1968
21. Coleman M, Abbassi V: *Down's syndrome and hypothyroidism: coincidence or consequence? Lancet* 8376:569, 1984
22. Lobo EH, Khan M, Tew J: *Community study of hypothyroidism in Down's syndrome. Br Med J* 280:1253, 1980