

## 중추성 갑상선기능 저하증과 감별이 요구되는 비갑상선 질환 증후군(Non-thyroidal Illness Syndrome)을 동반한 중증 간경변증 1예

부산대학교 의과대학 가정의학교실  
이 상 엽 · 김 윤 진

### 요 약

**연구배경:** 비갑상선 질환 증후군은 갑상선 질환 이외의 여러 가지 질환, 손상 혹은 약물 등과 관련되어 갑상선 기능 검사에 이상을 보이는 상태이다. 이 중 triiodothyronine (이하  $T_3$ )이나 thyroxine (이하  $T_4$ )가 감소되는 형태는 흔하지만, 갑상선 자극 호르몬(이하 thyroid stimulating hormone, 이하 TSH)까지 감소되는 형태는 드물고 특히 간경변증 환자에서는 보고된 바가 없다. 저자 등은 후자에 속하는 형태의 비갑상선 질환 증후군이 동반되어 중추성 갑상선기능 저하증과의 감별이 필요하였던 간경변증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**증례:** 간경변증을 주소로 입원하여 치료받던 39세 여자 환자의 신체 검사 소견 중 함몰 부종이 비함몰 부종으로 바뀌어, 갑상선 기능 검사를 시행한 결과  $T_3$ , free  $T_4$  (이하  $FT_4$ ) 및 TSH가 모두 감소되어 있었다. TSH 감소의 원인일 수 있는 dopamine 투여를 중지하고 재검사한 결과에서 TSH가 약간 증가되었으나, 7일 후 재검사에서는 다시 감소되어 있었다. 이에 중추성 갑상선 기능저하증을 배제하기 위하여 24시간 뇨중 free cortisol을 측정하였다. 그 결과 41.9 $\mu$ g/ml (정상범위: 21~85)로 정상 범위에 있어 중증 간경변증에 동반된 비갑상선 질환 증후군으로 진단하였다. 이후 적극적인 보존적 치료에도 불구하고 환자 상태는 계속해서 악화되었으며 이어 간성 혼수와 간신 증후군이 합병되어 사망하였다.

**결론:** 비갑상선 질환 증후군을 동반한 환자에서 갑상선 호르몬이 감소된 정도와 감소되는 속도는 비갑상선 질환의 중증도와 관련이 있어 보이며, 중증 간질환을 포함한 일부 질환에서는 예후를 반영하기도 한다고 알려져 있다. 중증 비갑상선 질환을 가진 환자에서  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH가 모두 감소되었을 때에는 감소된 정도로는 중추성 갑상선기능 저하증과 구분할 수가 없다. 저자 등은 중증 간경변증 환자에서  $T_3$ ,  $FT_4$  및 TSH가 모두 감소되어 있는 상태를 cortisol을 측정함으로써 중추성 갑상선 기능 저하증을 배제하고 비갑상선 질환 증후군으로 진단한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다. (가정의학회지 2002;23:1141-1147)

**중심단어:** 간경변, 정상적인 갑상선 기능을 가진 질환 증후군, 갑상선 기능 저하증, 하이드로코티손, 진단, 감별진단

### 서 론

접수일: 2002년 4월 22일, 승인일: 2002년 7월 10일

교신저자: 이상엽

Tel: 051-240-7834

Fax: 051-242-8671

E-mail: agiabba@orgio.net

saylee@pusan.ac.kr

비갑상선 질환 증후군(nonthyroidal illness syndrome)이란 갑상선이나 뇌하수체의 이상이 아닌 어떤 질환이나 상태, 수술 혹은 약물로 인해 갑상선 기능에 이상이 야기되는 것으로 정상적인 갑상선 기능

을 가진 질환 증후군(sick euthyroid syndrome 혹은 euthyroid sick syndrome)으로 불리기도 한다.<sup>1)</sup> 이 증후군은 1974년 Carter 등<sup>2)</sup>과 1975년 Mermudez 등<sup>3)</sup>에 의해 처음으로 보고되었으며, 이후 지금까지 간 질환<sup>4,5)</sup>, 스트레스나 수술<sup>6)</sup>, 손상<sup>7)</sup>, 기아<sup>8)</sup>, 감염<sup>9)</sup>, 심부전<sup>10)</sup>, 만성 신부전<sup>11)</sup>, 노인<sup>12)</sup>, 약물<sup>13)</sup> 등과 관련되어 보고된 바 있다.

비갑상선 질환 증후군의 형태로는 triiodothyronine (이하 T<sub>3</sub>)만 감소되어 있는 저T<sub>3</sub> 증후군, T<sub>3</sub>와 thyroxine (이하 T<sub>4</sub>) 모두 감소되어 있는 저T<sub>3</sub>, 저T<sub>4</sub> 증후군, T<sub>4</sub>가 증가되어 있는 고T<sub>4</sub> 증후군 및 기타 등이 있으며, 이 중 저T<sub>3</sub> 증후군이 가장 흔하다. 만약 저T<sub>3</sub>, 저T<sub>4</sub> 증후군 형태 중에서도 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, 이하 TSH)까지 감소되어 있는 비갑상선 질환 증후군일 때는 반드시 중추성 갑상선기능저하증과 감별을 해주어야 한다. 문헌에는 TSH까지 감소되어 있는 저T<sub>3</sub>, 저T<sub>4</sub> 증후군 형태의 비갑상선 질환 증후군에 관한 일부 보고가 있지만<sup>14)</sup>, 간경변증과 관련되어 갑상선 호르몬과 TSH가 모두 감소된 비갑상선 질환 증후군의 증례는 국내 외적으로 보고된 바가 없다. 오히려 Huang 등<sup>15)</sup>과 조준구 등<sup>16)</sup>은 중증 간경변증 환자에서 갑상선기능 검사를 시행한 결과 TSH가 증가되어 있었다고 보고하였다.

최근 저자 등은 간경변증 환자에서 T<sub>3</sub>와 free thyroxine (이하 FT<sub>4</sub>)뿐 아니라 TSH까지 감소되어 중추성 갑상선기능저하증과의 감별이 필요했던 비갑상선 질환 증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 강○자, 39세, 여자

주 소: 이미 진단된 간경변증과 3개월 전부터 점점 심해지는 전신 무력감

현병력: 환자는 복수와 하지 부종이 심하여 모 병원을 방문하여 간초음파와 혈액검사 결과 간경변증으로 진단을 받고 치료를 받은 지 5개월이 지나 본원 가정의학과를 방문하였다. 복수와 하지부종은 외래에서 보존적 치료를 시행하여 조절이 되었다. 그러

나, 3개월 전부터 전신 무력감과 속이 울렁거리는 증상은 외래에서 증상 치료를 시행하였으나, 치료에 대한 증상 호전이 만족스럽지 않고 점점 심해져 본원 가정의학과로 입원하였다.

과거력: 약 10년 전 만성 B형 간염으로 진단을 받고 잠시 치료를 받은 적이 있으나 추적관찰은 하지 않았다. 그 외에 특이사항은 없었다.

가족력: 환자의 어머니, 오빠, 남동생이 간경변증과 이로 인한 합병증으로 사망하였다.

신체 검사 소견: 입원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 88회, 체온은 36.7°C이었다. 의식은 명료하였으나 만성적인 질병 상태의 외형을 보였다. 결막의 창백 소견은 관찰되지 않았으나 공막의 황달 소견은 보였다. 경부의 임파선 종대도 없었고 청진에 특이 소견은 없었다. 복부는 경도의 팽만을 보였고 촉진되는 장기는 없었으며, 압통을 호소하는 부위도 없었다. 양측 하지에는 경도의 함몰 부종을 보였다. 신경학적 검사에는 특별한 소견을 보이지 않았다.

검사실 검사 소견: 간경변증과 이로 인한 합병증을 평가하기 위해 혈액검사, 복부 초음파 검사, 위내시경 검사 등을 시행하였다. 일반혈액 검사 결과 백혈구 수는 4,200/mm<sup>3</sup>로 정상 범위 이내였으나, 혈색소는 10.3 g/dl, 혈소판 수는 55,000/mm<sup>3</sup>로 감소되어 있었다. 일반화학 검사 결과 AST (aspartate transaminase)/ALT (alanine transaminase)는 108/38 IU/L, 총빌리루빈은 2.19 mg/dl로 증가되어 있었고, 총단백질은 4.8 g/dl, 알부민은 1.9 g/dl로 감소되어 있었으나 ALP (alkaline phosphatase), LDH (lactate dehydrogenase), γ-GTP (gamma-glutamyltranspeptidase) 등은 모두 정상 범위 이내였다. PT (prothrombin time)/PTT (partial thromboplastin time)는 26.1 (INR: 2.48)/58.5로 연장되어 있었고 암모니아는 73μg/dl, 공복 혈당치는 229 mg/dl로 증가되어 있었다. 복부 초음파 검사에서는 비장 종대를 동반한 간경변증 소견을 보였고 위내시경 검사에서는 경도의 식도 정맥류가 관찰되었다.

치료 및 경과: 신체검사 및 검사실 검사 소견에 근거하여 Child 분류 중 C에 속하는 중증 간경변증과 이로 인한 당뇨병으로 식이요법, 약물 및 인슐린 투약을 포함한 보존적 치료를 시작하였으나 힘이 없고

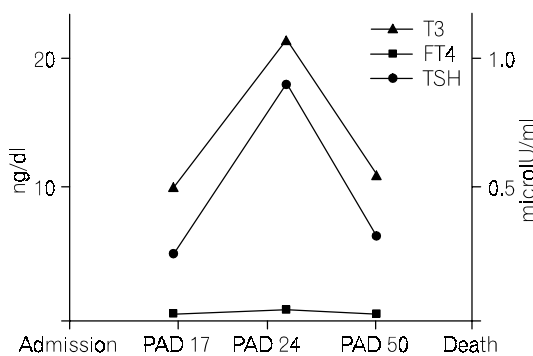
속이 울렁거리는 증상은 계속되었다. 입원 10일째 38°C 정도의 열이 나면서 무기력한 증상이 더 심해졌으며, 검사실 검사 결과 암모니아는 130µg/dl, 혈청 크레아티닌치는 2.1 mg/dl로 증가된 소견을 보였으나, 의식은 명료하였다. 혈액 배양 검사 결과 E. coli가 검출되어 항생제(cefotaxime) 치료를 시작하였으며 열은 조절되었다. 이후, 소변량이 감소되고 혈압이 하강하여 저용량(8µg/kg/min)의 dopamine을 투여하고 수액요법을 시행하여 소변량은 다시 유지되었다. 입원 17일째부터는 부종 양상이 바뀌어 함몰부종을 보였던 양측 하지에 비함몰 부종이 관찰되었으며, 이를 갑상선기능저하증의 소견으로 의심하여 갑상선 검사를 해 본 결과 T<sub>3</sub> 10 ng/dl (86~187), FT<sub>4</sub> 0.2 ng/dl (0.8~2.0), TSH 0.26 (0.4~5.0)µIU/ml이었다. Dopamine 투여를 3일 이상 중지하고 다시 검사한 결과에서는 T<sub>3</sub> 20.8 ng/dl, FT<sub>4</sub> 0.75 ng/dl, TSH 0.97µIU/ml로 TSH가 약간 증가되었으나, 7일 후 재검사한 결과에서는 다시 T<sub>3</sub> 11.9 ng/dl, FT<sub>4</sub> 0.55 ng/dl, TSH 0.38µIU/ml로 모두 저하되어 있었다(그림 1). 중추성 뇌하수체 기능 저하증을 배제하기 위하여 24시간 뇨 cortisol을 측정한 결과 41.9µg/ml/24 hours (정상범위: 21~85)로 정상 소견을 보여 비갑상선 질환 증후군으로 진단하였다. 이후 빌리

루빈이 계속 증가하고 간기능이 감소되었다. 입원 28일째 갑자기 의식이 저하되고 암모니아가 400µg/dl 이상으로 증가되었다. Lactulose 관장을 시행한 후 의식은 회복되었으나 이후 황달이 점점 더 심해지고 식사를 거의 못하는 상태가 되었다. 복수가 점점 증가하고 간신 증후군(hepatorenal syndrome)의 악화로 소변량이 다시 감소하기 시작하였으며, 치료에도 불구하고 결국 소변량이 유지되지 않고 의식을 다시 잃기 시작하여 기면(drowsy) 상태에서 혼미(stupor) 상태로 저하되었다. 환자는 무뇨증과 반혼수(semi-coma) 상태에서 하루 경과 후 사망하였다.

## 고 찰

비갑상선 질환 증후군 환자에서 발견되는 갑상선 호르몬의 변화가 비갑상선 질환의 보호 반응인지 혹은 치료를 필요로 하는 이상 과정인지는 아직 명확하지 않다. 그러나 대개는 임상에서 비갑상선 질환이 호전되면 갑상선 기능도 정상으로 되돌아가는 것을 볼 수 있다.<sup>1)</sup> 이전에는 정상적인 갑상선 기능을 가진 질환 증후군이라고 칭하기도 하였으나 일부 비갑상선 질환에서 명백히 갑상선 기능 저하증을 보이므로 이 용어는 점차 비갑상선 질환 증후군으로 대체되어야 한다고 주장되고 있다.<sup>17)</sup>

본 증례는 간경변증 환자의 경과 도중 혈청 T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> 및 TSH가 모두 감소된 비갑상선 질환 증후군이 동반된 경우로서 예후가 불량하여 결국 환자는 사망하였다. 간경변증 환자의 복수 및 전신부종은 대개 혈중 알부민 저하로 인한 것으로 신체 검사 결과 함몰부종(pitting edema)으로 나타나는데, 본 증례에서는 처음에는 함몰부종이었던 것이 경과 도중 비함몰부종(nonpitting edema)으로 신체 검사 소견의 양상이 바뀌어 갑상선기능 검사의 시행이 필요하게 되었다. 그 결과 혈청 T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> 및 TSH가 모두 감소되었는데, 혈압 저하와 소변량 감소로 인해 투여한 dopamine의 영향일 수 있어 24시간 이상 투여를 중단하고 다시 측정하기로 하였다. 그 결과 역시 혈청 T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> 및 TSH가 모두 감소되어 있어 중추성 갑상선 기능 저하증과의 감별이 필요하였다. Rosen 등<sup>14)</sup>은 중추성 갑상선 기능 저하증 단독으로 발생하는 경우



**Figure 1.** Result of thyroid function test of case. T<sub>3</sub>: triiodothyronine(reference intervals 86~187 ng/dl), FT<sub>4</sub>: free thyroxine (0.8~2.0 ng/dl), TSH: thyroid-stimulating hormone (0.4~5.0 microIU/ml), PAD: post-admission day.

는 거의 없으므로 대표적으로 뇌하수체의 adrenocorticotrophic hormone 분비를 반영하는 cortisol만 측정하더라도 뇌하수체의 부전 여부를 파악할 수 있으므로, 중증 질환에서의 비갑상선 질환 증후군 환자에서 24시간 뇨중 free cortisol을 측정하여 중추성 갑상선 기능 저하증을 배제할 수 있다고 하였다. 또한 비갑상선 질환 증후군에서 reverse T<sub>3</sub> (이하 rT<sub>3</sub>)가 증가되는 경우가 많이 있지만, Burmeister<sup>18)</sup>는 rT<sub>3</sub>가 비갑상선 질환 증후군 환자와 갑상선 기능 저하증이 있는 유질환(hypothyroid sick) 환자를 구분해야 할 상황에서 신뢰성이 떨어진다고 하였다. 이에 저자 등은 본 환자에서 24시간 뇨중 free cortisol 측정을 시도하였으며 그 결과 정상범위 이내에 있어 최종적으로 중추성 갑상선 기능 저하증을 배제하고 비갑상선 질환 증후군으로 진단하였다. 이와 같은 비갑상선 질환 증후군에서 갑상선 호르몬 보충요법은 도움이 되지 않을뿐더러 오히려 해가 될 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>19)</sup> 환자 상태는 계속해서 악화되었고 간신증후군까지 합병되어 얼마 후 사망하였다.

비갑상선 질환 증후군에서 혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>의 변화량은 질환(illness)의 종류(type)보다는 중증도(severity)에 의존하는 경향이 있으며, 반면에 혈청 rT<sub>3</sub>의 변화량은 보다 질병에 특이적인 경향을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 비갑상선 질환 증후군의 가장 흔한 형태는 저T<sub>3</sub> 증후군으로서, 이는 질환이 발생한 후 30분에서 24시간 이내에 발생하며, 질환이 중할수록 혈청 T<sub>3</sub>는 더욱 감소된다. 반면에, 혈청 T<sub>4</sub>의 변화는 복잡하여 비갑상선 질환이 경미한 경우에는 혈청 T<sub>4</sub>와 FT<sub>4</sub>는 정상보다 증가하고, 비갑상선 질환이 중등도이거나 영양결핍 상태일 때는 정상이거나 감소하며, 비갑상선 질환이 중증일 때는 종종 감소하는 경향을 보인다.<sup>21)</sup> 특히 혈청 T<sub>4</sub>의 감소는 심각할 수 있어 환자의 사망에 대한 예측과 관련성이 있다.<sup>22)</sup> 게다가 혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 치는 혈청 알루미늄과 트랜스페린(transferrin)치로 반영되는 비갑상선 질환에서의 영양 상태와 관련이 있다.<sup>23)</sup> 그 외 amiodarone<sup>24)</sup>, corticosteroids<sup>25)</sup>, propranolol<sup>26)</sup>, propylthiouracil<sup>27)</sup> 등의 약물도 혈청 T<sub>4</sub>의 말초 대사를 방해하여 혈청 T<sub>3</sub>의 감소를 야기할 수 있다. 중증 비갑상선 질환 증후군에서 회복될 경우에는 대개 혈청 T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>가 먼저

**Table 1.** Compounds known to influence serum basal and/or TRH stimulated TSH.

Increase	Decrease
Chlorpromazine	Bromocritine
Cimetidine	Clofibrate
Clomiphene	Cyproheptadine
Domperidone	Dopamine agonists
Dopamine-antagonists	L-dopa
Haloperidol	Glucocorticoids
Iodide	Opiates
Lithium	Pimozides
Metoclopropamide	Salicylates
Sulphapyridine	Somatostatin
X-ray contrast agents	Triiodothyronine, thyroxine

TRH: thyrotropin releasing hormone, TSH: thyroid stimulating hormone.

정상으로 회복되고 이어 혈청 T<sub>3</sub>가 정상으로 회복된다.<sup>20)</sup>

비갑상선 질환의 약 7.5~10%에서는 혈청 TSH도 변화하는데, 질환이 중한 경우에 더 흔하다.<sup>22)</sup> 또한 혈청 TSH 농도는 환자가 복용하는 여러 가지 약물로 인해서도 영향을 받을 수 있다(표 1). 흔히 스테로이드(glucocorticoids)와 도파민(dopamine)은 치료 용량으로도 혈청 TSH를 억제하여 갑상선 저하 상태를 야기할 수 있으나<sup>28)</sup>, 중지하면 대개 24시간 이내에 정상으로 회복된다.<sup>29)</sup>

중증 비갑상선 질환 증후군 환자 중에는 혈청 T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>뿐 아니라 TSH 농도까지 감소될 수가 있는데, 이때 혈청 TSH의 감소된 정도로는 뇌하수체 부전으로 인한 갑상선기능저하증과 구분하지는 못해 감별진단에 어려움이 있다. 그러나 뇌하수체 부전 환자의 경우 혈청 TSH뿐 아니라 cortisol, gonadotropin, prolactin 농도도 함께 감소되어 있는 경우가 대부분이다. 그러므로, 뇌하수체 부전으로 인한 갑상선기능저하증과 중증 질환에 동반된 비갑상선 질환 증후군을 감별진단하기 위해서는 상기 호르몬의 측정이 모두 필요하지만, Rosen 등<sup>14)</sup>은 중환자를 대상으로 연구한 결과 혈청 cortisol만 측정하더라도 혈청 cortisol치

가 감소되어 있지 않다면 뇌하수체 부전에 의한 이차성 갑상선 기능저하증을 배제하고 중증 질환에 동반된 비갑상선 질환 증후군으로 진단할 수 있다고 하였다. 본 증례에서는 환자 상태가 위중하여 모두 검사하지 못하고, Rosen 등<sup>14)</sup>이 추천한 cortisol을 측정하였다.

국외의 경우 Huang 등<sup>15)</sup>은 12명의 비보상성(de-compensated) 간경변증 환자와 정상 대조군의 갑상선 호르몬과 TSH를 비교해 보았는데, 갑상선 호르몬은 중증 간경변증 환자에서 보다 감소되어 있었으나 TSH는 오히려 더 높았으며 정상 범위내에 있어 본 증례와 달랐다. 국내의 경우에도 조준규 등<sup>16)</sup>이 급성간염, 만성간염, 간경변증, 간암 등 각종 간질환 환자 110예의 갑상선기능검사를 분석한 결과 간경변증이나 간암 등의 중증 간질환의 경우 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>는 정상 대조군에 비해 감소되어 있었고 TSH는 유의하게 증가되어 있어 본 증례와 같은 환자는 관찰되지 않았다.

비갑상선 질환 증후군 환자에서 갑상선 호르몬의 감소 정도가 비갑상선 질환의 중증도와 비교적 일치되고 일부에서는 비갑상선 질환의 예후를 예견할 수가 있다. Chow 등<sup>30)</sup>은 40명의 폐결핵 환자를 대상으로 12개월간 추적 관찰해 본 결과 비갑상선 질환 증후군이 63%에서 동반되었고 T<sub>3</sub> 농도가 감소된 경우 폐결핵 환자의 사망률이 유의하게 증가하였는데, T<sub>3</sub> 농도가 검출이 안 될 정도로 저하된 경우에는 사망률이 무려 75%에 달하였다. Slag 등<sup>31)</sup>은 86명의 중환자를 대상으로 갑상선 기능 검사를 시행하여 조사해 본 결과 T<sub>4</sub> 농도가 5µg/dl 이하일 때는 사망률이 15%, 5~3µg/dl일 때는 50%, 3µg/dl 이하일 때는 84%로서, T<sub>4</sub> 농도와 사망률 사이에는 유의한 음의 상관관계가 있었다. Caregaro 등<sup>32)</sup>은 간경변증으로 입원한 환자의 예후 인자로 혈청 단백질, 임상에서 흔히 사용하는 Child-Pugh 점수, T<sub>4</sub> 등을 조사해 보았는데, 이 중 오직 T<sub>4</sub>만이 예후를 예측할 수 있었다고 제안하고 간경변증의 분류에 있어서 기존의 Child-Pugh 점수에 T<sub>4</sub>를 포함시킬 때 예후 예측력을 향상시킬 것으로 주장하였으며, Rink 등<sup>33)</sup>은 T<sub>3</sub>가 농도가 낮을수록 간경변증의 예후가 불량하다고 한 바 있다.

결론적으로, 비갑상선 질환 증후군은 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 이상이 아닌 기존 질환이나 투약하고 있는 약물과 관련되어 나타나는 갑상선 기능검사의 이상으로 중증 질환을 앓고 있는 환자에서 접할 수 있다. 특히, 간질환의 경우 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 등의 갑상선 호르몬이 예후를 반영하는 인자로 알려져 있어 중증 간질환의 경우 Child-Pugh 점수와 함께 사용될 경우 유용할 것으로 보인다. 임상에서 진단에 어려움이 있는 경우는 갑상선기능 저하증이 있으면서 다른 질환을 앓고 있는 환자와 비갑상선 질환 증후군으로 인해 혈청 T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>가 감소되어 있는 중증 질환을 가진 환자를 감별 진단해야 할 경우이다. 특히 TSH 농도까지 감소되어 있는 경우에는 임상에서는 중추성 갑상선기능저하증과 쉽게 구분하기가 힘들다. 비갑상선 질환 증후군의 한 형태로 진단된 경우에는 갑상선 호르몬의 보충이 불필요하다. 최근 저자 등은 중증 간경변증 환자에서 혈청 T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>뿐 아니라 TSH 농도까지 감소되어 중추성 갑상선기능 저하증과 감별이 필요하여 Rosen 등<sup>14)</sup>이 추천한 cortisol을 측정한 결과 24시간 뇨중 free cortisol이 정상범위 이내에 있어 최종적으로 비갑상선 질환 증후군으로 진단한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Camacho PM, Dwarkanathan AA. Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgrad Med* 1999 Apr;105(4):215-9.
2. Carter JN, Eastman CJ, Corcoran JM, Lazarus L. Effect of severe, chronic illness on thyroid function. *Lancet* 1974;2(7887):971-4.
3. Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JH. High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41(1):27-40.
4. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Young RT, Chua Teco GN. Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39(3):501-11.

5. Nomura S, Pittman CS, Chambers JB Jr, Buck MW, Shimizu T. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1975;56(3):643-52.
6. Burr WA, Black EG, Griffiths RS, Hoffenberg R. Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* 1975; 2(7948):1277-9.
7. Smeds S, Kagedal B, Lieden G, Liljedahl SO. Thyroid function after thermal trauma. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981;15(2):141-8.
8. Komaki G, Tamai H, Kiyohara K, Fukino O, Nakagawa T, Mori S, et al. Changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during acute starvation in non-obese patients. *Endocrinol Jpn* 1986; 33(3):303-8.
9. Fallon JJ Jr, Yelovich RM, Green PJ. Euthyroid sick syndrome. Association with urosepsis in an elderly man. *Postgrad Med* 1984;75(7):117-21.
10. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, Riccardi PG, Febo O, Ferrari R, et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17(12):1860-6.
11. Wassner SJ, Buckingham BA, Kershner AJ, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, Fine RN. Thyroid function in children with chronic renal failure. *Nephron* 1977;19(4):236-41.
12. Nimis R, Tozzoli R, Masiero M, Fantin O, Gavardi M, Abriola L, et al. Thyroid function in the euthyroid elderly subject: evidence of low T3 syndrome. *Minerva Med* 1987;78(1):43-8.
13. Amberson J, Drinka PJ. Medication and low serum thyroxine values in nursing home residents. *South Med J* 1998;91(5):437-40.
14. Rosen HN, Greenspan SL, Landsberg L, Faix JD. Distinguishing hypothyroxinemia due to euthyroid sick syndrome from pituitary insufficiency. *Isr J Med Sci* 1994;30(10):746-50.
15. Huang TS, Wu HP, Huang LS, Lai MY, Ho SW, Chopra IJ. A study of thyroidal response to thyrotropin (TSH) in decompensated liver cirrhosis. *Thyroidology* 1989;1(3):119-25.
16. 조준구, 함기백, 정재복, 전재운, 이상인, 문영명 등. 갑상선 기능 장애와 간기능 장애. *대한소화기학회지* 1986;25:383-4.
17. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):329-34.
18. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid* 1995;5(6):435-41.
19. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(1):1-8.
20. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism in illness. In: *Thyroid hormone metabolism* (ed. G. Hennemann) New York and Basel: Marcel Dekker; 1986. (p.297-334.)
21. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993;39(5):499-518.
22. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982;3(2): 164-217.
23. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988;67(3):187-97.
24. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58(2):255-9.
25. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41(5):911-20.
26. Eber O, Buchinger W, Lindner W, Lind P, Rath M, Klima G, et al. The effect of D- versus L-propranolol in the treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1990;32(3):363-72.
27. Kaplan MM, Utiger RD. Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. *J Clin Invest* 1978;61(2):

- 459-71.
28. Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987;33(8): 1391-6.
29. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol* 1994;41(6):731-7.
30. Chow CC, Mak TW, Chan CH, Cockram CS. Euthyroid sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment. *Ann Clin Biochem* 1995;32(4): 385-91.
31. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981;245(1):43-5.
32. Caregaro L, Alberino F, Aodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, et al. Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998;28 (10):115-21.
33. Rink C, Siersleben U, Haerting J, Mende T, Nilius R. Development of the low T3 syndrome and prognosis assessment in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol J* 1991;51(3-4):138-41.

## Abstract

### A Case of Nonthyroidal Illness Syndrome in a Patient with Severe Liver Cirrhosis with Difficult Differential Diagnosis from Central Hypothyroidism

Sang Yeoup Lee, M.D. and Yun Jin Kim, M.D.

Department of Family Medicine, College of Medicine, Pusan National University

**Background:** The nonthyroidal illness syndrome, alternately known as the euthyroid sick syndrome, usually occurs in individuals who have non-thyroidal illness of varying severity. Most prominent is the generally used name the 'low triiodothyronine (T<sub>3</sub>) syndrome', but recently authors have experienced a case of non-thyroidal illness syndrome in a patient with liver cirrhosis with difficult differential diagnosis from central hypothyroidism. Therefore, we report it with a review of the literature.

**Case:** A 39-year old female came to our outpatient clinic due to liver cirrhosis. During symptomatic treatment, her pitting edema was changed into non-pitting. She had low levels of serum T<sub>3</sub>, free thyroxine (FT<sub>4</sub>) and thyroid-stimulating hormone (TSH) by third-generation assay. The thyroid function test results were same after dopamine was discontinued. To rule out central hypothyroidism, 24-hour urinary free cortisol was measured and was within normal limits with 41.9µg/ml/day (reference intervals 21~85µg/ml/day). She became worse, then died as a results of hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome complicated from liver cirrhosis.

**Conclusions:** In patients with nonthyroidal illness, the degree and the rate of reduction in thyroid hormone levels appears to be correlated with the severity of nonthyroidal illness and may predict prognosis in some cases including severe liver diseases. Low serum levels of T<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH in patients with severe non-thyroidal illness should be distinguished from levels in patients with central hypothyroidism. Central hypothyroidism can often be ruled out in patients with severe nonthyroidal illness syndrome by evaluating appropriate elevated levels of cortisol. (*J Korean Acad Fam Med* 2002;23:1141-1147)

**Key words:** liver cirrhosis, euthyroid sick syndromes, hypothyroidism, hydrocortisone diagnosis, differential diagnosis