

소아 조혈모세포이식 후 단기간 갑상선 기능의 변화

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 경희대학교 의과대학 소아과학교실*
충남대학교 의과대학 소아과학교실[†], 인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과[‡]

이선주 · 이재욱 · 이대형 · 권영주 · 박영실* · 황희승 · 김선영[†] · 박지경[‡]
장필상 · 정민호 · 정낙균 · 정대철 · 조 빈 · 김학기 · 이병철

Short-term follow up of thyroid function after pediatric hematopoietic stem cell transplantation

Seon-Ju Lee, M.D., Jae-Wook Lee, M.D., Dae-Hyoung Lee, M.D., Young-Joo Kwon, M.D., Young-Shil Park, M.D.*, Hui Sung Hwang, M.D., Sun Young Kim, M.D.[†], Ji Kyoung Park, M.D.[‡], Pil-Sang Jang, M.D., Min-Ho Jung, M.D., Nak-Gyun Chung, M.D., Dae-Chul Jeong, M.D., Bin Cho, M.D., Hack-Ki Kim, M.D. and Byung-Churl Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,
Department of Pediatrics^{*}, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul,
Department of Pediatrics[†], College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon,
Department of Pediatrics[‡], Busan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

Purpose : In this study, we analyzed the short term changes of thyroid function, incidence and risk factors of thyroid dysfunction soon after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children.

Methods : We enrolled 80 pediatric patients following allogeneic HSCT, at the Catholic HSCT center between January, 2004 and February, 2006. Serum TSH (thyroid stimulating hormone), total serum thyroxine and total serum triiodothyronine levels were systematically measured in 80 patients before the HSCT, and at 1 month, 6 months and 12 months after HSCT.

Results : Thyroid function statistically decreased at 1 month after HSCT ($P < 0.001$). Thyroid dysfunction at 1 month was observed in 43 (54 percent) of 80 patients, 31 (39 percent) of whom presented with euthyroid sick syndrome (ETS). Thyroid dysfunction was normalized within 1 year after HSCT. In univariate analysis, malignant disease and the presence of acute graft-versus-host disease (grade \geq II) were risk factors for ETS ($P = 0.04, 0.01$ respectively). In multivariate analysis, we could not detect an independent risk factor for ETS ($P = 0.19, 0.06$ respectively).

Conclusion : The present study suggests that the incidence of thyroid dysfunction is high after allogeneic HSCT. Therefore, regular monitoring of thyroid hormone levels after HSCT is required. (Korean J Pediatr 2006;49:1211-1215)

Key Words : Thyroid function, Euthyroid sick syndrome, Hematopoietic stem cell transplantation

서 론

최근 소아 조혈모세포이식의 적응증이 확대되면서 과거에 치료 불가능했던 악성 혹은 비악성 질환의 장기생존자가 급격히 증가하고 있으며 이에 따른 이식 후의 장기합병증의 빈도 역시

증가하고 있다. 조혈모세포 이식으로 인한 후기 합병증은 여러 장기의 기능부전을 일으켜 이식 후 삶의 질에 영향을 주거나 이식 자체의 결과에 부정적인 영향을 미치는데, 특히 내분비 기능 이상은 성장하는 소아에게 있어서 매우 중요한 문제이다.

조혈모세포이식 후 갑상선 기능이상에 대한 최근까지의 보고에 의하면 이식과정에 투여하는 전처치로 전신 방사선 조사를 하는 경우와 이식시 나이가 어린 소아의 경우 장기적 갑상선 기능 이상을 초래한다고 알려져 있다¹⁻⁷⁾. 특히 이식 후 발생하는 초기 갑상선 기능 이상의 대부분은 euthyroid sick syndrome (ETS)으로 보고되고 있다¹²⁾.

접수 : 2006년 8월 10일, 승인 : 2006년 9월 13일
책임저자 : 조 빈, 가톨릭대학교 성모병원 소아과
Correspondence : Bin Cho, M.D.
Tel : 02)3779-2237 Fax : 02)783-2589
E-mail : chobinkr@catholic.ac.kr

조혈모세포이식 후 갑상선 기능에 대한 연구는 이식 후 후기 합병증인 현성 갑상선 기능저하증에 관한 위험인자와 치료에 대한 것이 대부분이고 단기간 추적연구에서도 소아에서 이식 후 단기간의 갑상선 기능의 변화를 본 연구는 거의 없다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2006년 2월까지 가톨릭대학교 성모병원 소아과, 조혈모세포 이식센터에서 동종 조혈모세포이식을 받은 환자 80명을 대상으로 하였다. 대상 질환은 악성질환(급성 또는 만성 백혈병, 골수이형성 증후군, 소아형 골단구성 백혈병)과 비악성 질환(중증재생불량성 빈혈)으로 분류하였다. 이식은 전처치 방법에 따라 전신방사선 조사(400-1,200 cGy)의 포함유무와 busulfan제제의 포함유무에 따라 분류하였다.

2. 방법

갑상선 기능 검사는 이식 전과 이식 후 1개월, 6개월, 12개월에 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 방사면역검사를 이용하여

TSH(thyroid stimulating hormone), T4(thyroxine, total), T3(triiodothyronine, total)를 측정하였다. TSH의 측정은 상품화된 kit(TSH-CTK-3, DiaSorin, Italy)를 이용하여 정량 분석하였고, T3와 T4의 측정도 상품화된 kit(T3-CTK, T4-CTK, DiaSorin, Italy)를 이용하여 정량 분석을 하였다.

갑상선 기능이상의 과거력이 있거나 이식 전 갑상선 기능이상 을 보인 환아는 대상에서 제외하였다.

Euthyroid sick syndrome(ETS)은 T3가 단독으로 감소되어 있는 경우 또는 T3 감소 정도가 심하여 T4가 동반 저하되고 TSH는 정상이거나 혹은 감소되어 있는 경우로 정의하였다¹⁸⁾.

3. 통계분석

통계 분석은 이식 전과 이식 후 갑상선 기능의 변화는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 두 평균치를 비교하였고 갑상선 기능이상의 위험 인자 분석으로 chi-square test 및 logistic 다변량 회귀분석을 시행하였다. 통계적 유의 수준은 $P < 0.05$ 인 경우로 하였다.

결 과

1. 대상 환아

2004년 1월부터 2006년 2월까지 1개월 이상 추적검사가 불가능했던 환아를 제외한 대상환아는 총 80명이었는데 이식 환아의 연령 정중값은 9.9세(0.8-16.5세) 이었고, 10세 미만의 환아가 40명(50%) 이었다. 이식대상질환은 악성 질환이 66명(83%), 비악성 질환은 모두 재생 불량성 빈혈로 14명(17%)이었다. 악성질환 중 급성 골수성 백혈병이 39명(49%)으로 가장 많았다. 전처치로 전신 방사선 조사가 포함된 경우는 33명(41%)이었고, busulfan 이 포함된 경우는 39명(49%)이었다. 조혈모세포 공급원은 혈연 간 골수 또는 말초혈액조혈모세포가 24명(30%), 비혈연 골수 또는 말초 혈액조혈모세포가 41명(51%), 비혈연 체대혈이 15명(19%)이었다(Table 1).

2. 이식 전후 갑상선 기능

T3의 혈청 농도는 이식 전 161 ± 27 ng/dL에서 이식 후 1개월에 100 ± 35 ng/dL로 유의한 감소를 보였고($P < 0.001$), 6개월, 12개월에도 각각 123 ± 35 ng/dL, 124 ± 35 ng/dL로 이식 전과 비교하여 유의하게 감소를 보였다($P < 0.001$, Fig. 1A). T4는 이식 전 8.7 ± 1.6 μ g/dL에서 이식 후 1개월에 6.5 ± 2.4 μ g/dL로 유의하게 감소하였고($P < 0.001$), 6개월에 7.3 ± 1.8 μ g/dL로 이식 전과 비교하여 유의하게 감소하였으나($P = 0.007$), 12개월 후에는 7.7 ± 1.6 μ g/dL로 유의한 차이가 없었다($P = 0.09$, Fig. 1B). TSH는 이식 전 2.9 ± 1.9 mIU/L에서 이식 후 1개월 1.2 ± 1.3 mIU/L로 유의한 감소를 보였으나($P < 0.001$), 6개월과 12개월에는 각각 2.4 ± 1.8 , 2.1 ± 1.3 mIU/L로 이식 전과 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$, Fig. 1C).

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients(%)
Sex of the recipient	
Male	45(56)
Female	35(44)
Age at HSCT(yr)	
0-9	40(50)
>10	40(50)
Primary disease	
Malignant disease	66(83)
ALL	19(24)
AML	39(49)
CML	3(4)
JMMoL	4(5)
MDS	1(1)
Non-malignant disease	14(17)
SAA	14(17)
Conditioning regimen	
TBI based	33(41)
Busulfan based	39(49)
Others	8(10)
Stem cell source	
Matched related BM or PBSC	24(30)
Unrelated BM or PBSC	41(51)
Unrelated Cord blood	15(19)

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; JMMoL, juvenile myelomonocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; SAA, severe aplastic anemia; TBI, total body irradiation; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cell

전체 대상 환자 80명중 이식 후 1개월에 갑상선 기능 이상을 보인 환자는 43명(54%)이었다. 갑상선 기능이상으로 이식 후 ETS를 보인 환자는 31명(39%)이었고 나머지 12명(15%)은 TSH 만 단독으로 감소되어 있었다. 6개월까지 추적검사를 했던 환아들은 38명이었고 이중 6개월에 갑상선 기능이상을 보인 환아는 7명(18%)이었고 ETS를 보인 환아는 5명(13%)이었다. 12개월까지 추적 검사한 환아는 22명이었는데 이중 ETS를 보인 환아는 3명(14%)이었다.

3. 이식 후 1개월 ETS 발생의 위험인자

다변량 분석에 의하면 이식 후 1개월 ETS의 발생확률은 비악성 질환보다 악성 질환에서 통계적으로 유의하게 높았다(상대 위험도=3.1, $P=0.04$). 성별, 이식시 나이, 전처치 체제인 전신 방사선 조사의 유무와 busulfan의 포함유무 및 조혈모세포원의 차이는 이식 후 1개월 후 ETS의 발생과 통계적인 유의성이 없었다($P>0.05$, Table 2). Grade II이상의 급성 이식편대 숙주병이 발생한 환아들의 경우에 이식 후 1개월 ETS의 발생확률이 Grade 0-I의 급성 이식편대 숙주병이 발생한 환아들보다 유의하게 높았다(상대위험도= 2.0, $P=0.01$, Table 2).

다변량 분석을 시행한 결과 조혈모세포이식 후 1개월 ETS의 발생에 위험인자로서 질환의 악성 유무($P=0.19$)와 급성 이식편대 숙주병의 정도($P=0.06$)는 통계적인 유의성이 없었다(Table 3).

Table 2. Univariate Analysis of Factors for Euthyroid Sick Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Variables	N	RR	P
Sex			
Male	45		0.5
Female	35		
Age (years)			
0-9	40		0.8
>10	40		
Disease			
Malignant	66	3.1	0.04*
Non-malignant	14	1	
TBI			
No	33		0.92
Yes	47		
Busulfan			
Matched related BM/PBSC	39		0.38
Matched unrelated BM/PBSC	41		
Matched unrelated Cord blood			
Stem cell source	24		0.25
No	41		
Yes	15		
aGVHD			
Grade 0-I	50	1	
Grade II-IV	30	2.0	0.01*

Abbreviations : TBI, total body irradiation; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cell; aGVHD, acute graft-versus-host disease; N, number of patients; RR, relative risk * P -value<0.05 : considered as statistically significant.

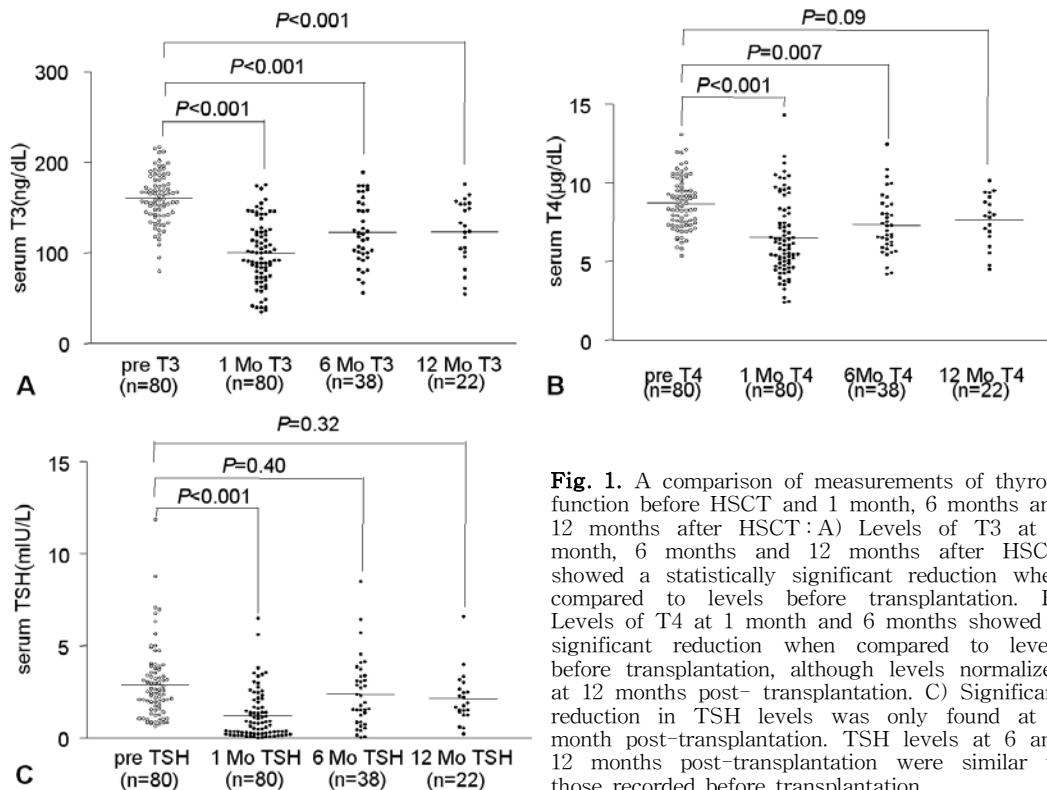


Fig. 1. A comparison of measurements of thyroid function before HSCT and 1 month, 6 months and 12 months after HSCT : A) Levels of T3 at 1 month, 6 months and 12 months after HSCT showed a statistically significant reduction when compared to levels before transplantation. B) Levels of T4 at 1 month and 6 months showed a significant reduction when compared to levels before transplantation, although levels normalized at 12 months post-transplantation. C) Significant reduction in TSH levels was only found at 1 month post-transplantation. TSH levels at 6 and 12 months post-transplantation were similar to those recorded before transplantation.

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Euthyroid Sick Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Variables	N	P
Disease		0.19
Malignant	66	
Non-malignant	14	
aGVHD		0.06
Grade 0-I	50	
Grade II-IV	30	

Abbreviations : aGVHD, acute graft-versus-host disease; N, number of patients

고 찰

갑상선 기능이상은 조혈모세포이식 후에 오는 중요하고 흔한 합병증의 하나이다.

조혈모세포이식 후 갑상선의 후기 합병증에 대한 연구에서 현성 갑상선 기능저하(overt hypothyroidism)는 드문 합병증이나 보상성 갑상선 기능저하(compensated hypothyroidism)는 비교적 흔한 후기 합병증으로 보고되고 있다¹⁻⁴⁾. 특히, 분할 전신 방사선 조사를 받은 환자의 15%에서 11-88개월 후에 현성 혹은 보상성 갑상선 기능저하가 발생한다고 알려져 있다¹⁾. 소아의 골수이식 후 보상성 갑상선 기능저하는 이식 후 평균 12.3개월 경과되어 25%에서 발생한다고 보고하고 있다⁵⁾. Borgstrom 등²⁾에 의하면 골수이식 후에 오는 갑상선 기능이상은 주로 전신방사선 조사가 포함된 전치치료 인해 나타난다고 한다. 그러나 이식 후 단기간 후에 발생한 갑상선 기능이상은 전신 방사선 조사 없이도 57%까지 발생한다는 보고도 있다³⁻¹⁰⁾. 본 연구에서는 후기 합병증으로서의 갑상선 기능이상에 대한 분석은 시행하지 않았으나 대상 환자중 1년 2개월후 1명(1/80, 1.2%)에서 현성 갑상선 기능저하가 발생하여 갑상선 호르몬의 투여가 필요하였다.

Euthyroid sick syndrome(ETS)은 비 갑상선 질환을 가진 환자가 특징적으로 T3 가 저하되어 있으면서 임상적으로 갑상선 기능저하를 보이지 않는 증후군으로서 비 갑상선 질환 증후군(nonthyroidal illness syndrome, NTIS)으로 불리우며 질환의 정도가 심해지면 T3와 T4가 동시에 감소되거나 TSH의 감소도 동반될 수 있다^{18, 20, 21)}. ETS는 오래 급속한 경우, 수술한 환자, 급성 심근 경색 환자, 관상 동맥 우회술을 시행한 환자, 패혈증 환자, 중양 환자 등의 심각한 질환이 있는 경우 발생한다^{18, 20, 21)}. ETS의 호르몬의 변화에 대한 기전은 아직 명확히 알려지지 않았고 이러한 변화가 전신적인 질환에 대한 신체의 정상적인 적응으로서의 반응인지 부적절한 반응인지에 대하여도 논란이 되고 있다. 조혈모세포이식 후 ETS는 단기간 후에 발생할 수 있는 갑상선 기능이상으로서 Vexiau 등¹²⁾은 골수이식 후 43%에서 발생하는데 장기 생존율에 영향을 준다고 하였다. 또 Toubert 등³⁾도 전치치료 방사선 조사를 하지 않아도 이식 후 3

개월에 ETS가 48% 발생하였는데 이들 환아는 불량한 예후를 보였다고 하였다³⁾. ETS와 불량한 예후의 관계는 아직 알려진 바가 없으나 신체 전반의 균형에 이상에 의한 전반적 호르몬 불균형에 의한 것이거나 하나의 독립적인 위험인자로 볼 수도 있다고 한다^{3, 12)}. 성인을 대상으로 한 연구에서 골수이식 후 단기간 일시적으로 발생하는 갑상선 호르몬의 감소는 혈청내 Interleukin-6(IL-6), TNF- α 와 서로 역상관 관계를 갖는 것으로 미루어 보아 이들 시토카인들이 ETS 발생에 큰 역할을 한다고 한다¹⁹⁾. 본 연구에서는 소아의 조혈모세포이식 후 1개월에 38.8%의 환아에서 ETS가 발생하였고 TSH만 감소되어 있는 경우가 15%이었다. TSH 감소는 이식시 사용하는 스테로이드와 신체에서 생성되는 카테콜아민(catecholamine)과 코르티솔(cortisol)에 의한 것으로 생각된다^{12, 21)}.

이식 후 후기 합병증인 현성 갑상선 기능저하의 발생에 영향을 준다고 알려진 위험인자인 나이와 전신 방사선 조사의 유무는 본 연구에서 이식 1개월 후에는 ETS의 발생에 위험인자로서의 의미가 없었다. 질환의 악성유무는 독립적인 위험인자로서의 의의는 없었으나 비악성 질환의 경우보다 이식 후 ETS 발생에 영향을 주는 것으로 분석되었는데, 반복된 항암치료가 시상하부-뇌하수체-갑상선축(hypothalamus-pituitary-thyroid axis)에 영향을 주었을 것으로 생각되나 추가적인 호르몬 검사를 통해서 확인해야 할 것이다. 갑상선도 이식 후 중요한 합병증인 이식편대 숙주병의 표적이 될 수 있다는 것이 Mulligan 등¹⁶⁾에 의해서 알려져 있어 본 연구에서도 이식편대 숙주병과의 관계를 조사하였는데, 단변량 분석상 Grade II이상의 이식편대 숙주병이 이식 후 1개월의 ETS의 발생에 유의한 인자로 분석되었으나($P=0.01$) 독립위험인자로 증명되지는 않았다($P=0.06$).

Lio 등¹³⁾은 갑상선 호르몬의 감소와 TRH(thyrotropin-releasing hormone)에 대한 TSH의 비정상적인 반응이 정상으로 회복하는 데는 9개월이 소요된다고 하였고, Masumoto 등¹⁵⁾은 ETS는 이식 후 3개월에 일시적으로 나타나며 1년 이내에 정상화되는데 이런 갑상선 기능의 변화는 3차성 갑상선 기능저하가 아니어서 일시적 ETS라 하였다. 본 연구에서 1개월 때 ETS 환아가 39%에서 6개월 때 13%로 감소되어 ETS가 조기에 발생할 수 있었다. 또한, 조혈모세포이식 후 갑상선 기능은 TSH의 회복이 먼저 있을 후 T4, T3가 회복되는 것을 알 수 있었는데 이는 ETS의 중증도가 진행할수록 반대의 순서로 기능 이상이 오는 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.

갑상선 호르몬 체계의 투여가 ETS에 유효한지 혹은 유해한지에 대해서는 아직 논란이 많다^{17, 18)}. 본 연구에서는 명확한 근거가 없어 이식 후 ETS를 보인 환아에게 갑상선 호르몬제를 투여하지 않았다.

결론적으로 조혈모세포이식 후 갑상선 기능은 이식 전에 비하여 급격히 감소되었다가 이식 후 1년 이내에 천천히 회복되는 것을 알 수 있었다. 이식 후 1개월에 발생하는 대부분의 갑상선 기능이상은 ETS이었고 그 빈도는 높았다. 이식 후 1개월 ETS

발생에 영향을 주는 독립적인 위험인자를 명백히 규명할 수는 없었으나 단변량 분석상 악성질환과 급성 이식편대 숙주병이 유발인자로 분석되었다. ETS가 서서히 회복되는 양상을 보였으나 장기 합병증인 갑상선 기능저하를 조기에 발견하여 치료하기 위해서 갑상선 기능의 지속적인 추적관찰이 필요하다.

요 약

목적 : 본 연구는 소아 동종 조혈모세포이식 후에 갑상선 기능의 단기간 변화와 갑상선기능이상의 빈도와 위험인자를 분석하고자 하였다.

방법 : 2004년 1월부터 2006년 2월까지 가톨릭대학교 성모병원 소아과, 조혈모세포이식센터에서 동종 조혈모세포이식을 시행한 80명의 환자를 대상으로 연구를 하였다. 조혈모세포이식 전과 이식 후 1개월, 6개월, 12개월에 환자들의 혈청에서 TSH, T4, T3를 측정하였다.

결과 : 조혈모세포이식을 하고 1개월 후의 갑상선 기능은 통계적으로 유의한 감소를 보이고 있었다($P<0.001$). 1개월 후 갑상선 기능이상의 빈도는 80명중 43명(54%)에서 보였으며 이들중 31명(39%)은 ETS를 보이고 있었다. 이식 후 일년 이내 갑상선 기능은 대부분 정상으로 회복되었다. 단변량 분석에 의하면 악성 질환인 경우($P=0.04$)와 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병($P=0.01$)이 ETS의 위험인자였으나($P=0.04$), 다변량 분석에 의하면 ETS 발생에 독립적인 위험인자는 찾을 수 없었다($P=0.19, 0.06$).

결론 : 조혈모세포이식 후 갑상선 기능이상은 초기에 높은 빈도로 발생함을 알 수 있었다. 따라서 이식 후에는 갑상선 기능의 지속적인 추적검사가 필요하다.

References

- 1) Boulad F, Bromley M, Black P, Heller G, Sarafoglou K, Gillio A, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:71-6.
- 2) Borgstrom B, Bolme P. Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:59-64.
- 3) Toubert ME, Socie G, Gluckman E, Aractingi S, Esperou H, Devergie A, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol* 1997;98:453-7.
- 4) Carlson K, Lonnerholm G, Smedmyr B, Oberg G, Simonson B. Thyroid function after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:123-7.
- 5) Katsanis E, Shapiro RS, Robison LL, Haake RJ, Kim T, Peskovitz OH, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:335-40.
- 6) Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD. Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1993;128:508-12.
- 7) Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995;86:3247-56.
- 8) Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992;67:1107-10.
- 9) Kubota C, Shinohara O, Hinohara T, Hattori K, Yabe H, Kato S, et al. Changes in hypothalamic-pituitary function following bone marrow transplantation in children. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:37-43.
- 10) Michel G, Socie G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 1997;15:2238-46.
- 11) Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H. Abnormal thyroid stimulating hormone(TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1019-22.
- 12) Vexiau P, Perez-Castiglioni P, Socie G, Devergie A, Toubert ME, Aractingi S, et al. The 'euthyroid sick syndrome': incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993;85:778-82.
- 13) Lio S, Arcese W, Papa G, D'Armiento M. Thyroid and pituitary function following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Intern Med* 1988;148:1066-71.
- 14) Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Wuster C, Korbling M, Haas R. Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow/blood-derived progenitor cell transplantation. *Cancer* 1997;79:1617-22.
- 15) Matsumoto M, Ishiguro H, Tomita Y, Inoue H, Yasuda Y, Shimizu T, et al. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. *Pediatr Int* 2004;46: 291-5.
- 16) Mulligan SP, Joshua DE, Joasoo A, Kronenberg H. Auto-immune hyperthyroidism associated with chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1987;44:463-4.
- 17) Hershman JM, Eriksen E, Kaufman N, Champlin RE. Thyroid function tests in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:49-51.
- 18) McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997;7:125-32.
- 19) Lee WY, Kang MI, Oh KW, Oh ES, Baek KH, Lee KW, et al. Relationship between circulating cytokine levels and thyroid function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:93-8.
- 20) Leslie J. Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151-64.
- 21) Inder J. Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-34.