

A Case of Glomerulonephritis Associated with Klinefelter's Syndrome

Jin Hyuk Cho¹, Yeoung Sin Sin¹, Eun Hee Sim¹, Min Gyu Park¹, Dong Heo¹, Hak Rim²

¹Department of Internal Medicine, Dae Dong Hospital, Busan, Korea,

²Department of Nephrology, College of Medicine, Kosin University, Gospel Hospital, Busan, Korea

클라인펠터 증후군(Klinefelter's Syndrome)에서 동반된 신사구체 신염 1예

조진혁¹·신영신¹·심은희¹·박민규¹·허 동¹·임 학²

¹대동병원 내과, ²고신대학교 복음병원 신장내과

Klinefelter's syndrome is a disorder of sexual differentiation in males, characterized by the presence of two or more X-chromosomes, hypogonadism, and lack of secondary sexual characteristics. The association between Klinefelter's syndrome and glomerulonephritis has been reported, while cases of glomerulonephritis associated with Klinefelter's syndrome are rare. We report the Korean case: a 31-year-old man with Klinefelter's syndrome who developed glomerulonephritis. The patient's urine analysis shows microscopic hematuria and the result of kidney biopsy was minimal change disease. The onset and course of his disease might have been influenced by the sex hormone imbalance.

Key Words: Glomerulonephritis, Klinefelter's syndrome, Minimal change disease

증 례

환 자: 31세 남자

주 소: 건강 검진상 발견된 혈뇨 및 신체 외관의 이상 소견

현병력: 본 환자는 중학생 때 학교 건강검진 상 우연히 발견된 현미경적 혈뇨를 주소로 시행한 신조직 검사상 미세변화 질환 진단받은 후 본원 외래 통하여 추적관찰해 오던 중, 턱수염이 나지 않으며, 여성스러운 외모를 가지고 있어 2011년 9월 시행한 염색체 검사상 47, XXY 보여 클라인펠터증후군으로 진단받았다.

가족력: 가족력상 특이 이상 소견은 없었다.

과거력: 당뇨병 및 고혈압, 간염의 과거력은 없었으며,

20세에 미세변화성 사구체 신염으로 진단받고 외래 통하여 추적 관찰 중이었다.

사회력 및 가족력: 환자는 미혼이며 개인회사의 사무직에 종사하고 있었고, 비흡연자이며, 음주는 20세에 시작해 평균 일주일에 맥주 한 병 정도였으며, 가족력 상 특이 소견은 보이지 않았다. 가족력 상 불임이거나 이전 불임으로 검사받은 남성은 없었다.

신체검사 소견: 내원 시 활력 징후는 혈압 120/90 mmHg, 심박수 80회/분, 체온 36.4℃, 호흡수 14회/분 보였고, 신체 계측에서 신장 177 cm, 체중 70 kg이며 외관의 특징은 몸통에 비하여 팔다리가 상대적으로 가늘고 길었으며, 허리둘레는 82 cm였다. 턱수염 및 치모는 없었고, 피부는 부드럽고 여성스러웠으며, 고환은 초음파

Corresponding Author: Jin Hyuck Cho, Department of internal medicine, Dae Dong Hospital, Myeongnyun-dong, Dongnae-gu, Busan, 607-711, Korea
TEL: +82-10-5334-7508 FAX: +82-51-553-7575 E-mail: happy2639@hanmail.net

Received: June 14, 2012
Revised: July 25, 2012
Accepted: August 5, 2012

검사에서 0.9 cm로 정상적인 평균크기인 장축 4.6 cm, 단축 2.6 cm에 비하여 작은 크기였고, 목소리는 불완전하게 변성된 상태로 중성적인 목소리였다.

검사실 소견: CBC, electrolyte, LFT 이상소견은 보이지 않았고, 소변 검사상 protein 1+- 2+ (참고치 (-)-(-/+)), RBC 10~15/HPF (참고치 0-4/HPF) 소견을 보였으며, 혈청 creatinine 1.0-1.2 mg/dl (참고치 0.6-1.2 mg/dl)를 유지하였다. 혈청 ANA는 음성이었으며, 임상적으로 고혈압이나 GFR의 감소는 보이지 않았다. 24시간 소변 단백 검사상 1,420 mg으로 단백뇨소견을 보였다. 내분비학적 검사상 난포자극호르몬 37.9U/L (참고치 1.5-12.4 U/L), 황체형성호르몬 26.8 IU/L (참고치 1.7-8.6 U/L), 24시간 측정된 소변 17-ketosterone 14.2 μ mol/day (참고치 34.7-86.8 μ mol/day), 혈청 테스토스테론 0.01 ng/mL (참고치 0.10-0.28 nmol/L), 혈청 유리 테스토스테론 5 pmol/L (참고치 33-156 pmol/L)였다.

흉부 X-선 소견: 양측 폐야에 병변은 없었으며, 심장비대 소견은 보이지 않았다.



Fig. 1. The patient's karyotype is compatible with Klinefelter' syndrome.

신장 초음파 소견: 양측의 신장크기는 우측장축 9.5 cm, 좌측장축 9.7 cm로 약간 감소된 소견이었으며 구조적 이상 소견은 보이지 않았다.

염색체검사: 47, XXY (Fig. 1).

병리학적 소견: 신조직 검사 당시의 사구체 조직 소견은 광학현미경상 15개의 사구체가 포함되어 있었고 사구체는 거의 정상 소견을 보였으며, 경도의 사구체 간질의 증식을 보였다(Fig. 2). 전자현미경상 사구체 족세포의

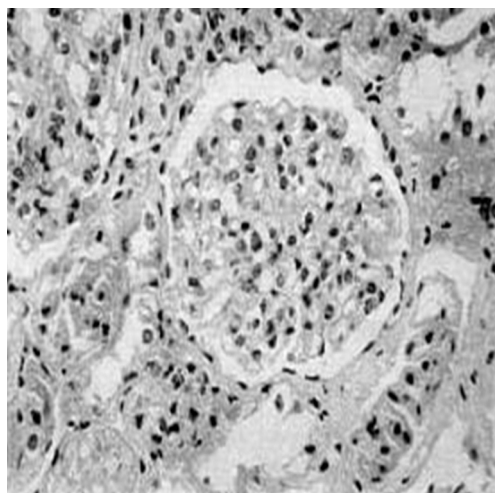


Fig. 2. Light microscopical finding of kidney biopsy shows no definite abnormal finding except mild increase of mesangial matrix (x 200, H & E staining).

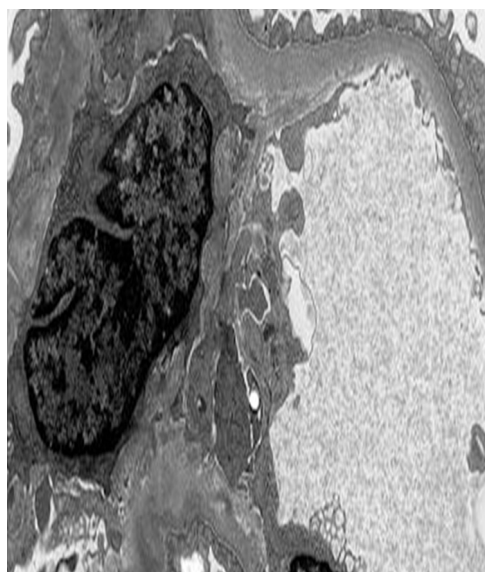


Fig. 3. Electron microscopic finding of kidney biopsy shows focal effacement of foot process.

죽돌기의 소실과 미세용모 전환이 있었다(Fig. 3). 상기도 전으로 미세변화 신염을 진단하였다.

치료 및 경과: 성선기능 저하증이 의심되어 시행한 염색체 검사 결과상 클라인펠터증후군으로 진단받고, 이후 2012년 1월부터 테스토스테론(testosterone) 200 mg 근주 3주마다 시행 중이며, 1차 시행을 시작으로 현재까지 지속적인 치료 중이다. 향후 호르몬 치료가 기존의 신사구체 신염에 어떤 영향을 미칠지는 확인해 볼 필요가 있으며 이후 환자는 본원 외래 통하여 경과 관찰 중이다.

고 찰

클라인펠터증후군은 가장 흔한 염색체 이상 중의 하나로 주로 47, XXY의 핵형으로 표현되며 임상적으로 불임, 왜소 음경, 체모의 감소, 여성형 유방, 큰 키, 증가된 생식선자극 호르몬과 감소된 남성호르몬을 특징으로 하며,¹⁻² 약 18%에서 선천적 이상을 동반한다. 이와 관련되어 안드로젠(androgen) 분비의 감소, 에스트라디올(estradiol)/테스토스테론 비율의 상승, 생식샘 자극호르몬의 상승과 같은 성호르몬 이상 소견이 관찰된다.¹ 이런 전형적인 특징 이외에도 클라인펠터증후군은 유방암이나 종격동 생식세포 종양, 자가면역질환, 경한 신경행동학적 결손, 당뇨,¹⁻² 성조숙증, 골다공증, 간경화 등과 관련성이 있다. 또한 신장 질환으로 편측성 신장무형성증이나 신세포종양, 만성신부전 등이 보고되었다. 많은 환자에게 전형적인 증상이 사춘기가 될 때까지 나타나지 않기 때문에 치명적인 신장 세포암이나 만성신부전, 간경화가 초래된 뒤에야 진단되는 경우도 발생할 수 있으며, Takeuchi 등은 이러한 클라인펠터증후군환자에서 다른 자가면역질환이 동반됨을 보고하여 자가 면역적 관련성을 설명하였다.³⁻⁴

미세변화질환(minimal change disease)은 신사구체 신염 중 흔하게 관찰되는 병리학적 소견으로 병인은 아직까지 명확히 규명되어 있지 않으나, T-림파구(T-lymphocyte), 혹은 순환 싸이토카인(circulating cytokine) 등이 본 질환의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁵ 일반적으로 미세변화 질환은 단백뇨, 저알부민혈

증, 부종 등의 증상을 보이는 경우가 흔하며 심한 경우 복수, 폐부종, 늑막 삼출에 의한 호흡곤란을 초래하기도 한다. 본 증례의 환자 역시 간헐적으로 하지 및 안면부종을 보였으나 지속적인 본원 외래를 통한 대증 약물 치료로 인하여 현재는 호전된 양상을 보였다. 면역반응의 조절에 성호르몬이 작용한다는 것은 알려진 바이며, 일반적으로 안드로젠은 면역반응을 억제시키고 에스트로젠(estrogen)은 높이는 경향이 있다. 특히, 에스트로젠은 신체 내에서 체액성반응, B-림파구(B-lymphocyte)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 반대로 테스토스테론은 일반적으로 B-cell의 활동성을 억제시킨다.⁶ 자가면역 질환 환자에서 염증이 발생한 조직은 대식세포가 많은 치밀한 세포침윤을 포함한다. 이러한 조직들은 아로마테이스(aromatase)에 의하여 신체 내에서 테스토스테론과 안드로스테디온(androstenedione)을 에스트론(estrone)과 17 β 에스트라디올로 전환시킬 수 있는 수용체를 갖는다.⁷ 이러한 아로마테이스의 활동성 증가는 클라인펠터증후군을 동반한 환자에서 자가면역 질환의 발생에 대한 자가면역 반응과 안드로젠/에스트로젠 균형 사이에서 상호관계의 표지가 될 수 있다.

염증에 영향을 받는 조직에서 활동성 대사물 혹은 수용체 민감성으로의 전환과 같은 요소들에 의하여 결정되는 국소적인 생식샘 스테로이드는 사구체 신염 발병기전에 중요한 역할을 할 것이라고 추측할 수 있으며, 안드로젠 수용체 부호화 유전자(androgen receptor coding gene)에서의 유전자 이상이 클라인펠터증후군에서 안드로젠 활동에 변화를 줄 것으로 생각되는 표현형 변이에 영향을 미치는 것으로 나타났고, 이것 또한 클라인펠터증후군에서 자가면역의 발생에도 중요한 역할을 할 것이다.⁸ 이전의 B6.MR Lcl mice의 연구에서 gonadectomy를 시행한 실험군에서 대조군에 비하여 급성 신우신염의 발생빈도가 감소하였다는 결과를 근거하여 성호르몬이 급성 신우신염의 발생에 억제적 역할을 한다는 것을 알 수 있다.⁹ 또 다른 연구에 따르면 테스토스테론감소와 에스트라디올 증가 시 신손상이 증가할 수 있으며, 따라서 클라인펠터증후군에서 신질환이 증가함을 관찰할 수 있다. 특히,

당뇨 및 당뇨에 의한 말기신부전의 경우 테스토스테론 수치의 감소가 질병의 경과를 악화시킬 수 있다는 것은 이미 알려진 바이다. Castration을 시행한 실험군에서 대조군에 비하여 보다 낮은 테스토스테론 수치를 보였고, 더욱 심한 단백뇨를 보였다. 실험군에서 낮은 혈중 테스토스테론 수치로 인하여 사구체 기저막(glomerular basement membrane)과 족세포(podocyte)의 작용기전에 영향을 주었을 것이다.¹⁰ 또한 클라인펠터증후군환자에서 신질환이 동반된 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 사망률이 증가한다는 연구결과를 보인다.¹¹ 하지만 현재까지는 성호르몬이 신사구체 신염의 발병에 영향을 미치는 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지는 않으며 보고된 증례도 드물다.

자가면역과정과 성호르몬 및 X 염색체 사이의 복잡한 관계에 대한 이해가 이루어진다면, 신사구체 신염에 대한 병태생리를 이해하고 새로운 치료의 목표 물질의 발전에도 기여할 수 있을 것으로 사료된다. 이에 저자들은 미세 변화질환으로 치료받고 추적 관찰 중이던 환자에게 동반된 클라인펠터증후군을 경험하였으며, 이와 관하여 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med 1998;158:1309-14.
2. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000;6:107-16.
3. Takeuchi Y, Murata Y, Sintani J, Masukawa H, Nakamura R, Oi K, et al. Klinefelter's syndrome accompanied by mixed connective tissue disease and diabetes mellitus. Intern Med 1999;38:875-81.
4. Aoki N. Klinefelter' syndrome, autoimmunity associated endocrinopathies. Intern Med 1999;38:838-9.
5. Carlotti AP, Franco PB, Elias LL, Facincani I, Costa EL, Foss N, et. al. Glucocorticoid receptors, in vitro steroid sensitivity, and cytokine secretion in idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 2004;65:403-8.
6. Friedman A, Waksman Y. Sex hormones and autoimmunity. Isr J Med Sci 1997;33:254-7.
7. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1991;34:1-5.
8. Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (klinefelter) syndrome. J Clin Endocrinol metab 2005;90:5041-6.
9. Ichii O, Konno A, Sasaki N, Endoh D, Hashimoto Y, Kon Y. Onset of autoimmune glomerulonephritis derived from the telomeric region of MRL-chromosome 1 is associated with the male sex hormone in mice. Lupus 2009;18:491-500.
10. Xu Q, Wells CC, Garman JH, Asico L, Escano CS, Maric C. Imbalance in sex hormone levels exacerbates diabetic renal disease. Hypertension 2008;51:1218-24.
11. Swerdloff AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with klinefelter syndrome in britain: a cohort study. J clin Endocrinol Metab 2005;90:6516-22.