

류마티스관절염에 동반된 클라인펠터 증후군 1예

모상일 · 이혁규 · 조아라 · 정혜경 · 김기원 · 이한민 · 강병일 · 고규봉 · 이세환 · 나성수

순천향대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Klinefelter's Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis

Sang Il Mo, Hyeok Gyu Lee, A Ra Cho, Hye Kyoung Chung, Ki Won Kim, Han Min Lee,
Byong Il Kang, Gyu Bong Ko, Se-Whan Lee, Seong-Su Nah

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Klinefelter's syndrome (KFS) is a gonosomal aberration disease that occurs in males, and is characterized by 47, XXY karyotype, hypogonadism and a lack of secondary sexual characteristics. A potential link between this hormonally deficient syndrome and autoimmune disease, particularly systemic lupus erythematosus (SLE), has been reported. On the other hand, KFS is rarely reported to

be accompanied by rheumatoid arthritis (RA), and there are no Korean cases reported. We report the first Korean case of a KFS patient with sero-positive RA and discuss the role of the pathogenesis of RA with KFS.

Key Words: Klinefelter's syndrome, Rheumatoid arthritis, X chromosome

서론

클라인펠터 증후군은 남성에게 발생하는 성 염색체 이상 질환이다. 이 질환의 근본적인 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, 지금까지의 연구에서 이 질환은 유전적인 염색체 이상으로 인하여 비정상적인 분화가 이루어져 하나의 추가적인 염색체가 더 존재함으로써 발생하는 질환으로 알려져 있다. 이 증후군을 가진 개체는 47개의 염색체를 갖게 되고 염색체 배열은 47, XXY (classical form) 혹은 47, XY/47, XXX (mosaic form) 이다. 대규모 연구에서 클라인펠터 증후군은 출생한 남아 1,000명당 1명꼴로 발생하는 것으로 보고하고 있다 (1). 클라인펠터 증후군에 영향을 받은 환자들의 근골격 질환은 말단 왜소증, 손가락 측만지증, 등뼈 유합증 및 척추 골다공증이 나타나

며 이는 나이에 상관없이 발생할 수 있다. 특히 류마티스관절염이 함께 발병한 환자들이 드물게 보고된 바가 있으나 아직 한국에서의 보고는 없었다. 이에 류마티스관절염과 클라인펠터 증후군이 동반된 환자를 보고한다.

증례

35세 남자 환자로 2년 전 심한 다발성 관절의 통증과 부종의 증세가 발생하여 타 의료기관에서 류마티스관절염을 진단받고 치료 중에 본원 류마티스 내과로 1년 전 전원되었다. 당시 팔꿈치 관절, 손목 관절, 중수지 관절, 근위지간 관절, 무릎 관절, 중족지 관절의 압통과 부종을 나타내었으며, 수부를 포함한 여러 관절의 조조강직이 한 시간 이상 지속되는 상태였다. 본원에서 시행한 검사상 류마티스 인자는 16.1 IU/mL (정상범위: 0~15 IU/mL), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti CCP Ab) 7.72 U/mL (정상범위: 0~5 U/mL)로 양성 혈청반응을 보였다. 기존의 항류마티스 약제인 methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine의 삼제 병합 요법에도 반응이 좋지 않았고 Disease Activity Score (DAS) 6.18 (tender joint 10, swelling joint 8,

<접수일 : 2010년 9월 20일, 수정일 (1차 : 2010년 10월 12일, 2차 : 2010년 10월 18일), 심사통과일 : 2010년 10월 18일 >

통신저자 : 나 성 수

충남 천안시 병명동 23-20

순천향대학교 천안병원 류마티스내과

E-mail : bahai@schmc.ac.kr

ESR 53 mm/hr, VAS 60 mm), CRP (C-reactive protein) 2.92 mg/L로 활성도 높은 양상이었다. 이를 근거로 항종양괴사 인자인 adalimumab 사용을 시작 하였다. 환자는 치료를 시작한지 2개월 후부터 관절의 증세가 호전되어 미국 류마티스학회 기준에 따른 관해 상태를 유지하면서 외래에 정기적으로 통원치료 중 이었다, 환자의 직업은 자동차 부품 공장에서 하루 2교대 작업을 하였으며 외래 방문 며칠 전부터 작업량이 늘었고 이에 전신적인 피곤을 많이 느끼는 상태였다고 한다. 이번 외래에 방문하여 정기적인 혈액검사 위하여 채혈을 시행한지 10분 후에 갑자기 1분간 의식 손실 동반된 실신 발생하였으며 당시 심전도 상 분당 50회 정도의 서맥이 관찰되었고 이후 쉬는 도중 한 차례 쥐어짜는 듯한 흉통이 발생하였다. 이에 대한 정밀 검사 위하여 심혈관 질환과 부정맥에 대한 조사를 진행하기로 하였다. 입원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분 및 체온은 36.5°C이었다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진 시 심잡음은 들리지 않았으며 신체검사 상 겨드랑이 털과 음모가 거의 없었고 양측 모두 3 cm 미만의 작은 고환 및 여성형 유방을 보였다. 환자는 군대에서 여성같이 약하다는 말을 많이 들었으나 특별히 이 때문에 검사를 시행한 적은 없으며 결혼한 지 4년이 지난 지금에도 아직 자녀는 없었다. 입원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 5,070/mm³ (다핵구 51.6%, 림프구 38.9%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판은 191,000/mm³ 이었다. 전해질 검사에서 Na 143 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Ca 9.3 mg/dL, Mg 2.1 mg/dL로 모두 정상 범위였다. 혈청 생화학 검사 상 총 단백질 7.6 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST/ALT 17/19 IU/L, BUN/Cr 15.2/0.5 mg/dL, fasting glucose 99 mg/dL, ESR 19 mm/hr, hs-CRP (high sensitive, C-reactive protein) 0.3 mg/L로 경한 혈색소 감소 소견 이외 모두 정상 이었다. 흉부 X-ray, 심장 초음파, 심전도 및 심장 효소에서 정상 소견을 보였고 이형성 협심증 의심하여 심혈관 조영술 시행하여 methyl-ergonovine 유발검사 시행하였으나 이형성 협심증을 의심할 만한 소견 보이지 않았다. 환자는 두부 경사 시험(head tilting test)에서 양성반응을 보여 혈관미주신경실신(vasovagal syncope)으로 진단되었고, 최근 늘어난 작업량 및 스트레스 등이 그 원인으로 생각되어 약물 치료는 시작하지 않고 보존적으로 경과관찰을하기로 하였다. 하지만 과거력 및 신체 검사에서 보였던 이상 소견에 대한 정확한 진단을 위하여 세포 유전 검사를 시행하였고 X 염색체가 하나 추가된 47, XXY로 클라인펠터 증후군에 합당한 결과를 얻을 수 있었다. 또한 혈청 호르몬 검사에서는 T3 0.976 ng/mL (정상범위: 0.8~2.0 ng/mL), free T4 1.27 (정상범위: 0.93~1.7 ng/mL), 난포 자극 호르몬(follicle stimulating hor-

mone) 34.84 mIU/mL (정상범위: 1.5~12.4 mIU/mL), 황체 형성 호르몬(luteinizing hormone) 15.41 mIU/mL (정상범위: 1.7~8.6 mIU/mL), 난포 호르몬(estradiol) 5.00 pg/mL (정상범위: 7.6~42.6 pg/mL), 자유탄성호르몬(free testosterone) 0.68 pg/mL (정상범위: 8.90~42.5 pg/mL), 히드로에피안드로스테론 황산염(dehydroepiandrosterone Sulfate) 5.91 pg/mL (정상범위: 8.0~56 pg/mL)으로 난포 자극 호르몬과 황체 형성 호르몬은 정상범위에 비해 높았고 난포 호르몬, 자유탄성호르몬 및 히드로에피안드로스테론 황산염이 정상범위에 비해 낮아져 있음을 확인하였다. 인슐린(insulin), 갑상샘 자극 호르몬 분비 호르몬(thyrotropin-releasing hormone), 황체 형성 호르몬 분비 호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone) 이용하여 복합 뇌하수체 자극검사 시행하였고 검사 시행 후 30, 60, 90, 120 분에 채혈하여 성장 호르몬(growth hormone), 부신 피질 자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone), 난포 자극 호르몬, 황체 형성 호르몬, 갑상샘 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone), 프로락틴(prolactin), 코티솔(cortisol)을 검사하였고 검사상 특이 소견 관찰 되지 않았다. 이후 환자는 퇴원하였고 류마티스관절염 치료 유지하면서 흉통 및 다른 특별한 이상 소견 없고 호르몬 치료 거부한 상태로 외래 지속 방문 중이다.

고 찰

클라인펠터 증후군과 동반된 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 다발 근육염(polymyositis) 및 전신 경화증(systemic sclerosis) 등을 포함하는 자가 면역질환에 관한 몇몇 보고가 알려져 있다 (2,3). 그러나 지금까지 클라인펠터 증후군과 류마티스관절염이 동반된 경우에 대한 국내 보고는 없었으며 국외 보고 또한 매우 드물다. 1965년 Lamotte 등이 제 2형 당뇨병과 류마티스관절염이 동반된 클라인펠터 증후군을 보고하였고, 이후 악성 림프종, 폐 선암종 등이 류마티스관절염과 클라인펠터 증후군에 동반된 경우가 보고되었다 (4-7). 본 환자에서 입원시 시행한 공복시 glucose 검사 및 흉부 X선 검사로 당뇨 및 폐 선암종 동반 가능성을 배제하였다. 또한 클라인펠터 증후군 환자에서 pseudohypoparathyroidism Type Ib 및 multiple endocrine dysfunction이 동반되어 seizure가 발생하였던 증례가 있었다 (8). 본 환자에서 이러한 multiple endocrine dysfunction을 조사하기 위하여 시행한 복합 뇌하수체 자극검사는 모두 정상이었다.

면역반응의 조절에 성 호르몬이 작용한다는 것은 알려진 바이다. 일반적으로 안드로겐(androgen)은 면역반응을 억제하고 에스트로겐(estrogen)은 높이는 경향이 있다. 에스

트로겐은 체액성 반응, B-cell 증식 및 항체의 생산을 증진 시킴으로써 B-lymphocyte에 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 반대로 테스토스테론(testosterone)은 일반적으로 B-cell의 활동성을 억제시킨다 (9). Khalkahli-Ellis 등은 사람의 윤활막 세포(synoviocyte)에서 안드로겐 수용체의 존재를 밝혀냈고 윤활막 세포내에서 인터루킨-6 (interleukin-6)의 생성을 디하드로테스토스테론(dihydrotestosterone)은 억제시키는 반면 17 β 에스트라디올(17 β -estradiol)은 증가시킴을 증명해 냈다 (10). 류마티스관절염 환자가 동일 연령대의 골관절염 환자에 비해 상대적으로 낮은 테스토스테론의 혈청 농도를 갖는 것으로 보여졌으며, 혈청 검사상 낮은 테스토스테론으로 생식샘 저하의 특징을 갖고 있던 급성기 류마티스관절염 환자에게 비스테로이드 소염제와 경구용 테스토스테론을 6개월간 투여 후 혈청 테스토스테론과 CD8+ T cell 이 증가하였고 CD4+ : CD8+ T cell 비율, 류마티스 인자, 침범된 관절의 수 및 하루 복용하던 비스테로이드 소염제의 양이 의미있게 감소 하였다는 보고가 있다 (11). 본 증례의 환자는 호르몬 치료 거부하여 호르몬 치료는 시작하지 못하였지만 추후 호르몬 치료를 하게 된다면 류마티스관절염 환자에서 호르몬 치료가 질병의 활성도에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서도 관찰해 볼 수 있을 것이다. 자가면역 질환 환자에서 염증이 발생한 조직은 대식세포가 많은 치밀한 세포침윤을 포함한다. 이러한 조직들은 아로마테이스(aromatase)에 의하여 테스토스테론과 안드로스테디온(androstenedione)을 에스트론과 17 β 에스트라디올로 전환시킬 수 있는 수용체를 갖는다 (11-13). 아로마테이스 활동성의 증가는 류마티스관절염 환자에서 안드로겐의 감소와 에스트로겐의 증가를 부분적으로 설명할 수 있으며 클라인펠터 증후군을 동반한 환자에서 자가면역 질환의 발생은 자가면역 반응과 안드로겐/에스트로겐 균형 사이에서 상호관계의 표지자가 될 수 있다. 하지만 관절염에서 감소된 테스토스테론과 증가된 에스트로겐이 질환의 결과인지 아니면 발병 기전의 근간이 되는지에 대해서는 명확하지 않다 (7).

염증에 영향을 받는 조직에서 활동성 대사물 혹은 수용체 민감성으로의 전환과 같은 요소들에 의하여 결정되는 국소적인 생식샘 스테로이드는 류마티스 관절염 발병 이전에 중요한 역할을 할 것이다 (14). 또한 polyglutamine repeat length와 같은 안드로겐 수용체 부호화 유전자(androgen receptor coding gene)에서의 유전자 이상이 클라인펠터 증후군에서 안드로겐 활동에 변화를 줄 것으로 생각되는 표현형 변이에 영향을 미치는 것으로 나타났고 이것은 또한 클라인펠터 증후군에서 자가면역의 발생에도 중요한 역할을 할 것이다 (15). 클라인펠터 증후군은 류마

티스관절염에서의 생식샘 축(gonadal axis) 교란 기전과는 다르지만 전신적으로 두 질환에서 보여지는 생식샘 저하 상태가 자가면역 질환과 클라인펠터 증후군이 함께 발생할 수 있음을 설명해 줄 수 있다.

본 증례에서는 테스토스테론이 감소해 있음을 볼 수 있었으나 이는 앞에서 말했던 테스토스테론의 감소가 질병의 명확한 발병 기전인지는 아직까지 연구결과로는 명확하지 않은 상태이다. 그러므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요하며, 또한 클라인펠터 증후군에서 추가된 X 염색체 자체의 직접적인 역할에 대한 연구도 함께 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

류마티스관절염에서 클라인펠터 증후군의 동반은 아주 드문 경우이며 지금까지 병리 기전이 명확하게 밝혀지지 않았다. 자가면역 과정과 성 호르몬 및 X 염색체 사이의 복잡한 관계에 대한 이해가 이루어진다면 류마티스관절염에 대한 병태 생리를 이해하고 새로운 치료의 목표 물질의 발전에도 기여할 수 있을 것으로 고려된다. 저자들은 클라인펠터 증후군에 동반된 류마티스관절염 환자 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

참고문헌

- Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. Clin Genet 1975;8:223-43.
- Murakami M, Kishino B, Fushimi H, Sakata Y, Matsuyuki Y. The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis. Nippon Naika Gakkai Zasshi 1988;77:530-5.
- Kobayashi S, Shimamoto T, Taniguchi O, Hashimoto H, Hirose S. Klinefelter's syndrome associated with progressive systemic sclerosis: report of a case and review of the literature. Clin Rheumatol 1991;10:84-6.
- Lamotte M, Labrousse C, Perrault MA, Kleinecht D, Rozenbaum H. Severe rheumatoid polyarthritis, insulin-resistant diabetes, Klinefelter's syndrome. Sem Hop 1965;41:525-8.
- Macswen RN. Reticulum-cell sarcoma and rheumatoid arthritis in a patient with XY/XXY/XXXY Klinefelter's syndrome and normal intelligence. Lancet 1965;1:460-1.
- Tsung SH, Heckman MG. Klinefelter syndrome, immunological disorders, and malignant neoplasm: report of a case. Arch Pathol 1974;98:351-4.
- Al-Arfaj HF. Klinefelter's syndrome and rheumatoid arthritis: report of a case and review of the literature. Int J Rheum Dis 2010;13:86-8.
- Yang CY, Lin KC, Chou CW, Lin MB, Chen SY, Cheng HM. Klinefelter's syndrome with seizure, pseudohypopar-

- athyroidism type Ib and multiple endocrine dysfunctions. *J Chin Med Assoc* 2005;68:585-90.
9. Friedman A, Waksman Y. Sex hormones and autoimmunity. *Isr J Med Sci* 1997;33:254-7.
 10. Khalkhali-Ellis Z, Handa RJ, Price RH Jr, Adams BD, Callaghan JJ, Hendrix MJ. Androgen receptors in human synoviocytes and androgen regulation of interleukin 1beta (IL-1beta) induced IL-6 production: a link between hypoandrogenicity and rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2002; 29:1843-6.
 11. 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.
 12. Straub RH, Zeuner M, Antoniou E, Schölmerich J, Lang B. Dehydroepiandrosterone sulfate is positively correlated with soluble interleukin 2 receptor and soluble intercellular adhesion molecule in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:856-61.
 13. Purohit A, Ghilchik MW, Duncan L, Wang DY, Singh A, Walker MM, et al. Aromatase activity and interleukin-6 production by normal and malignant breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3052-8.
 14. Rovensky J, Kvetnansky R, Radikova Z, Imrich R, Greguska O, Vigas M, et al. Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:292-6.
 15. 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.