

다발성 근염에 동반된 클라인펠터 증후군 1예

이민규 · 김병식 · 정석현 · 이건화 · 김진옥 · 임동휘 · 이유화 · 김웅준 · 방소영 · 이혜순

한양대학교 내과학교실 구리병원 류마티스내과

A Case of Klinefelter's Syndrome Accompanying with Polymyositis

Min Kyu Lee, Byung Sik Kim, Suk Hyun Jung, Gun Hwa Lee, Jin Ok Kim, Dong Hwi Rim,
Yu Hwa Lee, Woong Jun Kim, So-Young Bang, Hye-Soon Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Hanyang University College of Medicine, Guri Hospital, Guri, Korea*

Klinefelter's syndrome which is characterized by hypogonadism with karyotype abnormality (47 XXY or 46 XY/47 XXY) in males has been reported to be associated with autoimmune diseases including rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. However, Klinefelter's

syndrome accompanying with polymyositis has rarely been reported. We report a case of KFS with polymyositis in a 38-year old man for the first time in Korea.

Key Words. Polymyositis, Klinefelter's syndrome, Hypogonadism

서 론

클라인펠터 증후군(Klinefelter's syndrome)은 남성에서 성선기능저하를 일으키는 성염색체 이상 질환으로서 47 XXY (classic form) 혹은 46 XY/47 XXY (mosaic form)의 염색체를 가지고 있다 (1). 클라인펠터 증후군의 발생률은 약 0.1%로 알려져 있으며 50% 이상의 남성이 진단을 받지 않고 지내며, 환자의 90%는 2차 성징의 발현이 없어 사춘기 이후에 진단받게 된다 (1). 이 질환은 작은 고환, 불임, 남성 유방, 유사 환관증 그리고 덜 발달된 남성화를 특징으로 한다. 클라인펠터 증후군 환자는 젊었을 때부터 말단 왜소증, 손가락 측만지증, 등뼈 유합증 및 척추 골다공증이 나타날 수 있다 (1). 클라인펠터 증후군이 자가면역질환과 관계가 있다는 보고가 드물게 있었으며, 다발성 근염과 동반되어 있는 클라인펠터 증후군은 1988년 일본에서 최초 보고된 증례를 포함하여 현재까지 전세계적으로 단 2

예만이 보고되었다 (2,3). 이에 저자들은 양측 대퇴근의 근력저하와 관절통으로 내원한 다발성 근염 환자에서 클라인펠터 증후군이 동반된 증례를 국내 처음으로 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 38세 남자

주 소: 양측 대퇴부의 근육통과 근력 저하, 다발성 관절통
현병력 및 과거력: 내원 1달 전부터 시작된 양측 대퇴부의 근육통과 근력 저하, 그리고 다발성 관절통을 주소로 본원 류마티스내과에 내원하였다. 양측 대퇴부의 근육통은 우측이 좌측보다 심한 상태였고 근력 저하는 계단 1층을 오르기도 힘든 정도였다. 또한 양측 손목과 세번째 중수지 관절의 통증을 호소하였다. 환자는 다른 기저 질환은 없었고 복용한 약물도 없었다.

<Received : June 30, 2011, Revised : September 15, 2011, Accepted : September 22, 2011>

Corresponding to : Hye-Soon Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Guri Hospital, 249-1, Kyomoon-dong Guri 471-020, Korea. E-mail : lhsberon@hanyang.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 체온 37°C, 맥박은 80회/분, 호흡수 14회/분, 혈압은 120/80 mmHg이었다.

양측 대퇴부의 근육 압통과 근력저하(grade III/III)가 있었고 건반사는 정상이었으며 감각이상도 없었다. 또한 양측 세번째 중수지 관절의 부종과 압통이 있었다. 환자는 거드랑이 털과 음모가 거의 없는 무모증과 2차 성징 부전이 있었으나 진료를 받지 않은 상태로 지내왔고 양측 고환의 크기가 우측 1.9 cm, 좌측 1.6 cm으로 모두 감소하였으며, 왼쪽 고환에 종괴가 만져졌다. 그 외에 피부 병변을 포함하여 다른 소견은 없었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구 7,100/mm³, 혈색소 13 g/dL, 혈소판 201,000/mm³이었다. 적혈구침강속도(ESR) 50 mm/hr, C-reactive protein (CRP) 2.77 mg/dL로 모두 상승하였다. CPK 2,606 U/L (정상범위: 30~180 U/L), myoglobin 1,111.5 ng/mL (정상범위: 0~70 ng/mL), LDH 998 U/L (정상범위: 211~423 U/L), aldolase도 35.9 U/L (정상범위: 0~7.6 U/L)로 상승되어 있었다. 류마티스인자와 항CCP인자는 음성이었으며 항핵항체는 양성(speckled level 4, >1 : 2,560)이었고 항La (SS-B)항체도 양성이었다. 항인지질항체, 항이중가닥 DNA항체, 그리고 항Jo-1항체는 음성이었다. C3 98.8 mg/dL (정상범위: 79~152 mg/dL)로 정상 범위였고, C4 12.4 mg/dL (정상범위: 16~38 mg/dL)로 감소되어 있었다. 양측 대퇴부에서 시행한 근전도 검사에서는 특이 소견이 없었다.

방사선 소견: 단순 방사선 촬영에서 손목, 무릎관절에서 특이 소견이 없었고 골스캔에서 양쪽 세번째 중수지관절의 섭취가 증가되었다. 대퇴부 MRI 검사에서 양측 대퇴부의 중간 넓은근(vastus intermedius), 안쪽 넓은근(vastus medialis), 바깥쪽 넓은근(vastus lateralis), 두덩정강근(gracilis), 반막양근(semimembranosus), 그리고 반힘줄모양근(semi-tendinosus)이 T2 image에서 high signal intensity를 보이고 조영 증강된 부분이 보여 근염에 합당한 소견을 보였다(Figure 1).

근육조직검사: 우측 대퇴부의 중간 넓은근에서 근육 조직 검사를 시행하였고 조직 검사에서 혈관 주위와 사이 간질에 림프구 침윤이 보이고 다발성의 근섬유 위축과 국소적

인 근섬유의 재생이 관찰되어 다발성 근염에 합당한 소견을 보였다.

치료 및 경과: 환자는 특징적인 근위부 근병증과 근육 조직 검사의 소견, 혈청 CPK의 상승, 그리고 피부 병변의 부재로 다발성 근염으로 진단하였다. 진단 후 methylprednisolone 1 g을 정맥으로 3일간 투여 후에 prednisolone 1 mg/kg으로 투여하였고, methotrexate를 병용하여 4주간 사용하였으나, 증상에 호전이 없어 methotrexate 12.5 mg/주와 cyclosporin 150 mg으로 병용 치료하였다. 무모증과 양측 고환의 크기 감소 및 왼쪽 고환의 종괴에 대한 검사로 염색체 검사와 호르몬 검사를 시행하였고 47, XXY 클라인펠터 증후군으로 진단하였다. 초음파를 시행하여 왼쪽 고환의 작은 종괴를 확인하였고, 비뇨기과에서 고환절제술을 받아 Leydig 세포 종양으로 밝혀졌다. 호르몬 검사에서 testosterone, free testosterone은 각각 2.09 ng/mL (정상범위: 2.8~8.0 ng/mL), 0.62 pg/mL (정상범위: 8.8~27 pg/mL)로 둘 다 감소되어 있었고, estrone 45.4 pg/mL (정상범위: <30 pg/mL)로 증가되어 있었으며, FSH, LH는 각각 45.06 mIU/mL (정상범위: 1.5~12.4 mIU/mL), 32.77 mIU/mL (정상범위: 1.7~8.6 mIU/mL)로 상승되어 있었다. 환자는 다발성 근염의 치료를 시작하였으나 증상이 지속되고 검사 수치가 악화되어 cyclophosphamide 정주 치료를 받는 중이며, 비뇨기과에서 왼쪽 고환절제술을 받은 후 테스토스테론 투여를 시작하였다. 현재 증상은 호전되었고 근력 저하도 grade IV/IV로 다소 호전되었으며 CPK 291 U/L (정상범위: 30~180 U/L), myoglobin 132.5 ng/mL (정상범위: 0~70 ng/mL), LDH 727 U/L (정상범위: 211~423 U/L)로 감소하여 호르몬치료와 함께 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

클라인펠터 증후군은 47 XXY (classic form) 혹은 46 XY/47 XXY (mosaic form) 염색체 이상에 의한 성선기능저하를 특징으로 하는 질환이다. 현재까지 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 전신성 경화증, 다발성 근염, 강직척추염 등의 다양한 자가면역질환이 클라인펠터 증후군과 동반된 예가 드물게 보고되어 왔다 (2-7). 다발성 근염과 클라인펠터 증후군



Figure 1. The thigh MRI shows T2 high signal intensity and enhancement of vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis, gracilis, semimembranosus, and semitendinosus muscle of the both thighs (A, B). These findings are compatible with myositis.

이 동반된 경우는 1988년 일본에서 처음 보고되었고 (2), 1999년에 남아프리카에서도 추가로 한 예가 보고되었다 (3). 클라인펠터 증후군과 자가면역 질환과의 연관성에 대한 기전은 완전히 밝혀지지지는 않았으나, 몇 가지 가설이 제시되어 왔다. 첫째, 세포매개 면역 기능의 이상에 의해 클라인펠터 증후군 환자에서 다발성 근염이 발생할 수 있다는 가설이다. 클라인펠터 증후군 환자에서 B-세포와 T-세포의 이상이 있다는 보고가 있었고 (3), Merchant와 Shahani는 클라인펠터 증후군 환자에서 정자에 대한 비정상적인 세포 매개 면역과 항체의 존재를 확인한 바 있었다 (8). 또한 Engel과 Arahata는 다발성 근염이 주로 근육 섬유의 표면 항원에 감작된 세포독성 T 세포들에 의해 발생하기 때문에, 클라인펠터 증후군에 의한 세포 매개 면역의 이상이 다발성 근염과 관련될 수 있다는 기전을 제시하였다 (9). 둘째는 성선기능저하증으로 인한 남성호르몬의 감소에 의해 자가면역 질환인 다발성 근염이 동반되어 발생한 것이라는 설이다. 다발성 근염을 포함한 자가면역질환은 여성에서 더 흔히 발생하는데, 이것은 성염색체 혹은 성호르몬이 자가면역 질환 발생에 중요한 역할을 하기 때문인 것으로 생각된다 (3). Scofield 등은 클라인펠터 증후군 환자에서 전신홍반루푸스의 유병률이 정상 남자보다 14배까지도 높음을 보고하였고 이는 X 염색체가 전신홍반루푸스의 감수성에 영향을 주기 때문이라고 하였다 (10). 또한 성선기능저하증이 다양한 자가면역질환과 동반되어 나타난 증례들이 드물지만 보고되고 있고, 테스토스테론으로 치료를 받은 클라인펠터 증후군과 성선기능저하증 환자에서 자가면역질환이 임상적, 혈청학적으로 호전되었다는 보고도 있었다 (11). 최근 Jiménez-Balderas 등은 성선기능저하증이 있는 남자에서 자가면역질환의 발생 위험이 증가하며 이는 성선기능저하증의 원인에 관계없이 낮은 남성호르몬 농도와 관련이 있다고 보고하였다 (12,13). 국내외의 증례와 마찬가지로 본 증례에서도 테스토스테론은 감소해 있었으나 이것이 질병의 기전인지는 아직 명확하지 않은 상태이다 (11-14). 하지만 다발성 근염에 대한 치료와 함께 호르몬 치료를 병행하여 근력저하는 grade IV/IV로 다소 호전되었고 CPK, myoglobin, LDH와 같은 근육효소 검사수치도 치료 전보다 감소하였다. 따라서 이전의 보고들과 본 증례로 미루어 보아 클라인펠터 증후군 환자의 낮은 테스토스테론 수치는 자가면역질환의 발생 및 경과에 영향을 미칠 수 있을 것이라 생각된다. 이러한 가설을 명확히 하기 위해서는 클라인펠터 증후군에서 자가면역질환의 발생기전 및 역학의 추가적인 연구가 필요하며, 성호르몬 치료가 자가면역질환의 치료에 어떠한 역할을 하는지에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 증례의 환자는 다발성 근염과 클라인펠터 증후군 뿐만 아니라 고환의 leydig 세포 종양도 동반되었다. 고환의 악성 종양은 피부 근염에서도 드문 것으로 알려져 있는데 (15), 본 증례는 다발성 근염과 동반된 고환의 악성 종양이라는 관점에서도 임상적 의의가 있을 것으로 사료된다.

요 약

다발성 근염 환자에서 클라인펠터 증후군과 같은 성선기능저하증이 동반될 수 있으며, 다발성 근염과 클라인펠터 증후군이 동반된 경우에는 다발성 근염에 대한 치료와 함께 호르몬 치료를 병용하는 것이 치료에 도움이 될 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Rovenský J, Imrich R, Lazúrová I, Payer J. Rheumatic diseases and Klinefelter's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:1-9.
2. Murakami M, Kishino B, Fushimi H, Sakata Y, Matsuyuki Y. The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 1988;77:530-5.
3. Nielsen SM, Rascher C, Temlett JA, Fritz VU. Polymyositis associated with Klinefelter's syndrome. *S Afr Med J* 1999;89:420-1.
4. Kobayashi S, Yamamoto S, Tanaka M, Hashimoto H, Hirose S. Klinefelter's syndrome and rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994;13:500-3.
5. Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20:18-22.
6. 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.
7. Pages M, Laroche M, Lassoué S, Pages P, Mazieres B, Arlet J. The association of B27 positive spondylarthritis with Klinefelter's syndrome. *Presse Med* 1990;19:178.
8. Merchant PC, Shahani SM. Klinefelter's syndrome. An immunological disorder. *Andrologia* 1989;21:476-8.
9. Engel AG, Arahata K. Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol* 1986;17:704-21.
10. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2511-7.
11. Bizzarro A, Valentini G, Di Martino G, DaPonte A, De Bellis A, Iacono G. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:32-6.
12. Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res* 2001;3:362-7.
13. Jun BY, Lee GJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA. Primary

- hypogonadism associated with ankylosing spondylitis. J Korean Endocr Soc 2008;23:352-7.
14. Mo SI, Lee HG, Cho AR, Chung HK, Kim KW, Lee HM, et al. A case of Klinefelter's syndrome associated with rheumatic arthritis. J Rheum Dis 2011;18:60-3.
15. Dourmishev LA, Popov JM, Rusinova D. Paraneoplastic dermatomyositis associated with testicular cancer: a case report and literature review. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2010;19:39-43.