클라인펠터증후군 환자의 임상증상, 진단 및 치료

조 현 희

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

Clinical manifestation, diagnosis, and treatment of Klinefelter syndrome

Hyun Hee Cho, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Klinefelter syndrome is the most common congenital chromosomal syndrome in men. Clinical manifestations of Klinefelter syndrome vary greatly depending on the level of expression of the added X chromosome, the sensitivity of the androgen receptor, and the testosterone level. On average, the likelihood of a lifetime diagnosis of Klinefelter syndrome patients is less than 40%, and more than 60% of patients are unaware of their condition. Klinefelter syndrome patients in infancy sometimes have speech impairment; however, there are more cases without symptoms. In the early stages of puberty, there are many normal puberty development cases, but after mid-puberty, secondary sexual characteristics stop progressing. In adulthood, it is often diagnosed as a non-obstructive azoospermia disease. After middle-age, an increase in various metabolic disorders due to testosterone reduction appears as the main symptom. Testosterone treatment can promote the development of secondary sexual characteristics from puberty. Diagnosing a patient with Klinefelter syndrome due to infertility in adulthood may cause a psychological shock; therefore, a psychotherapeutic approach is also essential. Klinefelter syndrome is a disease that requires lifelong management, and in most cases the quality of life of patients and their families can be improved with appropriate therapeutic intervention. Because there are many cases without symptoms, it is important to screen suspected patients through active chromosomal testing.

Key Words: Klinefelter syndrome; Azoospermia; Testosterone; Quality of life; X chromosome

서론

클라인펠터증후군(Klinefelter syndrome)은 남아 출생 600–650명당 한 명 정도에서 보고되는 선천성 염색체증후

군으로 남성 염색체질환 중에 가장 발생률이 높다고 알려진 질환이다[1,2]. 남성과 여성을 결정하는 성염색체 중, 여성의 핵형은 46, XX, 남성의 핵형은 46, XY인데 반하여, 클라인펠터증후군은 XY 이외 한 개 이상의 X염색체를 더 가지고 있다. 일반적으로 X염색체를 더 많이 가지고 있을수록 이상 증상이 많아지는데, 48, XXYY 혹은 48, XXXY 등의 핵형을 가지고 있는 경우도 매우 드물지만 존재한다. 48, XXXY의 발생률은 18,000–50,000명 남아 출생당 한 명 정도이며, 49, XXXXY는 85,000–100,000명 남아 출생당 한 명 정도에서 발생한다. 모자이크 클라인펠터증후군은 47, XXY/46, XY; 47 XXY/46 XX 등 정상 핵형과 비정상 핵형이 섞인 형

Received: September 5, 2020 **Accepted:** September 7, 2020

Corresponding author: Hyun Hee Cho
E-mail: drrabbit@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

태를 보이는데, 정상 염색체 핵형을 가지고 있는 경우 호르몬 상태는 정상에 가까울 가능성이 높으며, 생식기능도 모자이크가 아닌 사람들보다 정상적일 가능성이 높다. 전체 클라인펠터증후군 환자 중 약 85%는 47, XXY이며, 10~15%는 세 개 이상의 X염색체를 가지고 있거나 형태적 비정상 X염색체를 가지고 있다[3,4].

최근 분만 전후로 염색체 검사를 하는 경우가 증가하면서 클라인펠터증후군을 진단받는 아이들이 늘어나고 있으나, 아직 대중의 관심이나 의사들의 지식수준은 업데이트가 되어 있지 않은 경우가 많아 잘못된 지식으로 인한 오해로 자살을 택하는 극단적인 예도 수년 전에 기사화된 적이 있다. 국내 인터넷의 포털사이트에 올려져 있는 클라인펠터증후군에 대한 이야기들은, 대부분 과거에 출판되었던 사례나 연구를 바탕으로 만든 것들이 대부분으로, 최신의 정확한 정보가 반영되지 않은 경우가 많다.

우리나라 성인 클라인펠터증후군 환자의 현황은 명확히 밝혀져 있지 않은데, 군입대 전 신체검사 과정에서 이상소견을 감지한 군의관이 염색체 검사를 권유하여 진단되는 경우도 있으며, 결혼 후 임신이 되지 않아 난임검사 도중 클라인펠터증후군을 진단받는 경우도 있다. 이렇게 성인이 된 후에 클라인펠터증후군을 진단받는 경우에는 정신적인 문제를 비롯하여 여러가지 문제를 겪게 되며, 이때 성인 클라인펠터증후군들의 진단과 치료를 도와주는 특정 과가 명확하지 않은 문제로 인해 환자들은 이종고를 겪게 된다.

저생식샘자극호르몬생식샘저하증(Hypogonadotropic hypogonadism)이 있기 때문에 남성호르몬 치료를 받아야 함에도 불구하고, 비뇨의학과와 내과 내분비 쪽에서도 전문적인 치료를 공급받고 있지 못하며 의료 사각지대에 놓이게 된다. 이는 터너증후군의 여성호르몬 치료가 산부인과 내분비 쪽에서 전문적이고 광범위하게 연구되며 시행되고 있는 것에 비해 대조적이다. 터너증후군의 발생률은 2,500~3,500명당 한 명이며, 이 역시 여성의 성염색체질환 중에 가장 흔한 질환으로 분류되어 있다. 클라인펠터증후군은 터너증후군 발생률의 4~6배가 발생하지만 이들의 치료와 관리를 담당하는 임상과가 명확하지 않으며 의사들조차 클라인펠터증후군 환자들에 대해 잘 알지 못하는 경우가 많다. 이

논문에서는 국내 클라인펠터증후군 환자의 현황과 임상양상을 명확하게 제공하려고 한다.

클라인펠터증후군의 발생원인

클라인펠터증후군은 성염색체 비분리로 인해 발생하는 질환이다[5]. 난자와 정자가 만들어지는 과정에서 모계 쪽의 XX염색체와 부계 쪽의 XY염색체가 분리가 되어 각각 X 혹은 Y를 가지고 있는 정자나 난자로 만들어지는데, 이 과정에서 분리가 되지 않으면 XX 혹은 XY를 가지고 있는 생식세포가 만들어진다. 이 생식세포가 수정이 되게 되면, X염색체가 한 개 이상 더 추가되게 된다. 이러한 비분리 현상은 난자의 생성이나 정자의 생성과정 모두에서 발생할 수 있고 약 3%에서는 수정 후 초기분열 시에 나타나는 경우도 있다. 추가된 X염색체가 어느 쪽에서 온 것인가에 따라 임상양상이 달라질 것으로 생각되나 명확하게 밝혀진 것은 아직 없다. 추가된 X염색체가 아버지 쪽인 경우, 사춘기 시작이 좀 더 늦어지고 천천히 진행된다는 주장도 있으며[6], 임상양상에 영향을 주지 않는다는 주장도 있다[7].

부모의 나이는 클라인펠터증후군 발생의 위험도를 증가시킬 수 있는데, 엄마의 나이가 40세가 넘는 경우 24세 미만의 엄마를 가진 아이들보다 클라인펠터증후군 발생률이 4배 정도 증가한다. 염색체가 모자이오펜으로 나타나는 경우는 전체 클라인펠터증후군 환자들의 10~20% 정도에서 발견된다[5].

클라인펠터증후군 환자의 일반적인 임상증상

클라인펠터증후군이 알려진 것은, 1942년 Klinefelter 등 [8]이 9명의 환자에 대해 기술한 것이 최초의 보고이다. 유방이 커지면서 얼굴과 몸에 털이 적고, 작은 고환과 무정자증을 가진 환자들의 특성이 보고되었다. 그러나 이러한 특징은 클라인펠터증후군 환자 증상의 극히 일부분에 불과하며, 클라인펠터증후군 환자는 매우 넓은 범위의 임상양상을 보인다. 산전검사에서 진단되는 경우와 분만 후 진단되는 숫자를 바

Figure 1. Added X chromosome and lack of testosterone effects to symptoms of Klinefelter syndrome.

클라인펠터증후군 환자들에게서 흔한 임상증상과 증후

최근에는 산전검사 혹은 출생 후 염색체 검사에서 진단받은 조기진단의 경우들이 증가하는 추세를 보이나, 클라인펠터증후군이 사춘기 이전에 진단받을 가능성은 10% 미만으로 알려져 있다[1]. 일반적으로 알려져 있는 증상들은 저성선호르몬증과 이로 인한 증상들, 골밀도의 감소, 대사증후군의 증가,

당으로 한 역학적 데이터로 추정해보면, 클라인펠터증후군이 실제 임상적으로 진단될 가능성은 매우 낮아, 약 64%의 클라인펠터증후군 환자는 평생 진단을 받지 못하고 살아간다. 그러나 우리가 알고 있는 클라인펠터증후군의 임상양상들은 소수의 진단된 사람들의 경우만 포함하고 있기 때문에, 실제 진단되지 않고 살아가는 사람들이 어떠한 증상을 나타내는지 알아내는데 한계가 있다[9].

환자들의 임상양상은 주로 세 가지의 영향을 받을 것으로 생각된다. 추가된 X염색체로 인한 이상이 얼마나 표현되는가, 혈중 안드로젠 수치, 그리고 안드로젠 수용체의 CAG반복다형성증(CAG repeats polymorphism)이다[10]. 또한 나이가 들수록 임상양상은 심각하게 나타나는데, 동반질환이 증가하고 이미 있던 질환이 나이가 들면서 악화되는 경우가 많기 때문이다[11].

환자들의 임상증상을 추가된 X염색체로 인한 증상과 테스토스테론 결핍으로 인한 증상 두 가지로 구분할 때, 테스토스테론 결핍과 관련된 증상들은 호르몬치료로 호전을 기대해 볼 수 있다. 추가된 X염색체와 연관된 증상과 증후들은 X염색체가 더 있을수록(예: 48, XXXY) 더 심하게 증상이 나타날 수 있다[5]. 실제 X염색체가 세 개 이상 동반된 경우, 47, XXY와는 달리 더 심한 언어장애나 지적장애, 혹은 안면기형을 동반하는 경우가 증가한다. 추가된 X염색체로 인한 이상증상은 X염색체의 발현이 얼마나 되는가에 따라 영향을 받게 된다(Figure 1).

신경학적인 발달이상과 정신사회학적인 발달이상, 전반적인 삶의 질 감소 등이 증상으로 알려져 있다. 그러나 이러한 증상들은 대부분 영유아 시기에는 나타나지 않으며, 영유아 시기에 클라인펠터증후군을 의심할 수 있는 가장 의미 있는 증상은 언어장애로 알려져 있다[5]. 언어장애는 클라인펠터증후군 아이들의 약 70–80% 정도에서 발견되며, 학습장애도 같이 나타나는 경우가 많으므로 언어장애나 학습장애를 보는 의사들은 이 아이가 클라인펠터증후군일 가능성이 있다는 사실을 언제나 염두에 두는 것이 좋다[12].

출생 시에 미세음경이나 잠복고환, 요도하열 등이 나타날 수 있으나 정상적 외형의 남성 성기를 가지고 태어나는 경우가 더 많다[5]. 그러나 잠복고환이 있는 아이들이 클라인펠터증후군일 가능성은 그렇지 않은 남아의 10배 정도 되므로, 진료 시 염색체 검사를 하는 것이 권장된다. 클라인펠터증후군 아이들의 성장속도는 3세 이후부터 또래에 비해 빠른 편으로, 어릴 때 팔다리가 긴 경우가 많다(Table 1).

조기에 진단이 된 경우에는 영유아 시기부터 잠복고환에 대해 치료하고, 언어치료나 사회성을 기르는 여러 훈련, 학습장애가 발생하는지 여부에 대한 주기적인 검사, 부모와 환아에 대한 정신적인 지지 등이 환자와 가족의 예후에 크게 영향을 준다. 3세 이후에는 영양학적인 균형과 운동 등을 통해 근골격계 건강을 향상시킬 수 있으며 대사증후군에 대한 예방도 할 수 있다[13].

클라인펠터증후군 환자들의 긍정적인 측면도 있다. 이들

Table 1. Life cycle and clinical findings of patients with Klinefelter syndrome

Life cycle	Clinical finding
Before birth to infant	Cryptorchidism
	Hypospadia
	Disorders of sex development
Childhood	Micropenis
	Ambiguous genitalia
	Tall stature
	Language disorder
	Learning disorder
	Poor muscle tone, decreased muscle activity
	Poor concentration
	Fatigue
	Impulsiveness
	Emotional disturbance
Puberty to adult	Auditory processing disorder
	Speech delay
	Low testosterone
	Lack of body hair (pubic hair, facial hair, axillary hair)
	Gynecomastia
	Infertility/ lack of sperm
	Small penis and scrotum
	Pectus excavatum/ concave chest
	Flat foot
	Pear shaped body
	Tremor (attention tremor)
	Taurodontism/dental issue
	Fifth finger clinodactily
	Depression
	Secondary female sex characteristics
Senior	Some feelings of sexual confusion/identity
	Co morbidity d/t low testosterone
	Metabolic syndrome
	Osteoporosis
	Cardiovascular disease
	Depression

은 공간감각이 뛰어나며 시각적 자극에 예민하며 시각 기억력이 뛰어난 편이다. 대부분 언어를 듣고 이를 이해하여 정리하는 속도가 느리며, 들은 것을 다시 언어로 표현하는 것이 어렵기 때문에 일반적인 학교에서 학습할 때는 비정상적으로 발달이 느리거나 뒤떨어지는 아이로 이해되기 쉽지만, 표나 그림으로 설명하면 도리어 일반인들보다 더 이해가 빠르기도 하다. 컴퓨터를 다루거나 손으로 하는 여러 작업이나 일에는 매우 적합하다. 여러 사람과 한꺼번에 이야기하는 토론이나 사회활동 시에는, 여러 명이 한꺼번에 하는 이야기들을

정리하기 어려워하며 대화에 끼는 것이 어려우나 한 명과 이야기를 하거나 사회활동을 하는 것에는 대부분 문제가 없다. 따라서 클라인펠터증후군 아이들은 선생님과 1:1 수업을 하는 것이 훨씬 더 능률적이며 효과가 좋다.

클라인펠터증후군 아이들의 성격 특징은 감정적으로 예민하고 완벽을 추구하는 경향이 있으며 내성적이고 사교적이며 친절하다. 동물과의 교감을 중요하게 여기며 사람들에게 예의 바르게 행동하고 외향적으로 키가 크면서 잘생긴 경우가 많다. 완벽을 추구하는 성격에 반하여 체력이나 에너지가 낮은 편이기 때문에 쉽게 좌절하거나 감정폭발이 발생하는 경우가 있으며, 가끔 충동조절이 안되는 경우가 있다. 이러한 감정의 변화들을 언어로 표현하는 것이 어렵기 때문에 종종 폭력적인 성향이 있거나 범죄성향이 있는 것으로 오인을 받는 경우도 있다.

클라인펠터증후군 환자들의 인지능력과 정신과적 측면

클라인펠터증후군 환자들의 인지능력과 신경정신과적 측면에 대한 연구들은 세 시기로 나뉜다. 첫 시기는 1942년 Klinefelter 등[8]이 처음으로 이 증후군에 대해 기술한 후부터, 1959년 Jacobs와 Strong [14]의 임상증상을 기술한 논문이 나온 시기까지이다. 이 시기의 논문들은 클라인펠터증후군 환자가 인지능력이 떨어지고 정신건강에 문제가 있다고 주장했는데, 이러한 논문들은 대부분 정신과 병원이나 혹은 발달장애가 있는 사람을 보호하는 장기요양 보호시설 등에서 환자를 수집하여 만들어진 논문들이 대부분이었다[15]. 이러한 초기 논문들은 클라인펠터증후군 환자들이 자폐경향이나 주의력결핍과다활동장애, 조현병 증상도 폭 넓게 나타난다고 주장하였는데, 가족력이나 학습장애 등을 고려하지 않았기 때문에 추후 편중된 표본채취와 부정확한 정보수집에 대한 비판을 받았다[16]. 이런 형태의 신경정신학적인 문제는 성염색체를 네 개 이상 가지고 있는 경우에 좀 더 흔하게 발생한다(49, XXXXY 등).

이 시기의 논문들은 이후 표본수집이 잘못되었다는 이유

로 비판을 받았는데, 클라인펠터증후군이 비교적 흔하다는 것이 알려지면서 더 심한 비판을 받게 되었다[17]. 염색체의 존재를 처음으로 확인하고 검사할 수 있게 된 초기의 이러한 논문들은, 염색체 이상과 신경정신학적인 상태에 대한 관심이 생기고, 이를 연결 지으려고 노력했다는 데에는 그 의미가 있다고 평가되고 있다.

이후의 클라인펠터증후군 관련 논문들은, 이 질환을 신생아 때 발견하고, 환자들을 긴 시간동안 추적검사 하여 청소년과 성인이 될 때까지 관찰한 논문들이었다[18-20]. 현재 우리가 가지고 있는 클라인펠터증후군 환자들에 대한 발달, 인지, 행동학적인 소견들에 대한 지식들은 대부분 이 논문들에서 만들어진 것이다[18-20]. 어떤 논문들은 형제들을 대조군으로 비교하여 사회경제적 효과나 부모의 영향, 환경적 요소들의 영향을 최소화하기도 했다. 그러나 이 논문들의 대부분은 환자의 군 수가 너무나 작았고, 너무 자주 신경정신학적인 검사를 시행하기도 했다[19,20]. 이 시기에 발표된 연구들은 대상자가 10여 명 정도인 경우가 많았으며, 길게 추적검사를 한 것은 의미가 있으나, 환자군이 너무 적어서 전체 클라인펠터증후군 환자들을 대변하기에는 어려움이 있었다[18-20].

그 후에는 좀 더 신경정신학적인 연구와 인지와 유전을 연결시킨 세부적인 연구들이 나오게 되었다[21-23]. 그러나 이러한 연구에 포함된 환자들은 임상 샘플이나 특정 목적으로 만들어진 연구 환자들이었는데, 이들은 클라인펠터증후군의 전체적인 특징을 보여주기에는 매우 부적절했다.

이제까지 연구결과에서, 클라인펠터증후군을 가진 많은 사람들이 인지적 혹은 신경정신학적 문제에 크게 영향을 받지 않으며, 클라인펠터증후군을 가진 남성들이 학업성취, 개 인생, 경력 등에 있어서 제한을 받지 않고 일반 남성들과 크게 차이가 없다는 것이 밝혀졌다. 그러나 추가된 X염색체의 존재가 특정 신경정신학적인 표현형과 관련이 있을 수 있으며, 인지, 언어, 다른 정신과적 이상소견과 연관이 있을 수 있다는 것 또한 사실이다. 만약 클라인펠터증후군 환자들 중 이러한 문제를 가지고 있는 사람들이 있다면 이들에 대해서는 특별한 교육학적인 지도나 임상적 치료가 필요할 수 있다.

클라인펠터증후군 환자들의 지적능력

다운증후군같은 질환과는 달리, 클라인펠터증후군 환자들의 일반적인 인지능력은 특별히 지적장애 범위에 속해 있지 않다. 보통 클라인펠터증후군 환자들의 평균적인 지적능력은, 일반 사람들 혹은 형제 대조군과 비교할 때 평균치이거나 혹은 낮은 평균치 정도를 보인다[24]. 지능지수의 분포는 일반적인 사람들과 같은 정규분포를 보이는데, 단지 아주 약간 좌측으로 이동해 있다. 이러한 현상은 비언어적 추론이나 공간적 영역보다는 언어 개념적 영역의 결함에 의해 나타나는 것으로 생각된다. 클라인펠터증후군 환자들은 언어를 빠르게 이해하거나, 본인이 이해한 것을 말로 표현하는 것에 어려움이 있어, 언어를 기반으로 한 지적능력 검사에서는 일반적으로 점수가 좋지 않을 수 있다. 클라인펠터증후군 환자들의 전반적인 인지능력에 영향을 주는 요소로 사회경제적 상황이나 생활환경, 일반적인 유전성향 등도 무시해서는 안 된다. 예를 들면 60명의 클라인펠터증후군 환자들이 포함된 한 연구에서, 이들의 사회경제적 상태는 중상위권이었다. 이 환자들의 경우, 일반적으로 클라인펠터증후군과 관련된 여러 신체적 발달적 특징을 보였다(저긴장증, 언어지연 등). 그러나 이들의 평균 지능지수는 110 정도로, 일반인 평균치에서 높은 편이었다[25].

클라인펠터증후군을 가진 아이들에 대한 연구는 몇 가지 중요한 점을 강조한다. 클라인펠터증후군을 가진 환자들은 일반적으로 지적 결핍을 가지고 있지 않으며, 일반인들과 마찬가지로 클라인펠터증후군 환자들 중 일정 비율은 평균 이상의 지적능력과 뛰어난 인지능력을 가지고 있다. 단 그러한 기능 수준을 달성하는 사람들의 비율이 일반인들 집단보다는 약간 적을 수 있다. 이들의 전반적인 인지능력은 정상적이나 이해한 것을 말로 표현하는 것에 문제가 있으며, 들은 것을 빠르게 이해하거나 정리하는 것이 어렵다. 이로 인해 일반적인 학교에서 이루어지는 수업을 따라가기가 어렵고, 학습에 문제가 있는 학생으로 이해되기 쉽다. 언어 인지능력과 비언어적 인지능력의 괴리가 크며, 섬세한 소근육 운동능력이 떨어진다. 그러나 반면 시각적인 인지능력은 도리어 우수하여 그림이나 도표 등 시각적 자극으로 인한 기억은 우수

하여 장점으로 생각되기도 한다[22,23]. 이들의 이러한 비언어적 인지능력의 우수성은 미술이나 음악 등의 예술계통에서 두각을 나타내게 하기도 한다.

사춘기 이전 아동들에 대한 단면연구에서는 발달장애 비율이 11.6%로 조사되었다[26]. 테스토스테론 자체가 신경학적인 발달에 영향을 주는 것은 확실하고, 여분의 X염색체가 많을수록 X염색체의 용량효과로 인해 좀 더 심한 인지장애가 나타나는 것도 사실이다. 아직까지 저용량의 테스토스테론 조기 치료가 인지능력 즉, 전반적인 인지능력, 언어능력, 작업기억 등에 유의한 호전을 가져온다는 증거는 부족하기 때문에[27]. 조기에 환아를 평가하여 재활적 치료와 학습장애 치료, 언어장애 치료를 하는 것이 더 유익할 가능성도 높다.

성장 과정상의 특징

1. 영유아 시기에서 사춘기 이전

남아에서 난포자극호르몬은 출생 후 2-3개월에 증가했다가 급격하게 떨어지는 양상을 보이는데 이는 소사춘기라고 부르는 생식샘자극호르몬의 일시적 증가현상이며, 이후 테스토스테론 수치가 일시적으로 증가하는 시기가 있다. 그러나 만약 추가된 X염색체를 많이 가지고 있을수록 이 시기에 테스토스테론은 증가하지 않는다. 생식기 이상인 작은음경증(micropenis), 잠복고환(cryptorchid), 이분음낭(bifid scrotum), 요도하열증(hypospadias) 등은 출생 시부터 가지고 있을 수 있어서, 이러한 이상을 가지고 있는 신생아들은 염색체 검사를 시행하는 것을 권고한다.

기본적으로 테스토스테론 부족으로 인한 증상들은 영유아 시기에는 나타나지 않으나 선천성 심질환이 있을 수 있으므로 클라인펠터증후군을 진단받은 소년들은 심초음파 검사 등을 시행해 보는 것이 권고된다. 영아 시기 이후의 클라인펠터증후군 진단은 잠복고환이나 가벼운 발달장애 등으로 검사를 하던 중 발견되는 경우가 많다. 이들의 학습장애는 집중력 장애, 인지장애 혹은 말과 언어의 장애 혹은 사회성 감소 등으로 나타나기도 한다[28]. 이 시기의 클라인펠터

증후군 아이들은 다학제적 팀 접근으로 치료 및 장애예방을 시행해야 하며, 재활적인 행동치료와 언어치료가 권고된다.

이 시기의 테스토스테론 치료가 아이에게 도움이 되는가에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 사춘기 이전의 호르몬치료를 낮은 에너지 수준이나 집중력장애, 기분장애, 심혈관 건강 등의 개선을 도모할 수 있다는 주장도 있으나[29] 이러한 조기 호르몬치료가 폐쇄성 수면 무호흡질환이나 정맥혈전증을 증가시키는 반면[30], 성인 남성들의 호르몬치료에 서처럼 신체구성비나 골밀도를 호전시킨다는 증거도 부족하기 때문에[31] 굳이 사춘기 이전의 호르몬치료를 시행해야 하느냐에 대해서는 아직 더 연구가 필요한 실정이다.

2. 사춘기 청소년

사춘기가 시작되는 시점은 보통의 소년들과 유사하다. 클라인펠터증후군 소년들의 초기 사춘기 발달과 테스토스테론의 혈중농도 증가는 46, XY 소년들과 유사하게 나타나지만, 클라인펠터증후군 환자들에서는 초기 사춘기 이후 테스토스테론이 더 이상 올라가지 않기 때문에, 대부분 낮은 정상수치 정도를 유지한다. 이후 진행되는 이차성징의 발달정도는 고환에서 만들어지는 테스토스테론의 양에 따라 다양하게 나타나며, 이러한 남성화의 정도로 클라인펠터증후군을 선별하거나 짐작하기에는 어려운 점이 있다.

사춘기에 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)의 급등현상이 시작됨으로 인해 에스트로젠 수치가 증가하면서 유방비대 현상이 나타나기 시작한다. 청소년기의 클라인펠터증후군 환자들은 체질량지수가 증가하는 경우가 있기 때문에, 유방비대증이 나타나도 흔히 비만 때문으로 치부할 수 있어 주의를 요한다. 이 시기에 낮은 테스토스테론으로 인한 증상의 전형적인 증상인 근육발달 저하, 짧은 페니스와 함께 음모, 얼굴 털, 겨드랑이털이 없는 현상 등을 보이는 경우는 오히려 드물며, 증상이 있더라도 사춘기가 좀 늦어진다고 생각되는 경우가 많다. 보통 이러한 낮은 성호르몬의 증상은 25세가 지난 이후에 확실하게 나타나기 시작한다[32].

클라인펠터증후군 청소년의 평균 고환크기는 2-5 mL 정도로 작고 단단하며, 사춘기 초기 이후에는 고환이 커지는 현상을 보이지 않는다[33,34]. 초기 고환에는 세르톨리세포

(Sertoli cell)와 라이디히세포(Leydig cell)가 증식하고 성숙하는 현상이 보이고, 이로 인해 6 mL 정도까지 고환부피가 증가할 수 있다. 이후 고환내 테스토스테론 수치가 증가하면서 생식세포가 줄어들고, 정세관의 유리질화가 나타나고, 세르토리세포의 소퇴와 라이디히세포의 과다증식 현상이 나타난다. 이 영향으로 결국 고환의 부피가 줄어들면서 혈중 테스토스테론 수치가 줄어든다. 사춘기의 테스토스테론의 증가가 이 시기의 정세관의 파괴를 촉진시키는 기전에 대해서는 명확하게 밝혀져 있지 않다. 이렇게 생식세포가 파괴되기 전의 청소년의 경우, 도리어 정자를 배출하는 경우들이 있기 때문에 청소년기에 고환조직 정자채취술(testicular sperm extraction, TESE)을 하거나 이 시기에 정자를 채취하여 냉동해 놓는 것이 생식능력 보존에 도움이 된다는 주장도 있다[35].

그러나 이 시기의 생식능력 보존의 시도 자체가 사춘기 청소년들의 적극적인 의사가 반영된 결과인지 미지수이며 그렇지 않은 경우 인권침해에 대한 문제가 있을 수 있다는 점, 그리고 미세 TESE 자체가 고환의 손상을 유발하므로 추가적인 호르몬 감소가 필연적이라는 면을 고려해야 한다. 따라서 청소년기에 생식능력을 보존하기 위한 이러한 시도들이 향후 건강관리와 삶의 만족도 측면에서 정말 유리한 것인가에 대한 여러가지 고민이 필요하다.

사춘기 중기 이후에는 테스토스테론 수치가 정상보다 낮은 수치로 유지되며, 이 시기의 테스토스테론 치료는 테스토스테론이 감소해 있는 청소년에게 도움이 될 수 있다. 특히 근육의 발달이나 운동능력의 향상, 추가적인 페니스의 성장을 촉진시키는데 도움이 될 수 있다. 그러나 이로 인해 정세관의 파괴가 촉진되고 유리질화는 촉진되어 고환의 통증 및 생식세포의 감소는 더 저명하게 나타나게 된다.

3. 성인기

성인 클라인펠터증후군 환자의 약 8%에서 정자가 발견되는데, 대부분 비폐쇄성 무정자증으로 발전한다. 정자의 발견율은 보고자에 따라 약간 차이가 있으며, Bojesen과 Gravholt [33]는 어떤 종류든 정자가 발견될 가능성이 60%이며, 이중 20%는 생존가능성이 있는 정자라고 주장한 바

도 있다. 클라인펠터증후군 환자들은 발기기능에는 대부분 문제가 없으며 혈중 LH는 증가되어 있고, 테스토스테론 수치는 낮은 정상을 보인다. 정액량은 대부분 정상이다. 성인 시기에 발견되는 클라인펠터증후군은 불임검사 시 발견되는 경우가 많은데, 무정자증 원인의 10%를 차지하며, 남성불임 원인 중 2% 정도를 차지한다.

성인 클라인펠터증후군 환자들의 진단 후 문제점

성인기에 발견되는 클라인펠터증후군 환자들은 많은 경우가 무정자증에 대한 검사 도중 발견된다. 일본에서 다섯 명의 클라인펠터증후군이 있는 무정자증 환자들을 대상으로 인터뷰를 시행한 논문에서는, 남성들은 무정자증의 원인이 클라인펠터증후군이라는 것을 알게 되자 다음과 같은 반응을 보였다[36]. 클라인펠터증후군이 무슨 질환인지 모르겠다, 나에게 선천성 염색체질환이 있다니 믿을 수 없다, 와이프가 주는 임신에 대한 압박에서 벗어날 수 있을 것 같다, 나는 클라인펠터증후군 이외에 어떤 다른 질환도 없으며 매우 건강하다, 클라인펠터증후군은 내 삶에 어떠한 영향도 주지 않는다, 클라인펠터증후군은 그저 우리 부부가 임신을 못하는 원인일 뿐 내 삶은 큰 변화가 없을 것이다 등의 반응이다. 이들은 18개월에서 62개월 정도의 불임시기를 거쳐 진단을 받았으며, 직업은 운전자, 개인사업자, 약사, 간병인, 공무원 등으로 모두 미세 TESE를 시행하였다.

클라인펠터증후군을 성인기에 진단받은 남성들은 큰 충격을 받는 경우가 많다. 이들은 인터넷으로 클라인펠터증후군에 대해 찾아보고 이차적인 충격을 받는다. 우리나라의 경우, 클라인펠터증후군에 대해 인터넷에 올려 있는 내용들은 자극적이며 또한 비극적이다. 2014년 생후 1개월 된 아들이 클라인펠터증후군 진단을 받았다는 이유로 현직 여경이 아들을 살해하고 본인도 자살한 충격적인 사건도 있었다. 클라인펠터증후군의 증상이라고 알려져 있는 것들 자체가 이미 증상이 있어 진단과정을 거친 사람들의 증상이기 때문에, 무증상으로 살아가다 성인기에 진단받는 환자들은 이러한 사

Table 2. Comorbidities of patients with Klinefelter syndrome

Category	Pattern
Carcinoma	Nonseminomatous extragonadal germ cell tumor Breast cancer: 4- to 60-fold increase
Metabolic disorder	Obesity, metabolic syndrome: abdominal obesity risk 4- to 5-fold increase, effect of testosterone is controversial Diabetes: type I diabetes mellitus 2.2-fold increase, type II diabetes mellitus 3-fold increase No effect of testosterone treatment
Cardiovascular disease	Congenital disease: mitral valve prolapse, diastolic dysfunction Conduction defects: short QTc interval, atrial fibrillation Thrombosis: pulmonary thromboembolism risk 3.6- to 5.7-fold increase Deep vein thrombosis risk 6.6- to 7.9-fold increase
Bone health	Osteoporosis/fracture: osteoporosis risk 8-fold increase
Immunological disease	Autoimmune disease: systemic lupus erythematosus risk 13-fold increase, hypothyroidism, rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, Sjoren disease

회적 시선과 인터넷의 편중된 정보로 인해 위축되며 정신적인 충격을 받기도 한다.

Austrailain X and Y Spectrum Support Group에 의하면 성인기에 불임검사를 하다가 클라인펠터증후군을 진단받은 남성들은 큰 충격을 받는 경우가 많으며, 좌절과 비탄, 심각한 정신적 위기상황을 겪게 된다. 또한 암환자들과 마찬가지로 부인, 타협, 분노, 슬픔의 단계를 거치면서 받아들이게 된다. 불임의 문제로 인해 파트너와의 관계가 어긋나는 경우도 흔하게 나타난다[37].

그러나 국내에서는 이러한 환자들에 대한 관리를 도맡아 시행할 수 있는 임상과가 부족하다. 또한 클라인펠터증후군이 매우 흔한 질환이며 여러가지 질환 발생률이 증가하기 때문에 지속적인 관리와 치료가 필요하다는 사실조차 잘 모르는 임상 의사들이 흔하다. 불임치료를 위해 미세 TESE 등을 시도하지만, 그 과정에서 고환의 손상이 더 심해지면서 테스토스테론 수치가 더 감소하기 때문에 그 이후의 관리와 치료가 환자의 삶과 건강관리 측면에서 중요하다는 사실이 강조되지 못하는 경우도 많다.

1. 클라인펠터증후군 환자들의 동반질환

클라인펠터증후군 환자들은 심혈관계질환이나 뇌혈관질

환, 그리고 대사증후군의 발생위험도가 일반인구에 비해 높게 나타난다[38,39]. 심부정맥혈전증이나 말초혈관질환, 폐색전증, 대동맥판막기형 등으로 인해 심혈관계질환 사망률도 일반인구보다 높다. 심부정맥혈전증의 누적 발생률은 50세에 8.6%, 70세에 20.8% 정도이나, 동양인에서의 발생 위험도는 알려져 있지 않다. 테스토스테론 치료가 색전증이나 혈전증의 위험도를 높일 수 있기 때문에, 치료 전에 가족력을 확인하는 것도 필요하다[30]. 대사증후군 발생률은 47% 정도로, 체지방증가, 복부비만, 인슐린 저항성증가, 고지혈증 등이 발생한다[40]. 클라인펠터증후군 환자들은 일반적으로 골밀도가 낮는데, 테스토스테론 치료가 골밀도의 감소에는 효과가 없는 것으로 나타난다[40]. 전반적인 암 발생률은 일반 남성에 비해 높지 않으나, 유방암(위험비 60)이나 생식세포종양 발생률(위험비 18.8)은 일반 남성에 비해 높다[41] (Table 2).

클라인펠터증후군을 진단받았다는 것은 상기되어 있는 질병의 발병률이 클라인펠터증후군이 없는 남성에 비해 올라갈 수 있음을 의미하기 때문에 정기적인 검사로 질병 발생에 대한 모니터링을 받아야 함을 의미한다.

2. 클라인펠터증후군 환자들의 불임 치료

1996년 Tournaye 등[42]이 클라인펠터증후군 환자의 고환에서 TESE를 시행하여 정자를 채취하기 전까지는 클라인펠터증후군 환자들이 가임력이 있을 수도 있다고 생각조차 못했다. 이후 1998년도에 클라인펠터증후군 환자에서 TESE/난세포질내 정자주입법을 이용한 임신 예가 최초로 보고되었다[43]. 클라인펠터증후군 환자에서 정자를 얻어낼 가능성(sperm retrieval rate, SRR)은 50-70% 정도로 보고되며, 이는 일반적인 비폐쇄성 무정자증환자보다 높은 수준이다. 고식적 TESE와 미세 TESE 모두에서 SRR은 평균 40% 정도로 보고되는데, 미세 TESE가 클라인펠터증후군 환자에게 조금 더 결과가 좋은 것으로 나타난다[44].

미세 TESE의 성공에는 나이와 호르몬 상태, 고환의 부피 등이 영향을 주는 것으로 생각되는데, 이중 나이가 미치는 영향이 가장 크다. 따라서 TESE는 35세 이전에 하는 것이 권고되는데, 25-29세의 SRR은 81%, 30-34세의 SRR은

73%이며, 35-39세에서는 25%로 감소하고 40-44세에서는 22%로 나타난다[44]. 호르몬 수치와 관련해서는, 총 혈장 테스토스테론 수치가 7.5 mmol/L 이상이고 LH가 17.5 U/L 미만인 경우 미세 TESE의 결과가 좋다는 보고가 있다. 주의할 점은, 미세 TESE가 고환에 심각한 손상을 입힐 수 있기 때문에, 시술 후 혈중 테스토스테론 수치가 유의하게 감소한다는 것이다. 이 시술은 고환 기능이 거의 없는 클라인펠터 증후군 환자들의 테스토스테론 수치를 더 감소시킬 수 있기 때문에 시술 전 이에 대한 고지가 반드시 필요하며, 시술 후에도 호르몬 결핍이 심해지는 것에 대한 대비가 필요하다.

클라인펠터증후군 환자들의 삶의 질

132명의 클라인펠터증후군 남성과 313명의 대조군 남성의 삶의 질을 비교한 연구논문에서, 클라인펠터증후군 남성들은 정상 염색체 남성들보다 정신적인 삶의 질과 육체적인 삶의 질이 모두 낮은 것으로 나타났다[45]. 신체적 삶의 질의 저하의 원인으로는 낮은 수입과 신체활동의 제한, 성기능의 문제, 체질량지수가 높은 것이 원인으로 작용하였다. 정신적 삶의 질에 영향을 주는 요소로는 낮은 수입, 신체활동의 제한, 파트너의 유무가 원인으로 작용하였다. 수입의 감소가 삶의 질을 감소시키는 현상은 클라인펠터증후군의 유무와 관계없이 다른 질환 환자나 건강한 사람에서도 나타나는 현상이었으나, 클라인펠터증후군이 있다는 것 자체가 수입이 감소하는데 영향을 주는 것으로 나타났다. 그 이유는 클라인펠터증후군 진단 시 동반질환이 증가하며, 테스토스테론 치료를 받는 경우 치료비의 부담 때문이 원인으로 생각된다. 이 연구에서의 클라인펠터증후군 환자들은 일반 남성들보다 직장이 없는 경우가 더 많았으며 이는 클라인펠터증후군으로 인한 이차적인 질병이 원인이라고 주장하였다. 또한 언어장애로 인한 사회적 기술의 감소는 클라인펠터증후군 환자들의 정신적 삶의 질을 떨어트리는 원인으로 작용하기 때문에 적절한 사회 적응훈련이나 직업훈련 등이 도움이 될 수 있음을 시사하였다. 특이한 것은 테스토스테론 치료에 대한 것으로, 테스토스테론 치료는 환자의 정신적 삶의 질이

나 신체적 삶의 질 모두에 좋은 영향을 주지 않는 것으로 조사되었다.

결론

클라인펠터증후군 환자관리에 있어서 문제점은, 임상적 양상이 너무나 다양하게 나오기 때문에 특정된 가이드라인이나 기준이 없이 치료가 시행되고 있는 것이다. 그러므로 환자별로 개별화된 접근이 필요하며, 유전양상과 증상을 유발하는 호르몬의 변화에 대해 정확하게 알고 있는 것이 환자 관리에 중요하다. 클라인펠터증후군은 그 자체로 지속적인 관심과 정기검진이 필요하며, 적절한 치료적 개입으로 환자와 가족의 삶의 질을 크게 올릴 수 있으므로 의심되는 환자에 대해서는 적극적인 검사가 필요하다.

찾아보기말: 클라인펠터증후군; 무정자증; 테스토스테론; 삶의질; X염색체

ORCID

Hyun Hee Cho, <https://orcid.org/0000-0002-6688-5206>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:622-626.
2. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997;17:363-368.
3. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-283.
4. Rajender A, Oates RD. Evaluation and management of Klinefelter syndrome. *AUA Update Ser* 2018;37:Lesson 24.
5. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017;40:123-134.

6. Wikstrom AM, Painter JN, Raivio T, Aittomaki K, Dunkel L. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:92-97.
7. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M, Lee M. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988;52:93-109.
8. Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2:615-624.
9. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,YYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997;17:363-368.
10. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6208-6217.
11. Bojesen A, Hertz JM, Gravholt CH. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome: impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation. *Int J Androl* 2011;34(6 Pt 2):e642-e648.
12. Akan N, Poyrazoglu S, Bas F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10:100-107.
13. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C:55-63.
14. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959;183:302-303.
15. Bourgeois M, Benezech M. Cytogenic survey of 600 mentally retarded hospitalized patients. *Encephale* 1977;3:189-202.
16. Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2009;123:e865-e870.
17. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 1975;8:223-243.
18. Netley CT. Summary overview of behavioural development in individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986;22:293-306.
19. Ratcliffe SG, Murray L, Teague P. Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. III. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986;22:73-118.
20. Robinson A, Bender BG, Linden MG, Salbenblatt JA. Sex chromosome aneuploidy: the Denver Prospective Study. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26:59-115.
21. van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: a study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophr Res* 2006;84:194-203.
22. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6208-6217.
23. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, Ramos P, Elder FF, Zinn AR. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:708-719.
24. Ratcliffe SG, Masera N, Pan H, McKie M. Head circumference and IQ of children with sex chromosome abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:533-544.
25. Samango-Sprouse C. Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47,XXY; 48,XXXY): effects of incomplete X inactivation. *Semin Reprod Med* 2001;19:193-202.
26. Close S, Fennoy I, Smaldone A, Reame N. Phenotype and adverse quality of life in boys with Klinefelter syndrome. *J Pediatr* 2015;167:650-657.
27. Ross JL, Kushner H, Kowal K, Bardsley M, Davis S, Reiss AL, Tartaglia N, Roeltgen D. Androgen treatment effects on motor function, cognition, and behavior in boys with Klinefelter syndrome. *J Pediatr* 2017;185:193-199.e4.
28. Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15:284-294.
29. Rogol AD, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;8 Suppl 1:145-150.
30. Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, Katholing A, Freedman B, Cohen AT, Handelsman DJ. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 2016;355:i5968.
31. Kubler A, Schulz G, Cordes U, Beyer J, Krause U. The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients [with Klinefelter's syndrome]. *Exp Clin Endocrinol* 1992;100:129-132.
32. Host C, Skakkebaek A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl* 2014;16:185-191.
33. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:192-204.
34. Davis SM, Rogol AD, Ross JL. Testis development and fertility potential in boys with Klinefelter syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:843-865.
35. Gies I, De Schepper J, Van Saen D, Anckaert E, Goossens E, Tournaye H. Failure of a combined clinical- and hormonal-based strategy to detect early spermatogenesis and retrieve spermatogonial stem cells in 47,XXY boys by single testicular biopsy. *Hum Reprod* 2012;27:998-1004.
36. Atogami F, Yamaguchi N, Nakamura Y, Yoshizawa T. What dose Klinefelter syndrome mean for men with azoospermia in Japan? *J Midwifery Reprod Health* 2018;6:1230-1235.
37. Australian X and Y Spectrum Support. Diagnosis in adults with XXY: many individuals will go through life not knowing they have Klinefelter Syndrome/XXY syndrome, in fact it is believed

- 75% are not diagnosed [Internet]. [place unknown]: Australian X and Y Spectrum Support; c2020 [cited 2020 Sept 5]. Available from: <https://axys.org.au/x-and-y-variants/klinefelter-syndrome/adults-xy/>.
38. Swerdlow 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;90:6516-6522.
 39. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, Laurberg P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS, Gravholt CH. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 2006;29:1591-1598.
 40. Tahani N, Nieddu L, Prossomariti G, Spaziani M, Granato S, Carlomagno F, Anzuini A, Lenzi A, Radicioni AF, Romagnoli E. Long-term effect of testosterone replacement therapy on bone in hypogonadal men with Klinefelter Syndrome. *Endocrine* 2018;61:327-335.
 41. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:814-818.
 42. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. The use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in patients with necrozoospermia. *Fertil Steril* 1996;66:331-334.
 43. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, Rosenwaks Z. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:588-590.
 44. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, Ferlin A, Foresta C, Jannini EA, Maggi M, Lenzi A, Pasquali D, Francavilla S; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:265-275.
 45. Skakkebaek A, Moore PJ, Chang S, Fedder J, Gravholt CH. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: the impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function. *Genet Med* 2018;20:214-222.

Peer Reviewers' Commentary

클라인펠터증후군은 남성에서 발생하는 선천성 염색체 증후군 중에 가장 흔한 질환으로 알려져 있고 평생 관리가 필요한 질병이지만, 임상 양상이 너무나 다양하게 나타나고 특정한 가이드라인 없이 치료되고 있다. 이 논문은 클라인펠터증후군의 원인, 임상증상, 특징 및 치료 등에 대한 최신 연구결과들을 체계적으로 정리하여 기술해 주고 있다. 클라인펠터증후군은 환자별로 개별화된 접근 및 유전양상과 증상을 유발하는 호르몬의 변화에 대하여 정확하게 알고 있는 것이 요구되며, 지속적인 관심과 정기 검진이 필요하다. 또한 적절한 치료적 개입으로 환자 및 가족의 삶의 질을 크게 올릴 수 있고 의심되는 환자에게는 보다 적극적인 검사가 요구된다. 이 논문은 우리나라 클라인펠터증후군의 진료에 좋은 지침이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]