



Caso Clínico

Fraturas Osteoporóticas e Síndrome 48XXYY: Caso Clínico



Indira Fortes <sup>a</sup>, André Travessa <sup>b</sup>, Mário Mascarenhas <sup>a</sup>, Ana Paula Barbosa <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia / Hospital Santa Maria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Genética Médica / Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-07-04

Accepted/Aceite: 2022-09-03

Publicado / Published: 2023-01-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cromossomas Humanos X;  
Cromossomas Humanos Y;  
Fraturas Osteoporóticas;  
Síndrome de Klinefelter/genética.

Keywords:

Chromosomes, Human, X;  
Chromosomes, Human, Y;  
Klinefelter Syndrome/genetics;  
Osteoporotic Fractures.

R E S U M O

A síndrome 48,XXYY caracteriza-se pela presença de cromossomas X e Y extras e clinicamente por estatura alta, infertilidade, hipogonadismo, perturbações do neurodesenvolvimento e comportamentais e risco aumentado de malformações congénitas.

Um homem de 46 anos foi referenciado por fractura osteoporótica da anca esquerda. Tinha história de epilepsia, esofagite de refluxo, dislipidemia, perturbação do desenvolvimento intelectual e uma fratura osteoporótica da anca direita. Nunca tinha efectuado tratamento anti-osteoporótico. O exame físico revelou dismorfias faciais inespecíficas, obesidade central, diminuição da barba, ginecomastia e atrofia testicular. A avaliação analítica revelou insuficiência em vitamina D e hipogonadismo hipergonadotrófico; o resultado do estudo do cariótipo do sangue periférico foi 48,XXYY. Efectuou tratamento com ácido zoledrónico, testosterona intramuscular e suplementação oral de cálcio e vitamina D.

A síndrome 48,XXYY, antes considerada uma variante da síndrome de Klinefelter, é hoje descrita como uma entidade clínica e genética distinta. O hipogonadismo predispõe os doentes à osteoporose e às fracturas de fragilidade.

Osteoporotic Fractures and 48XXYY Syndrome: Clinical Case

A B S T R A C T

48,XXYY syndrome is characterized by the presence of extra X and Y chromosomes and clinically by tall stature, dysfunctional testicles associated with infertility and hypogonadism, developmental delay, behaviour disorders and increased risk of congenital malformations.

A 46-year-old man was referred due to an osteoporotic fracture of the left hip. He had epilepsy, reflux esophagitis, dyslipidemia, intellectual disability, and a previous osteoporotic fracture of the right hip. He had never been treated with anti-osteoporotic drugs. Physical examination revealed nonspecific dysmorphic features, central obesity, reduced facial hair, gynecomastia, and testicular atrophy. Biochemical evaluation showed vitamin D insufficiency and hypergonadotropic hypogonadism; karyotype study revealed 48,XXYY. He started treatment with zoledronic acid, intramuscular testosterone, oral calcium and vitamin D supplementation.

48,XXYY syndrome, previously considered a variant of Klinefelter syndrome, is now described as a distinct clinical and genetic entity. Hypogonadism predisposes these patients to osteoporosis and fragility fractures.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [apgsb1@gmail.com](mailto:apgsb1@gmail.com) (Ana Paula Barbosa)

Serviço de Endocrinologia / Hospital Santa Maria

Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte, Faculdade de Medicina de Lisboa

<https://doi.org/10.26497/cc220047>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## Introdução

A síndrome 48,XXYY é uma anomalia cromossômica que resulta da existência de dois cromossomas sexuais extras, um X e um Y, em indivíduos fenotipicamente do sexo masculino. A sua ocorrência é extremamente rara, com uma incidência de cerca de 1 caso em cada 18 000 a 50 000 nascimentos.<sup>1</sup> As crianças com a síndrome 48,XXYY apresentam características semelhantes às da síndrome de Klinefelter, mas diferem da mesma por apresentarem geralmente um quadro clínico mais complexo e maior prevalência de perturbações do neurodesenvolvimento, problemas comportamentais e patologias do foro neuropsiquiátrico.<sup>2</sup> Clinicamente estes doentes podem apresentar alta estatura, disfunção testicular, infertilidade, hipogonadismo, perturbações do neurodesenvolvimento, problemas comportamentais, perturbações neuropsiquiátricas e risco de malformações congénitas, o que torna o diagnóstico precoce muito importante, pois permitem-nos adoptar medidas para prevenir, diagnosticar e tratar as comorbilidades associadas a esta síndrome de forma mais célere e assim, prevenir complicações como a osteoporose. Porém, apesar do atraso global do desenvolvimento ou de outras perturbações do neurodesenvolvimento que estes doentes apresentam, muitos destes casos ainda chegam à vida adulta sem serem diagnosticados, pelo que é necessário sensibilizar os profissionais de saúde para a importância da investigação etiológica e/ou da referenciação precoce para as consultas apropriadas das crianças com este tipo de manifestações.

## Caso Clínico

Um homem de 46 anos de idade, foi referenciado à Consulta Multidisciplinar de Osteoporose Fracturária devido a uma fractura do colo do fémur esquerdo.

O evento fracturário havia ocorrido dois meses antes, em consequência de uma queda da própria altura. Recorreu ao Serviço de Urgência, onde foi diagnosticado com fractura transcervical do fémur esquerdo e foi submetido a fixação *in situ* com 3 parafusos canulados.

O doente residia num centro de apoio a pessoas com deficiência, onde participava em actividades lúdicas e recreativas, incluindo trabalhos manuais, exercícios cognitivos, actividade física e tinha acompanhamento psicossocial e dos serviços de saúde e reabilitação.

O seu histórico médico incluía epilepsia, perturbação do desenvolvimento intelectual, esofagite de refluxo, dislipidemia, enfisema pulmonar, e uma fractura osteoporótica do colo do fémur direito aos 43 anos de idade. Estava medicado com carbamazepina 200 mg/dia, ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, pantoprazol 40 mg/dia e sinvastatina 20 mg/dia. Negava hábitos tabágicos ou alcoólicos. Apresentava uma ingestão diária de cerca de 500 mg de cálcio (em média 2 copos de leite) e não tinha antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas.

Ao exame objectivo apresentava-se orientado, com discurso coerente embora com algum défice de atenção e hiperactividade. Ao exame físico além da marcha apoiada em duas canadianas, destacava-se: dismorfias faciais inespecíficas (nariz comprido, lábios finos, ligeiro prognatismo), obesidade central, redução da barba, ligeira atrofia muscular dos membros inferiores e atrofia testicular bilateral com volumes testiculares direito e esquerdo de 5 e 6 mL respectivamente. Peso 91 kg, estatura 1,65 m, IMC 33,7 kg/m<sup>2</sup>.

A avaliação analítica encontra-se descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação analítica.

Avaliação Analítica	Resultados	Valores de Referência
Cálcio	9,5	9,6 – 10,2 mg/dL
Fósforo	3,4	2,5 – 4,5 mg/dL
25-OH-Vitamina D	18,1	>30 ng/mL
N-MID osteocalcina	24,1	14 – 42 ng/mL
PINP	70,8	< 50 ng/mL
CTX	0,60	0,13 – 0,57 ng/mL
T4 livre	0,93	0,85 – 1,70 ng/dL
TSH	2,44	0,30 – 4,20 uU/mL
PTH	45,8	14 – 72 pg/mL
FSH	18,7	1,5 – 12,9 U/L
LH	14,8	1,7 – 8,6 U/L
Testosterona Total	46,6	240 – 830 ng/dL
Testosterona Livre	2,09	15 – 50 pg/mL

A densitometria óssea revelou osteoporose grave, com T-score e Z-score na coluna lombar de -3,0 e -3,2, respectivamente (Fig. 1).

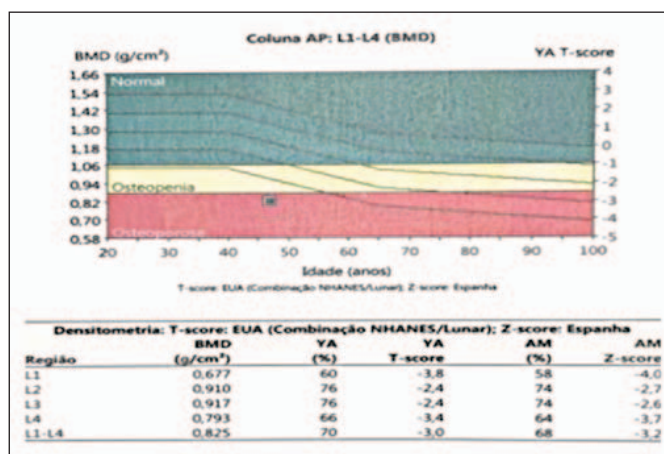


Figura 1. Densidade mineral óssea medida na coluna lombar (L1-L4) por densitometria bifotónica.

O estudo do cariótipo em sangue periférico identificou uma aneuploidia dos cromossomas sexuais em todas as células analisadas, especificamente um cromossoma X e um cromossoma Y supranumerários, correspondendo à síndrome 48,XXYY.

Iniciou tratamento com ácido zoledrónico por via intravenosa 5 mg a cada 12 meses, enantato de testosterona 250 mg por via intramuscular a cada 3 semanas e suplementação por via oral com carbonato de cálcio 1000 mg/dia e colecalciferol 800 UI/dia. Verificou-se boa adesão ao tratamento e não se registaram efeitos adversos.

Associado ao tratamento farmacológico, foram incentivadas mudanças no estilo de vida assim como medidas para evitar a ocorrência de quedas.

## Discussão

O caso clínico apresentado refere-se a um homem de 46 anos de idade, com fracturas patológicas bilaterais do colo do fémur ocorridas num período de 3 anos, sem nunca ter sido medicado para a osteoporose. Estas fracturas terão resultado da fragilidade e da baixa qualidade ósseas causadas pela osteoporose.

A osteoporose é uma doença metabólica do osso caracterizada por redução da massa óssea e alterações na microarquitetura óssea

que torna os doentes mais suscetíveis à ocorrência de fraturas.<sup>3</sup> É mais prevalente em idosos, nomeadamente nas mulheres após a menopausa. Estima-se que uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens sofrerá uma fratura osteoporótica durante a vida, sendo a fratura da anca a que apresenta um pior prognóstico.<sup>4,5</sup>

Na osteoporose secundária estão subjacentes patologias, tóxicos ou fármacos que originam perda de massa óssea.<sup>6</sup> A sua presença suspeita-se perante a ocorrência de fraturas de fragilidade em homens mais jovens ou mulheres na pré-menopausa, fraturas de novo apesar do cumprimento da terapêutica anti-osteoporótica e quando o *Z-score* é muito baixo.<sup>7</sup> Em alguns estudos, 20% a 30% das mulheres na pós-menopausa e mais de 50% dos homens com osteoporose têm uma causa secundária.<sup>8</sup> Uma das principais causas de perda de massa óssea nos homens é a redução da testosterona livre. Outras causas secundárias de perda de massa óssea são: iatrogenia, doenças endócrinas como hiperparatiroidismo e hipertiroidismo, síndromes de malabsorção, doenças inflamatórias crónicas, neoplasias e transplantação.<sup>9</sup>

O facto de o doente apresentar fraturas osteoporóticas consideradas graves e que normalmente ocorrem em idosos associado às características fenotípicas de hipogonadismo, sugeria a existência de uma causa secundária de osteoporose. As investigações iniciais em todos os doentes com osteoporose devem incluir hemograma completo, testes de função renal e hepática, proteinograma, doseamentos séricos de cálcio, fósforo, PTHi, 25-OH-Vitamina D, TSH, testosterona total e cálcio urinário. Outros testes devem ser solicitados com base na história clínica e no exame físico e ainda se indicados por alterações nos exames iniciais.<sup>10</sup> A avaliação analítica confirmou a suspeita diagnóstica inicial, demonstrando níveis de testosterona plasmática baixos e gonadotrofinas aumentadas, compatível com hipogonadismo hipergonadotrófico; caracteriza-se por disfunção testicular que impede a produção de testosterona em níveis fisiológicos em adultos do sexo masculino. Está associado a níveis séricos de testosterona baixos, espermatogénese deficiente e níveis aumentados de gonadotrofinas. As principais causas incluem: síndrome de Klinefelter, criptorquidia unilateral ou bilateral, orquite, irradiação testicular, quimioterapia, fármacos como corticosteroides e quetoconazol, torção e traumatismos testiculares.<sup>11</sup>

O estudo do cariótipo do sangue periférico do doente identificou uma aneuploidia dos cromossomas sexuais em todas as células analisadas, especificamente um cromossoma X e um cromossoma Y supranumerários, correspondendo à síndrome 48,XXYY. Assim, esta alteração cromossómica, foi identificada como a causa do hipogonadismo.

As anomalias cromossómicas são frequentes em humanos, sendo as aneuploidias o tipo de anomalia cromossómica mais comum e com maior importância clínica por serem consideradas a principal causa genética de atraso global do desenvolvimento/perturbação do desenvolvimento intelectual.<sup>12</sup> As aneuploidias são alterações no número de cromossomas que se caracterizam pela perda ou ganho de um ou mais cromossomas.<sup>13</sup> As aneuploidias dos cromossomas sexuais, são um grupo de doenças em que existe pelo menos um cromossoma sexual extra ou ausente<sup>14</sup>; ocorrem em 1 em 400 nados-vivos, sendo a síndrome de Klinefelter (47,XXY) a que ocorre com maior frequência e, portanto, uma das mais estudadas.<sup>15</sup> Outras aneuploidias com a presença de dois ou mais cromossomas sexuais extras são raras e menos conhecidas. É o caso das síndromes 48,XXYY, 48,XXXXY e 49,XXXXY.<sup>16</sup> Estas síndromes eram inicialmente consideradas variantes da síndrome de Klinefelter por partilharem características semelhantes, como estatura alta e hipogonadismo hipergonadotrófico. Porém,

atualmente são consideradas entidades diferentes pois estão associadas a características adicionais como risco mais elevado de malformações congénitas e de perturbações e sintomas neuropsiquiátricos e do neurodesenvolvimento.<sup>1,17</sup>

A síndrome 48,XXYY consiste na presença de dois cromossomas sexuais extras, um X e um Y.<sup>1</sup> É considerada rara, com uma prevalência de cerca de 1 em cada 18 000 a 50 000 nados-vivos do sexo masculino.<sup>18</sup> A presença de um cromossoma X extra origina disgenesia testicular, hipogonadismo hipergonadotrófico, risco aumentado de malformações congénitas e envolvimento neuropsicológico.<sup>19</sup> Algumas das características associadas a esta síndrome são: alta estatura, membros inferiores longos, clinodactilia do quinto dedo, leitos ungueais curtos, pés planos, hiperextensibilidade articular, cotovelos proeminentes com cúbito varo e dismorfias faciais como hipertelorismo, pregas epicânticas, fendas palpebrais inclinadas para cima e pálpebras encapuzadas. Também são frequentes as patologias do foro dentário como cáries, esmalte fino, má oclusão e taurodontismo, com necessidade de múltiplos procedimentos odontológicos e de ortodontia. Os doentes apresentam ainda níveis plasmáticos elevados de FSH e LH e baixos de testosterona. A ocorrência de vómitos, alergias e asma também foram descritas, bem como perturbação do espectro do autismo e perturbação de défice de atenção hiperactividade (PDAH). Indivíduos com a síndrome 48,XXYY podem ter também perturbações da fala e da linguagem, dificuldades socioemocionais, atraso global do desenvolvimento/perturbação do desenvolvimento intelectual e diminuição das capacidades visuais e perceptivas; além disso, são mais propensos a ter sintomas de hiperatividade e impulsividade. Ao contrário da síndrome de Klinefelter, que é difícil de diagnosticar antes da puberdade, a síndrome 48,XXYY é frequentemente diagnosticada mais cedo (em média aos 7 anos de idade) devido ao atraso no desenvolvimento psicomotor que é observado principalmente entre o 2º e o 5º anos de vida.<sup>20</sup>

Um estudo com o objetivo de descrever as experiências diagnósticas vividas pelos pais de 76 crianças com a síndrome 48,XXYY, mostrou que a média da idade do diagnóstico foi 7,6 anos e que em 93% dos doentes o atraso no desenvolvimento foi a primeira característica que chamou a atenção dos pais.<sup>21</sup>

No caso apresentado, a avaliação diagnóstica teve início apenas aos 46 anos de idade, durante a investigação na Consulta Multidisciplinar de Osteoporose Fraturaria, levando a um diagnóstico muito mais tardio do que o descrito na literatura e por um motivo diferente daquele que habitualmente leva ao diagnóstico destes casos, as fraturas osteoporóticas. O tratamento do doente envolveu medicação anti-osteoporótica com o intuito de melhorar a massa óssea e evitar novas fraturas, bem como o controlo da causa secundária, ou seja, do hipogonadismo, com o objetivo de elevar os níveis de testosterona. Sabe-se que o tratamento com testosterona reduz moderadamente a reabsorção óssea e induz um aumento modesto da densidade mineral óssea da coluna lombar e do fémur proximal. Neste doente, com duas fraturas osteoporóticas major e risco fracturário elevado o tratamento anti-osteoporótico era mandatário. Sendo os bisfosfonatos os fármacos de primeira linha no tratamento da osteoporose masculina, a escolha do ácido zoledrónico baseou-se por um lado na presença de esofagite de refluxo e por outro na necessidade de assegurar a eficácia terapêutica com a via parentérica num doente com perturbação do desenvolvimento intelectual e institucionalizado. A terapia de reposição com testosterona é a principal opção de tratamento para o hipogonadismo hipergonadotrófico. A restauração dos níveis normais de testosterona pode melhorar a massa muscular, aumentar a densidade mineral óssea, manter a acuidade mental e restaurar

a libido, principalmente em homens idosos.<sup>22-24</sup> Um ano após o início do tratamento, o CTX, o P1NP e a osteocalcina reduziram respectivamente para 0,17, 28,6 e 11,1 ng/mL.

Concluindo, a síndrome 48,XXYY, é uma entidade clínica e genética distinta da síndrome de Klinefelter devido à sua associação a diversas patologias médicas e a maior complexidade do seu envolvimento psicológico e neurológico, com um quociente de inteligência médio mais baixo. Embora os seus sinais e sintomas sejam mais marcantes, o diagnóstico ainda é, em alguns casos, provavelmente tardio, já em idade adulta. Neste doente, o diagnóstico precoce poderia ter corrigido o hipogonadismo e evitado a ocorrência das fracturas osteoporóticas.

### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

IF: recolha e elaboração do manuscrito.

AT: recolha, elaboração do manuscrito, revisão crítica.

MM: revisão crítica e aprovação final.

APB: recolha, elaboração do manuscrito, revisão crítica e aprovação final.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### References / Referências

1. Tartaglia N, Davis S, Hench A, Nimishakavi S, Beaugard R, Reynolds A, et al. A new look at XYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1509-22. doi: 10.1002/ajmg.a.32366.

2. Demirhan O. Clinical findings and phenotype in a toddler with 48,XXYY syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003;119A:393-4. doi: 10.1002/ajmg.a.20015.
3. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:911-35. doi: 10.1016/j.beem.2014.07.002.
4. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009;79:193-200.
5. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:849-60. doi: 10.2147/DDDT.S46101.
6. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:849-60. doi: 10.2147/DDDT.S46101.
7. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:1009-20. doi: 10.1530/EJE-10-0015.
8. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:453-68. doi: 10.4065/77.5.453.
9. Yazbek M, Neto J. Osteoporose e outras doenças metabólicas no idoso. *Einstein*. 2008;S74-S78.
10. Premaor MO, Compston JE. Testing for secondary causes of osteoporosis. *BMJ*. 2010;341:c6959. doi: 10.1136/bmj.c6959.
11. Richard-Eaglin A. Male and Female Hypogonadism. *Nurs Clin North Am*. 2018;53:395-405. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.006.
12. Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen*. 1996;28:167-75. doi: 10.1002/(SICI)1098-2280(1996)28:3<167::AID-EM2>3.0.CO;2-B.
13. Huettel B, Kreil DP, Matzke M, Matzke AJ. Effects of aneuploidy on genome structure, expression, and interphase organization in Arabidopsis thaliana. *PLoS Genet*. 2008;4:e1000226. doi: 10.1371/journal.pgen.1000226.
14. Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Graham JM Jr. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1198-203. doi: 10.1002/ajmg.a.31746.
15. Abedi M, Salmaninejad A, Sakhinia E. Rare 48, XYYY syndrome: case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2017;6:179-84. doi: 10.1002/ccr3.1311.
16. Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:42. doi: 10.1186/1750-1172-1-42.
17. Atik T, Çoğulu Ö, Özkinay F. A rare sex chromosome aneuploidy: 48,XXYY syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2016;51:106-9. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.1551.
18. Fernández-Pombo A, Millán-Tejedor PS, Guillín-Amarelle C, Castro AI, Guinarte-Cabada JC, Ventura-Victoria M, et al. Morbid Obesity and Psychiatric Disorders Hiding a Sex Aneuploidy: A Case of Late Diagnosis of 48,XXYY Syndrome." 2017. [Online]. [accessed Jan 2021] Available: <https://scitechnol.com/peer-review/morbid-obesity-and-psychiatric-disorders-hiding-a-sex-aneuploidy-a-case-of-late-diagnosis-of-48xxyy-syndrome-wwho.pdf>.
19. Li J, Zhen L, Pan M, Li DZ. First prenatal case of 48,XXYY syndrome detected by maternal cell-free DNA testing. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40:270-2. doi: 10.1080/01443615.2019.1607268.
20. Chandra S, Galanter CA, Weiss KJ. Problematic Sexual Behavior in a Patient of 48, XYY Syndrome: A Case Report. *J Child Dev Disord*. 2016; 2:2. doi: 10.4172/2472-1786.100018.
21. Visootsak J, Ayari N, Howell S, Lazarus J, Tartaglia N. Timing of diagnosis of 47,XXY and 48,XXYY: a survey of parent experiences. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:268-72. doi: 10.1002/ajmg.a.35709.
22. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1:297-301. doi: 10.4103/0110-5558.72420.
23. Pinsky MR, Hellstrom WJ. Hypogonadism, ADAM, and hormone replacement. *Ther Adv Urol*. 2010;2:99-104. doi: 10.1177/1756287210369805.
24. Rao SS, Budhwar N, Ashfaq A. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician*. 2010;82:503-8.