

강직척추염과 동반된 일차성 성선기능저하증

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전병연 · 이국진 · 김지현 · 이정민 · 장상아

Primary Hypogonadism Associated with Ankylosing Spondylitis

Byoung Yeon Jun, Guk Jin Lee, Ji Hyun Kim, Jung Min Lee, Sang Ah Chang

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

ABSTRACT

Male patients with hypogonadism have an increased risk of developing rheumatic diseases. Most causes of hypogonadism related with rheumatic disease are karyotype abnormality such as Klinefelter's syndrome or Turner's syndrome and gonadal dysgenesis. A 24-year-old male was admitted for pain of both hip joints that had worsened over 2 months. He had hip joint involvement from ankylosing spondylitis and did not show secondary sex characteristics. His sex hormones and gonadotropins levels indicated hypergonadotropic hypogonadism. The karyotype was 46 XY, and there was no obvious cause of hypogonadism. Here we report on clinical features of this first Korean case of primary hypogonadism accompanying ankylosing spondylitis. (J Korean Endocr Soc 23:352~357, 2008)

Key Words: ankylosing spondylitis, hypergonadotropic hypogonadism, rheumatic disease

서론

남아의 경우 14세 이후에 2차 성징의 발현이 없는 경우 정소의 성숙에 문제가 있다고 할 수 있다. 사춘기 지연은 생리적으로 정상일 수 있으나, 영구적인 사춘기 부전의 경우 적절한 시기에 진단과 치료가 이루어지지 않으면 신체적, 정신적 발달에 지장을 주고, 불임이 되므로 14세까지 이차 성징이 나타나지 않거나 사춘기 성장이 시작된 이후 4년 반 이내에 사춘기 성장 5기에 이르지 못하는 경우에는 성선기능저하에 대한 평가를 하여 원인을 밝히는 것이 중요하다[1]. 이를 위해서는 골 연령, 성선자극호르몬 및 성호르몬, 다른 뇌하수체호르몬과 부신피질호르몬의 측정과 함께 염색체 검사, 뇌하수체, 시상하부 및 성선(난소 및 고환)의 영상검사를 시행해야 한다.

최근 Jiménez-Balderas 등[2]은 성선기능저하증이 있는 남자에서 류마티스/자가면역 질환의 발생 위험이 증가하며

이는 성선기능저하증의 원인에 관계없이 낮은 남성호르몬 농도와 관련이 있다고 보고하였다. 또한 성선기능저하증이 다양한 자가면역질환과 관련되어 나타난 증례들이 드물게 보고되고 있는데 남성에서 클라인펠터 증후군(Klinefelter's syndrome)과 류마티스성 자가면역질환이 동반된 증례[3], 성선기능저하증과 전신성홍반성루프스[4], 공파증[5], 류마티스관절염[6], 강직척추염[7], 다발성근염[8] 등이 동반된 증례들이 보고되었다. 여성의 경우 터너증후군(Turner's syndrome)에서 자가면역 갑상선염[9], 연소성 류마티오이드 관절염[10] 등이 동반된 예가 보고되었다.

국내에서는 성선기능저하증과 대퇴골두골단분리증이 관련된 증례가 6예 보고된 바 있으나[11,12] 본 환자과 같이 강직척추염과 연관된 증례는 보고된 바 없다. 이에 저자 등은 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 이 ○ 회, 24세 남자

주소: 3년 전부터 시작된 고관절 통증을 주소로 내원

현병력: 5년 전부터 오후가 되면 경감되며, 앓았다 일어

접수일자: 2008년 3월 18일

통과일자: 2008년 8월 8일

책임저자: 장상아, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

날 때 혹은 몸을 숙일 때 유발되는 허리 통증이 있었고, 3년 전부터는 매년 8~9회의 빈도로 20여일간 지속되는 고관절 통증이 있어 간헐적으로 통증 치료를 하였다. 내원 2달 전부터 고관절 통증이 심해져서 외래 경유 입원하였다. 환자는 상기 증상 이외에 여성형 유방과 작은 성기를 보이고 있었으나 특별히 검사를 받은 적이 없었고, 발기는 되지만 사정은 되지 않는다고 하였다.

과거력 및 가족력: 성기 주변의 외상 병력은 없었고 다른 질환의 기왕력도 없었다. 형제는 없고 아버지가 고혈압이 있었으며, 다른 가족력은 없었다.

이학적 소견: 신체활동력 징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 82회/분, 체온 36.7℃, 호흡 20회/분이었다. 신장 176.3 cm, 몸무게 102 kg, 체질량지수는 32.9 kg/m²이었다. 흉부 진찰 소견상 유방의 비대가 있었으며 액모가 없었다(Fig. 1). 복부 진찰에서는 간이나 비장을 비롯한 종괴가 만져지지 않았으나 자색 선조를 보이고 있었다. 성기는 2 cm로 작고(Fig. 1) 요도하열은 보이지 않았으며 고환은 음낭 내에 있으면서 1.5 cm 정도로 양쪽에서 축지되었다. 음모는 셀 수 있을 만큼 수가 적었다.

하지 외반슬을 보였으며(Fig. 1) 양측 서혜부에 압통이 있으면서 Thomas sign이 우측에서 양성으로 나타나고 Patrick sign은 양쪽 모두 양성이었다. 고관절의 운동 범위는 우측 굴곡이 통증으로 제한이 있었고, 외전 30도, 내전 15도, 내회전 10도, 외회전 15도 이었으며 좌측 굴곡은 40도, 외전 45도, 내전 20도, 내회전 15도, 외회전 25도 이었다. Schober test에서 3 cm의 신장을 보였고 흉곽의 확장도 4 cm로 제한적이었다.



Fig. 1. Clinical feature of the patient. He showed obese build and gynecomastia, axillary hair loss, genu valgum and he had a small penis and scrotums.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 헤모글로빈 13.6 g/dL, 헤마토크리트 39.6%, 백혈구수 10,100/mm³ (호중구 70.2%), 혈소판 390,000/mm³이었다. 공복혈당 112 mg/dL, 당화혈색소 5.3%, 총 단백 8.2 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, AST 22 IU/L, ALT 25 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 109 IU/L, 유산탈수소효소 497 IU/L, 혈중요소질소 11.0 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 적혈구침강속도 22 mm/hr, 고민감 C 반응성 단백질 3.76 mg/dL이었다. 혈청 전해질 수치는 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/L, 염소 104 mEq/L이었고, 칼슘 10.0 mg/dL, 인 3.9 mg/dL이었다.

면역혈청검사에서 C3 141.7 mg/dL (정상: 82~160), C4 35.9 mg/dL (16~46), IgG 1481.4 mg/dL (800~1800), IgA 294 mg/dL (90~450), IgM 89.1 mg/dL (35~220), IgE 49.0 IU/mL (0~385), 형광항핵항체(fluorescent anti-nuclear antibody) 역가는 1:40이었다. 볼거리 IgG는 양성, IgM은 음성이었다.

내분비 검사 소견: 갑상선기능검사에서 T4 5.68 µg/dL (5.2~12.5), T3 112 ng/dL (61~173), TSH 3.430 µU/mL (0.4~4)이었고 기저 호르몬 검사에서 혈청 프롤락틴 농도는 12.6 ng/mL (2.0~18.0), 인슐린모성전자극호르몬 1.0 mIU/mL 이하, 성장호르몬 0.20 ng/mL (< 5.0)이었다. 그러나 난포자극호르몬 29.9 IU/L (1.0~8.0), 황체형성호르몬 13.3 IU/L (0.95~5.6)로 농도가 증가되어 있고, 테스토스테론은 0.14 ng/mL (2.6~10.0), 유리테스토스테론은 1.9 ng/L (50~210)로 감소되어 있었다. 에스트라디올은 10 pg/mL (10~50)이 하였다. 그 외 호르몬 전구물질인 17α-hydroxyprogesterone 64 ng/dL (50~250), 황체호르몬 0.95 ng/mL (< 1.4), 안드로스테디온(androstenedion) 0.64 ng/mL (0.5~2.5)이었다.

부신피질자극호르몬은 50.0 pg/mL (3~52)이었고 쿠싱증후군을 감별하기 위해 시행한 1 mg 야간 텍사메타손 억제 검사결과 코르티솔은 1 µg/dL 미만으로 억제되어 정상이었다.



Fig. 2. X-ray test of hip joint. Marginal erosive change with sclerosis at acetabular side of both hip joint is noted with mild space narrowing.



Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance images through the sacroiliac joints. Arrows showed enhancement at the both sacroiliac joints, indicating active sacroiliitis.

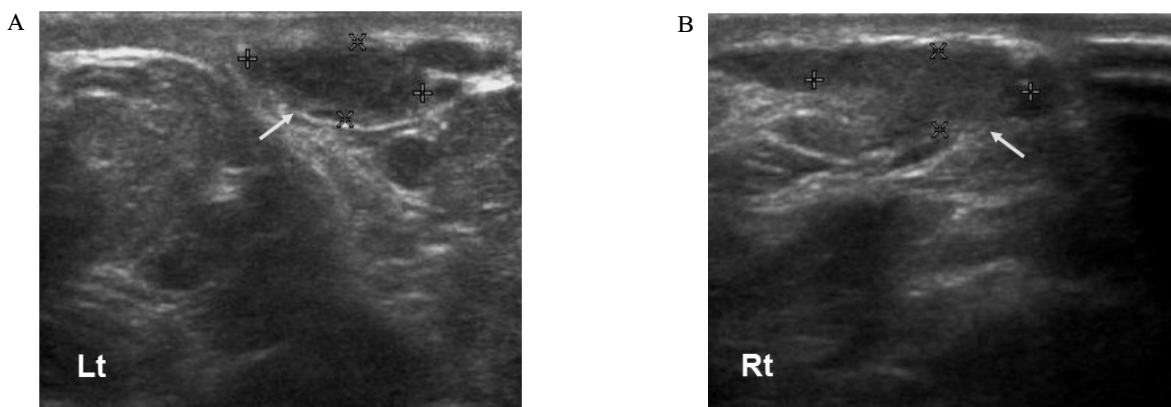


Fig. 4. Sonography of testes. Too small testes are noted (Lt. 1.3×0.5 cm, Rt. 1.5×0.5 cm) and subcutaneous fat is very thick.

방사선 검사소견: 고관절 엑스선 검사에서 미만성 변화와 경화, 관절강 사이가 좁아진 소견이 양측에서 관찰되었다 (Fig. 2). 자기공명영상에서는 양측 엉치엉덩관절염과 고관절염 소견을 보였다 (Fig. 3). 정소 초음파 검사에서 양측 정소는 각각 1.5 cm, 1.2 cm로 정상보다 작았다 (Fig. 4A, 4B).

염색체 검사: 46 XY로 정상 남자였으며, 사람백혈구항원 (human leukocyte antigen, HLA) 검사에서는 HLA-B27 항원 양성 소견을 보였다.

임상경과 및 치료

환자는 임상 소견과 방사선학적 검사를 통해 강직척추염이 진단되었고 이에 동반된 양측 엉치엉덩관절염과 고관절염으로 양측 고관절 치환술을 시행 받았다. 이후 동반되어 있는 여성형유방증과 작은 성기에 대한 평가를 위해 내분비내과에 의뢰되어 유방 및 정소 초음파 검사와 호르몬 검사를 시행하였다. 호르몬 검사에서 고성선자극호르몬성 성선기능저하증 소견을 보여 호르몬 대체 요법으로 테스토스테

론 제제 (Testosterone enanthate) 200 mg을 2주마다 근육주사로 투여하였다. 환자는 일차성 성선기능저하증에 강직척추염이 동반된 것으로 최종 진단되어 호르몬 치료 유지하면서 외래에서 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

고 찰

강직척추염은 원인이 알려져 있지 않은 만성 염증성 질환으로 주로 엉치엉덩관절과 몸통 뼈대에 이환되며 말초관절과 관절 이외의 부위에도 종종 발생할 수 있는 질환이다. 강직척추염에서 고관절과 어깨 관절의 관절염은 25~35%의 환자에서 대부분 질환의 초기에 나타나지만, 이를 제외한 말초관절염은 강직척추염의 어떤 시기에도 발생할 수 있으며 그 빈도는 30%에 이른다 [13]. 본 환자는 강직척추염과 함께 심한 통증을 유발한 고관절염이 동반되어 있어 양측 고관절치환술을 받았고, 이외에도 이차성징이 나타나지 않아 사춘기 결여 혹은 지연에 대한 평가를 시행하였다. 사춘기 지연의 원인에는 체질성 성장 지연과 시상하부-뇌하수체의 원인, 성

선기능저하증 등이 있는데 남자의 경우 성선기능저하증은 정소 조직의 부재, 기능이상, 파괴에 따른 일차적인 경우와 시상하부 혹은 뇌하수체 기능의 문제에 따른 이차적인 원인으로 나눌 수 있다. 일차적인 원인에는 무고환증, 클라인펠터 증후군, 혹은 다른 염색체 이상, 테스토스테론의 합성에 관여하는 효소의 결핍, 불거리와 같은 감염 이후에 정소의 염증이나 파괴, 자가면역 질환, 방사선 치료, 외상, 종양 등이 있다. 이차적인 원인에는 뇌하수체저하증, 빈안장증후군, 칼만증후군(Kallman's syndrome) 혹은 단독 황체형성호르몬, 난포자극호르몬 결핍 등이 있다. 뇌하수체 전엽 근방의 종양이나 신경아교종, 감염 또한 뇌하수체 기능 이상을 유발할 수 있으며, 프라더-빌리증후군(Prader-Willi syndrome), 로렌스-문 증후군(Lawrence-Moon syndrome)은 성선자극호르몬유리호르몬(gonadotropin-releasing hormone)결핍을 동반한다[14].

본 환자는 24세로 체질성 성장 지연의 가능성은 떨어지고, 강직척추염 이외에 다른 특별한 질환은 없었으며, 성선자극호르몬이 증가되어 있으면서 성호르몬은 감소되어 있어 정소에서 기인한 일차성 성선기능저하증으로 진단할 수 있었다. 환자의 성선기능저하 요인으로 비만도 고려할 수 있는데(체질량지수 32.9 kg/m^2) 비만인 경우에는 고에스트로젠 저성선자극호르몬성 성선기능저하증이 발생하게 된다. 이는 지방조직의 aromatase 효소 증가로 인해 부신과 정소의 남성호르몬이 에스트로젠으로 전환되고, 이는 테스토스테론에 비해 생물학적 활성도가 커서 성선자극호르몬을 음성되먹임으로 억제하게 됨으로써 나타나게 된다[15]. 본 환자는 18~19세까지 60~70 kg으로 정상체중을 유지하였고 성선기능저하는 비만 이전에 나타났으며, 성선자극호르몬도 증가되어 있어 비만에 의한 것은 배제할 수 있었다.

일차성 성선기능저하증은 앞서 언급한 바와 같이 여러 가지 원인에 의해 발생할 수 있는데 본 환자는 염색체 검사에서 46 XY로 정상이었으며 고환의 크기는 작았으나 음낭 안에 위치하였고 불거리 IgG 양성이지만 고환염을 의심할 만한 병력이 없었으며 외상 병력이나 다른 과거력에서 특이 소견이 없었다. 따라서 원인을 알 수 없는 일차성 성선기능저하증으로 진단할 수 있었다.

강직척추염은 남성에서 발생 빈도가 높으며 발현되는 임상 양상도 심하게 나타난다. 강직척추염의 발생에는 유전적 소인이 매우 강하게 작용하는데 HLA-B27 항원이 1/3 정도에서 기인하고, 주조직적합복합체(major histocompatibility complex)와 이외의 다른 유전학적 요인들이 나머지 유전적 소인에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 이외에 반응관절염과 환경적 요인도 거론되고 있으나, 아직 질병의 발생에서 남성이 우세한 경향을 명확히 설명하지는 못한다[16]. 강직척추염은 주로 20~30대에 발생하며 남성에서 여성에 비해 2~3배 높은 발생률을 보이므로 남성 호르몬이 강직척추염의 발

생에 관여할 것으로 제시되어 왔다. 그러나, 강직척추염에서 혈중 테스토스테론 농도에 대한 보고들을 살펴보면 환자군에서 대조군에 비해 약간 증가되어 있지만 그 농도는 정상 범위에 있어 임상적으로 관련되어 있거나 통계적으로 유의한 차이가 있다고 할 수 없으며 에스트라디올 농도도 큰 차이를 보이지 않았다[17,18]. 성선자극호르몬에 대한 대부분의 연구 결과에서도 난포자극호르몬, 황체형성호르몬은 모두 정상 범위에 있어 결과적으로 강직척추염에서 성호르몬의 조절은 성선자극호르몬에 의한 영향을 받지 않는 것으로 보인다. 다만, dehydroepiandrosterone sulfate와 17 α -hydroxyprogesterone은 강직척추염 환자에서 증가하는 것으로 보고되었다[19].

그러나, Onose 등[20]의 보고에서는 강직척추염의 활성도와 상관없이 성선기능저하증을 보이고 있어 전신질환에 의해 호르몬이 감소했다기 보다는 강직척추염의 유발 배경으로 성선기능저하증이 동반된 것으로 결론짓고 있다. 또한 Jiménez-Balderas 등[2]은 치료 받지 않는 성선기능저하증 환자에서 류마티스성 관절염의 빈도가 매우 증가한 것을(61%, 13명 중 8명) 관찰하였다. 환자들의 테스토스테론은 유의하게 낮았고, 류마티스성 관절염은 성선기능저하증의 원인과는 상관없이 테스토스테론의 농도 감소와 연관성이 있었다. 그 중에서 강직척추염과 HLA-B27 항원이 동반된 경우가 4례로 가장 많았으며 본 증례도 낮은 테스토스테론 농도를 보이는 성선기능저하증에 동반된 류마티스성 관절염의 하나로 생각된다. 이러한 테스토스테론의 부족이 체액성 면역 및 세포성 면역을 증강시키므로 성선기능저하가 있는 경우 테스토스테론의 투여가 임상 양상을 호전시킬 수 있다고 보고된 바 있으나[21,22] 성호르몬의 투여가 강직척추염의 양상에 미치는 영향은 아직까지 확실하게 밝혀지지 않아 강직척추염의 치료로 성호르몬 제제를 사용하는 것에 대한 이론적 근거는 아직 부족하다[19].

성선기능저하증에서 류마티스 질환이 동반된 증례들은 클라인펠터 증후군, 터너 증후군, 성선의 발생장애와 관련된 경우였다. 앞서 언급한 바와 같이 강직척추염은 성호르몬의 농도와 연관성이 적지만[17,18] 유전적 이상을 동반한 성선기능저하증에서는 연관된 증례 및 단면연구에 대한 보고가 있어 기존의 강직척추염 연구와는 다른 방향에서의 접근이 필요할 것으로 보인다. 즉, Jiménez-Balderas 등[2]의 보고와 같이 성선기능저하증 환자에서 류마티스 질환의 발생에 대해 관찰하고, 성선기능저하증의 원인별로 연관성을 연구할 필요가 있다.

성선기능저하증의 치료로는 성호르몬 결핍을 보충하기 위한 호르몬의 투여가 필요하며, 가능한 생리적 농도에 가깝게 유지되도록 하는 것이 중요하다. 테스토스테론의 제형에는 근육주사제, 경피부착포, 피부에 바르는 젤 형태 등이 있으며 근육주사제로는 에스테르화된 테스토스테론인 testosterone

enanthate, cypionate, propionate가 있으며, 주사 24시간 만에 정상 혹은 생리적 농도 이상으로 상승한 뒤 2주간 서서히 감소하여 정상 이하의 농도가 된다. 경피 부착포에는 음낭 부착포와 비생식기 부착포가 있는데 부착 4~8시간 후 테스토스테론 농도가 정상 범위에 도달하며 24시간에 걸쳐 농도가 감소하므로 매일 붙여야 하고 에스테르화 테스토스테론보다 비용이 많이 든다. 피부에 바르는 젤 형태는 24시간 동안 균일한 농도를 유지하여 사용하기 편리하나 접촉하는 사람에게 전달될 수 있다. 약동학적으로 보완되고 작용기전이 더욱 선택적인 제형들도 개발되고 있다. Testosterone bucinate와 testosterone undecanoate 같은 미세구 제형은 근육주사 이후 7~12주간 농도를 유지시킨다.

테스토스테론 치료의 평가는 테스토스테론의 혈중 농도 측정을 통해 이루어지는데 근육주사의 경우 1주일 뒤 혈중 농도가 350~600 ng/dL가 되어야 하며 부착포나 젤 제형의 경우 4~12시간 뒤 500~800 ng/dL 수치가 되어야 한다. 농도가 이 범위에 속하지 않는 경우 투여의 빈도와 용량의 조절이 필요하다. 이를 통해 성기능의 회복과 2차 성징의 변화, 환자의 주관적 느낌이 회복되도록 해야 한다[14].

요 약

강직척추염은 일반적으로 남성에서 많이 발생하기 때문에 남성호르몬의 증가와 관련되어 있을 것으로 생각되었으나 최근 성선기능저하증 환자에서 오히려 강직척추염 등 류마티스 질환의 빈도가 증가한다고 보고되고 있다. 이에 저자들은 일차성 성선기능저하증에 동반된 강직척추염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Styne D: Puberty. In: Gardner DG, Shoback D ed. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th ed. pp620-629, New York, McGraw-Hill Co, 2007
2. Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, Camargo-Coronel A, Fraga A: High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. Arthritis Res 3:362-367, 2001
3. Vallotton MB, Forbes AP: Autoimmunity in gonadal dysgenesis and Klinefelter's syndrome. Lancet 1:648-651, 1967
4. Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG: Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. Arthritis Rheum 20:18-22,

- 1977
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 10:84-86, 1991
6. 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 13:500-503, 1994
7. Pages M, Laroche S, Lassoued S, Pages P, Mazieres B, Arlet J: The association of B27 positive spondylarthritis with Klinefelter's syndrome. Presse Med 19:178, 1990
8. Murakami M, Kishino B, Fushimi H, Sakata Y, Matsuyuki Y: The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis. Nippon Naika Gakkai Zasshi 77:530-535, 1988
9. Williams ED, Engel E, Forbes AP: Thyroiditis and gonadal dysgenesis. N Engl J Med 270:805-810, 1964
10. Balestrazzi P, Ferraccioli GF, Ambanelli U, Giovannelli G: Juvenile rheumatoid arthritis in Turner's syndrome. Clin Exp Rheumatol 4:61-62, 1986
11. Lee JH, Kim KR, Park HY, Ju JY, Chae YD, Yoon SJ, Kim KJ, Park WI, Cha BS, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB: A case of panhypopituitarism due to craniopharyngioma with slipped capitalis femoral epiphysis. J Kor Soc Endocrinol 17:104-109, 2002
12. Kim JD, Lee JC, Park JH: A case report of slipped capital femoral epiphysis associated with hypothyroidism and hypogonadism. J Kosin Med Coll 7:87-94, 1991
13. Taurog JD: The spondyloarthritides. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J ed. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. pp2109-2113, New York, McGraw-Hill Co, 2008
14. Bhasin S, Jameson JL: Disorders of the testis and male reproductive system. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J ed. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. pp2314-2324, New York, McGraw-Hill Co, 2008
15. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT: Obesity and male reproductive potential. J Androl 27:619-626, 2006

16. Braun J, Sieper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 369:1379-1390, 2007
17. Arniaud D, Mattei JP, Boyer J, Roux H: Sex hormones in spondylarthropathies. A study in 57 patients. *Rev Rheum Engl Ed* 65:21-26, 1998
18. Giltay EJ, Popp-Snijders C, van Schaardenburg D, Dekker-Saeyns BJ, Gooren LJ, Dijkmans BA: Serum testosterone levels are not elevated in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 25:2389-2394, 1998
19. Gooren LJ, Giltay EJ, van Schaardenburg D, Dijkmans BA: Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 26:969-987, 2000
20. Onose G, Peretianu D, Zaharescu J, Motoiu S: Correlations between spondylarthropathic inflammatory troubles and gonadal (androgenic) troubles in men. Study on 30 cases with a new methodological analysis. *Rom J Intern Med* 33:93-111, 1995
21. Koçar IH, Yesilova Z, Ozata M, Turan M, Sengül A, Ozdemir I: The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* 121:448-452, 2000
22. 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* 64:32-36, 1987