

> NOTA CLÍNICA

Síndrome de apnea del sueño asociado a alteraciones hormonales. A propósito de un caso

Carlos Zamarrón, Vanesa García Paz*, Christian Anchorena, Emilio Morete

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalarios Universitario de Santiago. Santiago.

*Servicio de Alergia. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea del sueño (SAS) se caracteriza por la interrupción o disminución del flujo aéreo oronasal durante el sueño, por obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior, a pesar de los esfuerzos respiratorios generados por el individuo. Se producen eventos obstructivos nocturnos de forma repetida, ocasionando constantes desaturaciones en la oxihemoglobina, despertares transitorios (“arousals”) y desestructuración de la arquitectura del sueño con reducción de las fases profundas y de la fase REM del sueño. En consecuencia, el sueño deja de ser reparador y aparecen síntomas tales como somnolencia, fatiga, alteraciones neuropsiquiátricas y trastornos cardiorrespiratorios, que configuran el SAS. El tratamiento establecido del SAS se basa en la aplicación de una presión positiva continua sobre la vía aérea, durante el sueño (CPAP). El SAS puede asociarse a multitud de cambios endocrinos que se han atribuido a alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal debidos a las desaturaciones nocturnas y la fragmentación del sueño^{1,2}. Presentamos un caso con dicha asociación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años que consulta por alteraciones respiratorias durante el sueño. Refiere ronquido habitual de varios años de evolución acompañándose de paradas respiratorias y somnolencia diurna desde 2 años antes.

El paciente padece un trastorno esquizoafectivo de

la personalidad a tratamiento con risperidona, clorazepato dipotásico, clotiapina y trazodona. Adenoidectomía en la infancia. No hábitos tóxicos. No alergias conocidas.

La exploración física muestra un IMC 33,7 Kg/m², lentitud psicomotora, retrognatia, cuello corto, cara ancha y boca pequeña. Barba y bigote escasos. Cardiopulmonar normal. Abdomen globuloso sin visceromegalias ni masas. Pene y testes de pequeño tamaño. El vello axilar y pubiano son normales. No estrías violáceas.

La exploración de ORL muestra hipertrofia de amígdalas con desviación septal derecha e hipertrofia de cornetes inferiores.

La escala de Epworth de somnolencia es de 18 puntos.

Gasometría normal. Rx tórax normal.

Estudio bioquímico normal con lipidograma compatible con hiperlipoproteinemia tipo 2b.

El estudio polisomnográfico nocturno muestra un sueño mal estructurado con predominio de sueño superficial (fase I y 2 del 77%) y escaso sueño profundo y REM. La eficiencia de sueño es del 87.5%. Se detectan 253 eventos obstructivos, 23 centrales, 60 mixtos y 134 hipopneas con un índice de apnea hipopnea de 55. Se detectan 492 desaturaciones con una saturación media del 92%. (Figuras 1 y 2). Con una presión de CPAP de 7 cm de agua desaparecen los eventos obstructivos.

Correspondencia: Carlos Zamarrón Sanz.
Hospital Clínico Universitario. CHUS
C/ Travesía de la Choupana s/n
15706. Santiago de Compostela

Correo electrónico: carlos.zamarron.sanz@sergas.es

El estudio hormonal muestra una disminución de la FSH, aumento de la TSH, prolactina y ACTH (Tabla 1), que no se modifican tras el tratamiento con CPAP.

Parámetro	Valor	Rango
TSH	6.81 mUI/L	[0.35 – 5.5]
T4 libre	1.26 ng/dL	[0.89 – 1.8]
T3 libre	4.15 pg/mL	[2.3 – 4.2]
FSH	<0.1 UI/L	0,9 – 15,0
LH	2.6 UI/L	[1,5 – 9,3]
Prolactina	48.7 ng/ml	[2,8 – 29,9]
CORTISOL	22 ug/dL	[5.0 - 25.0]
ACTH	54.0 pg/ml	[0.0 - 46.0]
GH	0.03 ng/ml	[0.0 - 5.0]
IGF-1	139.0 ng/ml	

El seminograma revela una disminución de la cantidad de eyaculado (0.5 ml) con un porcentaje de espermatozoides atípicos del 80%.

El estudio citogenético de sangre periférica muestra una fórmula cromosómica 46,XY con posible delección Yq (Figura 3). Se realiza un estudio por FISH con la sonda Telvysion Xq/Yq no apreciando delección en la región 15q11-q13.

Figura 1: Hipnograma, graficas de saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y ronquido.

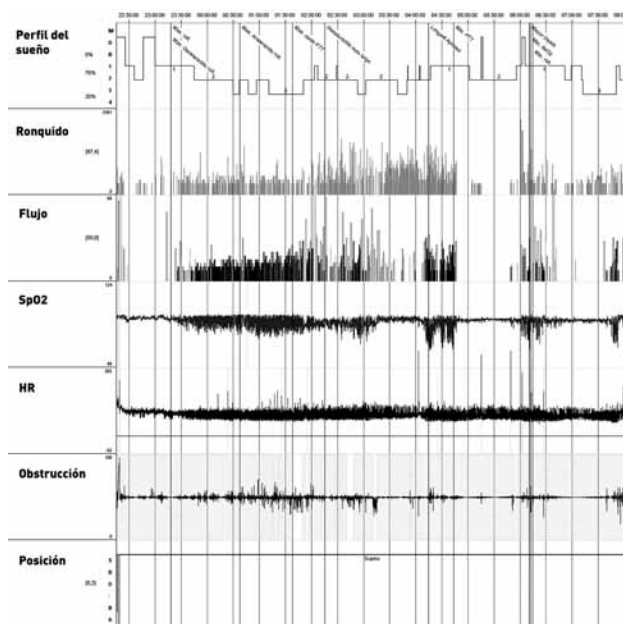


Figura 2: Patrón repetitivo consistente en apnea obstructivas. Detalle temporal de 2 minutos del estudio polisomnográfico

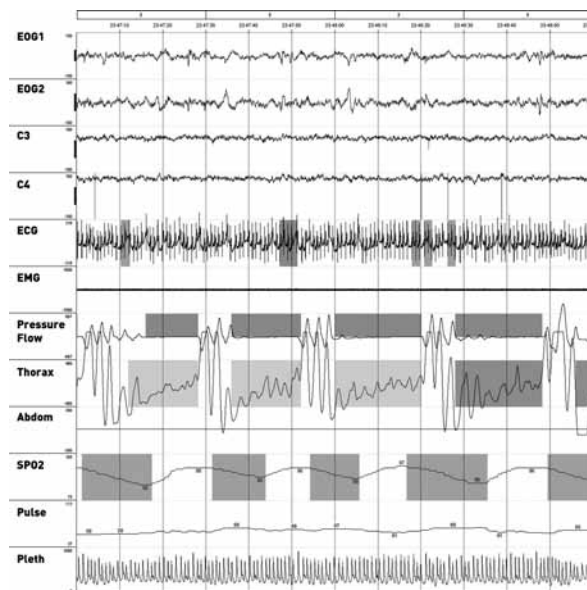
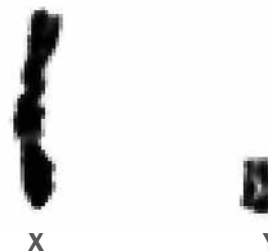


Figura 3: Posible delección Yq en el estudio citogenético de sangre periférica



DISCUSIÓN

Presentamos un paciente con síndrome de apnea del sueño asociado a múltiples alteraciones hormonales y psiquiátricas. El paciente presenta un fenotipo anormal aunque no se demostró ninguna alteración genética relacionada.

La incidencia familiar del SAS sugiere una base genética de la enfermedad. La información genética del individuo determina la existencia de ciertos factores predisponentes (morfología craneofacial, obesidad, control de la ventilación, control de la vía aérea superior) para la aparición de eventos respiratorios obstructivos (apneas e hipopneas) y complicaciones. En consecuencia, es de esperar que la expresión de determinados genes de lugar a características anatómicas, funcionales, mediadores, que, a su vez, determinara la susceptibilidad a desarrollar la expresión

clínica de la enfermedad^{3,4}. Nuestro caso presentaba un fenotipo anormal, obesidad troncular, barba escasa, pene y testículos pequeños compatible con síndrome de Prader Willi. Sin embargo no se pudo confirmar con el estudio genético.

El síndrome de Prader-Willi es una alteración genética descrita en el año 1956 en nueve pacientes que presentaban un cuadro clínico de obesidad, talla baja, hipogonadismo, criptorquidia, alteraciones en el aprendizaje e hipotonía⁵. Este trastorno neurogenético es debido a lesiones, de diferente naturaleza, en los cromosomas, acaecidas en la región 15q11-13 del cromosoma 15 paterno. Esta alteración genética no se encontró en nuestro paciente.

El síndrome de Prader-Willi se ha asociado a hipoxemia e hipersomnolencia. Kaplan estudió cinco pacientes obesos con estas características clínicas mediante estudio polisomnográfico, en un intento de descartar SAS. Sin embargo el estudio del sueño mostró un índice de apnea e hipopnea menor de 10 episodios por hora de sueño en todos ellos. Por tanto, a pesar de una clínica sugerente de SAS, no parece que en estos pacientes tengan un aumento de la prevalencia de SAS⁶. Nuestro caso presentaba una gasometría normal. La somnolencia diurna excesiva, manifestada por una puntuación alta en la escala de Epworth, podría también deberse al tratamiento psiquiátrico.

El SAS se asocia a multitud de cambios endocrinos que se han atribuido a alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, en relación con modificaciones del patrón de sueño y las desaturaciones nocturnas^{1,2}. En uno de los primeros estudios, Santamaria y col. detectaron niveles más bajos de testosterona en el suero de 15 hombres con SAS al compararlos con nueve roncadores simples. Estas alteraciones revertían en un subgrupo de 12 pacientes que fueron tratados con uvulopalatofaringoplastia⁷. En un estudio posterior, Lanfranco describe la reducción de secreción espontánea y estimulada de GH, así como de los niveles sanguíneos de factor del crecimiento (IGF-I), en pacientes obesos con SAS⁸. Nuestro enfermo presentaba unos niveles normales de GH y de IGF-1.

Los pacientes con SAS pueden presentar alteraciones tiroideas. Resta y col. estudian la presencia de alteraciones en las hormonas tiroideas en 78 sujetos obesos, sin diagnóstico previo de hipotiroidismo, que

eran remitidos a una consulta de sueño por sospecha de SAS. Este autor comprueba una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico, del 11%⁹. Nuestro paciente podría incluirse en este patrón, tenía una TSH alta con niveles de hormonas tiroideas normales.

Distintos estudios han detectado que el tratamiento con CPAP revierte, parcial o completamente, las alteraciones hormonales asociadas al SAS. Grunstein y col. realizaron un estudio transversal en 225 varones, y en un subgrupo de 43 pacientes con SAS grave llevó a cabo un estudio seguimiento, tras 3 meses de CPAP. Este autor observa una disminución del IGF-I y de los andrógenos, que normaliza tras el tratamiento con CPAP. Por otra parte, en este estudio se comprueba que los niveles hormonales se relacionan con el niveles de alteración respiratoria, apneico, niveles mínimos de saturación de oxígeno e índices de desaturación. En definitiva, con la gravedad del SAS¹.

Meston y col. estudiaron las gonadotropinas, testosterona, prolactina y cortisol en 101 pacientes varones con SAS antes y tras un mes de tratamiento con CPAP. La CPAP normalizaba las alteraciones hormonales. Además, en este estudio se observa correlación negativa entre los niveles de testosterona y la gravedad del SAS¹⁰. Henley y col. estudian la ACTH y el cortisol en 10 pacientes con SAS moderado-severo antes y después de 3 meses de tratamiento con CPAP. Los valores de ACTH y cortisol medio también se normalizan tras el tratamiento con CPAP¹¹. Recientemente, en un estudio con un diseño similar a los dos anteriores, Macrea y col. comprueban que el tratamiento con CPAP disminuye los niveles de prolactina, sin afectar a otras hormonas¹². En el paciente que presentamos, el tratamiento con CPAP no normalizó los niveles de TSH, FSH, ACTH y prolactina alterados. Desde un punto de vista fisiológico y racional y en base a la mayoría trabajos discutidos previamente, la eliminación de las apneas y desaturaciones debería asociarse a una normalización parcial o completa de las alteraciones hormonales. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que nuestro paciente presentaba un fenotipo anormal compatible con hipogonadismo y un trastorno esquizoafectivo bajo tratamiento antipsicótico. Algunos medicamentos utilizados para tratar estas alteraciones psiquiátricas son conocidos por su capacidad para aumentar los niveles de prolactina debido a la inhibición de la dopamina. Así, la risperidona puede incrementar la prolactina por encima

de las tasas habituales e incluso también modificar niveles de otras hormonas¹³.

En conclusión, se trata de un paciente con síndrome de apnea del sueño, fenotipo anormal compatible con hipogonadismo, múltiples alteraciones hormonales y enfermedad psiquiátrica. El tratamiento con CPAP no revirtió las alteraciones hormonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:352-8.
2. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999; 93: 1-7.
3. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, et al. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 440-444.
4. Douglas NJ, Luke M, Mathur R. Is the sleep apnoea-hypopnoea syndrome inherited. *Thorax* 1993; 48: 719-721.
5. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 1260-1261.
6. Kaplan J, Fredrickson PA, Richardson JW. Sleep and breathing in patients with the Prader-Willi syndrome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1124-6.
7. Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28:461-70.
8. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 474518.
9. Resta O, Pannacciulli N, Di Gorgia, Stefano A, Barbaro MP, De PG. High prevalence of previously unknown subclinical hypothyroidism in obese patients referred to a sleep clinic for sleep disordered breathing. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14:248-53.
10. Meston N, Davies RJ, Mullins R, Jenkinson C, Wass JA, Stradling JR. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Intern Med* 2003; 254:447-54.
11. Henley DE, Russell GM, Douthwaite JA, Wood SA, Buchanan F, Gibson R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4234-42.
12. Macrea MM, Martin TJ, Zagrean L. Infertility and obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy on serum prolactin levels. *Sleep Breath* 2010 Jun 20.
13. Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: pathophysiology, clinical relevance, diagnosis and therapy. *Neuropsychiatr* 2009; 23:71-83