

Síndrome de Klinefelter, testosterona y sueño: a propósito de un caso clínico.

Klinefelter's syndrome, testosterone and sleep: a clinical case.

*Claudia Riffo Allende**, *María Olga Retamal*°*, *Tomás Mesa Latorre**

Resumen. Se presenta un caso clínico de Síndrome de Klinefelter y se revisan que los aspectos en relación al sueño en estos pacientes, siendo relevante a ser abordado y estudiado debido a la relación causal entre el metabolismo de esteroides sexuales afectados. En especial la testosterona y cómo esto influye en la microarquitectura del sueño y la probabilidad de presentar síndrome de apnea obstructiva del sueño, con las repercusiones cognitivas que pueden sumarse a las ya descritas por el síndrome en sí. De allí la importancia de un seguimiento y abordaje dirigido en este aspecto, al momento del diagnóstico y en el seguimiento a largo plazo.

Palabras Clave: Testosterona, sueño, vitamina D, S. de Klinefelter, esteroides.

Abstract. A clinical case of Klinefelter's Syndrome is presented and the aspects related to sleep in these patients are reviewed, being relevant to be addressed and studied due to the causal relationship between the metabolism of affected sex steroids, especially testosterone and how this influences the microarchitecture of sleep and the probability of presenting obstructive sleep apnea syndrome with the cognitive repercussions that can be added to those already described by the syndrome itself. Hence the importance of a targeted follow-up and approach in this aspect, at the time of diagnosis and in long-term follow-up.

Keywords: Testosterone, sleep, Klinefelter, vitamin D, steroids.

Caso clínico

Paciente masculino 10 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, en control en psiquiatría por alteraciones del sueño, del comportamiento diurno, ingesta nocturna de alimentos, inatención, hiperactividad y dificultades en la socialización. Además, cefalea ocasional diurna. Entre sus antecedentes destacan roncopatía y padre con sonambulismo. Derivado desde psiquiatría con exámenes generales, destacando ferritina y vitamina D con valores bajos. Pruebas de tiroides, perfil bioquímico y hepático, normales.

En su examen físico destacaban la hiperactividad, diastema y clinodactilia del meñique.

Se solicita cariógrama que muestra una alteración 47 XXY. Se realizó polisomnografía que mostró un aumento en la latencia de sueño, disminución de la eficiencia de sueño. La arquitectura de sueño evidencia una baja proporción de sueño profundo etapa N3. Evidencia síndrome de apnea obstructiva del sueño moderado a expensas de hipopneas obstructivas, con un índice 10 eventos hora. Movimientos de pierna en rango patológico, destaca sueño REM con

* Neurólogos Pediátricos.

° Fellow Sueño Pediátrico.

Unidad de sueño, Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a Dra. Claudia Riffo Allende: med.riffo@gmail.com

presencia de tono y movimientos. Paciente se realizó una evaluación genética compatible con S. de Klinefelter.

Comentarios

El Síndrome de Klinefelter (SK) es un trastorno cromosómico sexual que afecta a varones con una prevalencia de 1 en 660. Ocurre cuando tienen un cromosoma X adicional, algunos varones no tienen señales o síntomas evidentes, mientras que otros pueden tener diversos grados de dificultades cognitivas, sociales, comportamentales o de aprendizaje¹. Los adultos con SK también pueden tener hipogonadismo primario (por la disminución de la producción de testosterona), testículos pequeños y/o criptorquidia, ginecomastia, estatura alta, infertilidad, hipospadias y micropene².

El SK no se hereda, generalmente ocurre como un evento aleatorio durante la formación de las células reproductivas (óvulos y espermatozoides) que resulta en la presencia de una copia extra del cromosoma X en cada célula. El mecanismo exacto se debe a un defecto en la meiosis de estas células, lo que se conoce como no disyunción y que resulta en un número anormal de cromosomas. Por ejemplo, el óvulo o espermatozoide puede tener una copia extra del cromosoma X y transmitir esta alteración al hijo que así tendrá el cromosoma X extra en cada una de las células somáticas (47, XXY)³.

Lo más frecuente es que el SK sea causado por una sola copia extra del cromosoma X, lo que resulta en un total de 47 cromosomas por célula (47, XXY). Algunas personas que lo padecen pueden tener el cromosoma X adicional sólo en algunas de sus células; estas personas tienen “mosaico del Síndrome de Klinefelter”⁴. Otras presentan las condiciones conocidas como “variantes del Síndrome de Klinefelter” don-

de hay más de un cromosoma sexual adicional en cada célula (48, XXXY, 48, XXYY y 49, XXXXY); en estos casos la presentación clínica puede ser más variada, en especial por mayor impacto neurocognitivo a través de la presentación de discapacidad intelectual, dificultades importantes en el lenguaje, conductuales, coordinación motora; además de mayor dismorfia facial con afectación de otros órganos y sistemas: cardiopatías congénitas, anomalías esqueléticas (cifosis, coxa valga), problemas dentales (taurodontismo o aumento de la cámara de la pulpa de los dientes, favoreciendo aparición de caries). También son propensos a patologías pulmonares y osteoporosis⁴.

La esperanza de vida usualmente es normal y muchas personas con SK tienen una vida normal. Existe un riesgo muy pequeño de desarrollar cáncer de mama y otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. En algunos casos hay un riesgo ligeramente mayor de desarrollar tumores extragonadales de células germinales⁵.

Esta condición afecta el funcionamiento físico, cognitivo y psicológico. Físicamente, las principales preocupaciones están relacionadas con el hipogonadismo, los niveles reducidos de testosterona e infertilidad acompañante. Cognitivamente el desempeño intelectual es más bajo que entre los controles; existe deterioro del funcionamiento ejecutivo, así como se han documentado habilidades lingüísticas expresivas deficientes (hasta en un 75%). Psicológicamente reportan trastornos de ansiedad, menor bienestar y satisfacción vital en relación con los controles⁶. Además de un mayor riesgo de habilidades deficientes en la regulación emocional, una mayor tasa de depresión, déficit de atención e hiperactividad y esquizofrenia⁷.

Existe mayor prevalencia de problemas de atención, las tasas de diagnóstico del trastorno por déficit atencional e hiperactividad varían de 36% a 63%. La distracción y los síntomas de falta de atención son más comunes que la hiperactividad e impulsividad⁸.

Dificultades sociales y tasas elevadas de síntomas del trastorno del espectro autista también se han descrito en pacientes con SK. La mayoría de los estudios se han centrado en describir los síntomas del TEA que han identificado características como: disminución de la atención social, de las habilidades empáticas, dificultad para interpretar las expresiones faciales y de comunicación social⁹.

Estudios que han incluido la evaluación diagnóstica directa para los trastornos del espectro autista (TEA) a través de ADI-R y ADOS arrojan prevalencias que van desde un 10% en una cohorte americana (n= 20) hasta un 27% en una cohorte holandesa (n= 51)¹⁰.

Respecto a alteraciones en el sueño, existe evidencia que esta área también se afecta en estos pacientes. Un estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa entre alteración determinada a través de actigrafía y la registrada por diario de sueño ($p= 0,005$, $d= 0,71$). La actigrafía mostró más trastornos del sueño (es decir, más frecuentes despertares y de mayor duración). No hubo diferencias dentro de la muestra entre las medidas con respecto a la latencia del sueño o su eficiencia¹¹.

En cuanto a la afectación hormonal y cómo ésta puede impactar en específico en el sueño, es necesario especificar que se produce debido al desbalance hormonal de los esteroides sexuales, en específico a la testosterona sérica; ésta puede aumentar apropiadamente en niños con SK en la pubertad temprana, pero a menudo se estanca o in-

cluso disminuye cuando se monitorea en forma seriada hacia la pubertad y adolescencia¹².

Se sabe que en el período de pubertad aumentan las gonadotropinas en el sueño, en específico la hormona luteinizante (LH), la que favorece en el hombre la producción testicular de testosterona. El aumento nocturno de testosterona se relaciona con el sueño REM; en los hombres de edad avanzada, hay menor variación circadiana de testosterona y LH, menor testosterona relacionada con el sueño; desapareciendo la relación entre testosterona y sueño REM¹³.

La testosterona no está sujeta a la variación circadiana de la misma manera que el cortisol, sin embargo, se conoce que existiría un aumento de testosterona dependiente del sueño que requiere 3 horas de sueño de ondas lentas o N3 o quizás un poco más. Esta hormona permanece elevada en relación a la duración del sueño y su posterior disminución depende de la duración de la vigilia; disminuyendo cuando ésta última es prolongada¹⁴.

El aumento diario de la testosterona comienza junto con el inicio del sueño, alcanzando un nivel constante justo antes del primer episodio de movimientos oculares rápidos (REM). Es bien sabido que las situaciones estresantes modifican patrones de sueño, particularmente al aumentar la cantidad de REM al dormir. Sin embargo, estos cambios parecen depender del género, los varones mostraron un efecto más intenso que las mujeres¹⁵.

Un estudio sugirió que la testosterona es un importante estimulante respiratorio a nivel del sistema nervioso central. Tomando estos datos en cuenta, algunos estudios han analizado la testosterona plasmática durante el sueño en pacientes afectados por enfermeda-

des respiratorias del sueño. Los informes indican que los pacientes que sufren de apnea del sueño mostraron una disminución significativa de niveles de testosterona durante las primeras horas de la mañana. Los mecanismos exactos por los cuales la testosterona está implicada en las alteraciones respiratorias durante el sueño siguen siendo desconocidos, pero los efectos de las apneas obstructivas como centrales están demostrados¹⁶.

La testosterona parece tener una clara influencia sobre el sueño y éste a su vez puede influir en la liberación de testosterona. Hay reportes en los que se señala que la fragmentación del sueño induce alteraciones en la liberación circadiana de testosterona¹⁷.

Los niveles bajos de testosterona se han asociado con trastornos del sueño como despertares nocturnos y menor eficiencia del sueño¹⁶. Puede haber síntomas del síndrome de apnea del sueño, es decir, fatiga diurna, breve latencia del sueño, dificultad para despertarse por la mañana, ronquidos, apneas evidenciadas por padres o compañeros de sueño y frente a esto es perentorio realizar estudio de sueño polisomnográfico⁸.

Por otro lado, existe una clara correlación entre niveles de testosterona a lo largo de la vida y algunas características del patrón de sueño. En hombres mayores, la testosterona muestra una drástica disminución que se ha asociado con la disminución del número de episodios de sueño REM, así como con la cantidad de sueño de ondas lentas. Un estudio más reciente indica que los niveles plasmáticos de testosterona muestran una correlación positiva significativa con la eficiencia del sueño, latencia del sueño REM y el total de número de episodios de sueño REM¹⁸.

Es importante mencionar que la testosterona puede también ser metaboliza-

da en sustancias que actúan como agonistas GABA-A moduladores de esos receptores, como se ve en los metabolitos de la progesterona, de esta forma tienen un efecto GABAérgico sobre la microarquitectura del sueño acortando sueño No REM, prolongando la duración del REM y con ello disminuyendo su proporción durante la noche¹⁴.

Un estudio publicado recientemente sugiere una asociación independiente entre la magnitud de desaturación nocturna y los niveles de testosterona en estudios polisomnográficos¹⁴.

Otra arista interesante sobre factores no causales pero asociados, hace alusión a la participación de la vitamina D en el metabolismo de la testosterona, si bien hay pocos estudios en la literatura disponibles sobre los efectos de la vitamina D en la esteroidogénesis directamente en las células de Leydig (habitualmente experimentos con animales)¹⁹.

Holt y colaboradores demostraron el efecto de la 1,25(OH)2D3 (forma activa de la vitamina D) sobre la producción de testosterona en la gónada masculina²⁰.

Canguven y colaboradores encontraron que la suplementación con vitamina D (Ergocalciferol-Solución oral 600,000 UI/1.5 ml durante 1 año) condujo a un aumento en el total nivel de testosterona de $12,46 \pm 3,30$ a $15,99 \pm 1,84$ nmol/l. Relevante mencionar que este estudio se realizó en hombres de mediana edad (35-64 años)²¹. Chen y su grupo de estudio también publicaron una asociación entre el nivel reducido de vitamina D y el nivel de testosterona en un grupo de 4.524 hombres. La asociación entre las variables de estudio no fue intensa y los autores lo describieron como un “efecto causal biológicamente plausible”, que requeriría mayores estudios²².

Pliz y col., informaron que la suplementación con vitamina D (3332 UI diarias durante 1 año) aumentó los niveles disponibles de testosterona total y libre en un grupo de 31 hombres de mediana edad ($49,2 \pm 10,2$). Los autores concluyeron que se necesitan estudios para confirmar la hipótesis de que la suplementación con vitamina D puede aumentar el nivel de testosterona. Las sugerencias del aumento de los niveles séricos de testosterona se deben a los efectos promotores de la vitamina D en la homeostasis del calcio de las células de Leydig, la actividad de la aromatasas, la osteocalcina o la actividad de los promotores de la vitamina D, pero se requieren más estudios²⁴.

CONCLUSIONES

Más allá de todas las repercusiones orgánicas que puede tener el Síndrome de Klinefelter, es importante precisar que el espectro de ellas determinará la severidad del cuadro y su curso en el tiempo, con el mayor o menor impacto en la vida de quien las padece. El sueño en estos pacientes en un aspecto relevante a ser estudiado y abordado debido a la relación causal entre el metabolismo de esteroides sexuales afectados, en especial la testosterona y cómo esto influye en la microarquitectura del sueño y la probabilidad de presentar síndrome de apnea obstructiva del sueño con las repercusiones cognitivas que pueden sumarse a las ya descritas por el síndrome en sí. De allí la importancia de un seguimiento y abordaje dirigido en este aspecto, al momento del diagnóstico y en el seguimiento a largo plazo. Un dato adicional importante sería la medición de Vitamina D, ya que podría favorecer la producción de testosterona y mejorar en parte la condición de estos pacientes; aunque se requieren más estudios para confirmar esto con certeza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Los E, Ford GA. Klinefelter Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482314/>.
2. Fjermestad, K. W., Huster, R., Thunberg, C., Stokke, S., Gravholt, C. H., & Solbakk, A.-K. (2020). Neuropsychological functions, sleep, and mental health in adults with Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. doi:10.1002/ajmg.c.31797.
3. L Defendi Germaine. Klinefelter Syndrome (2022). *Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease*.
4. Learning about Klinefelter syndrome. National Human Genome Research Institute. October 2011; <http://www.genome.gov/19519068>.
5. Chen H. Klinefelter syndrome. *Medscape Reference*. 2018; <http://emedicine.medscape.com/article/945649-overview>.
6. Stochholm, K., Bojesen, A., Jensen, A. S., Juul, S. & Gravholt, C. H. (2012). Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a cohort study. *BMJ Publishing*.
7. Skakkebak, A., Moore, P. J., Pedersen, A. D., Bojesen, A., Kristensen, M. K., Fedder, J., Gravholt, C. H. (2017). The role of genes, intelligence, personality, and social engagement in cognitive performance in Klinefelter syndrome. *Brain and Behavior*, 7(3), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/brb3.645>
8. Davis Shanlee et al. Advances in the interdisciplinary care of children with Klinefelter Syndrome. *Adv Pediatr*. 2016 August; 63(1): 15–46. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.020.

9. Goddard MN, Swaab H, Rombouts SA, van Rijn S. Neural systems for social cognition: gray matter volume abnormalities in boys at high genetic risk of autism symptoms, and a comparison with idiopathic autism spectrum disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015.
10. Cordeiro L, Tartaglia N, Roeltingen D, Ross J. Social deficits in male children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: a comparison of XXY, XYY, and XXYY syndromes. *Research in developmental disabilities*. 2012; 33(4):1254–1263. [PubMed: 22502852].
11. Westlye Fjermestad K et al. Subjective versus objective sleep in men with Klinefelter syndrome. *Research Square*, January 24th, 2023.
12. Mieritz MG, Raket LL, Hagen CP, et al. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100(10):3752–3759. [PubMed: 26287961].
13. Sepúlveda C, Mericq V. Regulatory mechanisms of normal and variants of puberty. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2011; 22(1) 27 – 38.
14. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian Journal of Andrology* (2014) 262–265.
15. M.W.L. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 118 (2020) 669–680.
16. G. Terán-Pérez G et al. Steroid Hormones and Sleep Regulation. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2012, 12, 1040-1048.
17. Harrington Y. Sex Hormones, Sleep, and Memory: Interrelationships Across the Adult. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 1 July 2022 | Volume 14 | Article 800278.
18. Luboshitzky, R.; Zabari, Z.; Shen-Orr, Z.; Herer, P.; Lavie, P. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *The J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2000, 86(3).
19. Ksiazek A et al. Correlative studies on vitamin D and total, free bioavailable testosterone levels in young, healthy men. *Scientific Reports* | (2021) 11:20198.
20. Holt, R. et al. Vitamin D and sex steroid production in men with normal or impaired Leydig cell function. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 199, 105589. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105589> (2020).
21. Canguven, O., Talib, R. A., El An-sari, W., Yassin, D. J. & Al Naimi, A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male* 20(1), 9–16. <https://doi.org/10.1080/13685538.2016.1271783> (2017).
22. Chen, C. et al. Causal link between vitamin D and total testosterone in men: A Mendelian randomization analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104(8), 3148–3156. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01874> (2019).
23. Pilz, S. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm. Metab. Res* 43(3), 223–225. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269854> (2011).
24. Trummer, C., Pilz, S., Schwetz, V., Obermayer-Pietsch, B. & Lerchbaum, E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: A systematic review. *Endocr. Connect* 7(3), R95–R113. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0009> (2018).