

Otra medida a tener en cuenta para la precisa evaluación de estos pacientes va encaminada a la estratificación del riesgo asociado a la resección pulmonar, enfatizando en la evaluación cardiológica, el volumen máximo de aire espirado en el primer segundo, la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono y las pruebas de esfuerzo cardiopulmonares⁶. En nuestro medio, y teniendo en cuenta el periodo de estudio, el protocolo de evaluación funcional preoperatorio se basó en la guía de la European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons del 2009 sobre tratamiento radical del cáncer de pulmón, si bien en uno de nuestros pacientes (caso 1) el estudio funcional respiratorio no fue el adecuado debido a la coincidencia de circunstancias físicas limitantes (paciente portador de traqueostomía).

Debido al escaso nivel de evidencia disponible, no existen recomendaciones específicas sobre el papel de la adyuvancia en pacientes intervenidos por NPM pulmonar. En caso de pacientes con NPM sincrónicas, será el tumor de mayor estadio el que determine la necesidad, o no, de tratamiento adyuvante; la situación es incierta cuando un paciente tiene 2 lesiones sincrónicas o metacrónicas en estadio I, ya que, aunque el pronóstico es peor que en pacientes con CPCNP estadio I único, el beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino no está claro⁷. Hay ciertos factores que podrían considerarse al decidir si usar o no la quimioterapia adyuvante, tales como el intervalo de tiempo entre las neoplasias, determinadas características histológicas desfavorables (grado de diferenciación, invasión vascular y linfática, patrón sólido y micropapilar), el tamaño tumoral, las comorbilidades y la evaluación funcional del paciente.

A pesar del escaso número de pacientes intervenidos de una segunda lobectomía pulmonar en nuestro medio, consideramos que es una técnica factible, con nula mortalidad pero con una importante morbilidad. De los 3 casos que presentaron alguna complicación, y en base a la clasificación de complicaciones postoperatorias descrita por Clavien-Dindo⁸, 2 pacientes se clasificaron como grado IIIa (complicación que requiere de intervención sin anestesia general) y otro como grado IVa (complicación que implica riesgo vital por disfunción de un único órgano). Con el objetivo de evitar hemorragias mayores intraoperatorias, en caso de efectuarse una resección ipsilateral, habrá que prever una disección compleja del hilio, siendo la disección intrapericárdica un recurso quirúrgico a tener en cuenta en este grupo de pacientes.

Bibliografía

- Jung EJ, Lee JH, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73:237-42.
- Dai L, Yang HL, Yan WP, Liang Z, Xiong HC, Kang XZ, et al. The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer. *J Thorac Dis*. 2016;8:855-61. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.03.42>.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-12.
- Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR, American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest*. 2007;132:290S-305S.
- Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al., IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11: 651-65.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-41.
- Stinchcombe TE, Carr S, Loo Jr BW. Multiple primary lung cancers. En: Jett JR, Lilenbaum RG, Friedberg JS, editores. *UpToDate*, Waltham, MA. UpToDate, 2017.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.

Pablo A. Ordóñez Lozano^{a,*}, Iñigo Royo Crespo^b,
Nadia Muñoz-González^a y Raúl Embún Flor^b

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paordonezl@hotmail.com

(P.A. Ordóñez Lozano).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.011>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descripción de la deficiencia de alfa-1-antitripsina asociada al alelo PI*QO_{Ourém} en una niña de 2 años de edad y su estudio familiar. Un caso infrecuente



Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated with the PI*QO_{Ourém} Allele in a 2-Year-old Girl and Family Study. An Unusual Case

Estimado Director:

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una glucoproteína circulante de tamaño medio codificada por el gen SERPINA1, situado en el brazo corto del cromosoma 14, en la región 14q32.13¹. La principal función del AAT es la acción antiproteasa, protegiendo el tejido pulmonar de la acción proteolítica de la elastasa del neutrófilo. También se han descrito otras acciones como la inhibición de otras serin proteasas, antiinflamatoria, inmunomoduladora y antimicrobiana². El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es uno de los trastornos genéticos más frecuentes en la población caucásica. Un nivel sérico de AAT inferior a 80 mg/dl, obtenido por

nefelometría, incrementa el riesgo de sufrir enfisema pulmonar en la edad adulta³, siendo esta la forma más frecuente de enfermedad asociada al DAAT. Otras formas de presentación incluyen diversos tipos de hepatopatías en niños y adultos, la paniculitis y la vasculitis. En los últimos años se ha descrito su posible asociación con otras enfermedades inflamatorias.

La AAT presenta herencia mendeliana simple, autosómica y codominante. En torno al 85-90% de la población presenta un genotipo MM, formado a partir de la herencia de un alelo M de cada uno de los progenitores y sintetizando una proteína normal en función y cantidad. Los alelos deficientes más frecuentes son PI*S y PI*Z, con una prevalencia estimada en la población española del 10,4 y 1,72%, respectivamente, y expresando el 40% (S) y 15% (Z) del nivel normal de la AAT. En la práctica clínica el 96% de la patología asociada al DAAT ocurre en homocigotos ZZ, y el 4% restante en los heterocigotos SZ, MZ y en los infrecuentes genotipos raros y nulos o sus combinaciones con los alelos PI*S y PI*Z.

Describimos a continuación el caso de una familia portadora del gen QO_{Ourém}⁴, un alelo nulo identificado por primera vez en



Figura 1. Distribución y frecuencia estimada de los genotipos raros y nulos encontrados en la Península Ibérica, Suiza, Italia y Túnez⁷.

la región centro de Portugal y del que existen muy pocos casos descritos en la literatura.

Niña de 2 años con antecedentes de anemia ferropénica, reflujo gastroesofágico leve y asma bronquial persistente leve-moderada con varios ingresos hospitalarios por exacerbación. En tratamiento con fluticasona inhalada, montelukast y salbutamol a demanda. Estudiada en Pediatría tras ingreso hospitalario a los 11 meses de edad por anorexia y retraso de crecimiento a partir de los 8 meses de edad. Estudio de anticuerpos antitransglutaminasa, inmunoglobulinas, *prick* cutáneo a clara de huevo, pescado, trigo y proteína de leche de vaca (PLV) negativo y serologías víricas negativas. Función tiroidea y cloro en sudor normales. Niveles de AAT: 40 mg/dl. Estudio genético mediante secuenciación del gen SERPINA1 con genotipo Pi*SQO_{Ourém}.

Se completó el estudio familiar realizando la determinación de AAT a los progenitores de la paciente. El padre es un varón de 33 años de edad, fumador de 10-15 cigarrillos al día (índice de paquetes/año [IPA]: 16,5 paquetes/año) y soldador de profesión. Sin antecedentes de enfermedades pulmonares ni tratamientos habituales. Exploración física normal. Analítica normal excepto concentración sérica de AAT de 34 mg/dl (116-232 mg/dl/21-41 μ mol/l)⁵. El estudio genético mediante secuenciación del gen identificó un genotipo Pi*SQO_{Ourém}. Pruebas funcionales respiratorias normales. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR): enfisema panlobular en campos anteriores y bases sin signos de enfisema centrolobulillar. El paciente está en seguimiento en consultas externas de Neumología, ha abandonado el hábito tabáquico y mantiene función pulmonar normal.

La madre era una mujer de 30 años sin antecedentes personales de interés. Niveles de AAT de 119 mg/dl con fenotipo PiMS.

El escaso número de casos con algún alelo nulo en los pacientes con DAAT (prevalencia 100-200 inferior a la del alelo Pi*Z) supone una limitación para su conocimiento y valorar su prevalencia

(fig. 1). Los alelos nulos conforman una proteína estructuralmente disfuncionante, produciendo la degradación de la AAT a nivel intracelular y presentando niveles indetectables a nivel sérico. Por ello, se asocian con un riesgo muy elevado de enfisema, pero no de hepatopatía, por la ausencia de polimerización.

Estos 2 pacientes son portadores, en heterocigosis, de un alelo QO_{Ourém} descrito por primera vez en el año 2002 en un área muy localizada de la geografía portuguesa⁴, y posteriormente, en La Palma de Gran Canaria⁶. La mutación QO_{Ourém} se caracteriza por la inserción de un nucleótido de timina en la región codificadora del exón 5 en el seno de un pequeño microsatélite (T)₅, dentro del fondo genético normal M3. El consiguiente desplazamiento del marco de lectura genera un codón de parada prematuro que acorta la proteína 19 aminoácidos en su extremo carboxilo-terminal, incluyendo un residuo de prolina esencial para la secreción de la AAT. La mutación, sin afectar al tamaño o la estabilidad del ARN mensajero, hace que la proteína alterada sea retenida en el retículo endoplásmico y degradada⁷. Esta mutación es idéntica a la QO_{Mattawa}, pero esta última se origina sobre una base genética M1⁸. En un trabajo publicado en 2012⁹ en el que se revisaba la evolución histórica y las repercusiones clínicas y funcionales del déficit grave de la AAT causada por el alelo QO_{Ourém} se identificaron 41 sujetos portadores de este alelo, pertenecientes a 4 familias en la zona centro de Portugal. Entre ellos, 8 homocigotos, 5 Pi*SQO_{Ourém} y 28 Pi*MQO_{Ourém}. Ninguno de los 5 individuos Pi*SQO_{Ourém} eran fumadores y todos presentaban unas pruebas de función pulmonar y radiografía de tórax normales. No se realizó TCAR en ninguno de estos casos. En nuestro paciente adulto, la presencia de enfisema en la TCAR a la edad de 33 años, podría estar en relación con la elevada susceptibilidad de los individuos con déficit grave de AAT a los efectos del tabaco. De ahí, la importancia de un diagnóstico precoz en el DAAT que permita prevenir la iniciación en el hábito tabáquico o su abandono en individuos fumadores.

En La Palma se han identificado 5 individuos portadores del alelo PI*QO_{Ourém}. El caso índice: PI*SQO_{Ourém}, 3 PI*MQO_{Ourém} y 1 PI*ZQO_{Ourém}.

Se estima que esta mutación es relativamente reciente, ya que se habría originado hace unos 650 años, en el siglo XIV. Su origen se establece en el centro de Portugal. La proximidad de esta área geográfica con Galicia justificaría la presencia de este alelo en la población gallega, pero, en nuestro conocimiento, estos son los 2 primeros casos de esta mutación publicados en Galicia, en 2 miembros de una misma familia.

Bibliografía

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Critic Care Med.* 2003;168:818-900.
2. De Serres F, Blanco I. Role of Alpha 1 antitrypsin in human health and disease. *J Int Med.* 2014;276:311-35.
3. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Committee on the National Registry of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59 [Article in Spanish].
4. Seixas S, Mendonça C, Costa F, Rocha J. Alpha1-antitrypsin null alleles: Evidence for the recurrence of the L353FSX376 mutation and a novel G a transition in position +1 of intron 1C affecting normal mRNA splicing. *Clin Genet.* 2002;62:175-80.
5. Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1996;107:211-4.
6. Hernández Pérez JM, Ramos Díaz R, Fumero García S, Pérez Pérez JA. Descripción de la deficiencia de alfa-1-antitripsina asociada al alelo PI*QO_{Ourém} en la isla de La Palma (España) y de un método de genotipado para su detección. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:e1-3.

7. Blanco I, Lara B. Epidemiología del déficit de alpha-1 antitripsina. En: Déficit de Alfa-1 antitripsin fisiopatología, enfermedades relacionadas diagnóstico y tratamiento. 2.ª edición Barcelona: Editorial Respira, SEPAR; 2016.
8. Lara B, Martínez-Delgado B, Torres M, Marín-Arguedas S, Bustamante A, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina asociada a la variante Mattawa. *Arch. Bronconeumol.* 2013;49:548-50.
9. Vaz Rodrigues L, Costa F, Marques P, Mendonça C, Rocha J, Seixas S. Severe a-1 antitrypsin deficiency caused by QO(Ourém) allele: Clinical features, haplotype characterization and history. *Clin Genet.* 2012;81:462-9.

Ramón Antonio Tubío-Pérez^{a,d,*}, Milagros Blanco-Pérez^b,
Cristina Ramos-Hernández^{a,c,d} y María Torres-Durán^{a,c,d}

^a Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Unidad de Citogenética y Genética Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, EOXI de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Grupo de Investigación Neumovigo I+i, Instituto de Investigación Biosanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España

^d Centro galego Alfa-1-antitripsina, Galicia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Ramon.Antonio.Tubio.Perez@sergas.es
(R.A. Tubío-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.011>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pronóstico del síndrome de hipoventilación-obesidad con y sin síndrome de apnea obstructiva asociado



Prognosis of Obesity Hypoventilation Syndrome With and Without Concomitant Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Estimado Director,

El síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO) es una entidad clínica caracterizada por la coexistencia de obesidad e hipercapnia en vigilia, pero la falta de una definición universalmente aceptada de este proceso genera confusión, ya que bajo el mismo concepto se agrupan pacientes con diferente gravedad y formas asociadas —o no— a síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS)¹⁻³. Cabrera et al. propusieron una estratificación de gravedad del SHO en función de las cifras diurnas de PaO₂, PaCO₂, del índice de apnea-hipopnea (IAH), del índice de masa corporal y comorbilidades, pero no se ha comprobado que ello se asocie con diferencias en el pronóstico. En un estudio previo nuestro grupo halló una mortalidad en 5 años del 15,5% en pacientes con una forma grave de SHO (aquella que comienza con insuficiencia respiratoria global) y un riesgo de fallecer 2 veces superior al de pacientes con SAHS y sin hipoventilación diurna⁴. La principal causa de muerte eran las enfermedades cardiovasculares (ECV), hecho concordante con lo observado en otros estudios⁵⁻⁷.

Masa et al. clasificaron a los pacientes con SHO en terciles de acuerdo con el número de desaturaciones $\geq 3\%$ por hora de registro (IDN). Aunque diferente del IAH, el IDN debería reflejar la gravedad del SAHS subyacente y cabría esperar mayor prevalencia de ECV en los pacientes con SAHS más grave, pero los autores encontraron exactamente lo contrario⁸ y lo explicaron especulando que los pacientes más graves irían antes al médico y recibirían, por tanto,

tratamiento más temprano para los factores de riesgo cardiovascular. También invocaron un mecanismo de «precondicionamiento isquémico», según el cual, episodios repetidos de isquemia subclínica, desencadenados por la hipoxemia nocturna, llevarían a una estimulación angiogénica y al desarrollo de circulación colateral. En cualquier caso, este estudio muestra que estratificación del SHO se asocia con consecuencias clínicas relevantes. Sin embargo, no se diferenciaron pacientes con y sin SAHS, que podrían constituir fenotipos diferentes. Esto sí se hizo en el estudio retrospectivo de Ojeda et al.⁹ que, contradiciendo lo publicado, encontraron más pacientes con SHO sin SAHS (SHO-noSAHS) que con SAHS asociado. Este estudio no mostró diferencias de mortalidad en ambos grupos (cerca del 28% a los 5 años), con cierta tendencia a mejor supervivencia en el SHO asociado a SAHS (SHO-SAHS). Se criticó que no se mostrasen las comorbilidades cardiovasculares en ambos grupos antes y después del tratamiento, ya que ello podría explicar la mejor —no significativa— supervivencia del grupo SHO-SAHS.

Nosotros diseñamos un estudio retrospectivo para comparar el pronóstico del SHO-SAHS y SHO-noSAHS (aprobado por el Comité Ético de Galicia: Reg. n.º 2017/079), revisando las historias de los 124 pacientes diagnosticados de SHO desde el año 1995 hasta el año 2017 de acuerdo con un criterio restrictivo: insuficiencia respiratoria global al diagnóstico y pH $\geq 7,34$. Los pacientes fueron apareados 1:2 por fecha de diagnóstico ± 3 años, sexo y una franja de edad de ± 10 años. Se incluyeron, finalmente, 11 pacientes con SHO-noSAHS (IAH < 5) y 22 con SHO-SAHS. Basalmente no hubo diferencias significativas entre pacientes con SHO-noSAHS y SHO-SAHS en la edad media (67 vs 68,5 años; p=0,88), sexo femenino (77,7% vs 77,1%; p=0,1), índice de masa corporal medio (43 kg/m² vs 42,5 kg/m²; p=0,81), FVC (59,5% vs 49% sobre el teórico; p=0,96), PaO₂ inicial (51,5 \pm 9,5 mm Hg vs 48 \pm 7,6 mm Hg; p=0,25) o PaCO₂ inicial (54,7 \pm 9,1 mm Hg vs 60,6 \pm 13,2 mm Hg; p=