

Deficiencia combinada de proteínas c y s

Combined deficiency of proteins c and s

Lic. Yaneth Zamora-González^I, Dra. Olga M. Agramonte-Llanes^I, Dr. Rafael Gómez-Baute^{II}, Lic. Loreta M Rodríguez-Pérez^I.

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Universitario «Gustavo Aldereguía», Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

Las trombofilias son un grupo de enfermedades que favorecen la formación de trombosis, tanto arteriales como venosas, que han sido asociadas con diferentes complicaciones durante el embarazo, como: aborto recurrente, preclampsia, crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal intraútero, entre otras. La deficiencia congénita o adquirida de proteínas de la coagulación, como las proteínas C y S, se asocia con eventos trombóticos antes de los 30 o 40 años. La trombosis venosa profunda es considerada la manifestación clínica más frecuente, aunque también puede verse asociada con enfermedad cerebro vascular, pérdidas recurrentes de embarazos y otros estados isquémicos. En la actualidad, las enfermedades trombóticas constituyen una de las primeras causas de fallecimiento en el mundo; la morbimortalidad anual por trombosis, ya sea arterial o venosa, es de aproximadamente dos millones de personas. Presentamos un caso con antecedentes de pérdidas recurrentes de embarazos y trombosis venosa profunda en miembros inferiores con deficiencia combinada de proteínas C y S.

Palabras clave: trombosis, pérdidas recurrentes de embarazo.

ABSTRACT

Thrombophilias are a group of diseases that favor the formation of thrombosis, both arterial and venous, and have been associated with various complications during pregnancy, among which are: recurrent abortion, preclampsia, intrauterine growth retardation and stillbirth, among others. Congenital or acquired deficiency of

coagulation proteins, such as protein C and S are associated to thrombotic events within 30 or 40 years. Deep vein thrombosis is considered the most common manifestation, but may also be associated with vascular brain disease, recurrent pregnancy loss and other ischemic conditions. Currently, thrombotic diseases are among the leading causes of death in the world, the annual morbidity and mortality due to thrombosis, either arterial or venous, is about two million people. We present a case with a history of recurrent pregnancy loss and deep vein thrombosis in the lower limbs with combined deficiency of protein C and S.

Keywords: thrombosis, recurrent pregnancy loss.

INTRODUCCIÓN

Las trombofilias son un grupo heterogéneo de condiciones asociadas a un mayor riesgo de aparición de trombosis arteriales, venosas, o ambas. Se clasifican en hereditarias y adquiridas; se producen debido a una alteración funcional o estructural de algún factor relacionado con el proceso de coagulación, que aumenta la predisposición a la formación de trombosis. El estado de hipercoagulabilidad se favorece por la alteración, tanto los sistemas anticoagulantes como procoagulantes.¹

La activación del sistema de la coagulación implica que en forma simultánea se activen los mecanismos contrarreguladores, lo que permite un control adecuado del proceso de hemostasia y previene la extensión inadecuada del trombo. Entre estos mecanismos están los denominados anticoagulantes naturales, como el inhibidor de la vía del factor tisular, la proteína C de la coagulación, la proteína S y la antitrombina. La proteína, C junto con su cofactor, la proteína S, inhiben los factores V y VIII activados; este sistema es regulado por la interacción de la trombina con la trombomodulina. El déficit congénito de cualquiera de los anticoagulantes naturales establece un desequilibrio y predispone a la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).^{2,3} Se debe sospechar el estado de hipercoagulabilidad primaria o trombofilia heredada cuando está presente al menos una de las siguientes características: ETEV a edad temprana (menos de 50 años), episodios trombóticos repetidos, ocurrencia en sitios anatómicos inusuales o historia familiar positiva de trombosis.⁴

La deficiencia de la proteína C de la coagulación y de su cofactor, la proteína S, se asocian con predisposición a la trombosis debido a que se produce generación no regulada de fibrina al estar disminuida la inactivación de los factores V y VIII activados, que son dos proteínas esenciales en la cascada de la coagulación.^{5,6} Las pérdidas recurrentes de embarazos también pueden verse relacionadas con dichas deficiencias.⁷

Se describe el caso de una paciente con deficiencia combinada de proteínas C y S de la coagulación, que presentó pérdidas recurrentes de embarazos y episodios de trombosis venosa profunda en miembros inferiores, sin antecedentes de historia familiar. Hasta donde sabemos según la bibliografía revisada, es el primero comunicado en Cuba.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 34 años de edad, atendida durante varios años en consulta de infertilidad, con antecedentes de abortos a repetición y un parto de niño sano.

Durante la duodécima semana de gestación del cuarto embarazo presentó un aborto diferido, siete días después comenzó con dolor intenso que se iniciaba en la región inguinal, irradiaba al miembro inferior hasta la zona plantar del pie derecho, por lo que fue evaluada en el servicio de urgencias médicas de medicina interna.

Se diagnosticó una neuralgia y se inició tratamiento con antiinflamatorios esteroideos y vitaminoterapia. Al mantenerse el cuadro clínico fue reevaluada comprobándose al examen físico, edema y cambios de temperatura en todo el miembro inferior.

Se discutió en colectivo con el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, y con una impresión diagnóstica de una trombosis venosa profunda se inició tratamiento con heparina no fraccionada y a continuación, con heparina de bajo peso molecular (HBPM), (nadroparina cálcica 0,6 mL, subcutánea, al día), con una discreta mejoría del cuadro clínico, aunque persistió el edema y el dolor en el miembro afectado.

Rebasada la fase aguda del cuadro clínico se incorporó tratamiento con warfarina, para ir disminuyendo la heparina hasta lograr el nivel de anticoagulación deseado. Una vez estabilizada la paciente y remitida a la consulta de hematología, se decidió suspender tratamiento provisionalmente para realizar estudios diagnósticos de trombofilia.

Al examen físico en consulta de hematología, se confirmaron los signos clínicos mencionados y se le indicaron los complementarios correspondientes. Los datos de laboratorio indicaron hemoglobina 123 g/L, hematocrito 40 %, leucocitos $5,4 \times 10^9$ /L, recuento diferencial normal, velocidad de sedimentación globular 56 mm/h, recuento de plaquetas: 350×10^9 /L, coagulograma y fibrinógeno normales, prueba de paracoagulación negativa, células LE, factor reumatoideo y proteína C reactiva cualitativa dentro de valores normales, hemoquímica sin alteraciones, ultrasonido abdominal y ginecológico negativos, radiografía de tórax normal.

En ecografía dopler de la pierna afectada se comprobó una reducción del flujo sanguíneo y la presencia de trombosis al nivel de las venas femoral y safena derecha y sus afluentes. Los estudios de hemostasia realizados mostraron los siguientes resultados: anticoagulante lúpico negativo, dímero D 3 mg/mL, productos de degradación del fibrinógeno (PDF) menor que 10 ug/mL, agregación espontánea 5 %, mutación del factor V Leiden y la G20210A de la protrombina negativas, proteína C 8,3 % (valor normal 65 -130 %), proteína S 40 % (valor normal 60 -140 %). Con los resultados obtenidos se concluyó como diagnóstico final: una trombofilia hereditaria por deficiencia combinada de proteínas C y S de la coagulación. Se dió seguimiento por consulta ambulatoria, presentando hasta la actualidad una evolución estable. Mantiene como tratamiento una dosis profiláctica de nadroparina cálcica.

DISCUSIÓN

La proteína C es una pequeña proteína plasmática dependiente de vitamina K, que inactiva proteolíticamente los factores de la coagulación V y VIII activados, lo que favorece la anticoagulación, y mejora la fibrinólisis en la interfase endotelio-plasma.⁸

⁹ La proteína S es un polipéptido dependiente de vitamina K, normalmente presente en el plasma y en los gránulos alfa de las plaquetas, que funciona como cofactor para la acción de la proteína C.^{10,11}

La deficiencia de estas proteínas puede ser hereditaria o adquirida, secundaria a infecciones bacterianas, virales, enfermedad hepática, entre otras entidades.

En su forma congénita las deficiencias de proteína C y S están relacionadas con una herencia autosómica dominante.¹² Estas deficiencias se clasifican en dos tipos: tipo I, con defectos cuantitativos y cualitativos; y tipo II, con cantidad normal de proteína pero disfuncional.¹³ La mayoría de los casos son heterocigotos tipo I que expresan la deficiencia cuando los niveles de proteína descienden por debajo del 50 %; los pacientes homocigotos hacen eventos tromboembólicos fatales como la «púrpura *fulminans*» de los neonatos.¹⁴

En 1981, Griffin describió los primeros casos de pacientes con historia de múltiples episodios de trombosis venosa profunda y niveles de proteína C reducidos al 50 % del valor normal.¹⁵ En 1984 fueron descritos los primeros casos de deficiencia de proteína S y su relación con estado hipercoagulable.^{16,17}

Clínicamente es imposible distinguir entre la deficiencia de proteína C, S u otras causas de estado hipercoagulable primario. Se debe sospechar la posibilidad de una de estas entidades cuando se presenta un paciente con uno o más de los siguientes criterios: trombosis venosa y edad menor de 45 años, historia familiar de trombosis, trombosis en sitios inusuales como venas mesentéricas, cutáneas o del cráneo, múltiples episodios de trombosis o trombosis venosa recurrente en pacientes anticoagulados.¹⁸

La prevalencia de estos estados trombofílicos no es frecuente y la asociación de varios factores es muy rara. En aquellos casos donde aparecen deficiencias severas, ya sea de forma congénita o adquirida, siempre se acompaña de un cuadro clínico bien grave. Existen casos descritos de deficiencia combinada de proteína C y S como la púrpura *fulminans* neonatal, en su mayoría fatales, pacientes con trombosis intraútero, con eventos de trombosis renal bilateral, neuropatía óptica isquémica y otras situaciones graves.¹⁹⁻²¹

En la bibliografía revisada no encontramos ningún caso reportado en Cuba, por lo que esta comunicación contribuye a engrosar la lista de los más de 320 pacientes informados en el mundo.²² Además, permite recalcar la importancia de estudiar a los pacientes que exhiban cualquiera de las situaciones que hacen sospechar un estado de hipercoagulabilidad primaria o trombofilia hereditaria, así como a sus familiares. El estudio de la trombofilia hereditaria debe incluir el factor V Leiden, la mutación G20210A de la protrombina, la proteína C de la coagulación, la proteína S y la antitrombina.²³

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leiva JC, Pons A, Rencoret G, Aguilera S, Quiroz L, Barrera C, et al. Rol de las trombofilias en infertilidad: ¿Juegan un rol?. Rev Med Clin Condes. 2010; 21(3): 424-31.
2. Castañeda S, Cardona-Maya W, Cadavid AP. Trombofilias heredadas y pérdida gestacional recurrente. Iatreia. 2002; 15: 170-7.
3. Thakkar BS, Streiff MB, Bruley DF, Mears SC. Case Report: Perioperative Use of Protein C Concentrate for Protein C Deficiency in THA. Clin Orthop Relat Res. 2010 July; 468(7): 1986-90.
4. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med. 2001 Apr; 344: 1222-31.

5. Román A, Cardona W, Álvarez L, Tobón LI, Torres JD. Paciente con deficiencia de proteína C y múltiples trombosis: reporte de caso. *Iatreia*. 2007 Sep; 20(3): 308-13.
6. Tang L, Guo T, Yang R, Mei H, Wang H, Lu X, et al. Genetic background analysis of protein C deficiency demonstrates a decurrent mutation associated with Venous Thrombosis in Chinese Population. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35773. doi: 10.1371/journal.pone.0035773.
7. Ananth C V, Nath C A, Philipp C. The Normal Anticoagulant System and Risk of Placental Abruption: Protein C, Protein S and Resistance to Activated Protein C. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec; 23(12): 137783.
8. Brummel-Ziedins KE, Orfeo T, Callas PW, Gissel M, Mann KG, Bovill EG. The Prothrombotic Phenotypes in Familial Protein C Deficiency Are Differentiated by Computational Modeling of Thrombin Generation. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44378. doi: 10.1371/journal.pone.0044378
9. Athanasiadis G, Buil A, Souto JC, Borrell M, López S, Martínez-Perez A, et al. A Genome-Wide Association Study of the Protein C Anticoagulant Pathway. *PLoS One*. 2011; 6(12): e29168. doi: 10.1371/journal.pone.0029168.
10. Bithell TC. Thrombosis and antithrombotic therapy. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.p. 1515-20.
11. Rezaie A R. Regulation of the Protein C Anticoagulant and Antiinflammatory Pathways. *Curr Med Chem*. 2010; 17(19):2059-69.
12. Torres R, Ballona R. Púrpura fulminans asociada a deficiencia de proteína C, proteína S y resistencia a proteína C activada. *Folia dermatol.Perú* 2005; 16(1):33-7.
13. Tridapalli E, Stella M, Capretti M G, Faldella G. Neonatal arterial iliac thrombosis in type-I protein C deficiency: a case report. *Ital J Pediatr*. 2010 Mar; 36: 23. doi: 10.1186/1824-7288-36-23.
14. Pereira J G. Trombofilia y Trombosis Arterial. *Rev Chil Cardiol*. 2007; 26 (1): 97-103.
15. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981 Nov; 68: 1370-3.
16. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med*. 1984 Dec; 311(24): 1525-8.
17. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984 Dec; 64(6): 1297-300.
18. Paez L, Chaparro A. Estados hipercoagulables primario y deficiencia de proteínas «C» y «S»: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hered*. 1995 oct-dic; 6(4): 193-5.
19. Hayashida M, Yamada H, Yamazaki S, Nomura H, Yoshimura K, Kitahara O, et al. Combined Protein C and Protein S Deficiency in a Family with Repetitive Thromboembolism and Segregated Gene Mutations. *Internal Medicine*. 2003; 42 (3): 268-73.

20. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut*. 2000; 46: 5349.
21. Ambati J, Hanuch OE, Bresnick GH. Protein C and protein S deficiency associated with retinal, optic nerve, and cerebral ischaemia. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83: 7538.
22. Woischnik M, Sparr CH, Kern S, Thurm T, Hector A, Hartl D, et al. A non-BRICHOS surfactant protein c mutation disrupts epithelial cell function and intercellular signaling. *BMC Cell Biology* 2010 Nov, 11: 88. doi: 10.1186/1471-2121-11-88.
23. Tjeldhorn L, Iversen N, Sandvig K, Bergan J, Sandset P M, Skretting G. Protein C Mutation (A267T) Results in ER Retention and Unfolded Protein Response Activation. *PLoS One*. 2011; 6(8): e24009. doi: 10.1371/journal.pone.0024009.

Recibido: Abril 1, 2013

Aceptado: Junio 6, 2013

Lic. Yaneth Zamora González. INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA.
Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
Tel (537) 643 8695, 8268
Fax (537) 644 2334
Email: rchematologia@infomed.sld.cu