

# Paciente con deficiencia de proteína C y múltiples trombosis: reporte de caso

ALEJANDRO ROMÁN GONZÁLEZ<sup>1</sup>, WÁLTER CARDONA MAYA<sup>2</sup>, LEONOR ÁLVAREZ PELÁEZ<sup>3</sup>,  
LUIS IGNACIO TOBÓN ACOSTA<sup>4</sup>, JOSÉ DOMINGO TORRES HERNÁNDEZ<sup>5</sup>

## RESUMEN

**S**e debe considerar un estado de hipercoagulabilidad primaria o trombofilia heredada en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. La sospecha clínica se debe dirigir a los pacientes con presentación temprana, recurrente, familiar o en sitios anatómicos poco usuales. En este reporte se describe el caso de un paciente con déficit de proteína C de la coagulación, quien desarrolló trombosis venosa profunda del miembro inferior derecho a los 36 años y un año después, trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo. A la edad de 51 años presentó trombosis de vasos mesentéricos que condujo a una resección intestinal extensa lo que obligó a un trasplante de intestino delgado. Su padre había presentado trombosis venosa de los miembros inferiores. Se descartó la presencia asociada de la mutación G20210A de la protrombina y del Factor V Leiden. Hasta

.....  
<sup>1</sup> Estudiante de undécimo semestre de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Grupo Trombosis.

<sup>2</sup> Bacteriólogo, MSc, Estudiante de Doctorado, Grupo Reproducción, Grupo Trombosis.

<sup>3</sup> Bacterióloga, Especialista en Hematología. Profesora de la Universidad de Antioquia. Grupo Trombosis

<sup>4</sup> Médico, Internista, Vascular. Profesor de la Universidad de Antioquia. Jefe de la Clínica de Anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Coordinador del Grupo Trombosis.

<sup>5</sup> Médico, Internista, Hematólogo. Profesor de la Universidad de Antioquia. Grupo Trombosis. Medellín, Colombia.

Correspondencia: José Domingo Torres, MD, Sección de Hematología  
Universidad de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente de Paúl  
Calle 64 N° S1 D 154, Bloque 7  
Teléfono: 4441333 ext 3649  
Medellín, Colombia.  
Dirección electrónica: grupotrombosis@quimbaya.udea.edu.co

Recibido: agosto 19 de 2006

Aceptado: mayo 02 de 2007

donde sabemos, es el primer caso de deficiencia de proteína C de la coagulación informado en la literatura colombiana.

## **PALABRAS CLAVE**

PROTEINA C DE LA COAGULACIÓN  
TROMBOFILIAS  
TROMBOSIS

## **SUMMARY**

### **A PATIENT WITH C PROTEIN DEFICIENCY AND MULTIPLE THROMBOSES. CASE REPORT**

Inherited thrombophilias are an important group of diseases that should be taken into account in the study of patients with thromboembolic disease, particularly in those whose clinical presentation includes frequent and recurrent thrombotic episodes at young age, in unusual sites, and a familial history of thrombosis. We report the case of a patient with C protein deficiency which developed deep venous thromboses of both legs when he was 36 and 37 years old. At 51 years of age he suffered from mesenteric thrombosis requiring surgical treatment and small intestine transplantation. His father had deep venous thrombosis. This is the first report of C protein deficiency in the Colombian literature. Other inherited thrombophilias such as the G20210A mutation in the prothrombin gene and Factor V Leiden were absent.

## **KEY WORDS**

PROTEIN C  
THROMBOPHILIA  
THROMBOSIS

## **INTRODUCCIÓN**

La activación del sistema de la coagulación implica que en forma simultánea se activen los mecanismos contrarreguladores lo cual 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 de la coagulación junto con el cofactor, la proteína S, inhiben los factores Va y VIIIa. Este sistema de la proteína C de la coagulación / proteína S 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).<sup>1</sup> 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 repetidos, ocurrencia en sitios anatómicos inusuales o historia familiar positiva de trombosis.<sup>2</sup>

En este reporte se describe el caso de un paciente que, hasta donde sabemos (a la luz de una búsqueda manual en la literatura colombiana y en Internet), es el primero reportado en Colombia con deficiencia de proteína C de la coagulación, que presentó su primer episodio de ETEV a edad temprana, con recurrencias y además uno de los episodios recurrentes afectó un sitio anatómico inusual. A ello se agrega que tenía historia familiar.

La deficiencia de la proteína C de la coagulación está asociada con predisposición a la trombosis debido a que se produce generación no regulada de fibrina porque está disminuida la inactivación de los factores Va y VIIIa, que son dos procoagulantes esenciales en la cascada de la coagulación.

## REPORTE DEL CASO

Paciente de 51 años, residente en Cali, quien labora como arquitecto, con antecedentes personales de trombosis venosa profunda del miembro inferior derecho a los 36 años y del izquierdo un año después. Entre los antecedentes familiares se destaca la presencia de trombosis en su padre. Fue remitido al Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), de Medellín, para hacerle trasplante de intestino delgado por presentar síndrome de intestino corto, secundario a hemicolectomía derecha y resección del intestino delgado como consecuencia de trombosis del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior con necrosis de yeyuno, íleon y colon ascendente, meses atrás.

Durante su hospitalización en el HUSVP y a pesar de recibir heparinas de bajo peso molecular, desarrolló trombosis de las venas subclavia y yugular izquierdas asociadas al catéter de alimentación parenteral. Además, presentó múltiples complicaciones infecciosas relacionadas con la presencia de un catéter central venoso, de la nutrición parenteral y de la fístula en yeyuno. Con el fin de determinar la condición de base que llevó a estas alteraciones trombóticas se buscó la presencia de la mutación G20210A de la protrombina<sup>3</sup> y del factor V Leiden;<sup>4</sup> los resultados de los exámenes para ambas mutaciones fueron normales (GG en ambos casos). Se determinó la funcionalidad de la proteína C de la coagulación por el método ELFA (detección final en fluorescencia) con un estuche de análisis siguiendo las instrucciones del fabricante (Biomerieux, Francia). Se estudió la función de la proteína C de la coagulación en el paciente y en sus familiares en primer grado: en el paciente se encontró en dos determinaciones deficiencia funcional importante de esta proteína (25,8% y 34,8%), y tanto en su padre (55%) como en su madre (54%) los valores de la proteína C de la coagulación estuvieron por de-

bajo del rango normal (65-140%). En la tabla N° 1 se pueden ver los resultados de los exámenes hechos a otros familiares. Se descartó la presencia de factores asociados a déficit adquirido de proteína C de la coagulación. En la tabla N° 2 se observan los resultados de otras evaluaciones realizadas al paciente incluyendo pruebas genéticas para otras trombofilias. Luego del tratamiento de su trombofilia y de las complicaciones infecciosas, se pudo llevar a cabo con éxito el trasplante de intestino delgado y fue dado de alta con heparinas de bajo peso molecular.

**Tabla N° 1**  
**FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA C DE LA COAGULACIÓN**

Paciente	Valor determinado (Rango normal en %: 65-140)
Caso índice	25,8 y 34,8
Padre	55,59
Madre	54,07
Hermana 1	68,91
Hermana 2	67,15

## DISCUSIÓN

La proteína C de la coagulación se sintetiza en el hígado y circula en el plasma como un zimógeno con actividad proteasa de serina; para su activación requiere proteólisis por la trombina unida a la trombomodulina y aceleración adicional por el receptor de la proteína C endotelial de la coagulación. La proteína C de la coagulación activada es una potente enzima anticoagulante que regula las vías de la coagulación mediante la inactivación proteolítica e irreversible de los factores Va y VIIIa. Por lo tanto, la deficiencia del zimógeno de la proteína C de la coagulación puede disminuir la inhibición de la generación de trombina y contribuir a la hipercoagulabilidad.

**Tabla Nº 2**  
**OTRAS EVALUACIONES**

Laboratorio	Resultado	Valores normales
Factor V Leyden	GG	GG
Mutación protrombina G20210A	GG	GG
Anticuerpos anticardiolipina IgG	14,3	0-15
Anticuerpos anticardiolipina IgM	10,6	0-15
Plaquetas	437.000/ $\mu$ L	150.000-450.000/ $\mu$ L
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
Antitrombina	112,03%	50-150%
Ecocardiografía transesofágica	Normal	Normal

En 1981 se describieron los primeros casos de deficiencia familiar heterocigótica de la proteína C de la coagulación (alrededor del 50% del nivel plasmático normal) asociados con trombosis venosa, y de deficiencia grave homocigótica de dicha proteína (menos del 1% de su actividad) asociada con púrpura fulminante neonatal.<sup>5</sup> La deficiencia hereditaria de la proteína C de la coagulación se transmite como un rasgo autosómico y se han informado más de 160 mutaciones diferentes del gen que la codifica, incluyendo, entre otras, mutaciones en el promotor del gen, mutaciones sin sentido y mutaciones en el marco de lectura, por lo que no son prácticas las evaluaciones genéticas para identificar a estos pacientes.<sup>6,7</sup>

Los estudios hasta ahora efectuados en poblaciones con mayoría caucásica muestran que la deficiencia de la proteína C de la coagulación se encuentra en el 0,2-0,8% de los individuos sanos, en el 3,1-5% de los pacientes consecutivos con trombosis venosa y en el 5,7% de los pacientes con historia familiar.<sup>8</sup> Sin embargo, en un estudio chileno<sup>9</sup> de 105 pacientes, 93 de ellos con trombosis y 12 familiares asintomáticos, encontraron que la deficiencia funcional o antigénica de proteína C de la coagulación estaba presente en el 24% de los pa-

cientes, situación que contrasta con un estudio similar realizado en México<sup>10</sup> en el cual al evaluar 102 pacientes solo se encontró deficiencia funcional de la proteína C de la coagulación en el 5% y deficiencia antigénica en el 1%.<sup>1,11</sup>

La deficiencia heredada tipo I de la proteína C de la coagulación se caracteriza por la reducción paralela de su actividad anticoagulante y de su nivel sérico, demostradas por pruebas antigénicas, mientras que en la deficiencia tipo II hay moléculas circulantes disfuncionales por lo que su nivel plasmático es normal, pero está disminuida su actividad biológica anticoagulante.<sup>6,7</sup>

La presentación clínica más frecuente de la deficiencia de proteína C de la coagulación es la trombosis venosa en sitios inusuales como los vasos cerebrales y mesentéricos. Por el contrario, la trombosis arterial se considera infrecuente aunque hay casos informados de enfermedad cerebrovascular y de otros eventos arteriales oclusivos.<sup>12</sup> Este paciente presentó, además de trombosis venosa profunda en los miembros inferiores, trombosis de vasos arteriales mesentéricos que condujo a necrosis extensa del intestino delgado y que sin duda estuvo

relacionada con la deficiencia demostrada de la proteína C de la coagulación.

Más de la mitad de los individuos heterocigóticos de las familias afectadas clínicamente han sufrido el primer episodio de trombosis antes de los 45 años de edad tal como ocurrió en este paciente,<sup>13,14</sup> quien presentaba historia personal sugestiva de una trombofilia heredada<sup>11</sup> (episodios recurrentes desde temprana edad, en sitios anatómicos inusuales y con historia familiar); en él se hicieron en diferentes momentos dos mediciones de la proteína C de la coagulación y se demostró una deficiencia funcional; sin embargo, no fue posible definir el tipo de la deficiencia, I o II, pues no se efectuó la determinación antigénica.

Se debe tener cuidado al interpretar una deficiencia de proteína C de la coagulación pues existen estados adquiridos que disminuyen su nivel, como la enfermedad hepática, la coagulación intravascular diseminada, la trombosis aguda, el consumo de warfarina o de agentes utilizados en quimioterapia como la L-asparaginasa, la ciclofosfamida, el metotrexate y el 5-fluorouracilo. De otro lado, los anovulatorios orales y la edad pueden incrementar el nivel. Se presenta gran variabilidad en la expresión clínica, e incluso hay individuos con la deficiencia y sin trombosis. Esta variabilidad pudiera ser explicada por la coexistencia de polimorfismos en otras proteínas implicadas en la cascada de coagulación, dando como resultado individuos con mayor o menor tendencia a episodios de trombosis. En este caso se descartó la presencia de otros estados trombofílicos reportados, tales como la resistencia a la proteína C de la coagulación activada secundaria al factor V Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina y el déficit de antitrombina.<sup>13,14</sup> Es de resaltar que hasta en el 60% de los casos la trombosis se produce en forma espontánea sin que se identifique ningún otro factor de riesgo.

Además del tromboembolismo venoso y la púrpura fulminante está descrita otra entidad relacionada con la deficiencia heterocigótica de la proteína C de

la coagulación, conocida como “necrosis de la piel inducida por warfarina”, en la que aparecen zonas grandes de necrosis de la piel sobre áreas centrales del cuerpo (mamas, abdomen y genitales) cuando se inicia el tratamiento con warfarina oral sin antes suministrar heparina. En este síndrome, los antagonistas de la vitamina K como la warfarina inducen una caída de la actividad de la proteína C de la coagulación del 50% a niveles aún más bajos debido a que su vida media es muy corta (4-8 horas) en comparación con la vida media mucho más larga de la protrombina y de los factores IX y X y, en consecuencia, se establece un estado transitorio de hipercoagulabilidad al comienzo de la terapia con warfarina.

El tratamiento médico de los pacientes con deficiencia de proteína C de la coagulación se debe hacer por un tiempo indefinido con heparina bien sea no fraccionada o de bajo peso molecular. No se recomienda la warfarina porque puede disminuir aún más el nivel de la proteína C de la coagulación, que es dependiente de la vitamina K, y precipitar un evento trombótico.

Este reporte de caso es, hasta donde sabemos, el primero publicado en la literatura colombiana y contribuye a engrosar la lista de los más de 320 pacientes informados en el mundo;<sup>15</sup> permite, además, 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. 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. La actualización constante de las mutaciones que se presentan en la deficiencia de proteína C de la coagulación y de los tipos de pacientes reportados puede ser consultada diariamente en Internet.<sup>14</sup>

En resumen, se presenta un paciente con deficiencia congénita de la proteína C de la coagulación con varios episodios de ETEV incluidos sitios anatómi-

cos inusuales como los vasos celíacos y mesentéricos que condujeron a necrosis y resección intestinal. El primer episodio de ETEV fue a edad temprana (36 años) y se encontró deficiencia de la proteína C de la coagulación en sus dos progenitores uno de los cuales también fue sintomático. Cuando un paciente con ETEV presenta cualquiera de estas características amerita ser estudiado para un estado de hipercoagulabilidad.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de los integrantes del Grupo Trombosis, al paciente y al Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda S, Cardona-Maya W, Cadavid AP. Trombofilias heredadas y pérdida gestacional recurrente. *Iatreia* 2002; 15: 170-177.
2. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-1231.
3. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
4. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Dirven RJ, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-1373.
6. Bauer K. Hypercoagulable States. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2203-2205.
7. Rodgers G, Greenberg C. Inherited Coagulation Disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 2<sup>a</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999.
8. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-134.
9. Srur E, Vargas C, Salas S, Parra JA, Bianchi D, et al. Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica en 105 casos. *Rev Med Chil* 2004; 132: 1466-1473.
10. Ruiz-Arguelles GJ, Gonzalez-Estrada S, Garces-Eisele J, Ruiz-Arguelles A. Primary thrombophilia in Mexico: a prospective study. *Am J Hematol* 1999; 60: 1-5.
11. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86: 92-103.
12. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92: 2353-2358.
13. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: A multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1026-1033.
14. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72: 352-358.
15. Protein C mutations, 2004. [http://www.xs4all.nl/~reitsma/Prot\\_c\\_tables.htm](http://www.xs4all.nl/~reitsma/Prot_c_tables.htm). Consultado en febrero 2 de 2006.