

# **Estados hipercoagulables primario y deficiencia de proteínas "C" y "S". Reporte de un caso y revisión de la literatura.**

**Primary hypercoagulables states: Deficiency of C and S proteins. A case report and review of the literature**

**Paez M. Luis\*, Chaparro L. Aída\*\*.**

\*Médico – Cirujano, Departamento de Medicina. Jackson Memorial Hospital. University of Miami School of Medicine. Miami, Florida USA

\*\*Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

## **SUMMARY**

We present a patient with upper gastrointestinal bleeding and gastric varices due to mesenteric and splenic thrombosis related with a hypercoagulable state secondary to protein C and proteins S deficiency. We also did a review of the literature about deficiency of these proteins and their importance as a cause of venous thrombosis not well recognize yet.

**KEY WORDS:** Protein C, Protein S, hypercoagulable state, venous thrombosis, upper gastrointestinal bleeding.

Los pacientes con estadios hipercoagulables pueden ser divididos en dos categorías: estadios hipercoagulables primarios que incluyen deficiencias de proteína C, proteína S, antitrombina III, abnormalidades del plasminógeno y otras desfibrinogenemias; y estados hipercoagulables secundarios o adquiridos, entre los cuales tenemos presencia de anticoagulante lúdico, anticuerpos anticardiolipina, diversos cánceres y desórdenes mieloproliferativos, homocistinuria, hemoglobinuria paroxística nocturna, anticonceptivos orales entre otros (1).

Presentamos un caso clásico de estado hipercoagulable primario debido a deficiencia de proteínas C y S.

## **Caso clínico**

El paciente es un varón de raza blanca de 69 años de edad que acudió al Jackson Memorial Hospital (Miami) con historia de múltiples episodios de melena durante las últimas tres

semanas y cuatro episodios de hematemesis en los últimos dos días acompañados de dolor abdominal difuso, constante. El paciente negó historial previa de sangrado digestivo, úlceras, alcoholismo, pancreatitis, gastritis o cáncer. El examen físico reveló presión arterial 110/70, frecuencia cardíaca 121 y temperatura 37.5°C. Las conjuntivas estaban pálidas, el examen de tórax y corazón relevante sólo por taquicardia, examen abdominal normal, buenos pulsos periféricos, no había edema y el examen neurológico era normal. Los datos de laboratorio indicaron hematocrito 25%, hemoglobina 8.4 g/dl, leucocitos 7,100 x mm<sup>3</sup>, plaquetas 62,000 x mm<sup>3</sup>, sodio 138 mEq/L, potasio 4.5 mEq/L, bicarbonato 24 mEq/L, creatinina 1.0 mg/dl, glucosa 110 mg/dl, tiempo de protombina 13 seg., tiempo de tromboplastina 32 seg., pruebas hepáticas normales. Las radiografías de tórax y abdomen se reportaron normales. El paciente fue trasfundido con paquetes globulares y una endoscopia de emergencia reveló la presencia de múltiples várices gástricas en el fondo del estómago, la tomografía de abdomen fue reportada como normal. Se envió al paciente para un panangiograma abdominal que reveló trombosis de la vena mesentérica superior y de la vena esplénica. Se realizó esplenectomía sin complicaciones.

En la evolución el paciente mencionó que su hija tuvo un episodio de trombosis venosa a los 18 años y que él fue hospitalizado en otra institución por "dolor abdominal" cuatro años atrás y dado de alta sin diagnóstico. Revisando las tomografías de abdomen de ese entonces descubrimos evidencia de otro episodio (menos severo) de trombosis mesentérica.

Finalmente el reporte de patología del bazo, aspirado de médula ósea, y tomografías computarizadas descartaron neoplasias. Los estudios para anticoagulante lúdico (IgM, IgG), anticuerpos anticardiolipina, deficiencia de antitrombina III fueron negativos. El paciente tenía déficit de proteínas anticoagulantes C y S, y fue dado de alta en buenas condiciones, anticoagulado con warfarina.

## **DISCUSIÓN**

El paciente acudió al hospital con una causa poco común de hemorragia digestiva como son várices gástricas secundarias a trombosis de las venas mesentérica y esplénica, su tratamiento requirió esplenectomía de emergencia debido a la alta mortalidad (cerca al 100%) reportada en estas condiciones sin manejo quirúrgico (2). Este paciente tenía antecedente familiar de trombosis venosa e historia comprobada de trombosis recurrente de venas mesentéricas. Todas las investigaciones hechas descartaron las causas más comunes de trombosis de venas mesentéricas y esplénicas que son: 1) historia de cirugía de abdomen, úlcera duodenal o úlcera gástrica, 2) abscesos quistes o tumores pancreático, 3) masas retroperitoneales, 4) aneurismas de arterias mesentéricas y 5) desórdenes mieloproliferativos presentes hasta en el 50% de los casos (3,4). Presentaba trombocitopenia probablemente relacionada con el evento agudo trombótico y el sangrado intestinal (4). Se realizaron análisis de laboratorio que descartaron la presencia de un estado hipercoagulable secundario, luego se tuvieron resultados positivos para deficiencia de proteínas C y S.

### ***Deficiencia de proteinurias C y S:***

En 1981 Griffin (5) describió los primeros casos de pacientes con historia de múltiples episodios de trombosis venosa profunda y niveles de proteinuria C reducidos al 50% del valor normal. En 1984 fueron descritos los primeros casos de deficiencia de proteína S y su relación con estado hipercoagulables (6,7).

La Proteína C es una pequeña proteína plasmática dependiente de vitamina K, que inactiva proteolíticamente los factores de coagulación V a y VIII a favoreciendo así la anticoagulación, y mejorando la fibrinólisis en la interfase endotelio-plasma. La proteína S es un polipéptido dependiente también 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. La deficiencia de proteína C está relacionada con una herencia autonómica dominante de dos tipos: tipo I (con defectos cuantitativos y cualitativos) y tipo II (con cantidad normal de proteína pero defectiva y no funcional), la mayoría de casos son heterocigotes tipo I que expresan la deficiencia cuando los niveles de proteína descienden debajo del 50%, los homocigotes hacen tromboembolismos mortales como la "púrpura fulminans" de los neonatos. Se ha observado que la frecuencia de heterocigotes con deficiencia de proteína C es tan alta como 1/200 en la población general sin historia de trombosis venos, quedando aún por definir los factores que modulan su expresión. La deficiencia de proteína S es un desorden autonómico dominante (8). Hasta 1993, alrededor de 5-15% de los casos de trombosis venosa profunda en menores de 45 años y un 6.5% en pacientes en general, eran atribuidos a un estado hipercoagulable primario debido a deficiencias de proteínas C, S ó antitrombina III; un 2% atribuible a anomalías del plasminógeno y un 1% a disfibrinogenemias (9,10). Recientemente se descubrió que una mutación del gen del factor V (reemplaza arginina en el residuo 506 por glutamina) confiere resistencia a la degradación de éste por la proteína C activada, actualmente un 40-50% de los casos de trombosis venosa pueden ser atribuidas a esto. Asimismo pacientes con ésta mutación tienen entre cinco a diez veces más riesgo de trombosis (11,12,13,14).

Clínicamente es imposible distinguir entre la deficiencia de proteína C, S u otras causas de desorden hipercoagulable primario. Se debe sospechar la posibilidad de uno de éstos desordenes cuando se presenta un paciente con uno o más de los siguientes criterios: 1) trombosis venosa y edad menor de 45 años, 2) historia familiar de trombosis, 3) trombosis en sitios inusuales como venas mesentéricas, cutáneas o del cráneo, 4) múltiples episodios de trombosis "idiomáticas", 5) trombosis venos recurrente en paciente anticoagulado.

Entre las trombosis más frecuentes se encuentran las trombosis venosas (60%) y embolismo pulmonar (40%), de desconoce si los pacientes con éstas deficiencias tienen riesgo aumentado de trombosis arteriales.

El 70% de eventos tromboticos ocurren espontáneamente estando el otro 30% asociado con factores de riesgo tales como: embarazo, cirugía, obesidad, síndrome nefrótico, uso de anticonceptivos orales e inmovilidad (9,15). Asimismo los pacientes con deficiencia de proteína C y S tiene más riesgo de desarrollar necrosis de la piel inducida por warfarina (10).

Para establecer el diagnóstico de deficiencia de proteínas C y/o S, el paciente no debe estar tomando anticoagulantes orales ya que estos disminuyen los niveles de las proteínas en plasma. La heparina no afecta estos niveles, sin embargo es preferible tomar las muestras de sangre antes de la heparinización para poder descartar también la deficiencia de antitrombina III que si es afectada por la heparina. Antes de establecer el diagnóstico definitivo las pruebas deben ser repetidas al menos en dos ocasiones y las etiologías más frecuentes de trombosis venosa deben ser descartadas. Una vez establecido el diagnóstico se deben identificar a los portadores asintomáticos mediante estudios familiares.

El tratamiento es iniciado con heparina que debe recibirse por 5 a 10 días. La warfarina debe ser empezada después de 24 ó 48 horas, cuidadosamente, pues los pacientes con deficiencia de proteínas C o S estan en riesgo de desarrollar necrosis de piel inducida por warfarina, por

lo que se recomienda empezar con dosis bajas no mayores de 5 mg y continuar con heparina hasta tres días después de alcanzar un INR terapéutico (2 a 3), así los dos anticoagulantes son administrados simultáneamente al menos por un período de 7 días (1,10). Otras alternativas menos utilizadas para el mantenimiento de la anticoagulación incluyen: andrógenos (aumentan proteína C), concentrados de proteína C y heparina de bajo peso molecular (16). Los pacientes con estas deficiencias probablemente deben de permanecer anticoagulados por el resto de sus vidas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bauer KA. The hypercoagulable state. Hematology Williams. New York: Beutler El Mc Graw Hill Inc. 1995, 1531-50.
2. Gertsch P, Matthews J, Lerut Jan, Luder P, Blumgart LH. Acute thrombosis of the splanchnic veins. Arch Surg 1993; 128: 341-5.
3. Fidler H, Winter R. Portal vein thrombosis in myeloproliferative disease. Br Med J 1990; 300: 590-2.
4. Simpson WG, Schwartz RW, Strodel WE. Splenic vein thrombosis. South Med J 1990; 83: 417-21.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981; 68: 1370.
6. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 1984; 311: 1525.
7. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. Blood 1984; 64: 1297.
8. 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.
9. Bauer KA. Hypercoagulable States. En: Hoffman E. Hematology, basic principles and practice. . Philadelphia: Churchill Livingstone 1995.p. 1781-93.
10. Weitz JI. Antithrombin III, Protein C and Protein S deficiency. En: Carbone P. Current therapy in Hematology – Oncology. Missouri: Mosby Year book. 1995.p. 201-9.
11. Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH and Bauer KA. Variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an Arg – Gln mutation in the gene for factor V. N Engl J Med 1994; 331: 1559-62.
12. Dahlback B. Molecular genetics of thrombophilia: Factor V gene mutation causing resistance to activated protein C as a basis of the hypercoagulable state. J Lab Clin Med 1995; 125: 566-71.
13. Dahlback B. Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism. J Int Med 1995; 237: 221-7.

- 14.Hajjar KA. Factor V leiden – an unselfish gene?. N Engl J Med 1995; 331: 1585-7.
- 15.Eby CS. A review of the hypercoagulable state. Hem/Onc Clin N Am 1993; 7: 1121-1137.
- 16.Esmon CT. Problems of oral anticoagulation in an adult with homozygous protein C deficiency and late onset of thrombosis. Thrombosis & Haemostasis 1993; 69: 311-5.

### **Correspondencia**

Aida Chaparro Lynch

Av. Primavera 376. Lima 33

Perú