

Neonato con trombosis venosa por deficiencia de proteína C reactiva

(Newborn with venous thrombosis by deficiency of C-reactive protein)

Mario Torres Muñoz,* Ricardo Jorge Hernández Herrera*

RESUMEN

La trombofilia neonatal se manifiesta como una trombosis venosa profunda que da lugar a tromboembolia pulmonar con muerte súbita. Son múltiples las causas que la originan y pocos los informes sobre niños recién nacidos; aquí se informa el caso de un neonato de 30 semanas y 1,460 g de peso, al que se le aplicó surfactante con buena respuesta. A los 14 días de vida tuvo apneas, cambios de coloración de piel, por lo que se perfunde y se reintuba. Con el ECO-Doppler se detecta trombosis de la vena cava superior y el gammagrama pulmonar confirma la tromboembolia pulmonar, por lo que se aplica plasma y enoxaparina. Los estudios de laboratorio indicaron: fibrinógeno normal, la proteína C reactiva 14%, con proteína S y antitrombina III bajas. La proteína C subió hasta 39%, ello a pesar de administrar plasma tres veces al día, la proteína S y la antitrombina se normalizaron.

Palabras clave: Trombofilia neonatal, deficiencia de proteína C.

SUMMARY

Neonatal thrombophilia is rare condition, and presents as deep vein thrombosis, pulmonary embolism or sudden death. There are multiple causes and few neonatal reports. This condition was observed in a 30 gestational week newborn with 1460 g of weight, the surfactant obtained good response. At 14 days presents apneas and perfusion changes precipitate ventilatory assistance. The 2 central catheters had obstruction and install subclavian catheter, but neck edema appears. A Doppler ultrasound confirmed thrombosis of superior cava vein and pulmonary gammagraphy the embolismo. Fresh frozen plasma and enoxaparin was administered. Thrombophilic profile reported a normal fibrinogen, but C Protein = 14% and rise up to 39% even a 3 daily dosis of fresh plasma. A low S Protein and Antithrombin III levels, normalized alter treatment.

Key words: Neonatal thrombophilia, C protein deficiency.

La frecuencia de trombofilia en los neonatos se estima en uno de cada 100,000 nacidos vivos y se manifiesta como una trombosis del sistema venoso profundo y tromboembolia pulmonar, con muerte súbita; esta entidad se debe a un proceso infeccioso asociado a la coagulación intravascular diseminada (CID) de carácter metabólico, o bien, es de origen hereditario, como en las deficiencias de proteína C (PC), proteína S (PS), protrombina y del factor V.

La PC interviene en la regulación de la coagulación microvascular, como se observa en los neonatos con deficiencia congénita de PC, lo que da lugar a la púrpura

fulminante, que aparece al administrar la PC,¹ esta proteína también interviene en la inflamación y coagulación vascular,² ya que tiene una función antitrombótica, antiinflamatoria, y también por ser fibrinolítica.

Es conveniente mencionar, además, que el cofactor de la PC es la proteína S, la cual cataliza la inactivación de dos aceleradores de la cascada de la coagulación (los factores Va y VIIIa), por lo que se reduce la producción de trombina dando lugar a la trombosis microvascular;² debido a su actividad anticoagulante natural, reduce en los niños la letalidad por la sepsis severa.³ Por otra parte, la deficiencia de ésta culmina en microtrombosis vascular (púrpura fulminante), aumenta la adherencia leucocitaria y la producción de citocinas.⁴

Se estima que la mitad de las mujeres son portadoras de un gen mutado, con pérdidas fetales⁵ y tromboembolismo; algunos niños padecen la trombofilia debido a deficiencia del factor VII y de la proteína C;⁶ en otros

* Unidad de Cuidados Intensivos de Hospital OCA.

neonatos se manifiesta con trombosis ileofemoral,⁷ aquí se informa la experiencia lograda en un gemelo con trombosis profunda en el periodo neonatal inmediato.

CASO CLÍNICO

El caso que se describe fue el segundo gemelo de una primigesta, con embarazo de 30 semanas; el bebé nació por cesárea debido a RPM < 12 h, su peso al nacer fue de 1,420 g, calificado con Apgar de 7-8, y se le aplicó una dosis de surfactante y ventilación mecánica desde el primer día de vida, debido a la enfermedad por membrana hialina; la biometría hemática mostró leucopenia con proteína C reactiva y procalcitonina negativas; se le administró ampicilina-amikacina y se le instaló catéter umbilical; cursó con hipoglicemia e hiperbilirrubinemia en forma transitoria y se manejó con alimentación parenteral desde el tercer día; al sexto día se le aplicó gammaglobulina, se le retiró el catéter umbilical y se reportó la TSH en 0.6 uUI. Se le inició la administración de alimentación enteral y al noveno día de vida fue extubado; después permaneció dos días con una saturación normal, al aire del ambiente. Posteriormente presentó acidosis metabólica, por lo que se le administró bicarbonato de sodio intravenoso, revirtiendo la acidosis. En menos de 12 días fue hemotransfundido en tres ocasiones debido a la anemia y fue valorado por Nefrología, quien diagnosticó acidosis tubular renal secundaria a la prematuridad, recomendando su manejo con bicarbonato de sodio oral.

Al día 14 de estancia el niño manifiesta episodios de apnea prolongada, por lo que amerita intubación; se encontraba con cambios en la coloración de la piel y en la perfusión, por lo que se le administra inmunoglobulina IV, cambio de antibióticos, meropenem-vancomicina, y plasma fresco.

La procalcitonina era de 0.5 ng/mL y las plaquetas eran 126,000, con neutrófilos totales de 5,241. Se le inicia caspofungina por presentar un KOH (+) en secreción bronquial. Fue valorado por Cardiología, quien descartó un problema cardíaco e instaló catéter central, el cual se le retira 24 horas después, por obstrucción; lo mismo sucedió en el lado contralateral. Por ello, el catéter se cambia a la subclavia, pero al presentarse edema importante de cuello, se le practicó ECO-Doppler, diagnosticándosele trombosis de vena cava superior (Figura 1). Por lo tanto, se le retira el catéter y se le instala en la vena femoral izquierda con punta a nivel central. A los 14 días, el niño manifestó un tiempo de coagulación prolongada, por lo que se pensó que tenía coagulación intravascular diseminada (CID) y se le aplicó enoxaparina. Posteriormente, se solicitó análisis de complemento C3 y C4, el cual reportó linfocitos cooperadores y su-

presores bajos, con ausencia de células NK. Se le toma IgM y cultivo mixto de linfocitos, encontrándose ambos normales, y es valorado por Inmunología descartando que existiese inmunodepresión. A la tercera semana de vida, se le extuba y manifiesta periodos repetidos de trombosis de las venas profundas, las cuales sólo muestran mejoría, y son prevenidas mediante la administración de plasma cada ocho horas.

Al mes de vida se le reinicia alimentación enteral, la cual es bien tolerada; sin embargo, manifiesta intolerancia con distensión intestinal, por lo que se le deja en ayuno nuevamente y se le reinicia la alimentación parenteral. A las seis semanas de vida —a las 24 horas después de haber suspendido el plasma— se solicitó análisis de perfil trombolítico, el cual reporta una concentración de PC de 14% (normal: 70-130%), con proteína S de 42% (normal: 60-140%). 72 horas después presenta bacteremia, por lo que es nuevamente manejado con antibiótico; la antitrombina III era de 34% (normal: 80-120%).

Se solicitó nuevamente PC, la cual reporta 35%, aún baja, a pesar de tres transfusiones de plasma; después se le transfunde plasma cada 12 horas, y en los estudios de cultivo de gérmenes ninguno fue positivo. Entre los antibióticos empleados en el tercer esquema se en-



Figura 1. Neonato en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con edema de cuello, secundario a trombosis de vena cava superior.



Figura 2.

Gammagrama pulmonar de perfusión, manifestando zonas de tromboembolismo pulmonar.

cuentra el targocid, 23 mg IM cada 12 horas; cencidas, 8 mg IV cada 24 horas; además, se maneja clexane, 2 mg subcutáneo cada 24 horas; furosemida, plasma fresco y nifedipina. Otros exámenes de laboratorio con gasometría arrojaron pH a 7.29, pero con exceso de base en -1; glicemia 96 y 110 mg/dL, sodio 136 mEq/L, potasio 4 mEq/L, cloro 97 mEq/L, lactato 2.7, 3.8 y 4.6 mmol/L, calcio 1.25 mmol/L, todos normales. El complemento C3 = 0.348 g/L (normal: 0.89-1.87 g/L), complemento C4 = 0.066 g/L (normal: 0.165-0.380 g/L), índice quimiotáctico 1% (normal: > 1.4%), mecanismo de defensa no específico 28% (referencia: > 40%). Los tiempos de coagulación: TP: 16.4 y 16.9", testigo 13", TTP: 32 y 36.9", testigo 31.1", fibrinógeno 168 y 323 mg/dL (normal: 200-400 mg/dL), creatinina de 1.1 mg/dL, transaminasas GO y GP, 45 y 31 U/L, respectivamente. Se practicó tamizaje metabólico ampliado, encontrándose albúmina ácida, azul de toluidina, ácidos orgánicos, y se practicaron pruebas de aminoácidos—cianonitroprusiato de sodio, cloruro férrico, dinitrofenilhidracina, Millon, nitrosonaftol, Obermayer, tiosulfato, antrona, Benedict y Selliwanoff— todos negativos. Electrolitos urinarios con sodio de 37 (nl 80-180 mEq/L), y potasio 31.8 (40-80 mEq/L). Los estudios previos a su egreso fueron fibrinógeno 447 mg/dL, anticoagulante lúpico confirmatorio 38.9 seg, homocisteína 8.0 (4.4-12.4 mmol/L, anticardiolipinas IgG e IgM 1.0 y 4.0 GPL y MPL (normal: < 11 y < 10 GPL y MPL, respectivamente). Proteína C 39%, proteína S 102%, antitrombina III 83%, dímero D cuantitativo 2.1 (< 0.3 mg/L). Finalmente, a los tres meses de edad el niño fue trasladado.

Cabe mencionar que al día 14 de vida fallece su gemelo por muerte súbita.

DISCUSIÓN

Este caso trata sobre el segundo gemelo, del cual el hermano (primer gemelo) tuvo muerte súbita sin causa aparente, lo que implicaba la posibilidad de alguna anomalía genética. Ante la evidencia del inicio de

un estado trombótico con hipercoagulabilidad, obstrucción de catéteres y tiempos de coagulación acortados, se descartó la posibilidad de sepsis. La administración de plasma fresco congelado (PFC) ayudó a la estabilización del niño, y ante sospecha de hipercoagulabilidad se solicitaron pruebas relacionadas con trombosis. Los exámenes de laboratorio registraron PS normal y una gradual disminución de la PC; por lo que se pensó en la deficiencia de proteína C (PC). Se le manejó con administración de plasma y anticoagulantes con heparina de bajo peso molecular (clexane), lo que permitió estabilizar al niño.

Los estudios imagenológicos fueron de gran utilidad: el ultrasonido Doppler permitió saber que el niño tenía una obstrucción profunda en las venas y el gammagrama pulmonar mostró que tenía tromboembolia pulmonar (Figura 2). Por lo que se realizó manejo continuo a base de PFC, en oxaparina y PC, con buena respuesta.

La concentración inicial de PC fue baja (14%) aun después de varias transfusiones de plasma. Por otra parte, la presentación en la etapa neonatal de manifestaciones compatibles con una deficiencia severa de PC en un homocigoto—pues es una enfermedad recesiva autosómica— es algo ante lo que hay que estar alerta; el riesgo de recurrencia era de 25% por gestación; a este respecto cabe mencionar que ambos padres eran heterocigotos.

En casos reportados con esta enfermedad, se informa que la concentración de PC en heterocigotos es de 35 a 65%, en tanto que en los individuos sanos llega a ser de 70 a 130%. Así pues, se informa que los niños heterocigotos con deficiencia de PC desarrollan trombosis venosa entre los 15 y los 40 años de vida, manifestando una alta incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar⁸ y púrpura fulminante (PF); generalmente los niños homocigotos manifiestan PF severa y fatal, o bien, coagulación intravascular diseminada en el periodo neonatal,⁹ lo cual es compatible con el caso aquí presentado. También se informa que al menos en el 40% de los niños que tienen

tromboembolismo venoso profundo, éste es ocasionado por alguna deficiencia hereditaria, como la deficiencia de antitrombina, de proteína C, de proteína S, del factor V de Leiden, de protrombina G20210A, o bien por hiperhomocitemia.⁸

Por otra lado, la deficiencia congénita de la PC en los neonatos puede ser causa de trombosis venosa recurrente, necrosis cutánea y de eventos de trombosis severos. Por esa razón, siempre que haya sospecha se debe hacer un estudio sistemático de otras deficiencias: del factor V de Leiden, de la PC, de la proteína S o de la antitrombina III, dado que también pueden dar lugar a trombosis venosa profunda o a tromboembolia pulmonar.

Por muchos años, el tratamiento de estos niños consistió en plasma fresco congelado (PFC),¹⁰ ya que éste aumenta la concentración de PC de 49 a 84%;¹¹ en el caso aquí reportado, el incremento fue de 40%, a pesar de las múltiples transfusiones de plasma que recibió.

Así pues, en los neonatos con deficiencia severa de PC, la terapia de reemplazo con PC humana suele ser efectiva,¹⁰⁻¹² por lo que se le considera el producto biológico indicado para niños con deficiencia de PC hereditaria o adquirida.^{8,11,12} Sin embargo, cabe mencionar que en el tratamiento inicial de estos niños se incluye también heparina, seguida de cumarínicos, y después de múltiples eventos trombóticos, la terapia con anticoagulantes orales de larga duración es necesaria; en cambio, la deficiencia en homocigotos es una condición rara pero fatal, la que se manifiesta con una CID masiva y con púrpura fulminante en el periodo neonatal, y el tratamiento substitutivo debe de iniciarse con anticoagulantes orales y PC de reemplazo.⁸

La experiencia, en este caso, es una invitación a los pediatras para sospechar en los niños recién nacidos una deficiencia hereditaria de PC; al menos en aquellos casos en que pueda haber en el historial de la madre el fallecimiento de un hijo con manifestaciones compatibles con esta enfermedad, o cuando la salud del niño se deteriora en forma súbita, y está asociado con un estado trombótico; y ello sin causas o antecedentes de riesgo para sospecha de etiología infecciosa. Es, pues, necesario, conocer el perfil trombótico (PC, PS, fibrinógeno, el tiempo de coagulación y antitrombina III o factor V), lo que implica tener al alcance los estudios de laboratorio indispensables

para hacer el seguimiento de estos niños, al menos en los hospitales de Gineco-Obstetricia. La identificación temprana, el manejo oportuno, el estudio y el tratamiento integral de los pacientes, así como los estudios de imagen y la disponibilidad de anticoagulantes con PFC son los elementos necesarios que podrían traducirse en beneficios para los niños recién nacidos.

Referencias

1. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med*. 2001; 29: 51-52.
2. Cerchiara E, Tirindelli MC, Giannetti B, Dicunzio G, Avisati G. The numerous properties of the anticoagulant protein C. *Clin Ter*. 2007; 158: 181-187.
3. Okajima K. Regulation of inflammatory responses by activated protein C: the molecular mechanism and therapeutic implications. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42: 132-141.
4. Esmon C. The protein C pathway. *Charles-Esmon@omrf.ouhsc.edu*
5. Kovacheva K, Simeonova M, Ivanov P. Inherited thrombophilia and pregnancy with fetal loss. *Akush Ginekol*. 2007; 46: 8-14.
6. Chiu B, Melin-Aldana H, Superina RA. Human extrahepatic portal vein obstruction correlates with decreased factor VII and protein C transcription but increased hepatocyte proliferation. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1768-1771.
7. Nair V, Seth AK, Sridhar CM, Chaudhary R, Sharma A, Anand AC. Protein-C deficiency presenting with subacute intestinal obstruction due to mesenteric vein thrombosis. *J Assoc Physicians India*. 2007; 55: 519-521.
8. Marlar RA, Mastovich S. Hereditary protein C deficiency: a review of the genetics, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990; 1: 319-330.
9. Pescatore SL. Clinical management of protein C deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2001; 2: 431-439.
10. Bruley DF. Anticoagulant blood factor deficiencies (protein C). *Adv Exp Med Biol*. 2007; 599: 1-6.
11. Marlar RA, Sills RH, Groncy PK, Montgomery RR, Madden RM. Protein C survival during replacement therapy in homozygous protein C deficiency. *Am J Hematol*. 1992; 41: 24-31.
12. Dreyfus M, Ladouzi A, Chambost H, Gruel Y, Tardy B, Ffrench P, et al. PROTEXEL Study Group. Treatment of inherited protein C deficiency by replacement therapy with the French purified plasma-derived protein C concentrate (PROTEXEL). *Vox Sang*. 2007; 93: 233-240.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Jorge Hernández Herrera
Hacienda Picachos Núm. 102,
Portal de Hacienda, Gpe.
Nuevo León, México.
Tel: 044811-3246119.
E-mail: richdzher@hotmail.com