

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7200

Deficiencia congénita de proteína C

Congenital protein C deficiency.

Cecilia Massache,¹ Aminda Figueroa,¹ Pedro Illescas,¹ Elizabeth Quiñonez,¹ Carlos Riera²

Resumen

ANTECEDENTES: La deficiencia congénita de proteína C es una rara enfermedad hematológica que puede tener una evolución grave en el periodo neonatal. Puede tener diversas manifestaciones clínicas, que van desde asintomáticas al tromboembolismo venoso y sus complicaciones agudas son potencialmente mortales, como púrpura fulminante y coagulación intravascular diseminada. La evolución puede ser rápida, las áreas distales bilaterales simétricas, si no se inicia tratamiento de manera oportuna, evolucionan a daño neurológico, oftalmológico, pulmonar y amputación de extremidades.

CASO CLÍNICO: Lactante masculino de 31 días de vida con déficit nutricional crónico, prematurez, sepsis tardía y trombocitopenia que requirió politransfusiones de plasma fresco congelado, plaquetas antes y después de la cirugía de herniorrafia inguinal bilateral complicada con hemorragia posquirúrgica, hematocele a tensión. El perfil trombofílico evidenció déficit de proteína C, el paciente tuvo evolución favorable al tratamiento y se mandó a seguimiento al servicio de Hematología.

CONCLUSIONES: El déficit congénito de proteína C con o sin tromboembolismo puede afectar a los neonatos, implica un desafío diagnóstico para el neonatólogo y es necesario conocer los cuidados y las bases de su tratamiento; los pacientes deben ser tratados por un hematólogo. El diagnóstico diferencial debe estar presente, aunque su deficiencia es poco frecuente, ya que es causa importante de eventos tromboembólicos, a fin de prevenir las secuelas que pueden generar discapacidad o incluso la muerte.

PALABRAS CLAVE: Proteína C; sepsis neonatal; trombofilia; trombocitopenia.

Abstract

BACKGROUND: Congenital protein C deficiency is a rare hematological disease that leads a life threat to the newborn, the clinical presentation is variable, ranging from asymptomatic to the presence of venous thromboembolism and its complications. Acute diseases are life-threatening, such as purpura fulminans and disseminated intravascular coagulation. The evolution can be rapid, symmetrical bilateral distal areas, if timely treatment is not established, evolve to neurological, ophthalmological, pulmonary involvement and limb amputation.

CLINICAL CASE: A 31-day-old infant with chronic nutritional deficiency with a history of prematurity, late sepsis, and thrombocytopenia that required multiple transfusions of fresh freeze plasma, platelets before and after surgery for bilateral inguinal herniorrhaphy complicated with postsurgical hemorrhage, a tension hematocele. Thrombophilic profile showed protein C deficiency, patient had a favorable response to the treatment and now he receives outpatient follow-up by the Hematology service.

CONCLUSIONS: Congenital protein C deficiency with or without thromboembolism can affect neonates, involves a diagnostic challenge for the neonatologist and it is necessary to know the care and bases of their treatment; patients must be referred for management by a hematologist. The differential diagnosis must be present although its deficiency is rare, since it is an important cause of thromboembolic events, in order to prevent the sequelae that can cause a disability or even death.

KEYWORDS: Protein C; Neonatal sepsis; Thrombophilia; Thrombocytopenia.

¹ Departamento de Neonatología, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador.

² Internado Rotativo Universidad Austral, Argentina.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Cecilia Massache Young
cmassache65@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Massache C, Figueroa A, Illescas P, Quiñonez E, Riera C. Deficiencia congénita de proteína C. Hematol Méx 2021; 22 (4): 213-217.

ANTECEDENTES

La proteína C es un zimógeno dependiente de la vitamina K que tiene funciones en la regulación de la trombosis y la hemostasia en humanos. La proteína fue purificada y caracterizada por Stenflo en 1976.¹ La incidencia de la deficiencia de proteína C es de 1 por cada 40,000-250,000. La deficiencia severa de proteína C (formas homocigotas o heterocigotas compuestas) es extremadamente rara (1 por cada 500,000 a 750,000 nacimientos), pero las deficiencias parciales (formas heterocigotas) son mucho más frecuentes (1 por cada 200 a 500).² La baja prevalencia de pacientes con deficiencia genética grave de proteína C puede explicarse por la muerte fetal y las muertes prenatales antes del diagnóstico.³

La deficiencia de proteína C es causada por una mutación en el gen PC (PROC) ubicado en el cromosoma 2q14.3. Éstas pueden ser heterocigotas y adquiridas, que son más frecuentes que las deficiencias homocigóticas.⁴

Las afecciones protrombóticas adquiridas y heredadas, incluidas en factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina: las deficiencias de la proteína C, proteína S y antitrombina; el factor VIII elevado, lipoproteína (a) y homocisteína; y los anticuerpos antifosfolipídicos son conocidos como factor de riesgo de trombosis.^{5,6}

La deficiencia de proteína C puede tener diversas manifestaciones clínicas, que van desde asintomáticas a manifestaciones sistémicas, como púrpura fulminante, hematomas, epistaxis, sangrado prolongado, hidrocefalia, hemorragia subaracnoidea, embolia pulmonar, trombotico hemorrágico gastrointestinal y genitourinario, infartos de las mucosas, trombosis renal y venosa profunda con embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada y sepsis por *Candida*.⁷ Los neonatos heterocigotos muestran lesiones

trombóticas cutáneas, renales o en la vena umbilical. Las lesiones por lo general causan la muerte si no son tratadas.⁸ Para los padres de recién nacidos con deficiencia congénita de proteína C, el diagnóstico molecular ofrece una opción para un diagnóstico prenatal durante el próximo embarazo. El diagnóstico temprano puede ser especialmente importante considerando el mal pronóstico de esta grave enfermedad y la necesidad asociada de atención multidisciplinaria para abordar las secuelas oftalmológicas y neurológicas en los individuos afectados.⁹

El *American College of Chest Physicians* en sus guías recomienda para el tratamiento antitrombótico en recién nacidos sintomáticos 10 a 20 mL/kg de plasma fresco congelado cada 12 horas o crioprecipitado 20 a 60 UI/kg hasta el alivio del cuadro clínico. El tratamiento profiláctico se inicia después de la estabilización de los síntomas clínicos. El crioprecipitado puede reducirse individualmente a un nivel profiláctico: dosis regímenes de 24 a 90 UI/kg una vez al día, 250 a 350 UI/kg cada dos días o 90 UI/kg tres veces por semana. Otras terapias incluyen administración de anticoagulantes y anticuerpos monoclonales. Una terapia curativa del déficit severo de proteína C es el trasplante de hígado.¹⁰

CASO CLÍNICO

Lactante masculino de 31 días de vida que ingresó a urgencias transferido de un hospital regional con diagnóstico presuntivo de sepsis tardía, desnutrición crónica secundaria a estenosis hipertrófica del píloro y hernia inguinal bilateral. Antecedentes prenatales: hijo de madre de 18 años de edad, secundigesta, periodo intergenésico corto, el primer hijo tuvo muerte perinatal por prematuridad extrema. El reporte perinatal señaló oligoamnios severo, parto por cesárea con presentación podálica, APGAR 8-9 al primer y quinto minuto de vida, respectivamente, valorado en la semana 31 de gestación

que evolucionó con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, por lo que recibió oxigenoterapia con NCPAP y cánula nasal durante dos semanas. El paciente fue ingresado en área intermedia neonatal, con abordaje diagnóstico: lactante de edad corregida 34.4 semanas, sepsis tardía, desnutrición proteico-calórica grado III, anemia del prematuro, trombocitopenia de consumo y hernia inguinal bilateral. Se descartó estenosis hipertrófica del píloro a través de ecografía. En su enfoque infeccioso completó esquema inicial de tratamiento antibiótico empírico: cefepima/amikacina; por aislamiento de *Staphylococcus haemolyticus* y por hemocultivo de *E. faecalis* completó piperacilina/tazobactam más aminoglucósido, se descartó infección del complejo TORCH y VIH no reactivo.

El hemograma mostró leucocitosis con reactante de fase aguda negativa, anemia hipocrómica, microcítica arreactiva, trombocitopenia moderada, estudios de coagulación TP, TPTa y fibrinógeno normal, función renal y hepática adecuadas para su edad. Se interconsultó al servicio de Hematología, con frotis sanguíneo periférico: serie roja normal, serie blanca leucocitos: $14 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos 48%, monocitos 4.8%, linfocitos: 48%, plaquetas: $80 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tuvo signos de sangrado en la segunda semana de hospitalización a nivel conjuntival junto con disminución de serie roja y trombocitopenia severa de hasta $26 \times 10^3/\mu\text{L}$ que requirió transfundir glóbulos rojos y hemoderivados plasma y plaquetas.

En su tercera semana de hospitalización, una vez estabilizado el cuadro infeccioso, el paciente requirió herniorrafia bilateral; 8 horas después de la intervención quirúrgica tuvo equimosis testicular y sangrado posquirúrgico compatible con hematocele a tensión (**Figura 1**). La ecografía del testículo derecho e izquierdo reveló que medían $0.89 \times 0.44 \times 0.54$ y $0.61 \times 0.43 \times 0.41$ cm, respectivamente, con volumen de 0.11 (derecho) y 0.06 (izquierdo) de textura homogénea, flujo



Figura 1. Equimosis testicular y sangrado posquirúrgico compatible con hematocele a tensión.

vascular conservado, sin alteración vascular en el cordón espermático, epidídimos normales, engrosamiento de tejidos blandos con líquido en

la bolsa escrotal derecha. El servicio de cirugía pediátrica colocó drenaje Penrose en la bolsa escrotal derecha para drenaje de hematocele. De manera simultánea se transfundió plasma fresco congelado por 72 horas con respuesta clínica favorable. **Figura 2**

Se completaron estudios trombofílicos que arrojaron los siguientes resultados: homocisteína 6.13 $\mu\text{mol/L}$ (rango referencial: 2.90-16.00), mutación de protrombina G20210A. normal, factor V Leiden normal y proteína C disminuida (24.6%), que dio la impresión diagnóstica de trombofilia primaria, que requiere estudios de seguimiento ambulatorio. El paciente fue dado de alta a los 42 días de hospitalización con indicación de tratamiento: hierro polimaltosado enteral, ácido fólico y estudio complementario de proteína C y S a los padres y control ambulatorio en 6 semanas de proteína C. Se indicaron a los padres los datos de alarma; en caso de sangrado al paciente se le debe trasfunder plasma fresco congelado con horario; en caso de trombosis, anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica.



Figura 2. Favorable respuesta clínica al quinto día de manejo con plasma fresco congelado.

DISCUSIÓN

Este caso pone de manifiesto la importancia del diagnóstico diferencial de enfermedades neonatales hemorrágicas frente a un lactante con antecedentes de prematuridad y larga estancia hospitalaria. En este caso clínico se reúnen los siguientes criterios analíticos: anemia microcítica, hipocrómica arreactiva, trombocitopenia moderada sin poder determinarse si era de inicio temprano, dejando un diagnóstico poco claro, más datos clínicos de sepsis tardía, pero sin criterios de coagulación intravascular diseminada con aislamiento bacteriano grampositivo en hemocultivo y negatividad al complejo TORCH y VIH con recuento plaquetario normal posterior a la segunda semana de tratamiento antibiótico y manejo complementario. Los estudios de coagulación TP, TPTa y fibrinógeno fueron normales, sin afectación hepática, lo que descarta hipofibrinogenemia, alteración en los factores de coagulación y deficiencia de vitamina K.

La ruta diagnóstica fue con estudio trombolítico con resultados de factores anticoagulantes, como la proteína C disminuida pendiente de confirmación diagnóstica, debido que deben transcurrir 6 semanas después del cuadro agudo para el control de laboratorio, evitando así falsos resultados, además de recabar la detección materna de anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2-glicoproteína junto con detección en ambos padres de proteína C y S.

Las sugerencias actuales están encaminadas a transfusiones profilácticas de plaquetas en prematuros menores de 34 semanas a cifras inferiores de 25,000/ μL . El plasma fresco congelado se indica para tratar deficiencias adquiridas del factor de coagulación como resultado de coagulación intravascular diseminada, deficiencias congénitas del factor X, XI, proteína C, proteína S y antitrombina.

CONCLUSIONES

El déficit congénito de proteína C con o sin tromboembolismo puede afectar a los recién nacidos, implica un desafío diagnóstico para el neonatólogo y es necesario conocer los cuidados y las bases de su tratamiento, deben ser tratados por un hematólogo debido a la compleja interacción de los componentes hemostáticos, fibrinolíticos y anticoagulantes que da lugar al adecuado proceso de reparación de los tejidos. Debido a la importancia de estas proteínas anticoagulantes para el mantenimiento del equilibrio del sistema hemostático, su diagnóstico diferencial debe estar presente aun cuando su deficiencia es poco frecuente, pues constituye una causa importante de predisposición en la aparición de eventos tromboembólicos, a fin de prevenir las secuelas que pueden originar una discapacidad de grado variable o incluso la muerte.

REFERENCIAS

1. Ghassemi F, Abdi F, Esfahani M. Ophthalmic manifestations of congenital protein C deficiency: a case report and mini review. *BMC Ophthalmology* 2020; 20 (1): 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01424-x>
2. Pöschl J, Behnisch W, Beedgen B, Kuss N. Case report: Successful long-term management of a low-birth weight preterm infant with compound heterozygous protein c deficiency with subcutaneous protein c concentrate up to adolescence. *Front Pediatr* 2021; 9: 591052. doi: 10.3389/fped.2021.591052.
3. Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. *Arch Pathology Laboratory Medicine* 2019; 143 (10): 1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
4. Lemus-Varela ML, Arriaga-Dávila JJ, Salinas-López MP. Deficiencia congénita de proteína C. Informe de un caso. *Gac Médica Méx* 2005; 141 (3): 229-232.
5. Zamora-González Y, Agramonte-Llanes OM, Rodríguez-Pérez L. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2013; 29 (1): 40-47.
6. Acosta-Batista B, Díaz-Álvarez M, Fernández-Nodarse R, Rivera-Alés L, Chagues-Leyva O. Deficiencia congénita de proteína C en un recién nacido con trombosis y necrosis de tejidos extensa. *Rev Cubana Pediatr* 2016; 88 (1): 88-98.
7. González JAP, Lemus OM, Fernández YG, Rivero MR, Abreu SEJ. Presentación de un caso de púrpura necrótica en recién nacido. *Panorama Cuba y Salud* 2014; 9 (1): 45-48.
8. Varela-Morales C, Álvarez-Endara J, Pantoja-Ludueña M, Mazzi-Gonzales de Prada E. Deficiencia congénita de proteína C asociada a polimorfismo C677T del gen de la 5, 10-metiltetrahidrofolato reductasa, a propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* 2015; 54 (2): 72-76.
9. Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (6): e27686. <https://doi.org/10.1002/pbc.27686>.
10. Li X, Li X, Li X, Zhuang Y, Kang L, Ju X. Genotypic and phenotypic character of Chinese neonates with congenital protein C deficiency: a case report and literature review. *Thromb J* 2020; 17 (1): 1-7. doi: 10.1186/s12959-019-0208-6.