

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i4.7269](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7269)

## Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y deficiencia congénita severa de proteína C

### Neonatal alloimmune thrombocytopenia and severe congenital protein C deficiency.

Ariel Raúl Aragón-Abrantes,<sup>1</sup> Liekna Elena Sosa-Saez,<sup>1</sup> Migdalia Soria-Díaz,<sup>2</sup> Maikel Gómez-López,<sup>2</sup> Amary Yumar-Díaz,<sup>2</sup> Yamila Adams-Villalón,<sup>3</sup> Dunia de la Caridad Castillo-González<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La deficiencia congénita de proteína C es una causa poco frecuente de trombofilia hereditaria, sus síntomas clínicos típicos son la púrpura fulminante y la coagulación intravascular diseminada. La trombocitopenia neonatal aloinmunitaria es el resultado de la transferencia de anticuerpos maternos aloinmunitarios que actúan directamente contra antígenos heredados del padre presentes en las plaquetas fetales pero ausentes de las plaquetas maternas.

**CASO CLÍNICO:** Lactante femenina con diagnóstico de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y púrpura fulminante por déficit congénito de proteína C que inició con hematomas en todo el cuerpo y hemorragia intraparenquimatosas durante las primeras 48 horas de nacida. Se mantuvo con manifestaciones trombóticas y hemorrágicas graves a pesar del tratamiento con concentrado de plaquetas, altas dosis de gammaglobulina, plasma fresco congelado, concentrado de proteína C (Ceprotín) y heparina fraccionada. La evolución fue tórpida hasta el deceso.

**CONCLUSIONES:** La paciente padecía dos enfermedades hematológicas infrecuentes, que se manifestaron de la forma más grave; es la primera vez que esta concomitancia se comunica en Cuba.

**PALABRAS CLAVE:** Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria; deficiencia de proteína C; púrpura fulminante.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Congenital protein C deficiency is a rare cause of hereditary thrombophilia, its typical clinical symptoms are purpura fulminans and disseminated intravascular coagulation. Neonatal alloimmune thrombocytopenia is the result of the transfer of maternal alloantibodies that act directly against paternal antigens present on fetal platelets.

**CLINICAL CASE:** A female infant is presented with a diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia and purpura fulminans due to a congenital protein C deficiency that showed hematomas distributed throughout the body and intraparenchymal hemorrhage during the first 48 hours after birth. She remained with severe thrombotic and hemorrhagic manifestations despite treatment with platelet concentrate, high doses of gamma globulin, fresh frozen plasma, protein C concentrate (Ceprotin) and fractionated heparin. The evolution was torpid until death.

**CONCLUSIONS:** Two infrequent hematological diseases were concomitant in this patient, which manifested in the most serious form and it is the first time it has been reported in Cuba.

**KEYWORDS:** Neonatal alloimmune thrombocytopenia; Protein C deficiency; Purpura fulminans.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Hospital Pediátrico Provincial Universitario José Martí Pérez, Sancti Spíritus, Cuba.

<sup>2</sup> Servicio de Neonatología, Hospital General Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus, Cuba.

<sup>3</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

**Recibido:** diciembre 2021

**Aceptado:** febrero 2022

#### Correspondencia

Ariel Raúl Aragón Abrantes  
ariel.raul89@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Aragón-Abrantes AR, Sosa-Saez LE, Soria-Díaz M, Gómez-López M, Yumar-Díaz A, Adams-Villalón Y, Castillo-González DC. Trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y deficiencia congénita severa de proteína C. Hematol Méx 2021; 22 (4): 218-224.

## ANTECEDENTES

La proteína C es un importante anticoagulante natural, que al ser activada por el complejo trombina-trombomodulina inactiva los factores V y VIII activados en conjunto con su cofactor, la proteína S.<sup>1,2</sup>

El déficit congénito de proteína C es una rara causa de trombofilia hereditaria y está implicada solo en el 3 al 5% de todos los eventos tromboembólicos. Los síntomas clínicos típicos de su deficiencia son la púrpura fulminante, la coagulación intravascular diseminada y las complicaciones trombóticas o, subsecuentemente, hemorragias durante el periodo neonatal.<sup>3</sup>

La trombocitopenia neonatal aloinmunitaria es el resultado de la transferencia de anticuerpos maternos aloinmunitarios que actúan directamente contra antígenos heredados del padre presentes en las plaquetas fetales pero ausentes de las plaquetas maternas. Por lo general, se manifiesta una trombocitopenia severa y temprana en un recién nacido aparentemente sano, con manifestaciones clínicas que van desde casos asintomáticos hasta casos graves con sangrados mucosos, principalmente gastrointestinales y del sistema nervioso central.<sup>4</sup>

En la bibliografía revisada no encontramos ningún caso clínico donde coexistan estas dos afecciones. El objetivo de la comunicación de este caso es informar por primera vez en nuestro país un caso de una lactante femenina de tres meses de edad con diagnóstico de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y púrpura fulminante por un déficit congénito de proteína C, que tuvo complicaciones trombóticas y hemorrágicas graves. Se informó a los tutores legales de la niña de la comunicación del caso, se solicitó el consentimiento informado y se respetaron los principios éticos.

## CASO CLÍNICO

Lactante femenina producto de un embarazo de alto riesgo obstétrico por antecedentes maternos de hipertensión arterial gravídica, que nació en el servicio de neonatología de Sancti Spíritus, Cuba, a las 39 semanas de edad gestacional, parto distóxico por cesárea, con peso al nacer de 2900 gramos, apgar 8/9.

A las 48 horas de nacida comenzó con hematomas en las extremidades superiores e inferiores, se comprobó una trombocitopenia muy severa y en ultrasonido transfontanelar una hemorragia intraparenquimatosa, por lo que se inició tratamiento con concentrado de plaquetas cada 12 horas y se discutió el caso con el Instituto de Hematología e Inmunología por la posibilidad de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria. Se enviaron muestras de la madre, el padre y la niña a dicho centro con lo que se confirmó ese diagnóstico.

Se añadieron al tratamiento dosis inmunosupresoras de gammaglobulinas intravenosas y concentrado de plaquetas maternas lavadas, con lo que se logró mejoría del recuento de plaquetas y del cuadro neurológico.

La evolución y características de las manifestaciones purpúricas no eran las típicas, con lesiones que impresionaban necróticas rodeadas de un halo eritematoso, con progresión rápida, por lo que se rediscutió con el Instituto de Hematología e Inmunología donde se sugirió el diagnóstico de púrpura fulminante. Se inició tratamiento con plasma fresco congelado cada 12 horas y nadroparina a dosis terapéuticas.

Se realizaron estudios de trombofilia a los padres, detectándose en ambos déficit ligero de proteína C (60% en el padre y 61% en la madre. Valor normal: 70-130%) y posteriormente a la recién nacida, en quien se comprobó una con-

centración de proteína C de un 3% y resistencia a la proteína C activada disminuida en 107 segundos (valor normal: 120-300 segundos). Se concluyó el diagnóstico de púrpura fulminante por déficit congénito de proteína C y resistencia a la proteína C activada disminuida.

En su evolución la paciente tuvo varios episodios en la piel, sobre todo en el miembro superior derecho, así como el abdomen, la región dorsolumbar, los glúteos y los miembros inferiores (**Figura 1A**). También tuvo una lesión trombótica en el cuero cabelludo, con afección del ojo derecho (trombosis en la retina), con evolución favorable y sin otra repercusión.

#### Figura 1B

Requirió la realización de una desarticulación en el codo (miembro superior derecho) y posteriormente la desarticulación del primer, segundo y tercer dedos y de las falanges distales del cuarto y quinto dedos de la mano izquierda, además de la realización de necrectomías e injertos de piel en el resto de las lesiones.

Mantuvo tratamiento hasta los tres meses de nacida con plasma fresco congelado y nadroparina. A partir de ese momento se comenzó tratamiento con Ceprotin (10 bulbos de 500 UI) y se mantuvo la administración de la nadroparina. Posteriormente se trató de retomar el tratamiento con el plasma fresco congelado, pero fue imposible su administración debido a dificultades en el ace-



**Figura 1.** Lesiones externas en una lactante con púrpura fulminante secundaria a deficiencia congénita de proteína C y trombocitopenia neonatal aloinmunitaria. **A.** Lesiones necróticas-hemorrágicas que afectan las extremidades, la región dorsal y el glúteo. **B.** Lesión trombótica en el cuero cabelludo. **C.** Extensa zona de necrosis en la región perineal y vulvar.

so venoso, por lo que continuó solamente con heparinas de bajo peso molecular; se produjo empeoramiento marcado del cuadro clínico con aparición de extensas lesiones en varias partes del cuerpo, incluido el cuero cabelludo, un nuevo evento cerebral y una extensa zona de necrosis en la región vulvar y perineal (**Figura 1C**) con deterioro marcado de la función neurológica y renal, falleciendo con disfunción múltiple de órganos a los 120 días de nacida.

## DISCUSIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad o trombofilia son trastornos del mecanismo hemostático en los que existe predisposición anormal a la trombosis. Pueden ser hereditarias, adquiridas o mixtas. Las trombofilias hereditarias se deben a alteraciones en proteínas implicadas en el sistema hemostático entre las que se encuentran el déficit o la resistencia a la proteína C.<sup>5,6</sup>

La proteína C es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, sintetizada por el hígado, que es activada por la trombina y potencializada por trombomodulina, una vez activada unida a su cofactor, la proteína S, inhibe específicamente a los factores V y VIII activados, logrando la autorregulación negativa en la generación de trombina.<sup>3</sup>

La deficiencia congénita de proteína C es un trastorno hereditario de carácter autosómico dominante causado por las mutaciones en el gen de la proteína C (PROC, OMIM #176860), localizado en el cromosoma 2q13–14.<sup>7</sup> Puede tener un carácter homocigótico, heterocigótico o dobles heterocigóticos. Se han descrito más de 230 diferentes mutaciones causantes de esta deficiencia.<sup>8</sup>

La deficiencia homocigótica o doble heterocigótica es extremadamente rara (1 por cada 500,000 a 750,000 nacimientos), mientras que la hete-

rocigótica se considera mucho más frecuente (1 por cada 200 a 500).<sup>9</sup>

La forma grave usualmente ocurre en el periodo neonatal como púrpura fulminante o coagulación intravascular diseminada, aunque se ha descrito la manifestación intrauterina.<sup>1,7</sup>

La púrpura fulminante cursa con un inicio muy rápido del cuadro clínico (entre 2 y 12 horas después del nacimiento, aunque se han reportado apariciones más tardías). Las lesiones tienen un aspecto inicial de máculas eritematosas bien delimitadas que evolucionan rápidamente, con zonas de necrosis y hemorragia, suelen estar rodeadas por un halo eritematoso fino, con predilección por los sitios de traumatismo y las extremidades, además, puede haber enfermedad cerebrovascular isquémica y trombosis microvascular diseminada que puede generar insuficiencia multiorgánica.<sup>10</sup>

En este caso las lesiones fueron de aparición tardía (a las 48 horas de nacida) y muy similares a las descritas por otros investigadores, afectando fundamentalmente la piel y las extremidades, aunque la paciente tuvo trombosis en la retina y un evento cerebral de posible causa isquémica, así como trombosis microvascular diseminada que generó la insuficiencia multiorgánica, que fue lo que desencadenó la muerte.

Su desarrollo tiene dos fases, en la primera las lesiones iniciales pueden ser detenidas y revertidas con la administración de proteína C. La segunda fase es un estadio irreversible, en el que la lesión continúa para desarrollar una lesión necrótica, sea o no tratada con proteína C.<sup>11</sup>

La paciente descrita tuvo lesiones en los dos estadios, algunas lesiones graves se redujeron con el tratamiento sustitutivo, mientras que en otras fue necesario realizar necrectomías e, incluso, se requirió la amputación.

El diagnóstico de la deficiencia homocigótica de proteína C se basa en las manifestaciones clínicas, así como en las determinaciones de la actividad, antígeno o ambos de la proteína C, en los estados heterocigóticos es posible la identificación de los defectos moleculares.<sup>8,12</sup>

Puede establecerse el diagnóstico prenatal a través de la toma de muestras de vellosidades coriónicas (si se conoce la mutación causante de la deficiencia de proteína C en la familia), otro método es la obtención de sangre fetal, aunque en el segundo trimestre el feto puede tener concentraciones muy bajas de proteína C.<sup>12</sup>

El diagnóstico de este caso se estableció por las manifestaciones típicas de púrpura fulminante y por la existencia de una concentración de proteína C disminuida (3%), aunque no fue posible detectar el tipo de mutación que estaba afectando a la niña.

Los principios del tratamiento se basan en la reposición de la proteína C y la terapia anticoagulante para prevenir y tratar la trombosis. La proteína C exógena puede administrarse a través de plasma fresco congelado o preferiblemente como un concentrado purificado (Ceprotin o Protexel).<sup>9,13</sup>

En Cuba no existen concentrados purificados, por lo que se administró plasma fresco congelado y heparinas de bajo peso molecular, a pesar de esto, la paciente tuvo varias crisis trombóticas. Se le administraron, además, 10 bulbos de Ceprotin.

A pesar de existir reportes de tratamiento exitoso con Ceprotin, se considera que el único tratamiento potencialmente curativo de la deficiencia homocigótica de proteína C es el trasplante hepático.<sup>9</sup>

Después de la anemia la trombocitopenia es la alteración hematológica más frecuente en el

periodo neonatal.<sup>14</sup> La trombocitopenia neonatal aloinmunitaria se origina como consecuencia de la destrucción aumentada de plaquetas, que no puede ser compensada con una producción medular adecuada. Se produce por la acción de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos plaquetarios fetales procedentes de la dote genética del padre y ausentes en la madre.<sup>15</sup>

Es la causa más frecuente de trombocitopenia severa y temprana en el recién nacido aparentemente sano y la primera causa de hemorragia intraparenquimatosas en este grupo.<sup>14,16</sup>

Tiene incidencia de 1 por cada 1000 a 2000 recién nacidos. Puede producirse en la primera gestación en un 30 al 50% de los casos. La recurrencia en los siguientes embarazos es del 100%.<sup>17</sup>

La tasa de mortalidad infantil en el menor de un año en Cuba es similar a la de países industrializados. Entre las causas de mortalidad infantil, perinatal y fetal, según estadísticas de los últimos 5 años, está la enfermedad hemorrágica (hemorragia intracranal no traumática) que representa la cuarta causa de estos decesos.<sup>18</sup>

El diagnóstico clínico puede considerarse ante una trombocitopenia severa de aparición temprana, excluyendo otras causas de trombocitopenia,<sup>17</sup> además de un estudio serológico para confirmar en el suero materno el anticuerpo dirigido contra antígenos plaquetarios humanos (HPA) específico o poner de manifiesto la incompatibilidad materno-fetal.<sup>19</sup>

En el caso comunicado se sospechó esta enfermedad debido a la trombocitopenia muy severa asociada con manifestaciones graves a las 48 horas de nacida, se descartaron otras causas de trombocitopenia; el diagnóstico se estableció a través de la detección de aloanticuerpos plaquetarios específicos por método

de inmunofluorescencia por citometría de flujo tecnología Apogee.

El tratamiento consiste en la transfusión de plaquetas de donante compatibles, hasta que estén disponibles las plaquetas maternas lavadas e irradiadas. Se recomienda, además, la administración de gammaglobulina intravenosa (1 g/kg al día durante dos días) y la administración de esteroides solo en los casos graves que no respondan a la gammaglobulina intravenosa.<sup>4</sup>

En esta paciente se comenzó a administrar plaquetas ABO compatibles y ante el riesgo inminente de sangrado y manifestaciones de sangrado en curso se inició tratamiento con gammaglobulinas y transfusión de plaquetas maternas lavadas con buena respuesta, recuperación del recuento de plaquetas y alivio de los síntomas de sangrado.

El tratamiento prenatal se ha discutido ampliamente a nivel internacional, principalmente el uso de las transfusiones intraútero por los riesgos que implica, actualmente se proponen algoritmos terapéuticos desde el segundo trimestre de la gestación, como la administración combinada de inmunosupresores (IGIV) y de esteroides.<sup>19</sup>

En nuestro medio no se realiza pesquisa activa de la enfermedad, por lo que el diagnóstico y tratamiento prenatal no son práctica habitual. Su introducción mejoraría las posibilidades de supervivencia con calidad de estos pacientes.

En la bibliografía revisada no encontramos ningún caso reportado que tuviera estas dos enfermedades; en Cuba hay el antecedente en 2016 de un caso de púrpura fulminante en un recién nacido con trombosis y necrosis extensa de tejidos, aunque no se refieren otras enfermedades concomitantes.<sup>3,10,11,13,19</sup>

## CONCLUSIONES

La paciente del caso comunicado padecía dos enfermedades hematológicas raras (trombocitopenia neonatal aloinmunitaria y púrpura fulminante por la deficiencia congénita de proteína C), manifestándose ambas de forma severa (no consideramos que estén asociadas, sino que fue una coincidencia diagnóstica), lo que ocurre por primera vez en nuestro país. Gracias al trabajo del programa de atención materno infantil (PAMI) fue posible establecer estos diagnósticos difíciles por la interacción entre las diferentes especialidades implicadas y entre los diferentes niveles de atención médica en Cuba (atención secundaria y terciaria de salud).

## REFERENCIAS

1. Minford A, Behnisch W, Brons P, David M, Gómez Gómez N, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency – experience from 12 centres. *Br J Haematol* (Internet) 2014; 164: 414-421. doi: 10.1111/bjh.12640.
2. Zamora-González Y, Castillo-González DC, Rodríguez-Pérez LM, Pérez-Pérez M, Moliner-Morales A, et al. Incidencia de la deficiencia de proteínas C y S de la coagulación en pacientes con eventos trombóticos. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2017; 36 (Suplemento).
3. Li X, Li X, Zhuang Y, Kang L, et al. Genotypic and phenotypic character of Chinese neonates with congenital protein C deficiency: a case report and literature review. *Thrombosis J* 2019; 17: 19. doi: 10.1186/s12959-019-0208-6.
4. Valdés-Armentero R, Ruiz-Tellechea Y, Morilla-Guzmán A, Domínguez-Dieppa F, Díaz-Álvarez M, et al. *Neonatología diagnóstico y tratamiento. 2<sup>a</sup> ed. Cap. 8, Afecciones hematológicas e ictericia neonatal.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2016: 256-58.
5. Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, et al. *Trombofilias.* En: *Guías de diagnóstico y tratamiento. Argentina. Sociedad Argentina de Hematología*, 2019: 237-45.
6. Torres Martel JM, Bautista-Hernández KM. *Trombofilia hereditaria y trombo intracardíaco.* *Rev Colomb Cardiol* 2018; 25 (3). <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.003>.
7. Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics* 2010; (4): 51-60. doi: 10.2147/btt.s3014.
8. Knoebel PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy

- for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics* 2008; 2: 285-296. doi: 10.2147/btt.s1954.
- 9. Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (5): 1281-85. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
  - 10. González de Cossío AC, Corral-Chávez JC, González-Márquez TN, Vega-Memije ME. Neonatal fulminating purpura: One case and literature review. *Dermatol CMQ* 2018; 16 (2): 145-149.
  - 11. 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. *Revista Cubana de Pediatría*. 2016; 88 (1): 88-98.
  - 12. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (6): 318-22. doi:10.1016/j.siny.2011.07.009.
  - 13. Hu L, Zhou Y, Cao Y. A case of a new mutation of PROC causing neonatal purpura fulminans. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (2): 4005-4007.
  - 14. Altuna D. Plaquetopenia neonatal. Diagnóstico y necesidad de tratamiento en 4 Congreso Argentino de Neonatología. En el marco de la Semana de Congresos y Jornadas Nacionales 2019. Buenos Aires (Argentina).
  - 15. Soler-Noda G, Romero-Díaz Y, Forrellat-Barrios M, Bencomo-Hernández A. Conocimientos actuales sobre la patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y manejo de la trombocitopenia neonatal aloinmune. *Revista Cubana de Pediatría* 2019; 91 (3): e513.
  - 16. Castellano M. Diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia aloinmune en el feto y el neonato. LIII Reunión Nacional de la SEHH y XXVII Congreso Nacional de la SETH. Programa Educativo hematológico/edición española 2011; 96 (Extra 1).
  - 17. Soler-Noda G, Aquino-Rojas S, Bencomo-Hernández A, Sosa-González LC. Trombocitopenias neonatales en La Habana: incidencia y características de la enfermedad. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2017; 33 (3).
  - 18. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Principales causas de muerte en menores de 1 año por componentes. (Según lista cubana abreviada 28 de mortalidad infantil). En: 2019 Anuario estadístico de salud [Internet]. La Habana: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud; 2020. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
  - 19. Rodríguez-Wilhelmi P, Aranguren A, Muñiz E, Aranburu E, Ezpeleta I, et al. Trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune. Revisión a propósito de un caso. *Anales Sis San Navarra* 2008; 31 (3).