

Déficit de proteína C en Pediatría

Sr. Editor

En el comentario editorial publicado en el número 4 de *Archivos Argentinos de Pediatría* de 2001, donde se menciona al síndrome antifosfolipídico en el contexto de las trombosis en Pediatría, se hace referencia a los trastornos trombofílicos y entre éstos, al déficit de proteína C.¹

El motivo de esta carta es describir un caso de déficit de proteína C adquirido en una niña de un año de edad, internada en el Servicio de Pediatría del Hospital Provincial del Centenario en Rosario (Santa Fe). Se trata de una paciente eutrófica, con inmunizaciones completas, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de jerarquía, que consultó por cianosis distal del tercer y cuarto dedos de la mano derecha y del cuarto dedo de la mano izquierda, de una semana de evolución. Presentaba, además, un cuadro de catarro de vías aéreas superiores, de tipo viral.

Al examen físico se observaba una niña lúcida, con buen estado general, buena suficiencia cardiorrespiratoria, hemodinámicamente compensada y con

examen neurológico normal. Presentaba cianosis, disminución de la temperatura y de la sensibilidad a nivel de la tercera falange del tercer y cuarto dedos de la mano derecha y del cuarto dedo de la mano izquierda con lesión necrótica periungueal (*Fotografía 1*).

Los exámenes complementarios al ingreso mostraron hematócrito 29%, hemoglobina 8,8 g/dl, leucocitos 9.400/mm³, plaquetas 149.000/mm³, eritrosedimentación 13 mm/1^a hora, tiempo de protrombina 10,8 segundos (11,1), tasa 107%, tiempo de trombina 18 segundos (16), tiempo parcial de tromboplastina activada 31 segundos (30 segundos), glucemia 85 mg/dl, urea 11 mg/dl, creatinina 0,51 mg/dl, proteínas totales 6,8 g/dl, albúmina 3,6 g/dl, orina completa normal, radiografía de tórax normal, hemocultivos negativos, anticuerpos para hepatitis B y C negativos.

Se indicó ácido acetilsalicílico a 5 mg/kg/día.

El estudio inmunológico incluyó: dosaje de inmunoglobulinas dentro de límites normales, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) negativo, anti-ADN nativo negativo, VDRL negativo, factor reumatoideo negativo, factor antinúcleo (FAN) negativo, C3, C4, CH 50 normales, crioglobulinas y crioaglutininas negativas, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas negativas.

Durante la internación la paciente presentó incremento del compromiso de las falanges afectadas.

Se realizó fondo de ojo, ecocardiografía y ecodoppler de miembro superior derecho, para descartar otras complicaciones y etiologías, que fueron normales.

Se solicitaron estudios para trastornos trombofílicos: dosaje de proteína S 98% (normal), dosaje de antitrombina III 70% (normal), fibrinógeno 200 mg/dl (normal), dosaje de proteína C 29% (valor normal mayor a 45%). Se realizó

FOTOGRAFÍA 1



diagnóstico de déficit de proteína C y se indicó plasma fresco congelado 10 cm³/kg/dosis cada 8 horas con evolución favorable de las lesiones a la semana de tratamiento, con dosaje posterior de proteína C de 40%.

Se realizó dosaje al padre y a la madre, cuyos valores de proteína C fueron, respectivamente, 110% y 120% (valores normales).

Se otorgó el alta a la paciente sin lesiones a nivel de falanges, con tratamiento preventivo con ácido acetilsalicílico y controles periódicos.

Un mes después del episodio se realizó un nuevo dosaje de proteína C a la niña, obteniéndose un valor de 70%; por esta razón no se indicó anticoagulación oral preventiva.

En la paciente presentada, al ingreso se estudiaron causas de vasculitis primarias, luego se realizaron los exámenes complementarios para diagnóstico diferencial de vasculitis secundarias (relacionada con infecciones, enfermedad mixta de tejido conectivo crioglobulinemias, etc.) y por último se analizaron los síndromes pseudo-vasculíticos, y es así que se llegó a los trastornos trombofilicos.²

Como lo menciona el Dr. Aversa en su comentario, las trombosis en la infancia no son tan frecuentes y entre éstas, las causadas por déficit de anticoagulantes fisiológicos como antitrombina III, proteína C y S, son menos frecuentes aún.

La proteína C es una proteína inhibidora plasmática que, una vez activada, inhibe la formación del coágulo y favorece la fibrinólisis. Es un factor clave en la regulación de la coagulación, se sintetiza en el hígado y es dependiente de la vitamina K. Se convierte en proteína C activa por la acción del complejo trombina-trombomodulina sobre la superficie celular endotelial; activa a un activador del plasminógeno, lo que determina aumento de la fibrinólisis y, con la proteína S como cofactor, produce la proteólisis limitada de los factores Va y VIIIa, controlando así la conversión de factor X en X activado y de la protombina en trombina.³

El déficit puede ser congénito o adquirido (secundario a infecciones, transitorio). El déficit congénito es un rasgo auto-

sómico dominante. La deficiencia homocigota se presenta como púrpura fulminante neonatal, es una entidad rara y se presenta con incidencia estimada de 1-2 cada 400.000 recién nacidos.^{4,5}

El déficit heterocigota se presenta en la segunda década de la vida como trombosis recurrentes.

Si bien la afectación es predominantemente venosa, se ha descrito compromiso arterial.⁶

La paciente presentada se asumió como un déficit transitorio de proteína C. No se encontró descripción en la literatura revisada.

El tratamiento consiste en plasma fresco congelado. También se menciona en la literatura concentrado de proteína C, anticoagulación con heparina en la fase aguda y anticoagulación oral para evitar la recidiva trombótica.⁶

Agradecemos la colaboración del Servicio de Dermatología del Hospital Provincial del Centenario en el estudio de esta paciente.

Dras. Elsa Cisaruk de Lanzotti,
Silvina Gismondi*, G. Alvarez*,
M. Matus**, S. Palatnik****

* Primera Cátedra de Pediatría, Servicio de Pediatría.

** Oncohematología.

*** Servicio de Reumatología.

Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aversa L. Trombosis en Pediatría: su relación con el síndrome antifosfolípido. Arch. argent. pediatr 2001; 99(4):293-295.
2. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. Clin Pediatr N Am 1997; 23:657-676.
3. Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Arvin A (eds). Tratado de Pediatría. México: McGraw Hill Interamericana, 1999:1976-1979.
4. Jerkeman A, Henriksson P, Jonsson NO, Berntorp E. Homozigous protein C deficiency can be detected by prenatal diagnosis. Lakartningen 1998; 95(36): 3772-3777.
5. Nathan D, Oski FA. Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993:1632-1641.
6. Toumi NH, Khaldi F, Ben Becheur S et al. Thrombosis in congenital deficiencies of AT III, protein C or protein S: a study of 44 children. Hemat Cel Ther 1997; 39(6):293-295.

Sr. Editor:

Con respecto a la carta al editor sobre "Déficit de Proteína C en Pediatría"¹, deseo realizar algunas consideraciones.

1. Es un caso interesante que resalta el compromiso de pequeños vasos (arteriolas) secundario a un déficit adquirido de proteína C (PC). Las manifestaciones clínicas asociadas a deficiencias de los inhibidores de la coagulación (proteínas C y S, antitrombina) así como la presencia de factor V Leiden (FV:Q⁵⁰⁶), protrombina 20210A, etc., suceden con mayor frecuencia en territorio venoso, se localizan en miembros superiores o inferiores y son generalmente secundarias a una alteración congénita (trombofilia hereditaria) con un desencadenante adquirido asociado (vías centrales, deshidratación, inmovilización prolongada, drogas, anticuerpos antifosfolípidos, etc.): trombofilia adquirida.¹
2. En los estudios de laboratorio realizados se detectó un déficit adquirido (probablemente secundario a enfermedad viral asociada) de proteína C. En la determinación de esta proteína se debe incluir, no sólo el método funcional sino también el inmunológico para un correcto diagnóstico y clasificación de esta deficiencia. Además, es necesario aclarar que los valores de proteína C en niños menores de 2 años deben ser interpretados con precaución, pues son conocidas las variaciones en los niveles fisiológicos de este inhibidor durante los primeros años de la vida (40% del valor del adulto).²
3. La prevalencia de eventos trombóticos secundarios a deficiencia adquirida de PC en niños es desconocida.
4. Se han informado casos de deficiencia de PC adquirida aislada o en combinación con disminución de PS, secundarias a enfermedad inflamatoria intestinal, altera-

ción de la función renal, infecciones virales (varicela) y en pacientes hemodializados, con manifestaciones trombóticas en territorio venoso, arterial o ambos de distinto grado de severidad.³⁻⁵

5. En cuanto a la terapéutica empleada, si bien es correcta la utilización de AAS a dosis antiagregante más el tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado, la progresión del compromiso de las falanges afectadas podría haber motivado la introducción precoz de tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.⁶

Este caso muestra el amplio espectro de las alteraciones protrombóticas en niños con un evento trombótico asociado y la utilidad de realizar el diagnóstico temprano con la introducción posterior de un tratamiento adecuado.

Dr. Luis Aversa

División Hematología-Oncología,

Sección Hemostasia,

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Ciudad de Buenos Aires

BIBLIOGRAFÍA

1. Monagle P, Mahoney M, Ali K, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47:763-766.
2. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80:1998-2005.
3. Jorens PG, Hermans CR, Haber I, et al. Acquired protein C and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral arterial thrombosis. *Blut* 1990; 61:307-310.
4. Nguyen P, Reynaud J, Pouzol P, et al. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994; 153:646-649.
5. Maruyama H, Gejyo F, Hanano M, et al. Acquired type II protein C deficiency in a long-term hemodialysis patient. *Nephron* 1994; 66:348-350.
6. Monagle P, Michelson A, Bovill E, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 (suppl):345s-371s.