



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE PROTEÍNA S REPORTE DE 1 CASO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
HEMATOLOGO PEDIATRA

PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO BRAVO ARÉVALO

Director de Tesis:

Dr. Santos Abel Bello González

Dra. Ana Itamar González Ávila
Asesor metodológico



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”

Ghandi

“Muere lentamente quién no voltea la mesa cuando esta infeliz en el trabajo, quien no arriesga lo cierto por lo incierto para ir detrás de un sueño”

Pablo Neruda

“La verdadera felicidad consiste en hacer el bien”

Aristóteles

INDICE

Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Índice.....	3
Antecedentes.....	4
Proteína S.....	6
Justificación.....	9
Objetivos.....	10
Material y métodos.....	11
Caso reportado.....	12
Casos de hermanas.....	15
Discusión.....	15
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	19

ANTECEDENTES

La trombofilia hereditaria se define como un incremento del riesgo de trombosis determinado genéticamente. De acuerdo con la clasificación clásica de Virchow, los factores de riesgo para presentar trombosis pueden ser las alteraciones de la pared vascular, el flujo sanguíneo y los componentes de la sangre. (1)

La identificación de los componentes de la sangre, especialmente los factores plasmáticos, suponen la base para el conocimiento de las alteraciones moleculares de la trombofilia. La primera descripción de la trombofilia hereditaria producida por un déficit de la proteína anticoagulante fue realizada por Egeberg en 1965 (2).

Los miembros de la familia descrita con la enfermedad sufrían trombosis venosas recurrentes, y el trastorno de herencia autosómica dominante. El plasma de la familia afectada presentaba una disminución de los niveles de factor inhibidor de la trombina, antitrombina III. En 1976, Stenflo y cols., purificaron y caracterizaron un factor anticoagulante, la proteína C de plasma bovino, y posteriormente Griffin y Cols, describieron a los primeros pacientes con una deficiencia de proteína C y trombosis. Tres años más tarde, Schwarz y cols., y Comp y cols describieron un déficit de proteína S.

En 1993 Dahlbäck y cols. describieron 3 familias con trombosis venosa asociada a resistencia a la proteína C activada (PCA), y en 1994 el defecto genético asociado fue descrito de forma simultánea por tres laboratorios afectando a una mutación del gen del factor V sustituyendo una Arg506 por una Gln, y denominándose factor V de Leiden. (3).

Al mismo tiempo fue reconocida la hiperhomocistinemia como un factor de riesgo para la trombosis venosa, aunque se conocía previamente una enfermedad arterial vascular debida a niveles elevados de homocisteína en sangre. En 1996 es identificada por Poort una mutación de la región 3' no transcrita de protrombina asociada a una forma familiar de tromboembolismo venoso. Se pueden identificar trombofilias hereditarias en un 30 a 50% de los pacientes que presentan el primer episodio de trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar, con altos porcentajes de trombofilia hereditaria en pacientes con eventos tromboticos frecuentes.

Los pacientes con trombofilia hereditaria pueden tener una o más alteraciones asociadas, como anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades malignas, enfermedades mieloproliferativas, o trastornos inflamatorios. En los estados tromboticos hereditarios son más frecuentes los eventos tromboticos venosos que los arteriales.

La trombofilia hereditaria es una condición relacionada con deficiencia de factores hereditarios, se observa en cerca del 15% de pacientes que presentan trombosis venosa antes de los 45 años. (4).

El termino trombofilia se aplicó en las siguientes condiciones:

- 1) Inició en edad temprana.
- 2) Recurrencia.
- 3) Historia familiar.
- 4) Localización inusual de trombosis.
- 5) Resistencia inexplicada al tratamiento con heparina.
- 6) Trombosis inexplicada por factores de riesgo conocidos.

La trombosis no tiene un origen único que pueda explicar el fenómeno completamente, por lo que se considero multifactorial, es decir concluyendo diferentes factores que pueden ser hereditarios o adquiridos.

Hereditarios	Adquiridos
Síndrome de plaqueta pegajosa	Edad <45 años
Deficiencia de antitrombina III	Obesidad
Deficiencia de proteína C	Cáncer
Deficiencia de proteína S	Insuficiencia cardiaca
Resistencia a proteína S	Viajes prolongados
Deficiencia de plasminogeno	Cirugía
Deficiencia de cofactor II de la heparina	Embarazo y puerperio
Deficiencia de factor XII	Empleo de estrógenos
Hiperhomocistinemia	Traumatismos en miembros pélvicos
Mutación de la protrombina	Ateroesclerosis
Elevación de la glucoproteína rica en histidina	Antic. Lupico y sx antifosfolipidos

Tabla 1.

La trombosis en niños no es tan frecuente, sin embargo es un problema que debe ser reconocido, estudiado y tratado ya que su incidencia ha incrementado en los últimos años. Un registro canadiense describe una incidencia de 0.071/10000 en niños de 1 mes a 18 años. En relación a un estudio de trombofilia pulmonar. En niños argentinos se reportó que la incidencia de trombosis venosa idiopática es del 1% en neonatos y 5% en niños mayores. Mientras que en adultos es de 30 a 40%. En niños mexicanos se desconoce la incidencia de trombosis, sólo se dispone de datos de prevalencia y estos describen que los eventos tromboticos se presentan con mayor prevalencia en recién nacidos y lactantes, disminuye en preescolares y escolares, incrementándose nuevamente en adultos.

PROTEINA S

En 1977 Seattle y colaboradores descubrieron una proteína vitamina K dependiente a la que llamaron proteína S. Tres años más tarde Walker demostró que actuaba como cofactor de la proteína C aumentando su capacidad de inactivar el factor V activado

GENERALIDADES

La proteína S, es una proteína con peso molecular (PM 75000) sintetizada en el hígado, con una concentración plasmática promedio de 25ug/ml. La proteína S es una proteína K dependiente de una sola cadena polipeptídica, compuesta por un dominio Gla (ácido glutámico gamma carboxílico), este dominio contiene los sitios de unión importantes para unirse a los fosfolípidos de membrana.

FUNCIÓN

La principal función de la proteína S es que actúa como cofactor de la proteína C activada para la degradación del FVa y el FVIIIa. Una vez que se activa la proteína C, forma un complejo con la proteína S con el endotelio, plaquetas y posiblemente otras células. Donde funciona óptimamente como anticoagulante. Comentado posteriormente esta actividad anticoagulante implica la proteólisis del factor V activado, pero los productos proteolíticos siguen siendo asociados. Para que la actividad anticoagulante de la PCa sea completa, requiere además de la proteína S, la actividad sinérgica del factor V.

Normalmente el 60 a 70% de las moléculas de proteína S están unidas a la proteína C4b del complemento, solamente la forma libre de la proteína S determina la concentración de la misma y por lo tanto su actividad que es de aproximadamente 40% y es la forma activa. (40).

La proteína S también requiere de residuos Gla para su unión a fosfolípidos y facilita la unión de la proteína C activada (PCA) a la superficie endotelial y plaquetaria. Adicionalmente, inhibe directamente la formación del complejo protrombinasa al unirse al factor Va y/o Xa para inactivarlos (39).

CLASIFICACION

Existen 2 genes para la proteína S localizados en el cromosoma 3. Se han detectado más de 125 mutaciones y polimorfismos del gen de la proteína S. Se han descrito 3 tipos de deficiencias de proteína S, tomando en cuenta los niveles de proteína S total, proteína S libre y la actividad anticoagulante. La deficiencia de la proteína S se clasifica en 3 tipos:

1.-La deficiencia tipo I se caracteriza por tener niveles bajos de proteína S total y libre (deficiencia cuantitativa).

2.-La deficiencia tipo II esta caracterizada por niveles normales de proteína S total y libre, pero su actividad como cofactor de la proteína C activada (PCa) esta disminuida (defecto cualitativo).

3.-La deficiencia tipo III presenta niveles antigénicos de proteína S total normales, pero niveles reducidos de proteína S libre.

VALORES NORMALES

Total U/ml	1 a 5 años	6 a 10 años	11 a 16 años
Proteína S total	0.86 (0.54-1.18)	0.78 (0.41-1.14)	0.72 (0.52-0.92)
Proteína S libre		0.42 (0.22-0.62)	0.38 (0.26-0.57)

Tabla 2.

CLINICA DE LA DEFICIENCIA DE PROTEINA S

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta como trombosis que se presenta en individuos jóvenes, a una edad media de 28 años; el primer episodio trombotico se ha presentado entre 15 y 68 años de edad. Los sitios más frecuentes son trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP), se han reportado casos de trombosis venosa axilar, mesentérica, intracraneana e infarto arterial cerebral. (41,42).

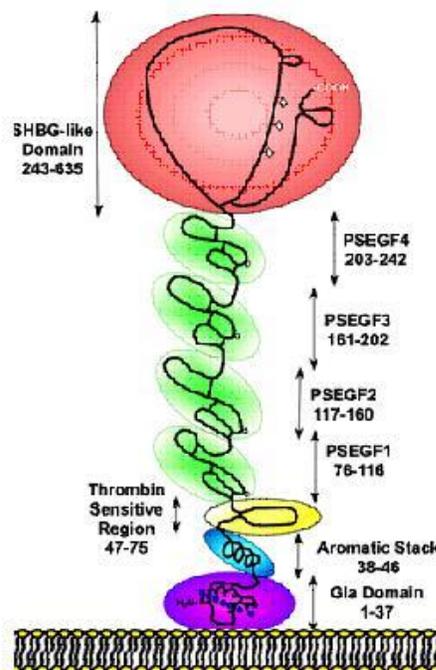
La deficiencia familiar heterocigota de proteína S asociada a trombosis venosa fue descrita por primera vez en 1984, desde entonces se han descrito numerosos trastornos familiares con esta deficiencia.

Se han identificado diferentes mutaciones en el gen de la proteína S (aproximadamente 100) asociadas con trombosis. La deficiencia grave (menos de 1%) se ha descrito en deficiencias homocigotas o heterocigotas en algunos niños con cuadros de purpura neonatal fulminante.

Se ha demostrado en diferentes estudios que en pacientes no seleccionados que presentan tromboembolismo venoso un 3% tiene niveles bajos de proteína S, se han publicado frecuencias más altas en pacientes menores de 50 años y con antecedentes familiares de trombosis venosa. Después de una trombosis venosa inicial, la recurrencia en pacientes con deficiencia de proteína S, es de 3.5 por año. La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son las manifestaciones que se asocian con mayor frecuencia a la deficiencia de la proteína S, aunque también se pueden presentar tromboflebitis superficiales y trombosis de localizaciones poco frecuentes.

Desenho esquemático da proteína S

Região onde foram identificados os aminoácidos que potencialmente interagem com a proteína C ativada



DIAGNOSTICO

Las pruebas de laboratorio de proteína S deben ser elegidas e interpretadas con cautela, debido a que se puede encontrar de forma libre o unida a C4BP en el plasma. Además los niveles difieren en hombres y mujeres y varían con la edad. El antígeno de la proteína S libre o factor PCA anticoagulante es mejor que el antígeno no libre para realizar el despistaje de la falta de proteína S. La forma libre del antígeno de la proteína S se puede determinar empleando anticuerpos monoclonales frente a la proteína S libre.

Las pruebas funcionales sobre la actividad de la proteína S se pueden alterar si existe además una resistencia a la PCA, aunque las pruebas de segunda generación, en las cuales se emplea como sustrato el factor V, han demostrado una mayor especificidad. La alta frecuencia de deficiencia de proteína S adquirida implica una mayor dificultad para identificar las formas hereditarias.

Las situaciones asociadas a las formas adquiridas deben ser excluidas, y las pruebas deben ser repetidas antes de realizar el diagnóstico de trombofilia hereditaria. Los estudios familiares pueden ser útiles. El diagnóstico de las formas hereditarias de la deficiencia de proteína S empleando análisis del ADN no se realiza hasta que se ha establecido previamente el diagnóstico de agregación familiar, debido a que existen numerosos genes que pueden provocar la deficiencia de la proteína S.

TRATAMIENTO

El tratamiento en la deficiencia de proteína S no está bien establecido, debemos de tomar en cuenta la clasificación de acuerdo a la deficiencia, los valores reportados y sobre todo tomar en cuenta de que la mayoría de estos pacientes debutan con manifestaciones clínicas de trombosis.

Ante un evento trombotico relacionado a la deficiencia de proteína S hereditaria, será enfocado al tratamiento del evento trombotico agudo y la prevención de nuevos episodios de trombosis.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Debido a la baja prevalencia de la deficiencia de proteína S en la población mundial, se cataloga a esta enfermedad como un trastorno raro de la coagulación, por consiguiente se desconoce exactamente su fisiopatología, el curso clínico en los pocos casos registrados, relacionado en su mayoría con eventos tromboticos y el tratamiento relacionado a la misma deficiencia y el tratamiento establecido a los pacientes con eventos tromboticos desencadenados.

El manejo de la deficiencia de proteína S en si es escaso, ya que por ser una entidad poco conocida, el diagnóstico es clínico, debido a que no se puede sospechar de esta patología, sino hasta que existe manifestación clínica evidente que no haga sospechar de este tipo de deficiencia, como ya mencionado, los eventos tromboticos son los detonantes para el estudio complejo de estos pacientes.

Existe conocimiento muy precario de los indicadores clínicos de esta deficiencia y de la manera de prevenir con mayor seguridad el riesgo de trombosis, tomando en cuenta que la deficiencia hereditaria es muy poco frecuente, ya que existe mayor prevalencia de las causas adquiridas de deficiencia de proteína S.

Es importante evaluar el abordaje diagnóstico y terapéutico, tratando de establecer la ruta más apropiada para realizar el diagnóstico lo más pronto posible, así como el tratamiento más eficaz para prevenir las secuelas tromboticas irreversibles.

En nuestro hospital no hay reporte de casos de deficiencia hereditaria de proteína S.

No conocemos en México la frecuencia evolución y supervivencia de los individuos con deficiencia hereditaria de proteína S, en comparación con otras causas más conocidas y que sera factor de riesgo para trombosis.

No se ha reportado la evolución clínica y las complicaciones presentadas en estos pacientes con la terapéutica utilizada en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

OBJETIVOS

Objetivo específico

Conocer las manifestaciones clínicas iniciales, curso y evolución de los niños con trombosis relacionada con deficiencia de proteína S.

Objetivos secundarios

Valorar los datos clínicos y laboratoriales para la sospecha y el diagnóstico temprano de la deficiencia de proteína S.

Establecer un protocolo de tratamiento temprano para prevenir la mortalidad y las complicaciones inherentes a la deficiencia congénita de proteína S.

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, reporte de casos.

Universo

Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con desarrollo de trombosis, a quienes se identifico por antecedentes clínico y de laboratorio deficiencia de proteína S.

Criterios de inclusión

Niños atendidos en el Hospital Infantil de México que han presentado evento trombotico, no relacionados con causas identificadas u otras enfermedades.

Criterios de exclusión

Niños atendidos en el Hospital Infantil de México con antecedente de trombosis secundario a causas identificables, sepsis, coagulación intravascular diseminada, catéteres u otra etiología.

Método

Se realizo la revisión de los casos clínicos de los niños ya identificados con trombosis obteniéndose la siguiente información:

Durante el periodo 2007-2008 se estudiaron 25 pacientes en quienes se identifico trombosis encontrando polimorfismo del gen de la Metilentetrahidrofolato reductasa 677 (MTHFR) en estado homocigoto en 10 pacientes, y MTHFR 1298 doble heterocigoto 7 pacientes 1 caso de mutación de la protrombina G20210A/heterocigoto MTHFR 677; 2 casos de deficiencia de proteína C/homocigotos para MTHFR y ningún caso de Factor V Leiden o deficiencia congénita de proteína S, de ahí la importancia del reporte del caso.

REPORTE DE CASOS

Se presenta a continuación 1 caso de una paciente del servicio de Hematología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" identificada con deficiencia congénita de proteína S, en quien se inició estudio familiar encontrando disminución en los niveles reportados de proteína S libre, de dos hermanas y la madre.

La descripción de los datos de la observación se ha dispuesto por periodos en los cuales se colectaron los eventos más relevantes.

CASO REPORTADO

B.G.O.S, paciente femenino de 15 años de edad, nacida en 10 de marzo de 1995, originarios de Guerrero, radican en el Edo. de México.

Antecedentes heredo-familiares, madre de 45 años, ama de casa, padre de 39 años, albañil, aparentemente sanos, no consanguinidad, de importancia se refiere en revisión de caso y mencionado por familiar el antecedente de 6 familiares por la rama materna con antecedente de sangrado de tubo digestivo, secundario a hipertensión portal, sin especificar exactamente, diagnóstico, tratamiento y evolución de los mismos.

Antecedentes perinatales, fue producto de gesta I, tuvo control prenatal regular, gestación normal sin complicaciones, se obtiene por cesárea por trabajo de parto prolongado, peso no recuerda, ni apgar, se egresa a las 48 hrs sin complicaciones, al interrogatorio se niega antecedente de cateterismo umbilical.

Inicio padecimiento a los 10 años de edad en octubre del 2006, caracterizado inicialmente por hematemesis, de 24 hrs de evolución sin causa aparente y hospitalizada para valorar evolución sin reincidencia de hematemesis durante su vigilancia en el Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada, egresada sólo con tratamiento base de ranitidina y gel de aluminio y magnesio.

09 de noviembre 2006: Valorada de primera vez en gastroenterología pediátrica de éste instituto, por antecedente descrito, sin reincidencia de eventos de hematemesis, presentó reporte de endoscopia realizada extra HIM, el cuál mostró presencia de varices esofágicas GI sin evidencia de sangrado de 2-3mm, que abarca desde tercio medio de esófago hasta la unión esófago-gástrica, presencia de hernia hiatal y deslizamiento menor de 2cm, estomago y duodeno de características normales, con sospecha clínica de fibrosis hepática congénita, hipertensión prehepatica (degeneración cavernomatosa de vena porta). En su evaluación clínica asintomática, a la exploración física solamente con palidez generalizada, con discreta repercusión cardiopulmonar con soplo holosistolico GII, plurifocal, en abdomen blando depresible, sin evidencia palpable de organomegalias, sin presencia de red venosa colateral. Se solicitó citometría hemática, TP, TTPa, USG Doppler, serologías para hepatitis A,B y C, se inicia tratamiento medico con propanolol.

Se reporto con Hb 9.9, Ht 30, VCM 79, HCM 26.1, leucos 5000, neutrofilos totales 3700, linfocitos totales 850, plaquetas 72000. TP 14.2 seg, TTPa 24 seg. Fosfatasa alcalina 212 u/L. Urea 9mg/dl, Ca 8.7mg/dl, colesterol 119mg/dl, creatinina 0.50mg7dl. Na 142mmol/L, K 4.6mmol/L, Cl 105mmol/L, F 4.5mg/dl. Glucosa 88mg/dl.

27 febrero 2007: USG doppler de hígado, bazo y renal, con los siguientes hallazgos: Hígado de tamaño y situación normal con bordes regulares y paredes lisas con dimensiones cefalocaudal de 8 cms y AP de 10 cms. Parenquima con aumento difuso de ecogenicidad y mala visualización de diafragmas en forma difusa, sin dilatación de vías biliares intra ni extrahepaticas, trayectos vasculares de calibre normal, la vena porta mide 6mm.

Vesícula biliar de aspecto ecográfico normal, con bordes regulares y paredes lisas y delgadas, con dimensiones de 6x2x2cms y contenido anecoico. Páncreas de aspecto y dimensión normal. Bazo con bordes regulares y paredes lisas, parénquima homogéneo sin datos de lesiones, dimensiones de 14x6cms en eje mayor aumentado de tamaño, ambos riñones de características y dimensiones dentro de lo normal.

USG doppler espectral: Vena porta de aspecto normal vel. Máxima 8cm/s, AH IR .5. Vel 13.8cm/s. AE IR de .71. venas hepáticas con velocidades y espectros dentro de lo normal. VHD vel. 10. VHM 15, VHI 25cm/seg. Con impresión diagnóstica enfermedad hepática por aumento de ecogenicidad difusa de etiología a determinar, esplenomegalia, estudio doppler dentro de rangos.

Serologías para hepatitis B y C negativas.

05 de junio del 2007: En seguimiento por consulta externa de gastroenterología, se refiere sin reincidencia de hematemesis. Angiografía de arteria mesentérica superior y tronco celiaco, con toma de biopsia hepática. Hallazgos: Se colocó introductor vascular 4Fr a través del cual se introdujo catéter cobra 4Fr, se cateterizó la arteria mesentérica superior observándose sus principales ramas de calibres y flujos normales. Se cateteriza tronco celiaco observándose arterias hepáticas y esplénicas normales con discreto aumento en el calibre de la arteria esplénica, encontrando bazo aumentado de tamaño con retorno venoso tardío y vena esplénica visible. La vena porta no se observa, en su lugar se observan múltiples vasos colaterales en el sistema venoso mesoportal y permeabilización de la vena umbilical. Posteriormente se realiza toma de biopsia, obteniéndose 3 fragmentos de lóbulo hepático derecho con aguja trucut y se emboliza el trayecto con pasta de gelfoam. Impresión diagnóstica: esplenomegalia, hipertensión portal con trombosis de vena porta y esplénica, cortocircuito mesoportal y permeabilización de la vena umbilical. Se mantiene con tratamiento médico con propanolol 1.64mgkdía, espironolactona 3mgkgdía, sucralfato 0.87mg/m2/día.

10 de junio del 2007: Biopsia hepática (Q2007-1012). Cambios histológicos consistentes con hipertensión portal no cirrótico, sinusoides dilatados y congestivos. Colestasis leve intracelular, hepatocitos sin alteraciones.

29 de junio del 2007: Se programa para realizar panendoscopia de control, se mantiene asintomática, continúa con tratamiento médico indicado previamente. Con siguiente reporte, varices esofágicas GII-III se realiza ligadura de las varices, reporte de gastropatía leve hipertensiva.

15 de agosto del 2007: Se solicita control de panendoscopia para valorar evolución, con reporte de varices esofágicas GI, gastropatía leve hipertensiva, sin hemorragia activa.

22 de noviembre del 2007: Se mantiene asintomática, se solicita control de endoscopia, con reporte de varices esofágicas GI, gastropatía leve hipertensiva. Se solita toma de biopsia de antro y prueba rápida para helicobacter pylori.

31 de enero del 2008: Se discute caso en sesión conjunta clínico-patológica con diagnóstico clínico de hipertensión portal prehepática, con disminución mantenida del grado de varices esofágicas. Plan de embolización esplénica.

17 de abril del 2007: Se reporta PCR para detección de virus DNA para VEB tiempo real. Gp 220 plasma y leucocitos negativo.

23 de abril del 2007: Se realiza embolización esplénica. Previa realización de angiografía bajo anestesia general, micropunción región inguinal derecha con introducción de catéter 4Fr cobra, en donde se describen los siguientes hallazgos: a la administración de contraste a nivel de tronco celiaco se identifica la arteria hepática y esplénica de calibre normal y flujo conservado.

Se introduce posteriormente a la arteria esplénica y se intenta realizar embolización selectiva inferior que se imposibilita, se realiza desde la arteria renal dejando 60% de parénquima esplénico en región central, con dimensión inicial del bazo de 22cm y posterior de 14cm con parénquima funcional.

29 de enero del 2009: Se valora de primera vez por consulta de hematología, enviada para valorar estudio de trombofilia por antecedente de trombosis, con antecedente de 7 primos maternos, 1 tío materno, 1 tía materna fallecida por trombosis sin especificar y con primos por rama materna con antecedente de hipertensión portal no atendidos en esta institución, desconociendo la causa de las mismas. Se solicitaron estudios iniciales como antitrombina III 85% (VR 108%), proteína C 53% (VR 55-111%), proteína S 21% (VR 53-83%), valores de referencia de acuerdo a edad, se identifica niveles bajos de proteína S. Se solicita repetir nuevamente proteína C y proteína S. Se inicia abordaje de trombofilia primaria y secundaria solicitando además, perfil de anticuerpos antifosfolípidos, niveles de homocisteína, biología molecular para polimorfismos de MTHFR 677, 1298, Factor V Leiden y Protrombina G20210A.

29 de mayo del 2009: Proteína C 51% (VR 55-111%), proteína S 18% (VR 58-83%).

27 de agosto del 2009: Anticuerpos anticardiolipinas IgM 2u/ml (VR 0-12.5u/ml), IgG 5.2 u/ml (VR 0-15u/ml), anticuerpos anti-B2 glicoproteína IgG <2u (VR 0-20u), IgA <2u (VR 0-10u), IgM < 2u (VR 0-15u). Anticoagulante lúpico 37.1seg, testigo normal 43 seg. Biología molecular homocigoto mutado para el gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677, motivo de inicio de ácido fólico 5mg vía oral c/24hrs, y piridoxina tabletas de 100mg, 1 tableta c/24hrs vía oral. Determinación de dímero D 459ug/L (VR 105ug/L), FVIII 47% (VR 80%), se inició profilaxis antitrombótica con enoxaparina a dosis de 0.5mg/kg c/24hrs vía subcutánea (40mg c/24h). Se solicitó proteína C y S a ambos padres con siguientes valores. Madre proteína C 116% (124%), proteína S 42.2% (105%). Padre proteína C 114% (124%), proteína S 82% (105%), determinando niveles bajos de proteína S en la madre consistentes con diagnóstico de estado heterocigoto para deficiencia de proteína S.

18 de enero del 2010: Se realiza control de endoscopia, con reporte de varices esofágicas GII, sin más hallazgos.

25 de marzo del 2010: Se solicitó Resistencia a la Proteína C activada (RPCa) 0.8 (VR 0.6-0.9), fibrinogeno 273 mg/dl (VR 200mg/dl), FVIII 155% (VR 68-124%), AT III 90% (VR 85-117%), dímero D 106 ug/dl (VR 46-255ug/dl). Por los hallazgos comentados se realizó estudio familiar de sus dos hermanas, quienes se han mantenido asintomáticas.

CASO DE HERMANAS

K.A.O.S, 10 años, sin antecedentes perinatales de importancia, ni personales patológicos referidos previamente, a quién se inicia abordaje clínico negando alguna sintomatología hasta el momento, se solicitan durante su valoración.

Proteína C 85% (VR 55-111%), proteína S 31% (VR 53-85%), fibrinógeno 277mg/dl (TN 291mg/dl), FVIII 160% (TN 114%), AT III 84% (TN 90%), dímero D 191ug/dl (TN 116%), RPCa 0.8 (TN 1.0). Se determina valor bajo de proteína S, solicitándose para próxima consulta biología molecular.

C.Y.O.S, 12 años, sin antecedentes perinatales de importancia, ni personales patológicos referidos previamente, también asintomática hasta su valoración se inicia abordaje, solicitando paraclínicos con siguientes resultados. Proteína C 89% (VR 55-111%), proteína S 19% (VR 53-85%), fibrinógeno 273 mg/dl (TN 291mg/dl), FVIII 155% (TN 114%), AT III 90% (TN 90%), dímero D 106 ug/dl (TN 116ug/dl), RPCa 0.8 (TN 1.0).

DISCUSION

La trombosis portal suele manifestarse con síntomas inespecíficos, siendo la forma de presentación más frecuente la hemorragia digestiva alta como el caso que nos ocupa. La cirrosis es una de las causas más frecuentes de trombosis portal, sin embargo existe hasta un 65% de estos pacientes que tienen una enfermedad protrombotica (44), asociada, como es el déficit de proteína S.

Nuestro caso remarca la importancia de realizar una historia clínica detallada para identificación de factores de riesgo trombogénicos en pacientes con hipertensión portal, secundaria a trombosis portal descartando previamente otras causas más identificables, como las causas adquiridas de deficiencia de proteína S, como (síndrome nefrótico, coagulación intravascular diseminada, estrógenos orales, procesos inflamatorios, disfunción hepatocelular y enteropatías perdedoras de proteínas).

En un estudio de Egesel y colaboradores (45), se revisaron 23 pacientes con trombosis portal por hipercoagulabilidad y se encontró que hasta un 43% de los casos tenían deficiencia de proteína S.

En el Hospital Infantil de México no se habían identificado casos de deficiencia congénita de proteína S. En este caso se documentó la trombosis de la vena portal, cuya etiología no fue relacionada a las causas más frecuentemente identificadas como cateterismo umbilical en el periodo neonatal, diarrea aguda con deshidratación, corroborándose el estado hipercoagulable por la deficiencia familiar de proteína S. Que se corrobora en la determinación de proteína S de la madre y de las hermanas con niveles bajos de la misma.

Llama la atención el número de familiares con antecedentes de hipertensión portal, en quienes no se descarta que pueda existir como posible causa estados hipercoagulable relacionado también con ésta deficiencia. Hasta la fecha solo nuestra paciente ha presentado evento trombotico, sin embargo el riesgo de los familiares de presentar evento trombotico es elevado.

El 60% de los casos de trombosis portal son causados por factores trombotogenicos sistémicos y 40% por factores locales.

CONCLUSIONES

La trombosis espontanea a cualquier nivel, no es común en la infancia. Por lo que la historia clínica intencionada es de gran apoyo como lo fue en la familia reportada.

Cuando un paciente presenta hipertensión portal, secundaria a trombosis de vasos portales se debe sospechar y descartar trombofilia hereditaria.

El diagnostico temprano de la deficiencia de proteína S heterocigota es difícil e imposible de sospechar hasta que existen manifestaciones tromboticas a cualquier nivel ya que la literatura menciona que el estado homocigoto se presenta con purpura fulminans en el periodo neonatal.

El tratamiento de los pacientes con deficiencia de proteína S y que han presentado evento trombotico requiere de anticoagulación y/o profilaxis por tiempo indefinido.

La incidencia actual de la deficiencia de la proteína S en nuestra población mexicana no es conocida.

Bibliografía

- 1.-Leme DA, Mannucci PM, Bertina RM. Et al. Inherited Trombophilia: Part 1. Thromb. Hemost. 1996; 76: 651-62.
- 2.-Egeberg O. On the natural blood coagulation inhibitor system. Investigations of inhibitor factors based on Antithrombin deficient blood. Thromb Diath Haemorrh 1965; 14: 473-89.

- 3.-Zoller B, Garcia P, Hillarp A, Dahlback B, Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84:59-70.
- 4.-Centre For Arab Genomic Studies. A division of Sheikh Hamdam Award for Medical sciences 2008.
- 5.-Rosenberg RD, Edelberg J, Zhang L. The heparin/antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. En:Colman RW, Hirsh J. Marder VJ. Clowes AW, George JN, eds. *Thrombosis&Hemostasis: Basic principles and clinical practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 711: 731.
- 6.-Air W. Haemostasis and irreducible complexity. *J Thromb Haemost* 2003; 1:227-230.
- 7.-Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH; activation of purified prothrombin to autoprothrombin I or autoprothrombin II (platelet cofactor II) or autoprthrombin II-A. *Thromb Diath Haemorrh* 1960;5:218-250.
- 8.-Stenflo J: A new vitamin K-dependent protein: purification from bovin plasma and preliminary characterization. *J Biol chem.* 1976;251:355-363.
- 9.-CT Esmon: The protein C anticoagulant pathway, *Journal of the American Heart Association*; 1992; 1213-145.
- 10.-Laszik Z, Mitro A, Taylor FB Jr, et, al. The human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels: implications for the control of the protein C pathway. *Circulation* 1997; 96:3633.
- 11.-Dahlbäck B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis* 1994; 24: 139-151.
- 12.-Dahlbäck B, Hildebrand B, Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor 66 B. Zöllner et al.activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1396-400.
- 13.-Bertina RM, Koeleman BP Koster T, et, al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-7.
- 14.-Vooberg J, Roelse J, Koopman R, et,al. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. *Lancet* 1994; 343:1435-6.
- 15.-Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994; 343: 1361-2.
- 16.-Zöllner B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343:1536-8.
- 17.-Zöllner B, Svensson PJ, He X, Dahlbäck B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94:2521.
- 18.-Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, Lunghi B, Castman G, Sacchi E. et,al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 1997; 90: 1552-1557.

- 19.-Lunghi B, Iacoviello L, Gemmati D, Dilasio MG, Castoldi E, Pinotti M et al. Detection of new polymorphic markers in the factor V gene. Association with factor V levels in plasma. *Thromb Haemost* 1996; 75: 45-48.
- 20.-Montes R, Zabalegui N, Ayape M, Orue MT, Paloma MJ, Paramo JA et al. Incidence of factor V Leiden and the Prothrombin variant 20210 G to A in the Navarrese patients with venous thrombosis. *Fibrinolysis Proteolysis* 1998; 12 (Suppl 1): 89.
- 21.-Manten B, Westendorp RG, Koster T, Reitsma PH, Rosendaal FR. Risk factors profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism. A focus on the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1996; 76: 510-513.
- 22.-Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hiperhomocystinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
- 23.-O'Donnell J, Tuddenham EGD, Manning R, Kemball-Cokk G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997; 77: 825-828.
- 24.-Verhoef P, Hennekens C, Malinow MR, Kork FJ, Willet WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 1924-1930.
- 25.-O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of factor VIII C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 2000; 83: 10-13.
- 26.-Poort SW, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels on increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
- 27.-Kujovich J. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. *Transplantation*. 2004; 77: 959-64.
- 28.-Carter AM, Sachchithanathan Stasinopoulos S, et al. Prothrombin G20210A is a bifunctional gene polymorphism. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 846-53.
- 29.-Rosendaal FR, Doggen CMJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovich DS et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79: 706-608.
- 30.-Williams Hematology 6ta edición, Ernest Beutler, Marshal A Lichtman, Barry S. Coller, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- 31.-Ernest E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
- 32.-M.T. Orúe. Trombophilia e ictus. *ANALES Sis San Navarra* 2000 (supl. 3): 39-45
- 33.-Firazzi G, Brancaccio U, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-536.
- 34.-Palosuo T, Virtamo J, Haukka J, Taylor PR, Aho K, Puurunen M et al. High antibody levels to prothrombin imply a risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in middle-age men. A nested case-control study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1187-1182.

- 35.-Verro P, Levine SR, Tietien GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998; 29: 2245-2253.
- 36.-Bick HL. The antiphospholipid thrombosis syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Haematol* 1997; 65: 193-213.
- 37.-Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. *Med. Clin North Am* 1998; 82: 409-458.
- 38.-Bick HL. Antiphospholipid thrombosis syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Haematol* 1997; 65: 193-213.
- 39.-Hackeng TM, van't Veer C, Meijers JCM, Bouma BN. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct interactions with factors Va and Xa. *J Biol Chem* 1994; 269:21051.
- 40.-Schwartz HP, Fisher M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300.
- 41.-Barrinagarrementeria F, Cantú C, De la Peña A, Izaguirre R. Prothrombotic states in Young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-90.
- 42.-Miletich J, Prescott S, White R, Majerus P, Bovill E. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993; 72: 287-90.
- 43.-Charles T. Esmon: Protein S: Biochemistry, Physiology, and Clinical implications. *Blood* 1983 62: 1155-1158.
- 44.-Trombosis portal y mesentérica asociada al déficit de la proteína S. J.A Chirinos Vega, R Muñoz Gómez, M. Amo Peláez, C. Ibarrola de Andrés. Departamento de aparato digestivo, departamento de anatomía patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Vol. 100No. 2, pag.104-107. 2008.
- 45.-Egesel T, Buyukasik Y, Dundar SV, Gurgey A, Kirazli S, Bayraktar Y,. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V de Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000.; 30:66-71.