



# Ictus Isquémico en lactante secundario a Trombofilia por Déficit de Proteína C: Reporte de caso

Ischemic Stroke in an infant secondary to Protein C

Deficiency Thrombophilia: Case Report

Dulce María Vargas Zepeda\* , José Antonio Samra Vásquez\*\* 

\*Médico General, Clínica Médica San Antonio, Tegucigalpa, Honduras

\*\*Médico Especialista en Pediatría, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras

## RESUMEN

**Antecedentes:** La proteína C es una proteína plasmática que activada, inhibe la formación del coágulo favoreciendo la fibrinólisis. Es un factor clave en la regulación de la coagulación, sintetizado en el hígado, dependiente de la vitamina K. El déficit puede ser congénito o adquirido, el tratamiento consiste en administrar plasma fresco congelado o concentrado purificado. La resonancia magnética nuclear es la técnica de elección para detectar eventos isquémicos.

**Descripción de Caso Clínico:** Se presenta caso clínico de lactante menor, referido por presentar un status convulsivo secundario a una sospecha de Meningitis, sin embargo con estudios de imagen; TAC e IRM, se reportó un evento isquémico de tálamo, ganglios basales y cápsula interna; la causa desencadenante se determinó fue a un déficit de Proteína C, como tratamiento inicial se brindó terapia antitrombotico con Enoxaparina y posteriormente transfusiones de Plasma Fresco Congelado y anticonvulsivantes, presentando mejoría a su egreso.

**Conclusión:** Los casos asociados a deficiencia de proteína C son poco frecuentes en nuestro medio, este reporte es el primero publicado en la literatura hondureña y contribuye a engrosar la lista de los más de 320 pacientes informados en el mundo, además, recalcar la importancia de estudiar a los pacientes con sospecha de hipercoagulabilidad primaria.

**Palabras clave:** Deficiencia de Proteína C, Trombofilia, reporte de caso.

## ABSTRACT

**Background:** Protein C is a plasma protein that is activated, inhibits the formation of clots favoring fibrinolysis. It is a key factor in the regulation of coagulation, synthesized in the liver, dependent on vitamin K. The deficit can be congenital or acquired, treatment consists of administering fresh frozen plasma or purified concentrate. Nuclear magnetic resonance is the technique of choice for detecting ischemic events.

**Clinical Case Description:** Clinical case of infant referred to present a convulsive status secondary to a suspicion of meningitis, however with imaging studies; CT and MRI, an ischemic event of thalamus, basal ganglia and internal capsule was reported; the cause was determined to be a Protein C deficiency, as an initial treatment was given antithrombotic therapy with enoxaparin and subsequently transfusions of Fresh Frozen Plasma and anticonvulsants, presenting improvement to its output

**Conclusion:** Cases associated with protein C deficiency are rare in our environment, this report is the first published in the Honduran literature and contributes to engrossing the list of more than 320 informed patients in the world, In addition, stress the importance of studying patients with suspected primary hypercoagulability.

### Correspondencia:

Dulce María Vargas Zepeda, Médico General,  
Clínica Médica San Antonio, Tegucigalpa, Honduras.  
Correo: [vargasdulce12@yahoo.com](mailto:vargasdulce12@yahoo.com)  
Celular: 3268-1471

Fecha de envío: 26 julio 2022

Fecha de aceptación: 05 septiembre 2023

**Keywords:** Protein C deficiency, Thrombophilia, case report.

## Introducción

La activación del sistema de la coagulación implica que en forma simultánea se activen los mecanismos contrarreguladores lo cual permite un control adecuado del proceso de hemostasia y previene la extensión inadecuada del trombo. Entre estos mecanismos están los denominados anticoagulantes naturales como el inhibidor de la vía del factor tisular, la proteína C de la coagulación, la proteína S y la antitrombina. La proteína C de la coagulación junto con el cofactor, la proteína S, inhiben los factores Va y VIIIa. Este sistema de la proteína C de la coagulación/ proteína S es regulado por la interacción de la trombina con la trombomodulina (1).

El déficit congénito de cualquiera de los anticoagulantes naturales establece un desequilibrio y predispone a la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) (1). Se debe sospechar el estado de hipercoagulabilidad primaria o trombofilia heredada cuando está presente al menos una de las siguientes características: ETEV a edad temprana (menos de 50 años), episodios repetidos, ocurrencia en sitios anatómicos inusuales o historia familiar positiva de trombosis (2).

La deficiencia de la proteína C de la coagulación está asociada con predisposición a la trombosis debido a que se produce generación no regulada de fibrina porque está disminuida la inactivación de los factores Va y VIIIa, que son dos procoagulantes esenciales en la cascada de la coagulación (3-5). Se realizó revisión de literatura en los buscadores, sin evidencia de publicaciones en nuestro país.

## Presentación de Caso

Lactante menor de 6 meses de vida, procedente de Intibucá, madre de 21 años de edad, primigesta, embarazo a término, presentó infección por COVID-19 sin complicaciones y una infección del tracto urinario en el primer trimestre, nació vía parto sin complicaciones, fue hospitalizado por 48 horas por taquipnea transitoria del recién, alimentado con lactancia materna exclusiva, con crecimiento y desarrollo

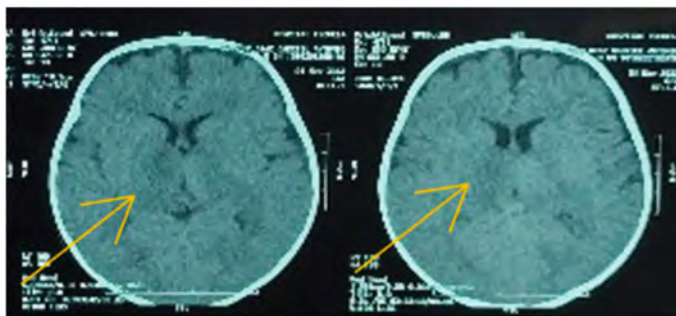
adecuado según su edad, además de un esquema de vacunación completo. Referido del hospital de 2do nivel, por historia de convulsiones de 3 días de evolución focalizadas en hemicuerpo derecho hipertónicas, con mirada fija, sialorrea, sin relajación de esfínteres, de aproximadamente 2 minutos de duración, cediendo con uso de diazepam. Acompañado de fiebre de igual evolución, no cuantificada pero subjetivamente elevada, intermitente, atenuada con acetaminofén y medios físicos. Además, un cuadro respiratorio de vía aérea superior, caracterizada por tos húmeda, rinorrea hialina sin aumento de trabajo respiratorio. Inicialmente manejado en ese centro con Ceftriaxona, dexametasona (dosis única), Fenitoina dosis de carga y dosis de mantenimiento. No se realizó punción lumbar por postura de descerebración, rigidez generalizada y fontanelas tensas, en sospecha de neuroinfección, por lo que se remitió a un centro de 3er nivel; recibiendo con T: 36.4°C, FC: 176lpm, FR: 44 rpm, saturación 98%, peso 5.9 kg y talla de 64cm.

Realizan en hospital de referencia hemograma que reportó glóbulos blancos de 10,210, hemoglobina de 9.0g/dL, hematocrito de 27.3%, Plaquetas de 678,000, PCR: Negativa, TP: 12 segundos, TTP: 37 segundos, Glicemia de 130mg/dL, TGO de 31, TGP de 29, EGH no patológico.

En el momento de la evaluación presenta múltiples episodios convulsivos sin recuperación del estado de alerta, caracterizadas por movimientos tónicos, con mirada fija, espasticidad generalizada en posición de sandifer, con relajación de esfínteres, sin datos de hipoperfusión, requirió intubación endotraqueal e ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos Continuando tratamiento con anticonvulsivantes descritos arriba.

Se realizó a su ingreso Tomografía Axial Computarizada (TAC) Cerebral simple sin alteración en ese momento, se realizó punción lumbar, reportando un aspecto transparente en cristal de roca, cero células por campo, no se reportó glucosa, ni proteínas. Permaneció cuatro días en ventilación mecánica invasiva,

se realizó extubación de forma programada sin complicaciones. Posteriormente a su evaluación por neurología pediátrica se realizó control de TAC cerebral observándose evento isquémico de ganglios basales, tálamo y cápsula interna derecha, (Ver imagen No.1). Clínicamente presentó hemiparesia derecha, espasticidad e hiperreflexia generalizada, sin eventos convulsivos, se amplió estudios de imagen y se realizó angioresonancia cerebral, (Ver imagen No.2).



Fuente: Expediente clínico.

**Imagen 1. Tomografía Axial Computarizada.** En la imagen axial de tomografía computarizada se observa una lesión hipodensa en los ganglios basales derechos con leve efecto de masa en el asta frontal ipsilateral que afecta al núcleo caudado, lenticular, brazos anterior y posterior de la cápsula interna.



Fuente: Expediente clínico.

**Imagen 2. Angioresonancia Cerebral.** Estudio vascular por angioresonancia magnética realizado durante la etapa aguda del padecimiento, muestra un defecto de llenado irregular en el calibre y forma de ganglios basales, sin compromiso de la circulación distal.

Se realizó dímero-D, 1.42 mg/L (elevado para valor de referencia), requiriendo inicio de Enoxaparina a dosis terapéutica y niveles de proteína C con un valor de 52.9% (disminuida). Fue evaluado por el servicio de hematología, quienes, ante déficit de Proteína C y cuadro clínico, consideró diagnóstico de Trombofilia Congénita Secundaria a Deficiencia de Proteína C, indicó transfusiones de plasma fresco congelado por tres días con posteriores controles, mejorando niveles de proteína C a 78.7% y disminuyendo dímero D a 0.7 mg/L. Fue egresado con Levetiracetam y ácido valproico. A nivel neurológico paciente presentó regresión del desarrollo con incapacidad del sostén cefálico, sedestación y hemiparesia. Limitaciones: no contaban con niveles de Proteína S y Antitrombina III.

### Discusión

La proteína C de la coagulación se sintetiza en el hígado y circula en el plasma como un zimógeno con actividad proteasa de serina; para su activación requiere proteólisis por la trombina unida a la trombomodulina y aceleración adicional por el receptor de la proteína C endotelial de la coagulación (6). La proteína C de la coagulación activada es una potente enzima anticoagulante que regula las vías de la coagulación mediante la inactivación proteolítica e irreversible de los factores Va y VIIIa. Por lo tanto, la deficiencia del zimógeno de la proteína C de la coagulación puede disminuir la inhibición de la generación de trombina y contribuir a la hipercoagulabilidad (7,8).

Los estudios efectuados en poblaciones de mayoría caucásica mostraron que la deficiencia de la proteína C de la coagulación se encuentra en el 0,2-0,8% de los individuos sanos, en el 3.1-5% de los pacientes con trombosis venosa y en el 5,7% de los pacientes con historia familiar (7). Se reportó un caso similar en Seúl, por Hui Yui et al., donde presentan el caso de paciente diestra de 10 años fue trasladada desde un hospital externo con debilidad en el lado derecho durante 11 horas. Al examen neurológico, las extremidades superior e inferior derechas

estaban flácidas, paralizadas y arrefléxicas y no se pudo obtener una respuesta plantar. Se obtuvo una resonancia magnética cerebral urgente 5 horas después de la presentación y mostró restricción de la difusión en la corona radiata izquierda y la cápsula interna, también asociado a deficiencia de proteína C y S. (8)

Un estudio prospectivo realizado en Buenos Aires Argentina en 1999 sobre Trastornos pretrombóticos en niños con accidente cerebrovascular isquémico arterial y trombosis sinovenosa (TSV) por Boundel M. et al, desde mayo de 1992 hasta abril de 1997, 30 niños consecutivos con ictus isquémico agudo y 10 niños con TSV fueron atendidos en una sola institución. Se realizó una evaluación hemostática a todos los niños. La evaluación incluyó los siguientes ensayos: proteína C, proteína S, antitrombina, plasminógeno, resistencia a la proteína C activada, mutación del factor V Leiden y detección de anticuerpos antifosfolípidos. Se determinó que un 30% de la población presentó ictus isquémico agudo por deficiencia hereditaria de proteína S, 2 pacientes; deficiencia hereditaria de proteína C, 1 paciente; deficiencia adquirida de antitrombina, 2 pacientes; anticuerpos antifosfolípidos, 3 pacientes; y anticuerpos antifosfolípidos y deficiencia de plasminógeno, 1 paciente y en 5 niños (50%) con TSV (deficiencia hereditaria de proteína S, 1 paciente; deficiencia adquirida de antitrombina, 3 pacientes; y anticuerpos antifosfolípidos, 1 paciente). (9)

Sin embargo, en un estudio realizado por Cardona et al de 105 pacientes, 93 de ellos con trombosis y 12 familiares asintomáticos, encontraron que la deficiencia funcional o antigénica de proteína C de la coagulación estaba presente en el 24% de los pacientes, situación que contrasta con un estudio similar realizado por Martinez-Perez A et al en el cual al evaluar 102 pacientes solo se encontró deficiencia funcional de la proteína C de la coagulación en el 5% y deficiencia antigénica en el 1% (10,11). En Honduras actualmente no existen estudios similares en pacientes y familiares que indiquen este tipo de coagulopatía ya que es infrecuente

su diagnóstico clínico y laboratorio.

La deficiencia heredada tipo I de la proteína C de la coagulación se caracteriza por la reducción paralela de su actividad anticoagulante y de su nivel sérico, demostradas por pruebas antigénicas, mientras que en la deficiencia tipo II hay moléculas circulantes disfuncionales por lo que su nivel plasmático es normal, pero está disminuida su actividad biológica anticoagulante (12, 13).

La presentación clínica más frecuente de la deficiencia de proteína C de la coagulación es la trombosis venosa en sitios inusuales como los vasos cerebrales y mesentéricos. Por el contrario, la trombosis arterial se considera infrecuente, aunque hay casos informados de enfermedad cerebrovascular y de otros eventos arteriales oclusivos (14, 15).

### Conclusiones

El déficit congénito de proteína C con o sin tromboembolismo puede afectar a los recién nacidos o lactantes como en este caso, implica un desafío diagnóstico para el médico tratante 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.

## Bibliografía

1. Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2019; 143(10):1281–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702334/>
2. Majid Z, Tahir F, Ahmed J, Bin Arif T, Haq A. Protein C deficiency as a risk factor for stroke in young adults: A review. Cureus [Internet]. 2020, 12(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7472>
3. 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 [Internet]. 2019; 17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-019-0208-6>
4. Zhang Z, Yang Z, Chen M, Li Y. Compound heterozygous protein C deficiency with pulmonary embolism caused by a novel PROC gene mutation: Case report and literature review. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2022; 101(42): e31221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000031221>
5. Ghassemi F, Abdi F, Esfahani M. Ophthalmic manifestations of congenital protein C deficiency: a case report and mini review. BMC Ophthalmol [Internet]. 2020;20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-020-01424-x>
6. Sakamoto A, Ishiguro A, Fukuda A, Sakamoto S, Suenobu S-I, Matsumoto T, et al. Liver transplantation for congenital protein C deficiency with initial poor graft function: a case report with literature review. Int J Hematol [Internet]. 2021; 114(1):141–5. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33638034/>
7. Pengo V. Interaction between antiphospholipid antibodies and protein C anticoagulant pathway: A narrative review. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2022; 48(08):971–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021251/>
8. Yu H, Zhang Y, Wei T, Luo W, Liu B. Childhood stroke associated with protein C and S deficiency. CNS Neurosci Ther. 2024 Apr;30(4): e14479. doi: 10.1111/cns.14479. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37732533; PMCID: PMC11017398.
9. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Trastornos pretrombóticos en niños con accidente cerebrovascular isquémico arterial y trombosis sinovenosa. Arch Neurol. 1999;56(8):967–971. doi:10.1001/archneur.56.8.967
10. Hincapié Rubio LM, Estrada Bedoya GA, Gómez Paz DF, Saldarriaga Rivera LM. Protein C and S deficiency as a cause of mesenteric thrombosis: Differential diagnosis of systemic vasculitis. Rev Colomb Reumatol (Engl Ed) [Internet]. 2019;26(4):276–9. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreue.2018.10.009>
11. Massache C, Figueroa A, Illescas P, Quiñonez E, Riera C. Deficiencia congénita de proteína C. Hematol Méx 2021; 22 (4): 213-217.
12. Theran león JS, Dulcey Sarmiento LA, Parra Rincón CA, Lobo Paternina MC, Estévez Silva T, Jimenez Casadiego DA, et al. Déficit Combinado de Proteína C y S de la Coagulación en Paciente Joven como Causa de Enfermedad Cerebrovascular Isquémica, a Propósito de 1 caso Clínico. Ciencia Latina [Internet].2023;7(5):4212–20. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/8024Wypasek>
13. Wypasek E, Potaczek DP, Klajmon A, Zúñiga A, Undas A. Five new mutations in the PROS1 gene associated with protein S deficiency in Polish patients screened for thrombophilia: efficacy of direct oral anticoagulant treatment. Pol Arch Med Wewn [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 2];131(9). Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34533296/>
14. Brouns SLN, Tullemans BME, Bulato C, Perrella G, Campello E, Spiezia L, van Geffen JP, Kuijpers MJE, van Oerle R, Spronk HMH, van der Meijden PEJ, Simioni

P, Heemskerk JWM. Protein C or Protein S deficiency associates with paradoxically impaired platelet-dependent thrombus and fibrin formation under flow. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Feb;6(2) e12678. doi:10.1002/rth2.12678. PMID: 35284776; PMCID: PMC8900581.

15. Ichiyama M, Inoue H, Ochiai M, Ishimura M, Shiraishi A, Fujiyoshi J, et al. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol* [Internet]. 2019, 39(2):212–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353081/>