

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

Juan Sebastián Theran león¹

Jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

UDES-Bucaramanga Colombia

Camila Andrea Parra Rincón

camilaparrarincon@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9271-0645>

Universidad de Santander

Tatiana Estévez Silva

testevez02@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-4877-5923>

UNAB

Willian Javier Robles Machuca

Willianroblesm@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-8868-2808>

Universidad Metropolitana

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Universidad de los Andes, Bucaramanga

Maria Camila Lobo Paternina

mlobo771@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0006-3305-1981>

UNAB

Daniella Alexandra Jimenez Casadiego

danijimenez_1708@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-8914-982X>

Universidad Metropolitana

Laura Lisseth Hernández Jaramillo

Dra.laurahernandezjaramillo@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6984-4343>

Universidad Industrial de Santander

¹ Autor principal

Correspondencia: Jtheran554@unab.edu.co

RESUMEN

La proteína C (PC) es un precursor de la serina proteasa, proteína C activada (PCA). Su activación proteolítica por trombina ocurre en la superficie del endotelio células e involucra trombosmodulina y receptor de PC endotelial (RPCE). La proteína S (PS) también ejerce un efecto inhibitor directo independiente de PCA sobre el complejo de protrombinasa al unirse a FXa y FVa, y por tanto produce en la activación alterada de la protrombina. Además, la PS estimula el inhibidor de la vía del factor tisular. (IFT) en la inactivación de FXa. Los pacientes con deficiencia hereditaria de PC/PS tienen un alto riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV). Un estudio retrospectivo en una gran cohorte de familias ha demostrado que la incidencia anual de la primera recurrencia después de un primer episodio de TEV fueron del 6,0% (IC del 95%, 3,9–8,7) en pacientes con deficiencia de PC y del 8,4% (IC del 95%, 5,8–11,7) en pacientes con deficiencia de PS. Presentamos el caso de un paciente masculino joven quien desarrollo un evento cerebrovascular isquémico. El rankin previo al evento era de 1 punto. No presentaba antecedentes de importancia. Niega ingesta de medicaciones o condiciones cardiometabolicas. Al examen físico presento una monoparesia crural derecha de 2/5. El estudio de tomografía de cráneo simple mostro una zona isquémica en el territorio del circuito anterior izquierdo. No se identificaron alteraciones arrítmicas, lesión cardiaca estructural, no imágenes en el estudio de angiotomografía de cráneo. Se ordenaron pruebas de trombofilia las cuales identificaron déficit combinado de proteína C y S. El riesgo de un evento trombotico arterial expresado como evento cerebrovascular es desconocida ya que es un evento realmente atípico. El presente caso es anecdótico dada la escasa frecuencia de este tipo de eventos.

Palabras clave: accidente cerebro vascular; epidemiologia; genética

*Artículo recibido 22 agosto 2023
Aceptado para publicación: 26 setiembre 2023*

Combined Coagulation Protein C and S Deficiency in Young Patients as a Cause of Ischemic Cerebrovascular Disease, Regarding 1 Clinical case

ABSTRACT

Protein C (PC) is a precursor of the serine protease, activated protein C (APC). Its proteolytic activation by thrombin occurs on the surface of endothelial cells and involves thrombomodulin and endothelial PC receptor (ERCP). Protein S (PS) also exerts an PCA-independent direct inhibitory effect on the prothrombinase complex by binding to FXa and FVa, and thus results in impaired prothrombin activation. In addition, PS stimulates the tissue factor pathway inhibitor (TFPI) on FXa inactivation. Patients with hereditary deficiency of PC/PS are at high risk of recurrence of venous thromboembolism (VTE). A retrospective study in a large cohort of families has shown that the annual incidence of first recurrence after a first VTE episode was 6.0% (95% CI, 3.9–8.7) in patients with deficiency of PC and 8.4% (95% CI, 5.8–11.7) in patients with PS deficiency. We present the case of a young male patient who developed an ischemic cerebrovascular event. The ranking prior to the event was 1 point. He had no relevant history. He denies intake of medications or cardiometabolic conditions. On physical examination, he presented a right crural monoparesis of 2/5. The simple skull tomography study showed an ischemic zone in the territory of the left anterior circuit. No arrhythmic alterations, structural cardiac lesion, no images were identified in the study of angiotomography of the skull. Thrombophilia tests were ordered, which identified a combined protein C and S deficiency. The risk of an arterial thrombotic event expressed as a cerebrovascular event is unknown since it is a truly atypical event. The present case is anecdotal given the infrequency of this type of event.

Keywords: *cerebrovascular accident; epidemiology; genetics*

INTRODUCCION

La proteína C (PC) es un precursor de la serina proteasa, proteína C activada (PCA). Su activación proteolítica por trombina ocurre en la superficie del endotelio células e involucra trombomodulina y receptor de PC endotelial (RPCE). La activación de la PC está mejorada aproximadamente 20 veces in vivo cuando la PC está unida a el RPCE (1). En presencia de PS, fosfolípidos y calcio, la PCA inactiva las proteínas unidas a la membrana, el factor activado (FA) V y FVIII por su escisión en los residuos de arginina específicos (2).

La proteína S también ejerce un efecto inhibitor directo independiente de PCA sobre el complejo de protrombinasa al unirse a FXa y FVa, y por tanto produce en la activación alterada de la protrombinasa (3). Además, la PS estimula el inhibidor de la vía del factor tisular (IFT) y la inactivación de FXa (4). Cada vez hay más pruebas que indican que PC, PCA y PS, además de sus conocidas propiedades anticoagulantes, tienen múltiples acciones como anti apoptóticas y actividades antiinflamatorias, regulación de la expresión de genes y estabilización de la barrera endotelial (5). Esta actividad parece estar mediada por dos receptores clave, el receptor 1 activado por proteasa (PAR1) y RPCE (6). La señalización inducida por PCA se puede observar no sólo en el endotelio sino también en muchas otras células tipos de neuronas que contiene, lo que puede ser una herramienta muy prometedora para proporcionar protección neural.

Deficiencias de PC y PS

Los niveles bajos de PC fueron descritos por primera vez en 1981 (7). La deficiencia de PS fue reportada por primera vez en 1984 (8). Ambas deficiencias se asociaron con tromboembolismo venoso recurrente (TEV). Las deficiencias de PC y PS se heredan como trastornos autosómicos dominantes y, en la mayoría de los casos, se derivan de mutaciones heterocigotas. La deficiencia de PC heterocigota se encuentra en el 6% de las familias con trombofilia hereditaria, en el 3% de los pacientes con una trombosis venosa profunda (TVP) por primera vez y en el 0,2-0,3% de los individuos sanos (9). La homocigosidad o heterocigosidad compuesta de PC/PS es extremadamente rara (1/4 millón de bebés vivos) (10).

La deficiencia de PC se clasifica en tipo I (defectos cuantitativos de PC: niveles bajos de antígeno, actividad reducida) y tipo II (defectos cualitativos: IIA, concentraciones normales de antígeno, actividad

reducida tanto en los ensayos funcionales amidolíticos como de coagulación, y IIb, concentraciones normales de antígeno). actividad de coagulación reducida) (11). Aproximadamente el 75% de los pacientes con deficiencia de PC tienen deficiencia de tipo I y el 95% del resto tienen deficiencia de tipo IIa, pero la tipo IIb es muy rara (12).

La prevalencia de la deficiencia de PS se ha estimado en menos del 0,5% en la población general y del 2% al 12% en grupos seleccionados de pacientes trombofílicos (13). Actualmente, la deficiencia de PS se detecta con mayor frecuencia que la deficiencia de PC en la población general y entre pacientes con TEV. La deficiencia de PS se clasifica en tipo I (antígeno total y libre bajo, actividad reducida), tipo II (antígeno total y libre normal, actividad reducida) y tipo III (antígeno total normal, antígeno libre y actividad reducidos) (14). Las deficiencias de tipo I y tipo III representan el 95% de los casos de deficiencia de PS. La deficiencia adquirida de PC y PS puede desarrollarse con deficiencia de vitamina K, enfermedad hepática, tratamiento con antagonistas de la vitamina K, inflamación grave y crónica, síndromes autoinmunes, síndrome nefrítico o CID (15). Es de destacar que la deficiencia de PC y PS no se puede medir de manera confiable en pacientes que reciben warfarina o acenocumarol. Es importante destacar que la deficiencia de PS, pero no la de PC, se observa comúnmente durante el embarazo a partir de las primeras semanas. Además, se pueden encontrar niveles bajos de PS en pacientes con SIDA (16) e infección aguda por varicela (17). Presentamos a continuación un caso clínico de un paciente masculino de 29 años quien presentó un evento cerebrovascular isquémico en quien se identificó un déficit de proteína C y S como condiciones trombofílicas responsables del cuadro.

Presentación del caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino joven quien desarrolló un evento cerebrovascular isquémico. El Rankin previo al evento era de 1 punto. No presentaba antecedentes de importancia. Niega ingesta de medicaciones o condiciones cardiometabólicas. Al examen físico presentó una monoparesia crural derecha de 2/5 según la escala de Daniels. El estudio de neuroimagen; tomografía de cráneo simple mostró una zona isquémica en el territorio del circuito anterior izquierdo. No se identificaron alteraciones arrítmicas, lesión cardíaca estructural, ni imágenes en el estudio de angiotomografía de cráneo de acuerdo a los criterios del protocolo CASCADE. Se ordenaron pruebas de trombofilia las

cuales identificaron déficit combinado de proteína C y S. Se inicio manejo con rivaroxaban 15 mg vo c 12 horas y posteriormente 20 mg al dia.

Figura 1

Tomografía craneal simple realizada al paciente.



DISCUSION Y CONCLUSIONES

El riesgo de desarrollar trombosis entre individuos con defecto en los genes PROC o PROS1 varían significativamente y dependen de múltiples interacciones gen-gen o gen-ambiente. Las personas con deficiencia hereditaria de PC/PS tienen aproximadamente un riesgo de 2 a 11 veces mayor de desarrollar TEV, con sus principales presentaciones clínicas de TVP y embolia pulmonar (EP) en comparación con aquellos sin una deficiencia (18). Esto significa que TVP o EP ocurrirán en aproximadamente 1 de cada De 100 a 500 personas anualmente con una de estas deficiencias (19). Manifestaciones menos comunes con deficiencia de PC/PS son la trombosis de las venas superficiales, cerebral, visceral o axilar (1). Dependiendo del fenotipo, aproximadamente La mitad de los sujetos con deficiencia de PC/PS se vuelven sintomáticos a los 55 años de edad, mientras que otros lo harán antes.

El desarrollo de TEV en pacientes con deficiencia de PC/PS puede ser provocado por trombofilia concomitante defectos (FV Leiden, protrombina G20210A, niveles elevados de FVIII, IX y XI, hiperhomocisteinemia) y exposición a factores de riesgo transitorios (obesidad, cirugía, trauma, inmovilización, Enfermedades crónicas, embarazo e ingesta de hormonas femeninas) (20).

Los pacientes con deficiencia hereditaria de PC/PS tienen un alto riesgo de recurrencia de TEV. Un estudio retrospectivo en una gran cohorte de familias ha demostrado que la incidencia anual de la primera recurrencia después de un primer episodio de TEV fueron del 6,0% (IC del 95%, 3,9–8,7) en pacientes con deficiencia de PC y del 8,4% (IC del 95%, 5,8–11,7) en pacientes con deficiencia de PS (20).

Las indicaciones de estudio de niveles de Proteína C y S son las aquí señaladas a continuación:

TEV sin causa obvia < 45 a 50 años.

TEV en pacientes con antecedentes familiares de trombosis.

TEV recurrente.

Trombosis en una ubicación inusual.

Desarrollar TEV durante el embarazo, utilizar de anticonceptivos orales o reemplazo hormonal terapia.

Es de señalar que en pacientes asintomáticos con deficiencia de PC/PS no se recomienda la trombotprofilaxis. Los nuevos anticoagulantes orales directos se prefieren, ya que los anti vitamina K disminuyen estas proteínas C y S de la coagulación (20), aumentando el riesgo de trombosis al inicio del tratamiento. Además, pueden ser una opción en casos de necrosis cutánea por déficit de PC. El presente caso destaca por ser uno de los pocos reportes en la literatura científica, igualmente permite definir en los pacientes con dichas trombofilias las conductas terapéuticas así como el seguimiento de cuadros como el aquí presentado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alshaikh, N. (2022) 'Protein S: A central regulator of Blood Coagulation', *Clinical Laboratory*, 68(08/2022). doi:10.7754/clin.lab.2021.211010.
- Gierula, M. and Ahnström, J. (2020) 'Anticoagulant protein S-New insights on interactions and functions', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi:https://doi.org/10.1111/jth.15025.
- Menegatti M, and Peyvandi F. (2019) 'Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia', *Blood*. doi: 10.1182/blood-2018-06-820738.
- Amiral J, and Seghatchian J. (2019) 'Revisiting the activated protein C-protein S-thrombomodulin ternary pathway: Impact of new understanding on its laboratory investigation', *Transfus Apher Sci*. Aug;58(4):538-544. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.008.

- Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, and Brinkman HJM. (2021) 'Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH', *J Thromb Haemost.* Jan;19(1):68-74. doi: 10.1111/jth.15109.
- Franchini M, Martinelli I, and Mannucci PM. (2016) 'Uncertain thrombophilia markers', *Thromb Haemost.* Jan;115(1):25-30. doi: 10.1160/TH15-06-0478.
- Wang T, Zhao XJ, Zhu HD, Lu M, Wen B, and Ma L. (2021) 'Clinical characteristics, genes identification and follow-up study of a patient with central venous thrombosis from a protein S deficiency pedigree', *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Jan;25(1):353-361. doi: 10.26355/eurrev_202101_24402.
- Ichiyama M, Inoue H, Ochiai M, Ishimura M, Shiraishi A, Fujiyoshi J, Yamashita H, Sato K, Matsumoto S, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, and Ohga S. (2019) 'Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency', *J Perinatol.* Feb;39(2):212-219. doi: 10.1038/s41372-018-0262-0.
- Dahlbäck B. (2018) 'Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway', *Semin Thromb Hemost.* Mar;44(2):176-184. doi: 10.1055/s-0037-1604092.
- Gupta A, Tun AM, Gupta K, and Tuma F. (2022) 'Protein S Deficiency'. Dec 5. In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31335064.
- Senst B, Tadi P, Basit H, and Jan A. (2023) 'Hypercoagulability'. Sep 26. In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. PMID: 30855839.
- Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, Chai-Adisaksopha C, Messé SR, and Cuker A. (2019) 'Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis', *J Am Heart Assoc.* Oct;8(19):e012877. doi: 10.1161/JAHA.119.012877.
- Zhang ZW, Xu DM, Qiu JF, Yu WJ, Yi JX, Xu CW, He CL, Xu XR, Xu JS, and Yin J. (2022) 'Investigation on abnormal gene loci of a Chinese pedigree with hereditary combined deficiency of blood coagulation factor XI, XII, and protein S', *Blood Cells Mol Dis.* May 25;96:102677. doi: 10.1016/j.bcnd.2022.102677.

- Zhang DL, Xue F, Fu RF, Chen YF, Liu XF, Liu W, Jia YJ, Li HY, Wang YH, Xiao ZJ, Zhang L, and Yang RC. (2022) 'Clinical manifestations and gene analysis of 18 cases of hereditary protein S deficiency'. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. Jan 14;43(1):48-53. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.010.
- 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, and Heemskerk JWM. (2022) 'Protein C or Protein S deficiency associates with paradoxically impaired platelet-dependent thrombus and fibrin formation under flow'. *Res Pract Thromb Haemost*. Mar 7;6(2):e12678. doi: 10.1002/rth2.12678.
- Neupane S, Pudasaini P, Dhakal B, Awal S, Thapa S, and Subedi B. (2022) 'Protein S Deficiency with Recurrent Deep Vein Thrombosis and Post Thrombotic Syndrome: A Case Report', *JNMA J Nepal Med Assoc*. Oct 1;60(254):892-894. doi: 10.31729/jnma.7694.
- Wang T, Zhao XJ, Zhu HD, Lu M, Wen B, and Ma L. (2021) 'Clinical characteristics, genes identification and follow-up study of a patient with central venous thrombosis from a protein S deficiency pedigree', *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Jan;25(1):353-361. doi: 10.26355/eurrev_202101_24402.
- Khider L, Gendron N, and Mauge L. (2022) 'Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants', *Int J Mol Sci*. Feb 5;23(3):1821. doi: 10.3390/ijms23031821.
- Siriez R, Dogné JM, Gosselin R, Laloy J, Mullier F, and Douxfils J. (2021) 'Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: Practical recommendations for the laboratory', *Int J Lab Hematol*. Feb;43(1):7-20. doi: 10.1111/ijlh.13342.
- Wypasek E, Potaczek DP, Klajmon A, Zúñiga A, and Undas A. (2021) '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 Intern Med*. Sep 30;131(9):885-888. doi: 10.20452/pamw.16072.