

# DEFICIÊNCIA HEREDITÁRIA DE PROTEÍNA C E TROMBOSE DA VEIA PORTA

JOÃO NAMORA DOS SANTOS, ALBERTO MELLO E SILVA, PAULA ALEXANDRINO, TIAGO SALDANHA, MANUEL O. CARREIRA, EVARISTO FERREIRA, FERNANDO DE PÁDUA

Serviço de Medicina 4. Serviço de Medicina 2. Hospital de Santa Maria. Faculdade de Medicina de Lisboa

## RESUMO

Descreve-se um caso de hemorragia digestiva alta em doente com hipertensão portal por trombose da veia porta devida a deficiência hereditária de Proteína C. Realça-se a importância da proteína C no sistema de coagulação, de cujo défice poderão resultar estados de hipercoagulabilidade. Alerta-se para a necessidade do doseamento da proteína C na investigação de estados trombóticos, nomeadamente após a exclusão das causas mais frequentes.

## SUMMARY

### Hereditary Protein C Deficiency and Portal-vein Thrombosis

Inherited defects of the natural coagulation inhibitors predispose patients to thrombosis. These disorders have similar clinical presentations with a strong family of thrombosis, episodes of recurrent venous thromboembolism, beginning in early adulthood. We report a case of upper gastrointestinal bleeding in a patient with portal hypertension due to portal-vein thrombosis secondary to hereditary protein C deficiency, an association that has seldom been reported. We conclude that protein C deficiency should be investigated in thrombotic states, namely after more frequent causes have been excluded.

## INTRODUÇÃO

A ocorrência de trombozes venosas profundas e embolismo pulmonar são frequentemente associados a situações predisponentes conhecidas, tais com o pós-operatório, a gravidez e as neoplasias<sup>1</sup>. Contudo, em alguns dos doentes, o tromboembolismo ocorre espontaneamente e sem causa aparente. Porque a trombofilia pode ter uma tendência familiar a causa subjacente é em muitos casos um defeito hereditário. Nos últimos 20 anos têm sido identificados vários destes defeitos<sup>1-3</sup>.

O sistema da proteína C inclui a proteína C (PC), que é uma proteína plasmática dependente da vitamina K que, uma vez activada pela trombina, exerce uma actividade anti-coagulante pela sua capacidade de inactivar os factores V e VIII activados. Além desta acção a PC activada promove igualmente a fibrinólise.

A importância fisiológica do sistema da PC tem sido amplamente enaltecida pela descoberta de famílias com deficiência de PC associada a estados de hipercoagulabilidade, tendo o primeiro caso desta entidade sido relatado em 1981<sup>4</sup>.

A trombose da veia porta (VP) tem sido considerada idiópática em 50% dos casos descritos em adultos. A deficiência de PC como causa de trombose da VP só muito recentemente foi referida (1988)<sup>5</sup>.

Descreve-se o caso de um doente com história de trombozes venosas recidivantes e hipertensão portal (HTP) por trombose da VP devida a deficiência hereditária de PC.

## CASO CLÍNICO

C.A.F.B., sexo masculino, de 55 anos, solteiro, empregado de escritório, natural e residente em Angola até 1943, residente em Lisboa desde então.

Motivo de internamento: melenas.

Doença actual:

É internado em 1983 por episódio inicial de hematemeses e melenas. A endoscopia de urgência diagnosticou rotura de varizes esofágicas. O facto de o doente negar hábitos alcoólicos relevantes, de não existirem estigmas de doença hepática crónica, bem como a inexistência de alterações laboratoriais da função hepática, com ecografia hepática e das vias biliares normal, orientou para o diagnóstico de uma HTP não cirrótica. Foi feito o estudo hepático por via transjugular, sendo normal o gradiente (3 mmHg) entre as pressões supra-hepática encravada e livre, diagnosticando-se deste modo HTP presinusoidal. A biópsia hepática mostrou estrutura hepática conservada e ligeira esteatose. Por último, a esplenoportografia levou ao diagnóstico final de oclusão da VP por trombose (Figura 1).

Não houve recidiva da hemorragia digestiva e o doente manteve-se assintomático após a alta hospitalar. A possibilidade de derivação cirúrgica da HTP foi afastada por dificuldade anatómica (veia esplénica atrofica). Foi então submetido a escleroterapia endoscópica electiva das varizes esofágicas, tendo-se verificado o desaparecimento das referidas varizes nos controlos endoscópicos posteriores.

Em Outubro de 1988, sem causa aparente, nomeadamente a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides ou de bebidas alcoólicas, surgiram melenas abundantes e sensação de desmaio que determinaram o actual internamento.

## Antecedentes Pessoais

História recidivante de trombozes venosas dos membros inferiores desde os 26 anos, inicialmente na sequência de traumatismos e posteriormente sem causa aparente. Em 1985 foi internado por frebotrombose do membro inferior

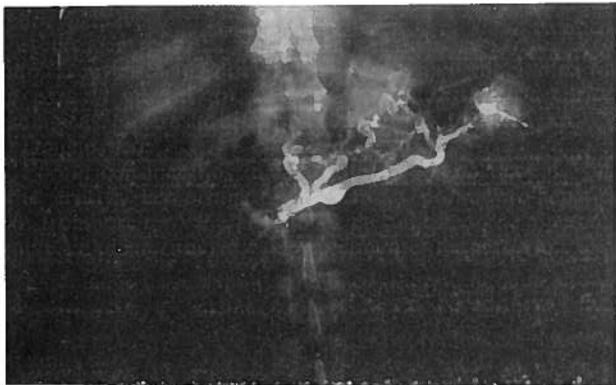


Fig. 1 — Esplenoportografia mostrando trombose da veia porta com abundante circulação colateral gastro-esofágica.

esquerdo, tendo a flebografia documentado flebotrombose femuro-iliaca esquerda (Figura 2). Hábitos tabágicos 40 cigarros/dia desde os 16 anos e hábitos etílicos inferiores a 80 gramas de etanol/dia, irregulares desde os 20 anos.

#### Antecedentes Familiares

A mãe do doente e dois tios maternos (um falecido aos 70 anos e outro de 69 anos) tinha história de trombozes venosas recorrentes dos membros inferiores.

Nada se apurou na investigação da família paterna.

#### Avaliação inicial:

Na altura do internamento, o doente apresentava pele e mucosas descoradas, escleróticas anictéricas, tensão arterial 95-60 mmHg e pulso 108/minuto, rítmico, sem estigmas de doença hepática crónica. A observação cardiopulmonar era normal e na observação abdominal não havia circulação venosa colateral visível, não se palpava fígado nem baço e não havia ascite. Os membros não apresentavam alterações, nomeadamente edemas, varizes ou sinais de flebotrombose dos membros inferiores, sendo os pulsos arteriais periféricos todos palpáveis.

A lavagem gástrica mostrou a presença de sangue digerido. Houve descida dos valores iniciais da hemoglobina (de 13 para 11 gramas/dl). A endoscopia alta detectou varizes esofágicas esclerosadas e gastrite erosiva hemorrágica.

#### Diagnóstico:

Foram considerados inicialmente os diagnósticos de gastrite erosiva hemorrágica, hipertensão portal pré-hepática por trombose da VP e a presença de um estado de hipercoagulabilidade primário, provavelmente hereditário. Este

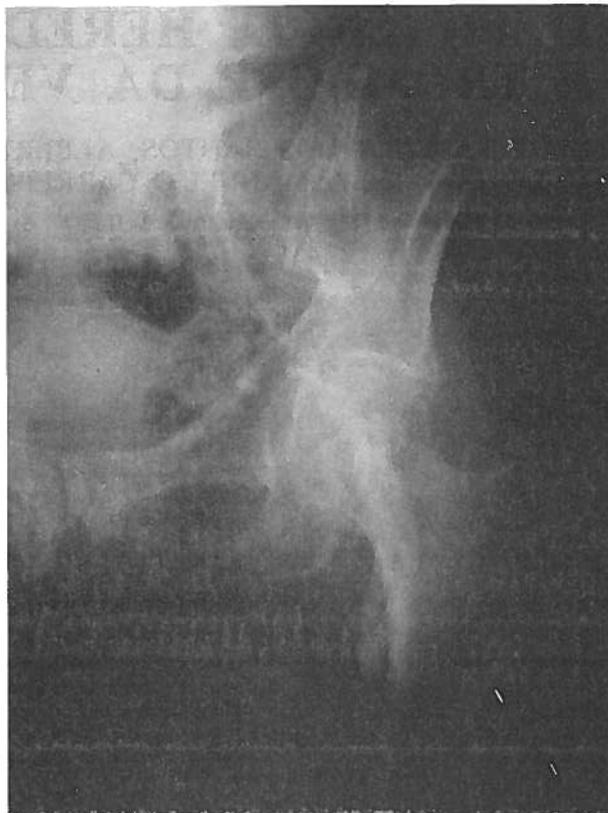


Fig. 2 — Flebografia efectuada após episódios recidivantes de trombose venosa dos membros inferiores mostrando trombose femuro-iliaca esquerda e circulação colateral.

último diagnóstico era sugerido pela história familiar de trombozes recorrentes, sem factores precipitantes, iniciadas precocemente e em localização pouco frequente (VP).

A eventualidade de um estado de hipercoagulabilidade foi considerada em ambulatório, tendo sido negativos os exames complementares para o apuramento de eventual tendência trombótica, primária ou secundária. Durante o presente internamento esta investigação foi retomada com a realização dos seguintes exames:

Ecografia abdominal — Fígado sem alterações ecogénicas significativas. Baço não aumentado; ausência de alterações das vias biliares intra e extrahepáticas. Excluiu-se a existência de patologia local predispondo a trombose da VP.

Anticorpos antinucleares, anticorpos anti DNA, células LE, RA test, proteína C reactiva, Waller Rose, Anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina — negativos, afastando a hipótese de vasculite.

Estudo de coagulação: Contagem e agregometria plaquetárias normais; tempo de hemorragia, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina activada (APTT) — valores normais;

Antitrombina III: 110% (normal entre 80% e 120% — método cromogénico);

Proteína S: 88% (normal entre 70% e 130% — método de imunodifusão de Laurell);

Proteína C: 27% (normal entre 70 e 140% — método cromogénico).

Evolução durante o internamento:

Houve recidiva da hemorragia digestiva ao 4.º e 6.º dias de internamento, com repercussão hemodinâmica significativa e queda dos valores da hemoglobina e hematócrito (hemoglobina 10,2 gr/dl e hematócrito 32%), obrigando à transfusão de 4 unidades de concentrado de eritrócitos.

Estabilização hemodinâmica e da hemoglobina e hematócrito ao 7.º dia. Os valores laboratoriais das provas hepáticas, a teleradiografia do tórax e o electrocardiograma foram normais.

O doente foi medicado com ranitidina, sucralfate e antiácidos, tendo alta ao 14.º dia, com a mesma medicação.

A investigação do tio materno do doente, com história suspeita de tendência trombótica apurou os seguintes resultados:

Antitrombina III: 96%

Proteína S: 105%

Proteína C: 36%

Restante estudo da coagulação normal.

Em conclusão, os diagnósticos definitivos foram: deficiência hereditária de proteína C; hipertensão portal por trombose da veia porta; gastrite erosiva hemorrágica.

## DISCUSSÃO

São considerados estados de hipercoagulabilidade os defeitos que apresentam alterações laboratoriais ou situações clínicas que os associam a um risco aumentado de trombozes ou a trombozes recorrentes sem factores predisponentes reconhecidos — estados pretrombóticos<sup>1</sup>.

O número de estados de hipercoagulabilidade primários reconhecidos é crescente. São frequentemente alterações hereditárias da coagulação em que há deficiência de um mecanismo fisiológico anticoagulante, tais como a deficiência de antitrombina III, a deficiência de proteína C, a deficiência de proteína S, as alterações do sistema fibrinolítico e as disfibrinogenemias.

Os estados de hipercoagulabilidade secundários são frequentemente associados a doenças sistémicas subjacentes ou a situações clínicas que, a priori, se sabe serem acompanhadas de risco aumentado de trombozes como as neoplasias, a

gravidez, as doenças mieloproliferativas e o uso de anticoncepcionais orais. Foram também detectados casos de doença trombótica adquirida devido a anticorpos anti-proteína C<sup>6,7</sup>.

Após a primeira publicação em 1981 por Griffin, da associação entre a deficiência de proteína C e o tromboembolismo recorrente, começaram a ser descritos casos de famílias com níveis de antigénio de proteína C de 40% a 50%, já suficientes para predispor a fenómenos trombóticos<sup>8</sup>. As manifestações clínicas e a hereditariedade da deficiência de proteína C parecem ser semelhantes aos da deficiência de antitrombina III, autosómica dominante<sup>1,3</sup>. Foram também descritos casos de deficiência adquirida de proteína C associados a coagulação intravascular disseminada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, tratamento com L-asparaginase e a doença hepática<sup>1,2,5</sup>.

Os sintomas surgem, em heterozigóticos, habitualmente durante a adolescência ou no adulto jovem, incluem flebotrombozes ou tromboflebitas, mais frequentes nos membros inferiores e podem estar associados a embolias pulmonares. Já a deficiência de proteína C em homozigóticos (com níveis praticamente não detectáveis de antigénio da proteína C) origina casos graves, geralmente fatais em idades precoces; assim, foram descritos casos de trombose venosa maciça em recém nascido, bem como de púrpura neonatal fulminante<sup>10,11</sup>.

Para além da quantificação do antigénio da proteína C, pode-se também medir a sua funcionalidade, de acordo com a sua capacidade para funcionar como anticoagulante, prolongando o tempo de coagulação normal do plasma, ou através de uma técnica amidolítica usando um substrato cromogénico sintético<sup>8</sup>.

Consideram-se dois tipos de deficiência de proteína C: tipo I, em que existe ausência ou diminuição do número de moléculas de proteína C, redução essa proporcional à sua antigenicidade a actividade funcional — é o tipo mais frequente; tipo II, em que a deficiência é causada pela presença de uma molécula anormal de proteína C<sup>12,13</sup>, com marcada redução da actividade funcional, a par de um nível normal do antigénio da proteína C.

Os níveis de proteína C são medidos laboratorialmente, de acordo com os tipos I e II, por método imunológico ou funcional. Porque a proteína C é dependente da vitamina K, a detecção de um défice específico em doentes com doença hepática, com défice de vitamina K ou a fazer anticoagulantes orais do tipo cumarínico, pode ser complicada. Nestes casos há quem defenda a quantificação simultânea da proteína C e de todos os outros factores da coagulação dependentes da vitamina K, permitindo, deste modo, revelar um nível desproporcionadamente baixo da proteína C (sendo os outros factores normais), em doentes com suspeita de deficiência congénita de proteína C<sup>1</sup>.

A terapêutica dos doentes com deficiência de proteína C reveste-se de aspectos controversos.

São referidos bons resultados com o uso crónico de anticoagulantes cumarínicos nos casos de défice congénito de proteína C. Foram no entanto descritos, na fase inicial do tratamento, fenómenos de necrose cutânea (por trombozes microvasculares cutâneas) induzidas pelo medicamento; esta complicação, já anteriormente detectada com rara complicação dos cumarínicos, pode, deste modo alertar o médico para a existência subjacente do défice de proteína C<sup>2</sup>. Além disso, a administração inicial de cumarínicos leva a uma baixa rápida dos níveis de proteína C, o que pode precipitar um estado de hipercoagulabilidade; este aspecto justificaria os casos de necrose cutânea já referidos. A terapêutica lógica inicial seria então a administração de proteína C<sup>2</sup>. No entanto o tratamento substitutivo com concentrados de proteína C ainda não está disponível, ao contrário da antitrombina III, já comercializada<sup>14</sup>. Estão descritos alguns casos de défice homozigótico de proteína C tratados com concentra-

dos de factor IX (ricos em proteína C) em que a sobrevida foi aumentada; este tratamento não será decerto isento de riscos dada a trombogenicidade dos concentrados de factor IX.

A verificação de que, em indivíduos normais, ocorre um aumento dos níveis de proteína C após a administração de certos androgénios, levou a ensaios terapêuticos com a androgénio atenuado danazol, com resultados positivos. Esta terapêutica aguarda confirmação em estudos posteriores<sup>8,15</sup>.

Neste caso clínico, a decisão terapêutica de não anticoagular foi tomada face ao risco de hemorragia digestiva. O doente tem sido regularmente observado em ambulatório, não tendo havido recidiva da hemorragia digestiva ou de novos fenómenos trombóticos. Seria desejável que, num futuro próximo, fosse possível a terapêutica substitutiva do factor em défice, tal como sucede com outras doenças da coagulação.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Drs Joana Galdes e Vitor Nunes do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Maria pela colaboração dada no doseamento laboratorial da proteína C.

#### BIBLIOGRAFIA

- SCHAFFER A.I.: The Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814-28.
- CLOUSE L.H., COMP P.C.: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Eng J Med* 1986; 314: 1298-303.
- HANDIN R.I.: Inherited thrombotic disorders and antithrombotic therapy in Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed Mc Graw-Hill 1987; 281: 1480-3.
- GRIFFIN J.H., EVATT B., ZIMMERMAN T.S., KLEISS A.J., WIDERMAN C.: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.
- ORZOCCO H., GURAIEB E., TAKAHASHI T., GARCIA-TSAO G., HURTADO R., ANAYA R., RUIZ-ARGUELLES G., HERNANDEZ-ORTIZ J., CASILLA M.A., GUEVARA L.: Deficiency of protein C in patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 1988; vol 8, no 5: 1110-1.
- JOOST C.M.M., VLOOSWIJK R.A.A., KANTERS D.H.A.J., HESSING M., BOUMA B.N.: Identification of monoclonal antibodies that inh the function of protein C inhibitor. Evidence for Heparin-Independent inhibitor of activated protein C in plasma. *Blood* 1988; vol 72, no 4: 1401-3.
- MITCHELL C.A., ROWELL J.A., HAN L., YOUNG J.P., SALEM H.H.: A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *N Eng J Med* 1987; 317: 1638-42.
- GRUPPO R.A., LEIMER P., FRANCIS R.B., MARLAR R.A., SILBERSTEIN E.: Protein C deficiency resulting from possible heterozygosity and its response to Danazol. *Blood* 1988; vol 71, no 2: 370-4.
- SELIGSOHN U., BERGER A., ABEND M., RUBIN L., ATTIAS D., ZIVELIN A., RAPAPORT S.I.: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Eng J Med* 1984; 310: 559-62.
- BRANSON H.E., KATZ J., MARBLE R., GRIFFIN J.H.: Inherited protein C deficiency and coumarin responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983; 2: 1165-8.
- MARCINIAK E., WILSON H.D., MARLAR R.A.: Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in a blood. *Blood* 1985; 65: 15-20.
- FAIONI E.M., ESMON C.T., ESMON N.L., MANNUCCI P.M.: Isolation of an abnormal protein C molecule from the plasma of a patient with thrombotic diathesis. *Blood* 1988; 71: 940-6.
- MATSUDA M., SUGO T., SAKATA Y., MURAYAMA H., MIMURO J., TANABLE S., YOSHITAKE S.: A thrombotic state due to an abnormal protein C. *N Eng J Med* 1988; 319: 1265-8.
- HARPER P.L., LUDDINGTON R.J., CARREL R.W., BARNES N., EDGAR P.F., SEAMAN M.J., SALT A.T., ROLLES K., CALNE R.Y.: Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. *Lancet* 1988; 8617: 924-7.
- GREENGARD J.S., GRIFFIN J.H.: Protein C pathways, in recent advances in Haematology. Ed Churchill Livingstone 1988; no 5, 14: 275-89;

Pedido de separatas:  
João Namora dos Santos  
Serviço de Medicina IV  
Hospital de Santa Maria  
1600 Lisboa