

# DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DA PROTEÍNA C: RELATO DE CASO

## PROTEIN C DEFICIENCY: CASE REPORT

**Núbia Rojane Pinto**

Discente do Curso de Farmácia, Faculdades  
Metropolitanas Unidas-FMU, São Paulo-SP-Brasil

**Paolo Ruggero Errante**

Departamento de Farmacologia, Escola Paulista de  
Medicina, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP,  
São Paulo-SP-Brasil

**E-mail:** errantepr@yahoo.com

### RESUMO

A deficiência congênita da proteína C é uma doença trombótica rara que se manifesta no período neonatal ou durante a primeira infância que leva ao desenvolvimento de púrpura fulminante, trombose venosa massiva com necrose tecidual, cegueira bilateral por trombose da veia vítrea, hemorragia intracraniana e falência vascular. Pacientes com deficiência da proteína C em heterozigose são assintomáticos até à idade adulta. Os episódios trombóticos são provocados por fatores de risco como cirurgia, gravidez e imobilização. Apresentamos o caso de uma criança do sexo masculino internada logo após o nascimento com histórico de equimoses. Tratada durante o período de internação com plasma, heparina, crioprecipitado e plaquetas, foi diagnosticada como portadora de deficiência congênita da proteína C, passando a ser tratada com Ceprothin e enoxaparina sódica. Dessa forma, é fundamental o diagnóstico e terapêutica precoce para se evitar as graves complicações decorrentes da enfermidade.

**Palavras-chave:** Deficiência da proteína C; trombose; púrpura fulminante; trombose massiva; Ceprothin.

### ABSTRACT

Congenital protein C deficiency is a rare thrombotic disease manifested in the neonatal or early childhood period leading to the development of fulminant purpura, massive venous thrombosis with tissue necrosis, bilateral blindness from vitreous vein thrombosis, intracranial hemorrhage, and vascular failure. Patients with protein C deficiency in heterozygosis are asymptomatic until adulthood. Thrombotic episodes are caused by risk factors such as surgery, pregnancy and immobilization. We present the case of a male child hospitalized after birth with a history of purpuric lesions. Treated during the period of hospitalization with plasma, heparin, cryoprecipitate and platelets, it was diagnosed with congenital protein deficiency C, being treated with Ceprothin and enoxaparin sodium. Thus, diagnosis

and early therapy are essential to avoid the serious complications resulting from the disease.

**Keywords:** Protein C deficiency; thrombosis; fulminant purpura; massive thrombosis; Ceprotrin.

## 1. INTRODUÇÃO

A deficiência congênita da proteína C (OMIM: 176860) é uma enfermidade autosômica dominante caracterizada por trombose venosa profunda pela ausência de síntese e/ou atividade reduzida dos níveis da proteína C <sup>1</sup>.

A deficiência congênita da proteína C é causada por mutações no gene *PROC* localizado no cromossomo 2q14.3 (gene/locus OMIM: 612283) que controla a produção da proteína C, afetando homens e mulheres em igual proporção <sup>2, 3</sup>. Existem duas formas biológicas da doença. A deficiência tipo I é caracterizada pela redução da função (atividade) da proteína C e da quantidade (teste antigênico). Na deficiência tipo II, a atividade da proteína C é reduzida, mas a quantidade da proteína C é normal <sup>4</sup>.

A prevalência da deficiência da proteína C (formas homozigóticas) é estimada em 1/500.000 a 1/750.000 nascidos vivos. As deficiências parciais (formas heterozigóticas) são mais frequentes (1/200-1/500) <sup>5</sup>.

A proteína C e a proteína S são anticoagulantes endógenos vitamina K-dependentes sintetizados no fígado. A via correspondente à proteína C é a via anticoagulante endógena dominante. A proteína C é ativada (PCa) *in vitro* pela clivagem de sua cadeia pesada pela trombina durante a cascata de coagulação. A PCa inativa os fatores ativados V e VIII da coagulação e também diminui a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual, aumentando o potencial fibrinolítico pela redução da inibição da conversão do plasminogênio em plasmina <sup>6</sup>.

Os pacientes com níveis da proteína C não detectáveis manifestam a doença horas ou dias após o nascimento, com o surgimento de púrpura fulminante ou trombose venosa massiva que causa necrose tecidual. As alterações cutâneas constituem a primeira manifestação do episódio de trombose <sup>7</sup>.

Os pacientes com níveis baixos, mas detectáveis da proteína C têm sintomas mais brandos, porém semelhantes aos dos indivíduos heterozigóticos. Alguns pacientes heterozigotos com deficiência da proteína C são assintomáticos até à idade adulta <sup>8</sup>.

A trombose venosa profunda dos membros inferiores com ou sem embolismo pulmonar é a manifestação mais comum da doença. Também pode ocorrer trombose venosa cerebral ou mesentérica <sup>9</sup>.

O diagnóstico é baseado na quantificação dos níveis de proteína C. Os níveis de atividade da proteína C variam de 0 a 30% em caso de deficiências graves e de 30 a 70% nas deficiências parciais <sup>10</sup>. O diagnóstico diferencial inclui outras trombofilias hereditárias como deficiência da antitrombina e da proteína S <sup>11</sup>.

O diagnóstico antenatal é possível para famílias com crianças afetadas, baseado na identificação da mutação no DNA por material obtido por biópsia das vilosidades coriônicas <sup>12</sup>.

## 2. RELATO DE CASO

Criança do sexo masculino nascido a termo, parto cesária com 2,8 kg. Quarto filho de casal que viveu em Remanso, região com alta frequência de casamentos consanguíneos. O terceiro filho do casal nasceu com equimoses em região escrotal, e no quarto dia houve disseminação da área com necrose, evoluindo para convulsões e óbito no décimo quinto dia de vida.

O paciente apresentou sinais nas primeiras 24 horas de vida com o surgimento de equimoses na região escrotal e plantar bilateral. Com 48 horas de vida foi atendido na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia-HEMOBA (Salvador, Bahia) e encaminhado para o Centro Materno Infantil-CTI Neonatal do Hospital Central Roberto Santos-HCRS com suspeita de hemorragia intracraniana. Foram utilizados plasma, heparina, crioprecipitado, plaquetas e antibióticos de largo espectro, ficando internado durante 2 meses. Durante esses 2 meses necessitou de múltiplas transfusões e ao longo do período desenvolveu trombose ocular e cegueira, infecção do trato urinário, pneumonia e sepse por infecção no sítio do porth-a-cath® onde foram isolados *Klebsiella pneumoniae* e *Candida albicans*. Foi tratado com Meropenem anidro, Vancomicina, Fluconazol e posteriormente Anfotericina B.

A primeira dosagem da proteína C na admissão foi de 10% (valor de referência=70-130%) imediatamente depois de ter recebido plasma e crioprecipitado (Tabela 1), e a segunda dosagem antes de ser novamente medicado foi de 0%. Tratado com plasma 5 vezes por semana, crioprecipitado uma vez por semana e enoxaparina sódica (Clexane®) 2 vezes por dia, recebeu alta com 9 meses de vida.

**Tabela 1.** Achados laboratoriais verificados durante a investigação da causa de púrpura fulminante.

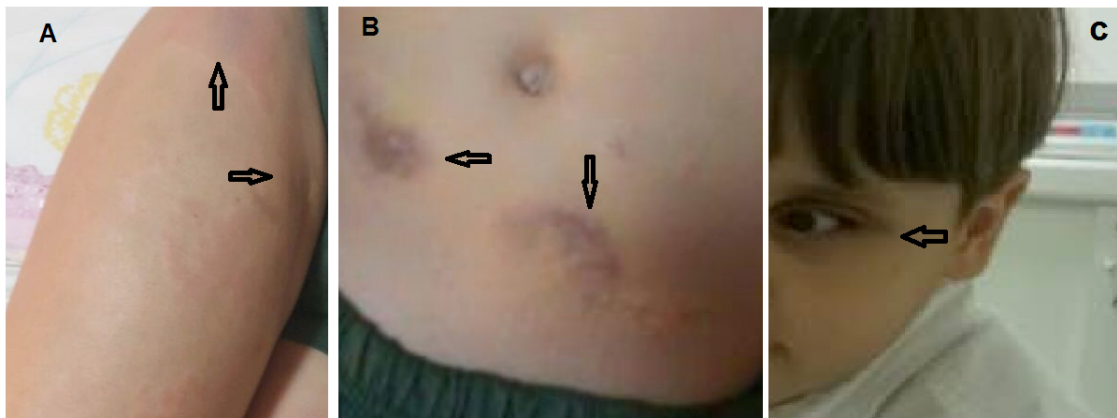
Dosagem	Valores observados	Valores de referência
aPPT	NR	24.5-36.5 seg
Fibrinogênio	378 mg/dL	200-400 mg/dL
D-dímero	32.5 µg/mL	0-0.5 µg/mL
Proteína C funcional	10%	70-130%
Antitrombina III	NR	0.7-13.5 U/mL
Reticulócitos	1.73%	0.6-2.8%
Ferritina	12 ng/dL	23.9-336.2 ng/dL
Transferrina	302.2 mg/dL	206-381 mg/dL
Capacidade total de fixação de ferro	385 µg/dL	261-462 µg/dL
Índice de saturação de fixação de ferro	18%	20-55%
Alanina transferase	74 U/L	21-72 U/L
Uréia	26 mg/dL	19-43 mg/dL
Creatinina	0.4 mg/dL	0.2-0.8 mg/dL

aPPT=Tempo de tromboplastina parcial ativada; NR=Não realizado.

A seguir foi tratado com proteína C de plasma humano purificada e concentrada (Ceprotin), recebendo a primeira dose na Unidade de Terapia Intensiva-UTI, 1300 UI por infusão intravenosa (iv) durante 3 horas, e depois a cada 6 horas 700-1000 UI por via iv. Com a manutenção dos níveis da proteína C entre 25 a 40%, o Ceprotin passou a ser administrado na dose de 700-1000 UI/dia iv, e depois por via subcutânea (sc) 100 UI/kg/dia e finalmente 350 UI/kg/dia a cada 48 horas (dividido em 2 doses).

Foi feita opção pelo uso de Ceprotin pela via sc por causa da falência vascular e infecções oportunistas no local de implantação do porth-a-cath®.

Atualmente possui 8 anos de idade e utiliza o Ceprotin 2x semana pela via sc no HEMOBA, e em casa a enoxaparina sódica (Clexane® 40 mg) 2x semana (dose dividida a cada 12 horas) pela via sc. Quando deixa de receber o medicamento por mais de 48 horas surgem hematomas pelo corpo (Figura 1A, 1B, 1C).



**Figura 1.** Achados clínicos observados na ausência de tratamento com Captopril por mais de 48 horas. A- Hematomas em face anterior da coxa (setas). B- Hematomas no abdômen (setas). C- Hematoma periorcário (seta).

### 3. DISCUSSÃO

O diagnóstico de deficiência congênita da proteína C neste paciente foi determinado pelo surgimento de lesões cutâneas nos primeiros dias de vida, associado aos achados laboratoriais de níveis abaixo de 50% da proteína C no plasma.

A deficiência congênita da proteína C é uma enfermidade autossômica dominante caracterizada por púrpura fulminante e trombose venosa massiva pela ausência de síntese e/ou atividade reduzida dos níveis da proteína C <sup>1</sup>.

A proteína C juntamente com a proteína S atuam como anticoagulantes endógenos vitamina K dependentes sintetizados pelo fígado. A proteína C é ativada (PCa) *in vitro* pela clivagem de sua cadeia pesada pela trombina, e inativa os fatores ativados V e VIII da coagulação e diminui a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual, aumentando o potencial fibrinolítico <sup>6</sup>.

A deficiência da proteína C se manifesta clinicamente quando seus valores plasmáticos se encontram abaixo de 50% dos valores normais <sup>11</sup>.

O prognóstico para a doença costuma ser ruim para os pacientes homocigóticos, com mortalidade de 100% na ausência de tratamento, porém é menos desfavorável para os pacientes heterocigóticos <sup>5</sup>.

Com o tratamento e a monitorização adequados, o risco de doença tromboembólica é reduzido <sup>13</sup>. As complicações incluem cegueira bilateral por trombose da veia vítrea, hemorragia intracraniana com menos de 20 meses de vida, trombose vascular e falência vascular (ausência de acessos viáveis) <sup>14, 15</sup>. A mortalidade costuma ser causada por tromboembolismo pulmonar <sup>2</sup>.

Até a década de 80 o tratamento era realizado através da administração de plasma fresco e crioprecipitado. A administração de concentrados de proteína C e plasma fresco concentrado é crítico no tratamento inicial da púrpura fulminante neonatal causada pela deficiência da proteína C <sup>13</sup>.

Os doentes com trombose são tratados com terapia anticoagulante (heparina, varfarina). Deve ser prestada atenção ao risco de necrose cutânea induzida por cumarina <sup>16</sup>. A proteína C tem meia-vida mais curta que a maior parte dos fatores pró-coagulantes e tem uma queda rápida após a ação da cumarina. Este desequilíbrio transitório pró-coagulante/anticoagulante é exacerbado na deficiência de proteína C, levando a hipercoagulabilidade, oclusão trombótica da microvasculatura e necrose cutânea <sup>17</sup>.

O tratamento preventivo é indicado no caso de história familiar de doenças trombóticas durante o período peri-parto ou peri-operatório <sup>5</sup>.

Com o surgimento da proteína C de plasma humano purificada e concentrada (Ceprotin, Protexel), houve uma melhora significativa na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes <sup>18</sup>.

Diante da gravidade do caso e impossibilidade de transplante hepático imediato e infecções pelo uso do porth-a-cath<sup>®</sup>, o uso do Ceprotin é indicado continuamente por toda a vida <sup>19</sup>. Uma vez que o Ceprotin não é liberado no Brasil pela ANVISA, a liberação do medicamento para o tratamento do paciente com deficiência da proteína C foi realizado mediante pedido dos pais junto a Defensoria Pública da União na Bahia (DPU-BA) onde a Justiça determinou que a União e o Estado da Bahia fossem responsáveis pelo fornecimento e manutenção de estoque do medicamento.

Dessa forma, é fundamental o diagnóstico e terapêutica precoce <sup>20</sup> para se evitar as graves complicações que podem ocorrer na deficiência congênita da proteína C.

## 4. AGRADECIMENTOS

Os mais profundos agradecimentos as Dra. Isabela Santiago Hereda e Dra. Flávia Barreto da Fonseca Pena Cal pelos inestimáveis cuidados prestados ao paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Millar DS, Johansen B, Berntorp E, Minford A, Bolton-Maggs P, Wensley R, Kakkar V, Schulman S, Torres A, Bosch N, Cooper DN. Molecular genetic analysis of severe protein C deficiency. *Hum Genet.* 2000; 106: 646-653.
2. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Hemophilia.* 2008; 14: 1214-1221.
3. Cooper PC, Hill M, Maclean RM. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency. *Int Jnl Lab Hem.* 2012; 34: 336-346.
4. van Teunenbroek A, Peters M, Sturk A, Borm JJ, Breederveld C. Protein C activity and antigen levels in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149: 774-778.
5. Knoebl PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics: Targets & Therapy.* 2008; 2(2): 285-296.
6. Sarangi PP, Lee HW, Kim M. Activated protein C action in inflammation. *Br J Haematol.* 2010; 148: 817-833.
7. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011; 16: 318-322.
8. Bereczky Z, Kovács KB, Muszbek L. Protein C and protein S deficiencies: similarities and differences between two brothers playing in the same game. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48: S53-66.
9. Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, Rapaport SI. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med.* 1984; 310(9): 559-562.
10. Flanders MM, Phansalkar AR, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for uncommon bleeding and thrombotic disorders. *J Pediatr.* 2006; 149: 275-277.
11. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, Morgan M, Mumford A. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Childhood.* 2011; 96: 1066-1071.
12. Tairaku S, Taniguchi-Ikeda M, Okazaki Y, Noguchi Y, Nakamachi Y, Mori T, Kubokawa I, Hayakawa A, Shibata A, Emoto T, Kurahashi H, Toda T, Kawano S, Yamada H, Morioka I, Iijima K. Prenatal genetic testing for familial severe congen-

ital protein C deficiency. Human Genome Variation. 2015; 2: 15017. doi:10.1038/hgv.2015.17.

**13.** Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics: Targets & Therapy*. 2010; 4: 51-60.

**14.** Fong CY, Mumford AD, Likeman MJ, Jardine PE. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52: 489-493.

**15.** Maqbool S, Rastogi V, Seth A, Singh S, Kumar V, Mustaqueem A. Protein-C deficiency presenting as pulmonary embolism and myocardial infarction in the same patient. *Thrombosis J*. 2013; 11:19. doi: [10.1186/1477-9560-11-19](https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-19).

**16.** Gatti L, Carnelli V, Rusconi R, Moia M. Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis in a child with severe protein C deficiency: successful treatment with dermatan sulfate and protein C concentrate. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(2): 387-388.

**17.** Kaiber FL, Malucelli TO, Baroni VER, Schafranski MD, Akamatsu HT, Schmidt CCF. Trombocitopenia induzida por heparina e necrose cutânea por varfarina. Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(6): 915-918.

**18.** Salonvaara M, Kuismanen K, Mononen T, Riikonen P. Diagnosis and treatment of a newborn with homozygous protein C deficiency. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 137-139.

**19.** Angelis M, Pegelow CH, Khan FA, Verzaro R, Tzakis AG. En bloc heterotopic auxiliary liver and bilateral renal transplant in a patient with homozygous protein C deficiency. *J Pediatr*. 2001; 138: 120-122.

**20.** Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (Suppl): S71-75.

**Recebido em: 04/12/2016**

**Aceito em: 19/01/2017**