

# Tromboses abdominais múltiplas por défice de proteína C

## *Abdominal thromboembolism associated with protein C deficiency*

*Ana Paula Figueiredo\*, Estela Mateus\*, Ana Nogueira\*\*, Ana Caldas\*\*\*, Ana Fernandes\*\*\*\*, Barros Veloso\*\*\*\*\**

### Resumo

*Os autores apresentam o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 58 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, sujeita a ressecção extensa jejuno-ileal, num hospital de Luanda, por trombose da artéria mesentérica superior. Posteriormente transferida para o serviço 1 do Hospital dos Capuchos, foi diagnosticada a existência de trombozes a nível das veias porta, mesentérica superior e eixo esplénico. Os estudos efectuados revelaram défice de proteínas C e S. O estudo paralelo da filha e neta revelou, também, défice de proteína C.*

**Palavras chave:** *defícite de proteína C, trombozes abdominais múltiplas, anticoagulantes orais*

### Abstract

*The authors present a case report of a female patient with 58 years old, previously healthy, in whom extensive jejuno-ileal resection was made because of superior mesenteric artery thrombosis, at Luanda hospital. She was transferred to our hospital and the diagnosis of portal, superior mesenteric and splenic axis venous thrombosis was made. The diagnostic evaluation revealed deficit of protein C and S. The concomitant study of her daughter and grand daughter also revealed deficit of protein C.*

**Key words:** *deficit of protein C, multiple abdominal thrombosis, oral anticoagulant*

\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna com Grau de Chefe de Serviço

\*\*\*\*\*Director de Serviço

Serviço 1 do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 4.10.96

### Introdução

O défice congénito de proteína C encontra-se descrito em, pelo menos, 1% dos doentes com tromboembolismo venoso, sendo mais frequente em doentes com menos de 40 anos<sup>1</sup>.

Vários estudos apontam para uma transmissão autosómica dominante sem preferência de sexo<sup>2</sup>.

Não parece existir uma relação directa entre a gravidade clínica e o grau de défice da proteína C1.

A proteína S, outra proteína plasmática depende da vitamina K, serve como cofactor da proteína C activa<sup>3</sup>.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com trombozes abdominais múltiplas, a quem se diagnosticou um défice congénito de proteína C e S, após exclusão de causas secundárias.

### Caso clínico

Doente de 58 anos, sexo feminino, raça eurocaucasiana, natural e residente em Venda Novas.

Sem antecedentes pessoais relevantes e aparentemente saudável até finais de Julho de 1994, altura em que, estando em Angola, inicia um quadro súbito de dor abdominal persistente, tipo moinha, localizada no flanco e fossa ilíaca esquerdos, acompanhada de náuseas e febre alta (39,5°C).

Internada num hospital de Luanda, os exames complementares de diagnóstico revelaram: anemia (Hb 8 g/dl) com leucograma, provas de coagulação e testes normais, pesquisa de Plasmodium negativa e uma urocultura positiva para Klebsiella.

O ECG e a telerradiografia do tórax não mostravam alterações. A ecografia abdominal e renal evidenciou apenas uma litíase renal bilateral sem padrão obstrutivo.

Por agravamento da situação clínica, com a instalação de um quadro de abdómen agudo, procedeu-se a laparotomia, tendo sido diagnosticado trombose da artéria mesentérica superior, e realizada ressecção extensa jejuno-ileal.

O pós-operatório decorreu sem complicações, pelo que a doente teve alta, assintomática, 14 dias após a intervenção cirúrgica. Cerca de 24 horas depois, foi reinternada com as queixas iniciais, coexistindo anemia (Hb 7 g/dl) previamente diagnosticada e que se agravava apesar das transfusões sanguíneas.

A doente foi transferida para o nosso serviço, no Hospital de Santo António dos Capuchos, em Lisboa.

À entrada, referia astenia, adinamia, emagrecimento não quantificado, dor abdominal persistente, tipo moinha, com a mesma localização (flanco e fossa ilíaca esquerdos), sem irradiação, acompanhada de náuseas com vómitos esporádicos incaracterísticos e dejeções

pouco frequentes de fezes pastosas a líquidas, em pequena quantidade, sem sangue, muco ou pús. Ao exame objectivo apresentava-se com pele e mucosas discretamente descoradas, escleróticas anictéricas, e temperaturas subfebris (37,2°C).

A auscultação cardio-pulmonar não revelava alterações e a palpação abdominal profunda evidenciava dor em todos os quadrantes abdominais, com fígado e baço aumentados de volume, sem sinais de irritação peritoneal.

A partir do 3º dia de internamento, houve um agravamento progressivo da sintomatologia referida, com febre alta (41°C) tipo remitente e aparecimento de urina de cor castanha escura. O exame físico era sobreponível ao anterior.

Laboratorialmente, apresentava pancitopenia: GV 3060000, Hb 6,1 g/dl, VGM 59 fl, Hct 18,4% e CHGM 33,7 g/dl, com reticulocitos corrigidos normais, GB 2300 mm<sup>3</sup> com fórmula leucocitária mantida e plaquetas 61000 mm<sup>3</sup>. A VS era normal.

O metabolismo do ferro revelava ferritina aumentada. As provas de coagulação mostravam TP 60% (19,3s), com INR 1,3 e PTT 40,7s. As transaminases estavam ligeiramente aumentadas (AST 70 UI e ALT 65 UI) e a LDH era de 700 UI. A urina tipo II apresentava proteinúria vestigial.

Sangue, urina e fezes foram cultivados com resultados repetidamente negativos. A electroforese das proteínas com imunofixação das imunoglobulinas era normal. O mielograma não revelou alterações, a pesquisa de leishmania e a mielocultura foram negativas. Pesquisa de sangue oculto nas fezes, pesquisa de *plasmodium*, VIH, VDRL e serologias virais negativas.

Telerradiografia do tórax e ECG seriados sem alterações. Ecocardiograma sem evidência de qualquer vegetação ou trombos murais e com boa função sistólica global. A ecografia abdominal, renal e pélvica revelou hepatomegalia moderada com esplenomegalia marcada, microlitíase renal bilateral e provável trombose parcial da veia esplénica. O estudo abdominal por tomografia computadorizada, eco-Doppler do sistema espleno-portal e angiografia do tronco celiaco e da mesentérica superior permitiram o diagnóstico de trombose da veia porta com extensão ao eixo espleno-portal, trombose da veia mesentérica superior, dilatação cavernosa da veia porta, ectasia dos vasos do hilo esplénico e hepatoesplenomegalia. O eco-Doppler carotídeo e o triplex scan dos membros inferiores não mostraram trombos.

Outros exames laboratoriais foram realizados e com resultados negativos: serologia para conectivites, determinação de fracções do complemento e imunocomplexos circulantes seriadamente dentro dos parâmetros

normais; anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico com valores normais; teste de sucrose, pelo calor e de Ham com pesquisa de hemoglobínúria e de hemossiderinúria negativos; doseamento de haptoglobina, teste de Coombs directo e indirecto negativos, e marcadores de hepatite viral e tumorais sem alterações.

Dos restantes exames laboratoriais requisitados salienta-se a electroforese da hemoglobina que revelou a existência de  $\beta$ -talassemia menor.

O estudo dos factores da coagulação foi compatível com défice de proteína C (42%), de proteína S (21%) e dos factores VII e X (respectivamente 51% e 33%). Os factores V, VIII, IX, XII e a antitrombina III eram normais.

Ao 23º dia de internamento com terapêutica de suporte, antibioterapia de largo espectro (ceftriaxone, netilmicina e metronidazol) e heparina em perfusão, a curva febril regrediu, associando-se franca melhoria sintomática, tendo a doente tido alta, ao 57º dia, medicada com anticoagulantes orais. A doente foi informada quanto à necessidade de diariamente recorrer ao serviço para controlo da terapêutica anticoagulante. Contudo, só veio ao hospital 5 dias depois por um quadro de febre alta (41°C) e sinais inflamatórios exuberantes a nível da mama. Foi reinternada e, após controlo laboratorial, verificou-se a manutenção de pancitopenia com agravamento das provas de coagulação (TP 10%, INR 4 e PTT 68 s). A telerradiografia do tórax era normal, não tendo sido possível realizar outros exames complementares por dificuldade em mobilizar a doente.

Apesar de reinstituída terapêutica com medidas de suporte e antibioterapia de largo espectro, a doente veio a falecer ao 13º dia de internamento com um quadro de coagulação intravascular disseminada associado a sepsis.

Paralelamente, foi feita a determinação das proteínas C e S na filha, neta e no irmão da doente. A primeira apresentava um défice de proteína C de 36% e a segunda de 28%, ambas com proteína S normal. O irmão da doente não apresentava qualquer défice.

## Discussão

A proteína C, uma proteína plasmática vitamina K-dependente, é um componente fisiológico importante no sistema anticoagulante. A sua activação faz-se pela trombina.

A proteína C promove a fibrinólise e, assim, o seu défice traduz um estado de hipercoagulabilidade<sup>1,4</sup>. O fígado é provavelmente o seu local de síntese<sup>5</sup>.

A proteína S é requerida para expressão da actividade anticoagulante da proteína C. No entanto, o défice de proteína S também pode predispor a trombozes recorrentes<sup>3</sup>.

Os doentes com défice de proteína C podem desenvolver trombozes em locais pouco frequentes, como as veias axilares, mesentéricas e cerebrais.

As trombozes venosas superficiais ou profundas, muitas vezes acompanhadas por embolismo pulmonar, são os problemas mais frequentemente encontrados. Trombozes arteriais não são raras<sup>1</sup>.

No caso clínico apresentado, demonstrou-se a existência de défice de proteína C e S numa doente com trombozes abdominais múltiplas.

Foram excluídas as causas secundárias que eventualmente pudessem estar relacionadas com o défice destas proteínas como: neoplasia maligna, doença hepática, insuficiência renal crónica, dicumarínicos, existência de proteínas circulantes "lupus-like"<sup>1</sup>.

Feita a determinação destas proteínas ao irmão, filha e neta da doente, apresentaram, estas últimas também, um défice de proteína C, com proteína S normal.

A exclusão de causas secundárias e o achado do défice de proteína C em familiares leva-nos a admitir estar perante uma situação congénita.

No que respeita à terapêutica nas situações de hipercoagulabilidade, está indicada a heparina, devendo ini-

ciar-se anticoagulantes orais cinco dias antes de parar a heparina, dado o risco de se produzir um estado paradoxal de hipercoagulabilidade<sup>1</sup>.

Em doentes assintomáticos, com défice mínimo a moderado desta proteína, não está indicada a profilaxia com anticoagulantes orais; mesmo nos casos de défice acentuado, é discutível a prevenção medicamentosa<sup>2</sup>.

Em doentes heterozigotos com défice de proteína C e S, está descrita a ocorrência de micro-enfartes venosos superficiais, vasculite e necrose cutânea, 3 a 5 dias após o início de terapêutica com dicumarínicos. A necrose atinge preferencialmente as extremidades, mama e pênis<sup>1,3,6</sup>.

O tratamento desta situação inclui heparina, vitamina K, plasma ou concentrado de proteína C, não estando, contudo, clara a reversibilidade das lesões<sup>6</sup>.

O quadro inflamatório bilateral das mamas que esta doente apresentou no 2º internamento foi considerado uma complicação da anticoagulação oral. Apesar da terapêutica instituída, a doente faleceu com um quadro de coagulação intravascular disseminada associada a sepsis.

## Bibliografia

1. Kessler CM, Strickland DK. Protein C and protein S clinical perspectives. *Clinica Chimica Acta* 1987; 170: 25 - 36.
2. Kenneth A, Bauer KA. Hypercoagulability - a new cofactor in the protein C anticoagulant pathway. *N Eng J Med* 1994; 330(8): 566 - 567.
3. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Eng J Med* 1984; 311(24): 1525 - 1528.
4. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370 - 1373.
5. Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982; 28: 463 - 466.
6. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119(8): 819-827.