

Déficit de proteína S y trombosis repetida de accesos vasculares para hemodiálisis

J. L. Rocha Castilla, R. López Hidalgo, M. Monedero Vega*, V. Cabello Chaves y M. J. Marco Guerrero
Servicios de Nefrología y *Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de sesenta años de edad con insuficiencia renal por pielonefritis crónica secundaria a nefrolitiasis que al iniciar programa de hemodiálisis sufrió trombosis repetida de los accesos vasculares, pese a disponer de vasos adecuados. Refería antecedentes de un aborto y una trombosis venosa profunda con treinta años de edad, así como historia familiar de cuadros trombóticos antes de los cincuenta años de edad. El estudio hematológico mostró un déficit de proteína S. Se instauró tratamiento con anticoagulantes orales, lo que permitió la construcción de un acceso vascular válido (una prótesis de politetrafluoreno).

Palabras clave: **Déficit congénito de proteína S. Trombosis vascular. Hemodiálisis.**

PROTEIN S DEFICIENCY AND RECURRENT THROMBOSIS OF VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS

SUMMARY

We present the case of a 60-year-old woman with chronic renal failure due to chronic pyelonephritis secondary to nephrolithiasis who suffered repeated thrombosis of vascular access for hemodialysis. She had a previous abortion and a deep venous thrombosis and family history of thrombotic disease before the age of 50 years. Hematological tests showed an isolated protein-S deficiency and anticoagulant therapy was instituted. After this, a successful vascular access (a polytetrafluorethylene graft) was performed.

Key words: **Hereditary protein S deficiency. Thrombotic disease. Hemodialysis.**

Recibido: 29-IX-94.
En versión definitiva: 13-II-95.
Aceptado: 20-II-95.

Correspondencia: J. L. Rocha Castilla.
Avenida de París, 23.
Urbanización Villa Europa.
41807 spartinas (Sevilla).

Introducción

La realización de la hemodiálisis periódica en pacientes con insuficiencia renal crónica en fase terminal exige un acceso vascular utilizable durante largos períodos de tiempo. Actualmente, las fístulas arteriovenosas internas y las prótesis sintéticas son las más empleadas.

La causa más frecuente de pérdida de acceso vascular es la trombosis. Aunque generalmente está causada por estenosis u otros problemas locales, en ocasiones puede deberse o desencadenarse por estados de hipercoagulabilidad primarios o secundarios.

Presentamos un caso de trombosis repetida de accesos vasculares debida a un déficit de proteína S, probablemente congénito.

Caso clínico

Paciente mujer de sesenta años de edad, diagnosticada de insuficiencia renal secundaria a pielonefritis crónica por litiasis, que inició tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis en 1989. Su madre y una hermana fallecieron antes de los cincuenta y dos años de edad, ambas por accidente vascular cerebral. De sus antecedentes personales cabe destacar un aborto y una trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho con treinta años de edad. Al iniciar tratamiento sustitutivo a través de catéteres femorales presentó de forma casi inmediata sendos episodios de trombosis venosa profunda en ambos miembros inferiores. Igualmente presentó trombosis de fístula arteriovenosa radiocefálica latero-lateral izquierda a las cuarenta y ocho horas de su realización. El estudio de coagulación preintervención había mostrado normalidad del recuento y morfología plaquetarios, del fibrinógeno plasmático y de los tiempos de sangría, coagulación, tromboplastina parcial activada, protrombina y trombina. Posteriormente, y bajo tratamiento anticoagulante con acenocumarol por los episodios de trombosis venosa, se realizó nueva fístula en flexura de codo izquierdo entre arteria braquial y vena mediana, que se mantuvo permeable durante dos años. Al cabo de este período se trombosó sin causa aparente y cuando ya se había suspendido el tratamiento anticoagulante varios meses antes. Tras iniciar tratamiento antiagregante con ticlopidina se realizaron dos nuevas fístulas en el miembro superior derecho y una prótesis de PTFE de 6 mm húmero-axilar izquierda, todas las cuales se trombosaron de forma precoz pese a tratarse de vasos de buen calibre y no existir

problemas técnicos. Una prótesis húmero-axilar derecha también se trombosó precozmente, aunque en este caso la vena no era permeable y hubo de recanalizarse, quedando con flujo insuficiente. Se realizó entonces estudio protocolizado del diagnóstico biológico de trombosis por el Servicio de Hematología de nuestro centro, que incluye cuantificación funcional de fibrinógeno, plasminógeno, antitrombina III, inhibidores del activador hístico del plasminógeno (PAIs), proteína C, proteína S, inhibidores tipo lupus y anticardiolipina IgG e IgM. Se encontraron como únicos datos anormales una proteína S total coagulativa del 35 %, libre coagulativa del 25 % (Proteína S Clotting-Test, Boehringer Mannheim-Diagnostica Stago) y por ELISA una proteína S total del 86 % y libre del 52 % (Asserachrom proteína S; Boehringer Mannheim-Diagnostica Stago). Se descartaron las causas conocidas de déficit adquirido de proteína S como hepatopatía, toma de anticonceptivos orales o tratamiento con eritropoyetina. Ante estos hallazgos se instauró tratamiento con acenocumarol y posteriormente se colocó una prótesis fémoro-safena derecha que ha funcionado correctamente durante el último año, a pesar de haber desarrollado una insuficiencia venosa del miembro muy severa por la trombosis antigua del sistema venoso profundo. El estudio familiar no ha podido completarse por la dispersión geográfica de sus miembros. Hasta el momento sólo se han determinado los niveles de proteína S en tres de sus cuatro hijos varones, que han resultado normales.

Discusión

La causa más frecuente de fracaso del acceso vascular es la trombosis^{1,2}. Generalmente, la trombosis de la fístula arteriovenosa interna se debe al empleo de vasos inadecuados¹, mientras que en las prótesis sintéticas suele ser consecuencia de la aparición de estenosis venosas por hiperplasia pseudointimal y otros cambios ateromatosos^{1,3}. En ocasiones, la trombosis de los accesos vasculares puede deberse o estar facilitada por estados de hipercoagulabilidad. Se han descrito trombosis de accesos vasculares para diálisis en pacientes con síndrome antifosfolípido primario^{4,5} y coagulación reiterada del circuito extracorpóreo en un enfermo con déficit congénito de antitrombina III en hemodiálisis⁶. En los últimos años, gracias a un conocimiento más preciso de los mecanismos de la hemostasia, la lista de los estados primarios de hipercoagulabilidad ha ido aumentando progresivamente. De igual manera se ha incrementado el número de pacientes diag-

nosticados por una mayor disponibilidad de las pruebas de laboratorio específicas para estos padecimientos.

La proteína S, factor de la coagulación dependiente de la vitamina K, interviene en la regulación de la actividad anticoagulante de la proteína C activada⁷, formando con ésta un complejo que inactiva rápidamente a los factores Va y VIIIa^{8,9}. Su déficit predispone a padecer fenómenos tromboembólicos, por lo que se clasifica dentro de los estados pretrombóticos primarios, junto a otros defectos de proteínas de la coagulación o del sistema fibrinolítico. Los estados pretrombóticos pueden ser congénitos y familiares; se han descrito varias familias con déficit hereditario de proteína S transmitido de forma autosómica dominante^{10,11}. Sin embargo, deben descartarse los casos secundarios a enfermedades subyacentes, como neoplasias, embarazo, anticonceptivos, etc.¹². El tratamiento con eritropoyetina recombinante también se ha asociado a un incremento de tendencia trombótica por diversos mecanismos¹³⁻¹⁵, entre ellos un descenso de los niveles de proteínas C y S^{16,17}, aunque otros autores encuentran un incremento del complejo trombina-antitrombina III¹⁸. Algunos investigadores han hallado en pacientes en hemodiálisis un discreto aunque significativo descenso de proteína S libre junto a un aumento de proteína S total¹⁹.

En el caso que relatamos, el déficit de proteína S explicaría tanto los antecedentes trombóticos en su juventud como las trombosis reiteradas de fístulas y prótesis. Los episodios trombóticos en familiares directos a edades relativamente tempranas y la ausencia de causas de déficit adquirido sugieren un trastorno hereditario, aunque no se ha podido demostrar concluyentemente. La demora en el diagnóstico y tratamiento pudo deberse a la reiterada normalidad de los parámetros habituales de coagulación, así como al período prolongado en que dispuso de un acceso funcional (tal vez por la anticoagulación establecida por su trombosis venosa). Debe insistirse en que las pruebas de coagulación habituales exploran los problemas hemorrágicos, pero no son adecuadas para el diagnóstico de los fenómenos de hipercoagulabilidad, que requieren un enfoque específico.

Por lo que se refiere a su manejo, probablemente aquellos pacientes en los que se detecte un déficit congénito de proteína S y presenten algún fenómeno trombótico deban tratarse indefinidamente con anticoagulantes orales¹⁰, aunque siempre se valorarán cuidadosamente los riesgos de este tratamiento. En nuestra paciente, tras la instauración del mismo no se han presentado nuevos episodios de trombosis y no ha presentado efectos secundarios o complicaciones de la anticoagulación.

El caso que referimos ilustra la necesidad de estudios diagnósticos específicos en pacientes con fenómenos tromboembólicos, aun en presencia de otros factores de riesgo, que actuarían como desencadenantes cuando el trastorno hematológico de base ha permanecido sin traducción clínica. La determinación de los niveles de proteína S debe formar parte de la evaluación de los pacientes con trombosis recurrentes²⁰.

Bibliografía

1. Palder SB, Kirkman RL, Whittemore AD, Hakim RM, Lazarus JM y Tilney NL: Vascular access for hemodialysis. *Ann Surg* 202:235-239, 1985.
2. Jenkins AM, Buist TAS y Glover SD: Medium-term follow-up of forty autogenous vein and forty polytetrafluorethylene (Gore-tex) grafts for vascular access. *Surgery* 88:667-672, 1980.
3. Selman SH, Rhodes RS, Anderson JM, DePalma RG y Clowes AW: Atheromatous changes in expanded polytetrafluorethylene grafts. *Surgery* 87:630-637, 1987.
4. De Arriba C, García Martín F, Carrascosa T, y cols.: Síndrome antifosfolípido y trombosis de accesos vasculares para hemodiálisis. *Nefrología* 10:311-313, 1990.
5. Rodríguez-Pérez JC, Granados R, Antolín J y Plaza C: Trombosis repetidas de fístulas arteriovenosas para hemodiálisis y anticuerpos antifosfolípidos. *Nefrología* 11:284-285, 1991.
6. Matsuo T, Yamada T, Matsuo M y Sakai R: Anticoagulant therapy in a congenital antithrombin III (AT III)-deficient patient with chronic renal failure undergoing regular hemodialysis. *Biomater Art Cells & Inmob Biotech* 12:185-191, 1991.
7. Harris KW y Esmon CT: Protein S is required for bovine platelets to support activated protein C binding and activity. *JBiol Chem* 260:2007-2010, 1985.
8. Walker FS: Protein S and the regulation of activated protein C. *Semin Thromb Hemostas* 10:131-138, 1984.
9. Bauer KA: Hipercoagulabilidad-A new cofactor in the protein C anticoagulant pathway. *N Engl JMed* 330:566-567, 1994.
10. Broekmans AW, Bertina RM, Reinalda-Poot J y cols.: Hereditary protein S deficiency and venous thromboembolism. *Thromb Haemostas* 52:273-277, 1985.
11. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier D, Batard MA y Griffin JH: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 64:1297-1300, 1984.
12. Schafer AI: The hypercoagulable states. *Ann Int Med* 102:814-222, 1985.
13. Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen L, Vanrusselt M y Vermeylen J: Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 21:117-121, 1989.
14. Van Geet C, Van Damme-Lombaerts R, Vanrusselt M, De Mol A, Proesmans W y Vermeylen J: Recombinant human erythropoietin increases blood pressure, platelet aggregability and platelet free calcium mobilisation in uraemic children: a possible link? *Thromb Haemost* 64:7-10, 1990.
15. Koppensteiner R, Stockenhuber F, Jahn C, Balcke P, Minar E y Ehringer H: Changes in determinants of blood rheology during treatment with haemodialysis and recombinant human erythropoietin. *Br Med J* 300:1626-1627, 1990.
16. Macdougall IC, Davies ME, Hutton RD, Coles GA y Williams JD: Reduction in protein C and protein S levels after treatment with recombinant erythropoietin (Abstract). *Nephrol Dial Transplant* 4:476, 1989.

G. FERNANDEZ y cols.

17. Cases A, Reverter JC, Escolar G y cols.: Efecto del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana sobre la coagulación y la fibrinólisis. *Nefrología* 14:87-91, 1994.
18. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS, Belch JF y Stewart WK: Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7:235-239, 1992.
19. Lai KN, Yir JA, Yuen PMP y Li PhKT: Effect of hemodialysis on protein C, protein S, and antithrombin III levels. *Am J Kidney Dis* 17:38-42, 1991.
20. Comp PC y Esmon CT: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 311:1525-1528, 1984.