

# Trombocitopenia con radios ausentes (TAR)

Dr. Sergio Borlone Rojas\*

El objetivo de esta comunicación es dar a conocer un caso de evolución fatal de un raro trastorno hematológico congénito con defecto esquelético asociado denominado TAR (trombocitopenia con ausencia de los radios), diagnosticado en Coquimbo, Chile. Sería el primer caso relatado en la literatura pediátrica chilena.<sup>12-26</sup> Sus manifestaciones cardinales son un cuadro hemorrágico en el período neonatal debido a una trombocitopenia con ausencia o hipoplasia megacariocítica, además de la anomalía radial bilateral.<sup>25</sup>

Los primeros casos conocidos corresponden a Bell y colaboradores en 1956,<sup>1</sup> en Gran Bretaña, y simultáneamente a Gross de la Universidad de Viena.<sup>28</sup> Sin embargo hay publicaciones de Greenald de 1929.<sup>13</sup> (#) y de Landolt de 1948,<sup>16</sup> (#) en que asociado al fenómeno hemorrágico fatal describen otras anomalías asociadas, *v.gr.*: cardiopatía congénita, labio leporino y malformaciones renales. Es nece-

sario recalcar que en los textos de ortopedia al describir la patología radial congénita no se hace mención a esta asociación.<sup>5-10</sup> Sin embargo, en los textos de hematología y pediatría se hace mención específica del síndrome de TAR<sup>8-14, 15-27</sup> A pesar de tratarse de una rarísima causa de púrpura trombocitopénica del recién nacido se han descrito en la literatura más de 50 casos.

## CASO CLINICO

M.A.R. Observación clínica N° 89.823.

*Antecedentes familiares.* Madre sana de 27 años. Primer embarazo, evolución normal y controlado desde el 5° mes en Policlínica. Óruga, normal. Kahn (-), grupo Rh II-A. No hay antecedentes de drogas, virosis ni otra patología gestacional. Padre sano de 31 años, obrero electricista. No hay antecedentes de enfermedades congénitas o hereditarias en el grupo familiar.

*Antecedentes personales.* Parto el 14 de mayo con edad gestacional de 41 semanas. Presentación cefálica. Líquido amniótico, normal. Apgar, 9 al 1'. Placenta normal de 500 gr. Peso de nacimiento, 3.000 gr. Talla 47 cm. En la ficha de RN se deja constancia de "agenesia de ambos antebrazos". Resto normal.

\*Servicio de Pediatría, Hospital de Coquimbo.

*Enfermedad actual.* Fue enviado desde el Servicio de Maternidad con el diagnóstico de "Enfermedad Hemorrágica del RN", basado en la presencia de sangramiento fácil por mucosa labial, encías, onfalorragia y maconio teñido de sangre roja rutilante desde el tercer día de vida. Se indicó 1 mg de vitamina K IM y 45 cc de sangre fresca. En el examen de ingreso se constata buen estado general, notable acortamiento de extremidades superiores a nivel de los 2 antebrazos con desviación interna de las manos. Presenta

los 5 dedos completos en flexión y alargados. Hay costras hemáticas en labios, muñón umbilical y franca melena. No se palpan bazo, hígado ni ganglios (Fig. 1). Al 5° día está decaída, pálida y con numerosas petequias en cuello, tórax y abdomen. En la región del hombro derecho hay gran hematoma, lo mismo que en los sitios de las inyecciones. Al 10° día permanece afebril y apetente, pero aparecen nuevos brotes de equimosis y petequias en las extremidades y melena abundante que requieren 2 nuevas transfusiones.

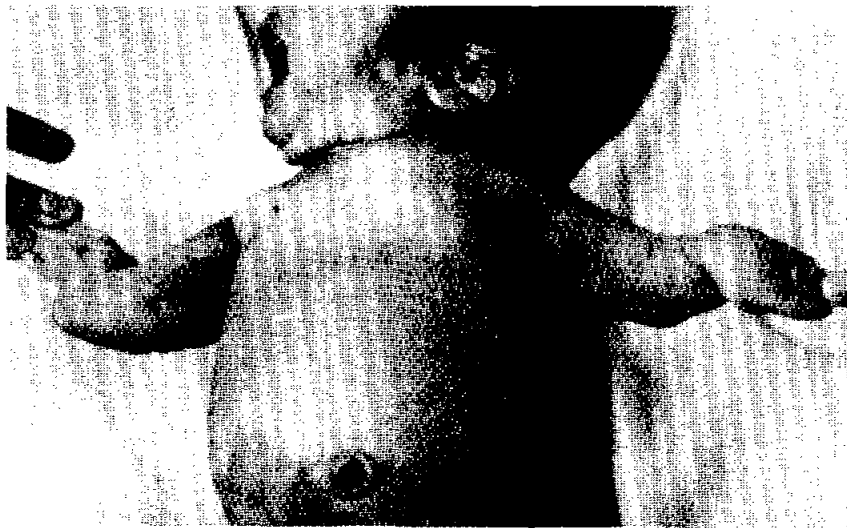


Fig. 1

*Notorio acortamiento de los antebrazos por ausencia de los radios.*

A los 24° días llama la atención el buen estado general, apetente, siempre afebril y desapareció cuadro purpúrico hemorrágico. No se encontró ictericia y visceromegalia en ningún momento.

El 29° día bruscamente presenta cuadro de diarrea disenteriforme con deshidratación grave en menos de 24 horas y cuadro asociado de hematemesis y melena intensa, hematomas fáciles nuevamente en los sitios de inyecciones y de la denudación venosa, falleciendo en shock por anemia aguda y deshidratación irrecuperable. No se hizo autopsia a petición de los padres.

#### EXAMENES DE LABRATORIO

Grupo sanguíneo: OIV-Rh (+).

Orina: normal.

Radiografías: 1. Extremidades superiores (Fig. 2): Ausencia bilateral del radio. Discreta elongación del húmero a derecha. Crecimiento de metacarpianos y falanges. Antebrazo corto y en flexión con 5 dedos completos (16-v-74). 2. Pierna derecha: No se observan lesiones óseas. Si hay sospecha de sepsis u osteomielitis repetir examen en una semana (22-v-74). 3. Tórax: Organos torácicos normales (6-vi-74). 4. Pelvis: De aspecto normal (6-vi-74).

Recuento de plaquetas: 8.000 por  $\text{mm}^3$  (6-vi-74).

Hemograma: Serie Roja, 1.900.000  $\text{mm}^3$ . Hba %, 27 y 4 gr%. VG, 0,71. Hto, 14%. Leucocitos, 20.000  $\text{mm}^3$ . Eos, 1%, Bas 1; Mielo 8; Juveniles 10; Baciliformes 20; Seg 4; Linfocitos 39; Monocitos 17. Hematíes: macromicro-

citosis de predominio microcítico, hipocromía y poiquilocitosis intensas. Policromatofilia intensa. Normablastos hay 10 por 100 leucocitos. Glóbulos rojos crenados. Hay 2 eritroblastos por 100 leucocitos. Plaquetas: no se observan plaquetas. Plasmas: índice ietérico de 4 unidades.

*Mielograma.* Falló por razones técnicas en dos oportunidades a nivel de esternón y tibia.

#### COMENTARIO

La ausencia de los antebrazos y aplasia de los radios es descrita aproximadamente en 1 x 30.000 recién nacidos vivos en la revisión de Birch-Jensen, en Dinamarca, 1949. La mayoría de los casos son esporádicos y algunos han sido descritos en relación a herencia autosómica dominante. En los últimos años se han descrito numerosos síndromes de malformaciones múltiples asociados a la displasia radial (tabla 1). En 1924, Kato,<sup>23</sup> que se interesó en el problema de la aplasia radial, logró revisar 253 casos de la literatura ortopédica pero no menciona ninguno con púrpura asociado pero sí otras anomalías. Es interesante recalcar que un 25% de los casos fueron niños que fallecieron en el período neonatal. Es posible suponer que alguno de estos



Figura 2

*Extremidades superiores: ausencia de radio y cubito hipoplásico.*

Tabla 1

ANOMALIAS ASOCIADAS DESCRITAS EN LA LITERATURA EN CASOS DE APLASIA RADIAL (Original de LC Harris y WP Osborne)

1. *Sistema óseo:*  
Escápula pequeña, húmero corto y clavícula pequeña del mismo lado, espina bífida, deformidad de Sprengel, escoliosis, tortícolis congénita, rama de maxilar ausente, ausencia de dedos.
2. *Renales:*  
Agnesia renal, hidronefrosis, riñón en herradura, riñón quístico.
3. *Pulmonares:*  
Hipoplasia o aplasia del lado afectado.
4. *Sistema nervioso:*  
Hidrocefalia, anencefalia, microcefalia, agnesia ocular, estrabismo, coloboma del iris y coroides.
5. *Hematológicas:*  
Anemia congénita de Fanconi, púrpura con ausencia de los radios, leucemia congénita.
6. *Gastrointestinales:*  
Labio leporino, fistula traqueoesofágica, ano imperforado, hernia umbilical, hernia inguinal.

7. *Cardiovasculares:*  
Comunicación interauricular, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot.
8. *Miscelánea:*  
Agnesia auricular, agnesia del conducto auditivo externo, hemiatrofia facial, anomalías genitales.

niños falleciera por problemas hemorrágicos graves. Pardini<sup>19</sup> recolectó, hasta 1966, un total de 639 casos de displasia radial e insiste en que se deben buscar anomalías congénitas asociadas que están presentes en más de 1/3 de los casos. De su propia serie de 39 casos aparecen 27 pacientes (69%) con alguna otra patología, pero no está nombrado algún cuadro hemorrágico. Birch-Jensen encuentra un 40% de patología asociada, siendo la primera mayoría (10,6%) cardiopatía congénita. Sincha, en 1971, constata en 61 casos un 13% de cardiopatías asociadas.

Por otro lado, el púrpura trombocitopénico neonatal es de baja frecuencia, encontrándose alrededor de 1×3.000 recién nacidos vivos.<sup>7</sup> Las cifras estadísticas dadas por Hille y Etcheverry<sup>12</sup> es de 20 casos en 60.000 nacimientos en un lapso de 6 años en la Región Metropolitana de Santiago. Aunque estos autores describen dos casos de hipoplasia y agenesia megacariocítica no mencionan la ausencia de los radios concomitantes. Los casos más frecuentes de PT neonatal aparecen en la tabla 2, original de Oski y Naiman.<sup>18</sup>

La razón de la aparición simultánea de trombocitopenia y defectos congénitos asociados no está definida. El período crítico del desarrollo de los radios parece estar entre la 6ª y 8ª semana de vida intrauterina, muy seme-

jante al desarrollo de la médula ósea. Habría una lesión precoz de origen desconocido que afectaría al feto a dicha edad, pero también existiría un cierto grado de factor genético familiar de acuerdo a los casos de Gross,<sup>28</sup> Shaw<sup>24</sup> y Juif.<sup>29</sup>

## ASPECTOS HEMATOLOGICOS DEL TAR

### 1. TROMBOCITOPENIA

Lo característico es la trombocitopenia neonatal asociada a una disminución o ausencia de los megacariocitos. Se encuentra en el 98% de los casos de la revisión de Hall.<sup>11</sup> Se inicia el fenómeno hemorrágico como petequias, púrpura, epistaxis, melena, hemoptisis, hematuria o hematemesis antes de la primera semana de vida. En el 95,5% hay evidencia clínica de trombocitopenia antes del 4º mes. Un caso de Hall comenzó a sangrar a los 21 años de edad. En los pacientes que sobreviven pueden tener plaquetas a niveles normales o bien trombocitopenias asintomáticas. Algunos autores han descrito plaquetas gigantes en circulación, pero lo habitual es que sea de morfología normal.

Las cifras habituales de recuento de plaquetas fluctúan entre 0 a 10.000 ó 30.000 plaquetas.<sup>6</sup>

### 2. MEGACARIOCITOS

En todos los casos en que se aspiró médula ósea se describen a los megacariocitos como "anormales".<sup>3</sup> Muy frecuentemente están disminuidos y ausentes. Cuando están presentes tienen forma pequeña y aspecto inmaduro.

### 3. LEUCOCITOS

Los casos de TAR tienen de 10.000 a 20.000 leucocitos y en algunos presenta reacciones leucemoides importantes,<sup>9-21</sup> como acontece en nuestra niña. Las reacciones leucemoides alrededor del 50% de los casos con grandes desviaciones a izquierda e hiperleucocitosis de 30.000 a 140.000 blancos. Aparecen, en general, en el grupo de menores de 4 meses. Se ha descrito que puede ser recurrente en casos de nuevos sangramientos. Su aparición es de mal pronóstico, pues se asocia a trombocitopenias

Tabla 2

### CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LAS TROMBOCITOPENIAS NEONATALES (Original de Oski y Naiman)

#### *Trastornos inmunológicos*

Pasivos (adquiridos de la madre): PTI, inducidos por drogas, LED.

Activo. Isoinmune: grupo plaquetario incompatible; asociado con enfermedad hemolítica del RN debido a la enfermedad o a la exsanguinotransfusión.

#### *Infecciosos*

Bacterianas: sepsis, sífilis congénita.

Virales: inclusión citomegálica, herpes simple diseminado, síndrome de rubéola.

Protozoarias: toxoplasmosis congénita.

*Drogas* (Administradas a la madre) por mecanismos no inmunes: *v. gr.*, diuréticos tiazídicos.

#### *Hipoplasia megacariocítica congénita*

Aisladas: hipoplasia megacariocítica congénita.

Asoicadas: Radios ausentes. Síndrome de rubéola. Pancitopenia con anomalías congénitas (anemia de Fanconi). Pancitopenia pero sin anomalías congénitas.

#### *Enfermedades de la médula ósea*

Leucemia congénita.

#### *Hemangioma gigante*

#### *Trombocitopenias hereditarias (crónicas)*

Ligadas al sexo: Puras. Síndrome de Aldrich.

Autosómicas: Puras (familiares) dominantes o recesivas. Anomalías de May-Hegglin-dominante.

#### *Misceláneas*

Asociadas a trombosis de las venas renales.

extremas. No se han descrito casos con leucopenia. La eosinofilia periférica y medular se ve en la mayoría de los casos.

#### 4. HEMATÍES

La ausencia está siempre presente como fenómeno secundario a la hemorragia. La serie roja en la médula ósea es habitualmente normal. Los eritrocitos circulantes no presentan anomalías. Cuando hay hemólisis están en relación con procesos de sobreinfección agregados. La policionatofilia anisocitosis y poiquilosis aparecen con cierta preponderancia. El estudio profundo de la coagulación sanguínea en el síndrome de TAR demuestra que es normal, excepto por el fenómeno trombocitopénico.

#### ASPECTOS ESQUELETICOS DEL TAR

Lo que da el sello es la ausencia bilateral del radio. Todos los pacientes conocidos tienen algún otro defecto óseo, observándose que las extremidades están más afectadas que el tronco y los brazos más que las piernas (tabla 5). Los estudios radiológicos revelan que siempre están presentes los 5 dedos, la edad ósea está retrasada en grado variable y los pacientes son de corta estatura. La mano está comprometida con deformidades anatómicas (hipoplasia o fusión de las falanges, sindactilia, etc.) y funcionales (limitación de la extensión o desviaciones radiales). El cúbito sólo está ausente bilateralmente en el 20% de los casos de TAR.

#### OTRAS ANOMALIAS DESCRITAS EN EL TAR

Son bastante frecuentes y muy heterogéneas (tablas 3 y 4). La asociación con cardiopatías congénitas definidas o "inespecíficas" van desde la tetralogía de Fallot, CIA, CIV hasta "cardiomegalias" y "soplos sistólicos". Esto hace que aparezca muy ligado a los síndromes cardiomédicos (Holt-Oram), aunque se postula que a diferencia del TAR que aquéllos son con rasgo autosómico dominante.

El estudio de los cromosomas es normal, pero hay un caso de Dignau<sup>9</sup> que encuentra un cromosoma pequeño acrocéntrico durante el máximo período de trombocitopenia. También

han sido descritos en muy pocos casos anomalías inespecíficas dermatoglíficas.

El sexo femenino es más afectado según las cifras de Hall. Revisada su casuística hay 14 hombres y 26 mujeres.

De 31 familias estudiadas sólo 6 tenían otro miembro de su grupo afectado.

El tratamiento y sus resultados han sido muy variables y difíciles de evaluar por la rápida y fatal evolución o por la regresión espontánea

Tabla 3  
MALFORMACIONES CONGENITAS Y SINDROMES RELACIONADOS ASOCIADOS A DEFECTOS DEL RADIO

##### Malformaciones

- Labio leporino o palatino
- Cardiopatías congénitas.
- Anomalías del oído.
- Atresia esofágica.
- Deformidad de Klippel-Feil.
- Anomalías renales.
- Espina bífida.

##### Síndromes con malformaciones múltiples

- Craneosinostosis.
- Displasia ectodérmica.
- Anemia de Fanconi.
- Holt-Oram y síndromes cardiomédicos.
- Disostosis acrofacial de Nager.

##### TAR

- Thalidomide.
- Trisomía 18.
- VATER.

Tabla 4  
ONOMALIAS ASOCIADAS EN 40 CASOS DE TAR (J. Hall)

<i>Cardíacas</i>	13/40 (33%)
Tetralogía de Fallot	3/13
Comunicación interventricular	1/13
Comunicación interauricular	3/13
Dextrocardia	1/13
Insuficiencia cardíaca letal	1/13
"Soplo sistólico"	2/13
"Cardiomegalia"	1/13
Probable C. Congénita	1/13
<i>Misceláneas</i>	9/40 (25%)
CI bajo	3/40
Implantación auricular baja	2/40
Anomalías urogenitales	1/40
Micrognatia	1/40
Divertículo de Meckel	1/40
Anomalía uterina	1/40

Tabla 5

ANOMALIAS OSEAS EN 40 CASOS DE TAR<sup>11</sup>

1. Radios ausentes bilateralmente	40/40 (100%)
2. Cúbitos ausentes bilateralmente	8/31
cortos y malformados	20/31
ausente unilateral	3/31
Total	31/40 (78%)
3. Manos (malformaciones, desviaciones, sindactilia, hipoplasia, etc.)	30/40 (75%)
4. Húmeros y hombros (miscelánea)	30/40 (75%)
5. Caderas (displasia uni o bilateral)	2/40 (5%)
6. Piernas (misceláneas)	16/40 (40%)
7. Pies (misceláneas)	16/40 (40%)
8. Tronco (costillas, vértebras, cuello y cara, etc.)	7/40 (18%)

natural. Se ha indicado esplenectomía con resultados pobres. El uso de corticoides en 18 casos tratados sobrevivieron sólo 4. La transfusión de plaquetas frescas tampoco es satisfactoria.<sup>1-3</sup> El tratamiento ortopédico se dirige hacia la corrección de la desviación radial de la mano.<sup>2,2,23</sup> En general, los TAR toleran bien la cirugía y no acusan grandes hemorragias postoperatorias, sin embargo se han descrito 3 casos que fallecieron pocos días después por un rebrote de trombocitopenia, y, curiosamente, los tres tenían reacción leucemoide.<sup>11</sup> Los niños portadores de TAR que logran sobrevivir tienen problemas de peso estacionario y cuadros diarreicos repetidos en aparente relación con alergia a la leche.

El pronóstico depende del fenómeno hemorrágico y no hay ninguna relación con las anomalías esqueléticas, sea cual fuere ésta. La alta mortalidad guarda estrecha relación con la menor edad. De la literatura revisada se desprende que el mal pronóstico aparecido en los primeros casos relatados ha ido cambiando hacia uno más optimista por una más clara noción del síndrome. La literatura antigua de las anomalías congénitas radiales se refería en forma estrecha a lo puramente descriptivo. Del análisis de las diferentes casuísticas modernas,<sup>19-23</sup> es notorio el elevado porcentaje de casos en que la aplasia y displasia radiales se combinan con malformaciones cardíacas, gastrointestinales, hematológicas, etc. Decíamos que Kato tenía un 25% de mortalidad, que es calcada a la por embriopatía talidomídica.<sup>23</sup> Estas cifras demuestran que las malformaciones del eje radial, cuya aparición no

tiene por qué influir sobre las posibilidades de sobrevivencia, constituyen con frecuencia una manifestación de alteraciones más serias de la vida embrionaria, por lo cual el médico general, pediatra y ortopedista deben efectuar las investigaciones complementarias para salvaguardar una vida externamente sin problemas.<sup>2-17-20</sup>

El diagnóstico diferencial del TAR se debe plantear con las otras causas de trombocitopenias neonatales y en especial las asociadas a las malformaciones esqueléticas, *v. gr.*: anemia de Fanconi, embriopatía por talidomide, síndrome de Holt-Oram y síndromes cardiomecánicos relacionados, trisomía 18 y con el síndrome de Malformaciones Congénitas Múltiples (VATER).<sup>25</sup>

Nuestro caso, un recién nacido de término, femenino, sin antecedentes familiares, presentó una trombocitopenia acentuada con reacción leucemoide, aplasia radial bilateral y de evolución fatal a los 29 días por hemorragia digestiva y cuadro diarreico intercurrente, que es calcado a los otros conocidos en la literatura.

Las causas habituales de muerte conocidos son las hemorragias del sistema nervioso central y del aparato digestivo.

## RESUMEN

Se presenta un recién nacido de sexo femenino con síndrome de TAR de evolución fatal asociado a reacción leucemoide. Sería el primer caso descrito en Chile.

## SUMMARY

A female new born with TAR syndrome fatal evolution are described. It would be first case at Chile.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Bell, A., A. Dayne, J.W. Mold, R.A.M. Oliver and S. Shaw. *Brit. Med. J.*, 2:692-695, 1956.
- <sup>2</sup> Bofinger, M.K. et al. *Am. J. Dis. Child.*, Vol. 125, pp. 135-143, 1973.
- <sup>3</sup> Eisenstein, E.M. *Clinical Ped.*, 5:3, pp. 143-147, 1966.
- <sup>4</sup> Emery, J.L. et al. *Blood*, 12:567-576, 1957.
- <sup>5</sup> EMC, APL N° 5. Mains botes congenitales, 15202 E-10, Paris, 1968.
- <sup>6</sup> EMC *Ped. Hémorragies du nouveau-né*, 4002 R-2, 1971.
- <sup>7</sup> EMC, *Ped. Problems du diagnostic hematologique en Pédiatrie*, 4080 A-10, 1970.
- <sup>8</sup> Díaz del Castillo, E. *Clínica y patología del RN*. Pp. 364-369, Ed. Intermédica, México, 1174.
- <sup>9</sup> Dignau, P. *St. J. et al. J. Pediat.*, 70:561-573, April 1967.

<sup>10</sup> *Ferguson, A.B. Jr. Cirugía ortopédica en la infancia y adolescencia. Pp. 246-253, Ed. Jims, Barcelona, 1968.*

<sup>19</sup> *Pardini, A G. Jr. Clin. Orthop., 57:157-164, 1968.*

<sup>20</sup> *Puisky, L. et al. J. of Pediat., 82:141-144, 1972.*

<sup>21</sup> *Rubin, S. Arch. Pediat., 76:251-252, 1959.*