

Rev. Chil. Pediatr. 57(6): 559-563, 1986

Trombocitopenia y aplasia radial (TAR) de curso benigno en gemelas univitelinas

Dra. Susana Messen H.¹; Dr. Lautaro Vargas P.¹; Dr. Hugo García U.¹;
Dra. Patricia Miranda G.²

Congenital Thrombocytopenia and absent radius syndrome in identical twins

Congenital thrombocytopenia and absent radius syndrome (TAR) was found in two identical twins which have been followed from the newborn period up to the age of six years. Both patients have thrombocytopenia, typical skeletal abnormalities, initial myeloid leukemoid reaction, bone marrow eosinophilia and paucity of megakaryocytes. Their clinical picture is remarkably mild with absence of purpura and only slight bleedings. No reference to TAR in identical twins were found in a review of current literature, but its occurrence in univitelin twins argues in favour of a genetical origin for the disease.

(Key words: Thrombocytopenia, congenital, absent radius, identical twins).

El síndrome de trombocitopenia asociada a aplasia radial (TAR) es hereditario, se presenta esporádicamente y se asocia con un trastorno hematológico (trombocitopenia amegacariocítica) y defectos esqueléticos (ausencia bilateral de los radios)^{1, 2, 3, 4, 5, 6}. Hasta 1981 se habían publicado alrededor de 50 casos en el mundo y sólo un caso en el país.

En la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital San Juan de Dios, hemos tenido la oportunidad de estudiar dos gemelas con TAR, detectado en el período de recién nacido por el hallazgo de alteraciones esqueléticas características y confirmado mediante estudio hematológico. El curso clínico de nuestros casos ha sido benigno, lo que no es habitual de acuerdo con la información disponible, y esta es, al parecer, la primera vez que se comunica sobre trombocitopenia asociada a aplasia radial (TAR) en gemelos univitelinos.

Casos Clínicos

Dos gemelas univitelinas fueron estudiadas en la unidad de hematología del servicio de Pediatría del Hospital San Juan de Dios y seguidas

desde el nacimiento hasta la edad de 6 años. (Fig. 1 A y 1 B). Ambas nacieron de parto eutócico el 20 de Marzo de 1979 (KRC y PRC). Sus pesos de nacimiento fueron 2.650 y 2.750 g y sus tallas 47 y 48 cm, respectivamente. El embarazo había sido normal y no habían antecedentes de ingestión de drogas. No habían antecedentes familiares de consanguinidad, ni enfermedades genéticas. Los padres y tres hermanos eran sanos. Ambas niñas tenían al nacer marcada hipoplasia de ambos antebrazos, desviación de las manos en sentido radial, clinodactilia bilateral y pulgares presentes. El resto del examen físico era normal (Ver Figs. 1 y 2). Los recuentos de plaquetas dieron respectivamente, cifras de 38.000 x mm³ y 34.000 x mm³. En los mielogramas realizados a la edad de un mes la celularidad era normal, había discreta eosinofilia, la proporción de megacariocitos estaba disminuida, los megacariocitos tenían pocos gránulos y carecían de plaquetas en su periferia. Un año después los mielogramas mostraban respectivamente las proporciones celulares de la Tabla 1.

Después de revisar varios frotis se pudieron detectar escasos megacarioblastos: 20 y 40%; megacariocitos basófilos: 30 y 10%; megacariocitos granulados: 50 y 50%, en la mayoría con 3 ó más núcleos. No se encontraron megacariocitos plaquetarios.

Las radiografías (Figura 2) ausencia bilateral de los radios, acortamiento del antebrazo, desviación de las manos en dirección radial, hipoplasia cubital bilateral y clinodactilia bilateral. La edad ósea estaba retrasada, con disociación

1. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Departamento de Pediatría División Ciencias Médicas Occidente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Becaria del Servicio de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

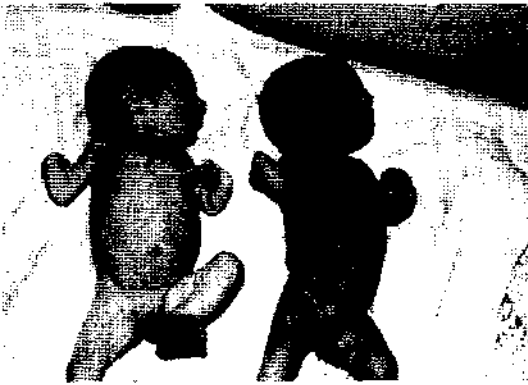


Figura 1. Las pacientes a los 8 días (A) y 18 meses (B) de edad. Se puede ver la deformidad característica de las extremidades superiores causada por aplasia radial.



Figura 2. K.R.C. (A) y P.R.C. (B) ausencia del radio, hipoplasia cubital y clinodactilia en las radiografías de extremidad superior.

Tabla I.
Poblaciones celulares (%) en el mielograma de dos pacientes (KRC y PRC) con trombocitopenia y aplasia radial a la edad de un año.

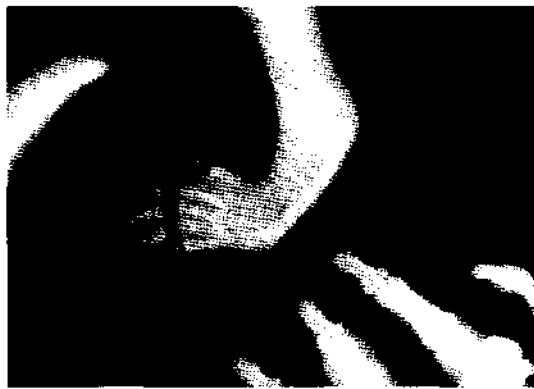
CÉLULA	KRC	PRC
Mieloblastos	3	2,5
Promielocitos neutrófilos	4	3
Mielocitos neutrófilos	15,5	17,5
Mielocitos eosinófilos	1,5	2,5
Juveniles neutrófilos	9,5	17,5
Juveniles eosinófilos	2,5	1,0
Baciliformes neutrófilos	11,5	14,5
Polinucleares neutrófilos	N.D.	10,0
Baciliformes eosinófilos	N.D.	0,5
Polinucleares eosinófilos	5,5	3,5
Linfocitos	N.D.	15,0
Megacariocitos (en 200 células)	0	0

N.D. = No descritos

metacarpo falángica (los huesos del carpo con edad ósea inferior a los del metacarpo). El resto del estudio esquelético fue normal.

Ambas fueron tratadas con valvas de yeso y férulas de plástico en los antebrazos para corregir la desviación radial, prednisona 0,5 a 1 mg x kg x día por períodos de 3 meses como máximo, cuando el recuento plaquetario disminuyó de 30.000 plaquetas x mm³ y sulfato ferroso, por bajo peso de nacimiento y gemelaridad. Después de la edad de un año se les ha dado prednisona y han sido seguidas con controles cada vez más espaciados.

Las pacientes no han sufrido hemorragias espontáneas ni púrpura. KCR tuvo una hemorragia oral post-contusional. Ambas tenían talla normal al año de edad y déficit de peso año de 15% (KRC) y 13 % (PRC). A los 6 años ambas gemelas tenían déficit pondero-estatural leve (15%), con desarrollo psicomotor normal.



EVOLUCIÓN PLAQUETAS EN GEMELAS UNIVITELINAS CON TAR

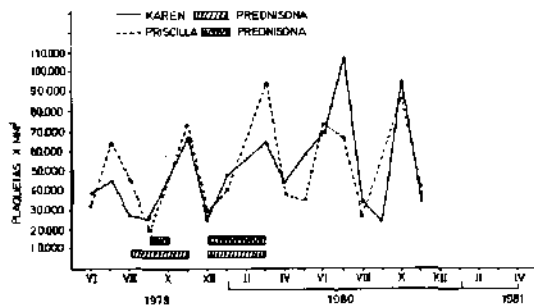


Figura 3. Se observa trombocitopenia oscilante en ambas gemelas durante los primeros 18 meses. Curva de evolución del recuento de plaquetas en las dos gemelas con síndrome de trombocitopenia y aplasia radial.

La evolución de la trombocitopenia ha sido oscilante (Fig.3) con eosinofilia absoluta máxima de 1.640 (KRC) y 2.875 (PRC), leucocitosis con reacción leucemoide que persistió hasta el cuarto mes de vida.

COMENTARIO

El defecto esquelético del TAR fue descrito por primera vez por Kato en 1924⁷. Birch-Jensen informó una incidencia de aplasia radial de 1 x 30.000 nacidos vivos⁸. Esta malformación esquelética se asocia en 40% de los casos con otras anomalías; cardiopatías congénitas (10,6%); espina bifida, paladar hendido, labio leporino (4,7%); alteraciones renales (4,7%) y alteraciones gastrointestinales^{3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14}. Nuestros casos sólo tenían malformaciones esqueléticas. La asociación de malformación esquelética (ausencia de radios) y púrpura trombocitopénico amegacariocítico comenzó a ser descrita en la década del 50^{2,15,16} y recibió el nombre de síndrome TAR (trombocitopenia aplasia radio) en 1969⁴. En 78% de estos pacientes existen también alteraciones de los cúbitos (ausencia bilateral, unilateral o hipoplasia), que también puede ocurrir en manos, húmeros, escápula (75%); piernas y pies (40%); tronco (18%) y caderas (5%)^{4,8,14}. La edad ósea está atrasada en todos los casos.

La otra gran manifestación de este síndrome es el púrpura trombocitopénico amegacariocítico. En muchos casos aparecen sangramientos de piel y mucosas desde las primeras horas de vida; en 95% éstos ocurren antes de los 4 meses de edad^{1,13,17,18} pero se ha descrito disminución de la tendencia al sangramiento desde el 6º mes de vida^{1,14}. El espectro clínico de las hemorragias es muy amplio, desde pocas petequias a intenso púrpura y aún más, hemorragia cerebral o digestiva de curso fatal. Alrededor de 40% de los enfermos de TAR fallecen durante el primer año de vida^{14,18}. La trombocitopenia suele fluctuar entre 5.000 a 30.000 o más plaquetas por mm³ con bruscas caídas a menos de 10.000 por mm³. Se desconoce la causa de estas acentuaciones de la trombocitopenia, mencionándose en la literatura que los sufrimientos de distinto origen, infecciones, intervenciones quirúrgicas, alergia a la leche de vaca pueden preceder a su aparición^{1,14,20}. Algunos autores describen aumentos del número de plaquetas después del primer año de vida¹. La función plaquetaria en el TAR es normal, pero se ha descrito su asociación, en un caso, con trombocitopatía y en otro con enfermedad del depósito de plaquetas^{21,22}.

La concentración de leucocitos en la sangre periférica suele variar entre 10.000 y 30.000 por mm³, con neutrofilia²³, reacción leucemoide y recuentos que exceden los 40.000 por mm³ en el 50% de estos pacientes. Se ha descrito eosinofilia relativa y absoluta en el 53% de los casos. La basofilia también se observa con frecuencia¹⁴. La

serie roja es habitualmente, normal. Algunos casos aislados han evolucionado con poikilocitosis, policromatofilia y anisocitosis^{23,24} y en dos casos se ha descrito microesferocitosis y aumento leve del índice hemolítico²⁵. La alteración más importante en el mielograma, es la disminución de los megacariocitos que faltan totalmente en 66%, están disminuidos en 12% o son inactivos en el 12% restante de estos enfermos. Los megacariocitos contienen pocas granulaciones, son poco lobulados y algunos presentan vacuolas en el citoplasma²⁶.

En las gemelas que hemos descrito las hemorragias fueron mínimas, posiblemente porque el recuento plaquetario se ha mantenido, generalmente, por encima de las cifras consideradas peligrosas, oscilando entre 19.000 a 107.000 x mm³. En ambas la reacción leucemoide desapareció alrededor del 4º mes.

El retardo del desarrollo pondo-estatural con mayor compromiso de la talla y el peso de nacimiento inferior al percentil 25 de las tablas de Meredith, han sido previamente descritos en el TAR, como también función intelectual normal, como en nuestras pacientes. Sin embargo, se han descrito alteraciones neurológicas y retraso mental como secuelas de hemorragias cerebrales¹⁴.

Considerando la existencia de malformaciones de los miembros superiores, TAR debe ser diferenciado de la anemia de Fanconi, la embriopatía por talidomida y el síndrome de Holt Oram, pues todas estas condiciones pueden tener hipoplasia o aplasia radial. La anemia de Fanconi se caracteriza por hipoplasia o aplasia de los pulgares; en el TAR siempre están los cinco dedos; el compromiso hematológico del síndrome de Franconi es más tardío y afecta a las tres series hematopoyéticas²⁷. En la embriopatía por talidomina las lesiones consisten en focomelia, sin alteraciones hematológicas. El síndrome de Holt Oram se caracteriza por la asociación de malformación del pulgar y cardiopatía congénita, sus alteraciones hematológicas y de herencia autosómica dominante⁶.

El tratamiento del TAR es sintomático. Se utilizan transfusiones de concentrados de plaquetas durante las crisis de trombocitopenia que se acompañan de hemorragias o antes de intervenciones quirúrgicas²⁸. La esplenectomía se ha intentado ocasionalmente con resultados discutibles^{14,24,29}. El empleo de esteroides disminuye la tendencia a sangrar pero no tiene efectos beneficiosos sobre la trombocitopenia^{16,18,28}. El tratamiento ortopédico tiene como propósito corregir las desviaciones de la mano y mejorar su función con yesos, férulas, correajes e incluso intervenciones quirúrgicas^{13,14}. El pronóstico de los pacientes con TAR es malo, 40% mueren en

el primer año de vida como consecuencia de hemorragias digestivas o cerebrales¹⁴. Con el transcurso de los años la mortalidad disminuye ya que las alteraciones hematológicas y las hemorrágicas son menos intensas^{14,22}, alcanzando los sobrevivientes, las mismas expectativas de vida que la población general. De esto deriva la importancia de hacer oportunamente el diagnóstico y el manejo correcto en las primeras etapas de la vida: se puede reconocer el TAR en el feto por medio del ultrasonido y de radiografías obstétricas cuando existen antecedentes familiares de TAR^{5, 26, 27, 32, 33, 34, 45}.

En nuestros pacientes llama la atención la benignidad del síndrome pues prácticamente no presentaron hemorragias ni púrpura y su trombocitopenia fue más bien moderada. Sólo encontramos una referencia al TAR en nuestro país³⁸ y ninguna en gemelos univitelinos. En la actualidad se supone que el TAR es un síndrome genético que se hereda en forma recesiva^{1, 5, 14, 15, 27}, pudiendo ocurrir más de un caso en la misma familia. Algunos casos en hermanos que avalan esta presunción^{6,14,27} argumento que sería reforzado por nuestra experiencia, sin embargo no es posible descartar el efecto de una noxa externa como han postulado otros autores^{1, 13, 27, 29}. Además se ha presentado evidencia relacionando TAR con la embriopatía de la rubéola^{30,39} y la administración de tiazidas durante el embarazo⁴⁰.

RESUMEN

Se describen dos gemelas con síndrome de trombocitopenia asociada a aplasia radial (TAR) que fueron seguidas desde el nacimiento hasta los seis años de edad. Ambas tenían trombocitopenia, alteraciones esqueléticas típicas, reacción leucemoide inicial, eosinofilia medular y disminución de los megacariocitos medulares, pero a diferencia de otros pacientes presentaron una evolución más bien benigna. Los autores no encontraron referencias a este síndrome en gemelos univitelinos, hecho que aparece respaldar la tesis de que el TAR es un problema de origen genético.

REFERENCIAS

1. Nilsson, L.R., Lundholm, G.: Congenital thrombocytopenia associated with aplasia of radius. Acta Paediatr. Scand. 49: 291, 1960.
2. Emeryl, J.L., Gordon, R.R., Rendle-Short, J., Varadi, S., Warrack, A.J.N.: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and leukemoid blood picture in the new born. Blood. 12: 567, 1957.

3. Rabson, H.N., Walker, C.H.M.: Congenital and neonatal thrombocytopenic purpura. Arch. Dis. Child. 26: 179, 1951.
4. Hall, J.G., Levin, J., Kuh, J.P., Ottenheimer, E.J., Von Berhum, K.A.P., Mc Kusick, V.A.: Thrombocytopenia with absent radius (TAR). Medicine 48: 411, 1969.
5. Luthy, Mack, Hirsch, J.L., Cheng, E.: Prenatal ultrasound diagnosis of thrombocytopenia with absent radii. Am. J. Obstet. Gynecol. 141: 350, 1981.
6. Smith, D.M.: Atlas de Malformaciones Somáticas en el niño, pp 132-137 Ediciones Pediátricas, Barcelona, 1972.
7. Kato, K.: Congenital absence of the radius with review of literatura and report of three cases. J. Bone. Joint. Surg. 6: 589, 1924.
8. Birch-Jensen, A.: Congenital deformities of the upper extremities. Ed. Ejnar Munksgaard Forles, Copenhagen, 1949.
9. Poznanski, A.K.: The hand in radiologic diagnosis. Shortening of absence of portions of the hands and digits Ed. W.B. Saunders Company, London 1974, The Series Saunders Monography in Clinical Radiologic Vol. 4: pp. 176- 180.
10. Simcha, S.: Congenital Heart Disease in Radial clubbed hand syndrome. Arch. Dis. Child. 46: 345, 1971.
11. Von Landolt, R.F.: Kongenitale (Neonatal) Thrombopenien. Helv. Paediatr. Acta 3: 3, 1048.
12. Greenwald, H.M., Sherman, I.: Congenital essential thrombopenia. Am. J. Dis. Child. 38: 1245, 1929.
13. Holt, M., Oram, S.: Familial heart disease with skeletal malformations. Br. Heart. J. 22: 236, 1960.
14. Fayen, H.: Thrombocytopenia with absent radii (The TAR syndrome). Am. J. Med. Sci. 280: 95, 1980.
15. Shaw, S., Oliver, R.A.M.: Congenital Hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. Blood. 14: 374, 1959.
16. Gross, H., Groh, C.H., Weippl, G.: Kongenital hypoplastische thrombopenie mit radiusaplasie neuge. Oesternz Kinderheil K. 1: 574, 1956.
17. Elliot, M., Eisenstein, C.: Congenital Amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Clin. Pediatr. 3: 143, 1966.
18. Dignan, P., Mauer, A.M.: Mechanisms of Myeloid leukemoid reaction associated with skeletal abnormalities. J. Pediatr. 63: 939, 1965.
19. Pearson, H., McIntosh, S.: Neonatal Thrombocytopenia. Clin. Haematol. 7: 111, 1978.
20. Whiffield, M.F., Barr, D.G.D.: Cow's milk allergy in the Syndrome of Thrombocytopenia with absent radius. Arch. Dis. Child. 5: 337, 1976.
21. Sultan, Y.M.L., Schohohach, Let et al: Abnormal platelet function, population and survival time in a boy with congenital absent radii and thrombocytopenia. Lancet. 2: 653, 1972.
22. James Day, M.D., Holm Holsem, Ph.D.: Platelet adenine nucleotide "Storage Pool Deficiency" in thrombocytopenic absent radii Syndrome. JAMA 221: 28, 1972.
23. Dignan, P., Mauer, A.M., Frantz, C.: Phocomelia with congenital hypoplastic thrombocytopenia and myeloid leukemoid reactions. J. Pediatr. 70: 561, 1967.
24. Smith, C.: Thrombocytopenia with absent radius. Congenital hypoplastic thrombocytopenia, primary amegakaryocytic thrombocytopenia phocomelia and congenital hypoplastic thrombocytopenia,

- myeloid leukemoid reaction (TAR). *Blood Diseases of Infancy and Childhood* pag. 782. The C.V. Mosby Co., 1972.
25. *Zetterstrom, R., Strinberg, B.*: Sporadic Congenital Spherocytosis associated with congenital hypoplastic thrombocytopenia and malformations. *Acta Paediatr. Scand.* 47: 14, 1958.
 26. *Victor, K., Lui, M.D., Abdelsalam, H., Ragab, M.D.*: Bone marrow cultures in children with Fanconi Anemia and the TAR Syndrome. *J. Pediatr.* 80: 952, 1977.
 27. *Nilsson, L.R.*: Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). *Acta Paediatr.* 49: 518, 1960.
 28. *Bell, S.D., Mold, J.W., Oliver, R.A.M., Shaw, S.*: Study of transfused platelets in a case of congenital hypoplastic thrombocytopenia. *Br. Med. J.* 2: 692, 1956.
 29. *Stefanini, M., Dameshek, W.*: The hemorrhagic disorders: A Clinical and Therapeutic Approach. Grune & Stratton, New York, pp. 106-107, 1955.
 30. *Hugh-Jones, K., Manfield, P.A., Brewer, H.F.*: Congenital thrombocytopenic purpura. *Arch. Dis. Child.* 35: 146, 1960.
 31. *Skerick, S.K., Flatt, A.E.*: The anatomy of congenital radial dysplasia. Its surgery and functional implications. *Clin. Orthop.* 66: 125, 1969.
 32. *Mahoney, M.M.D., Hobbins, J.*: Prenatal Diagnosis of Chondroectodermal Dysplasia (Ellis-Van Cleveld Syndrome) with fetoscopy and ultrasound. *New Engl. J. Med.* August 4, 1977.
 33. *MacMahon, B., Levy, M.A.*: Prenatal Origin of Childhood Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 270: 1082, 1964.
 34. *Stewart, A.M., Webb, J.W., Hewitt, D.*: A survey of childhood malignancies. *Br. Med. J.* 1: 1495, 1958.
 35. *Stewart, A.M., Kneale, G.W.*: Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. *Lancet.* 1: 1185, 1970.
 36. *Omenn, G.S., Figley, M.M., Graham, C.B. et al*: Prospects for radiographic intrauterine diagnosis the syndrome of thrombocytopenia with absent radii. *N. Engl. J. Med.* 288: 777, 1973.
 37. *Omenn, G.S., Hall, J.G., Graham, C.B. et al*: The use of radiographic visualization for prenatal diagnosis. *Birth Defects* 12: 217, 1977.
 38. *Bortone, R.*: Trombocitopenia con radios ausentes TAR. *Rev. Chil. Pediatr.* 48: 258, 1977.
 39. *Berge, T., Brunnhage, F., Nilsson, L.R.*: Congenital hypoplastic thrombocytopenia in rubella embryopathy. *Acta Paediatr.* 52: 349, 1963.
 40. *Rodriguez, S.D., Leiken, S.L., Hiller, M.C.*: Neonatal thrombocytopenia associated with antepartum administration of thiazide drugs. *N. Engl. J. Med.* 270: 881, 1964.