



CASUÍSTICAS / Case Reports

SÍNDROME TAR EN PACIENTE ADULTO SIN DIAGNÓSTICO PREVIOS: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Carina Colombo Berra,^{1*} Sebastián Bruera,¹ Marilyn Destéfano Hartman,¹ Victoria Dupuy,² Sabrina Bourquez,² Elisa Novatti,² Federico Baldoma,² Mauro Tortolo,² Juan Ferrer.²

1. Consultorios de Endocrinología y Metabolismo Óseo, Hospital Alejandro Gutiérrez, Venado Tuerto, Argentina. 2. Servicio de Clínica Médica, Hospital Alejandro Gutiérrez, Venado Tuerto, Argentina.

Resumen

El síndrome TAR (*Thrombocytopenia with Absent Radius*) es una patología congénita autosómica recesiva infrecuente, caracterizada por trombocitopenia con aplasia de radio bilateral. Incluye malformaciones esqueléticas, renales, hematológicas y cardíacas. Su base genética todavía no está clara. Presentamos el caso de una paciente sin diagnóstico previo de síndrome TAR que llega a la consulta, tras haber sido evaluada por varios profesionales médicos, para el diagnóstico y el tratamiento de trastornos hematológicos, que finalmente estuvieron asociados a su síndrome congénito. **Palabras clave:** trombocitopenia, aplasia radial.

Abstract

TAR SYNDROME IN AN ADULT PATIENT WITHOUT PREVIOUS DIAGNOSIS, A CASE REPORT.

Thrombocytopenia with Absent Radius (TAR) is a rare autosomic recessive disease characterized by thrombocytopenia and

bilateral radial aplasia, which includes skeletal, hematologic, renal and cardiac abnormalities. The genetics bases of this syndrome remain unclear. We report here a patient without a previous diagnosis of TAR syndrome who was seen in the clinic, after being evaluated by several medical professionals for diagnosis and treatment of blood disorders, which eventually were associated with the congenital syndrome.

Key words: *thrombocytopenia, radial aplasia.*

El síndrome TAR es una rara condición genética, autosómica recesiva, que se caracteriza por agenesia radial bilateral asociada a trombocitopenia amegacariocítica. Además, suelen estar presentes malformaciones en miembros inferiores, cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinales y vasculares. En general, es una patología de reporte pediátrico y neonatal, ya que se diagnostica a temprana edad.¹

El síndrome TAR o trombocitopenia con aplasia de radio se encuentra descrito en el catálogo MacKusick de síndromes polimalfor-

* Dirección postal: Hospital Alejandro Gutiérrez. Gutiérrez 55, Venado Tuerto, Argentina.
Correo electrónico: pellegrinoberra@cevt.com.ar

mativos congénitos bajo el número 274000. Se describe como una trombocitopenia de menos de 100.000 plaquetas, ausencia o hipoplasia del radio bilateral, desviación radial de las manos, hipoplasia de los huesos carpianos, aplasia o hipoplasia del cúbito, acortamiento del húmero, luxación de la cadera, torsión tibial, subluxación de las rodillas, luxación de la rótula, anomalías de las vértebras y las costillas, hipoplasia del maxilar, micrognatia, tetralogía de Fallot, anomalías de dermatoglifos, comunicación interauricular, aplasia del húmero, hipoplasia de los huesos largos de los miembros inferiores, tetrafocomielia, retraso mental, glaucoma, *nevus flameus*, estrabismo, sindactilia, anomalías renales, paladar hendido y atresia de duodeno.¹ También se describe baja talla, braquicefalia o microcefalia, hipoplasia de omóplatos e hipertelorismo.

Como se ha referido, representa una forma de herencia autosómica recesiva, con muy pocos casos de transmisión vertical no muy claros entre padre e hijo, o tío y sobrino. El riesgo de repetición entre hermanos es de un 25%. La relación mujer-hombre es 7:5, ligeramente superior para mujeres.¹

La primera descripción de ausencia de radio con trombocitopenia fue realizada en 1956 por Gross y cols. en hermanos. Posteriormente se buscó diferenciar con el síndrome de Fanconi. En 1969 se describieron cuatro hermanas portadoras del cuadro y Hall y cols. lo denominaron mediante el acrónimo TAR (*Thrombocytopenic with Absent Radius*). Desde entonces se han descrito en la literatura médica más de cien casos.²

Presentamos un caso de síndrome TAR en una paciente adulta, hasta el momento no diagnosticada como tal, con alteraciones hematológicas asociadas.

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 35 años, que es derivada a nuestro nosocomio por advertirse un recuento leucocitario elevado y trombocitopenia asociada a

gonalgia de días de evolución. Entre sus antecedentes refería aplasia congénita bilateral de radio. Evaluada en el examen físico, se observaron antebrazos hipoplásicos, con desviación lateral de ambas manos (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Paciente con síndrome TAR; presenta antebrazos hipoplásicos, con desviación lateral de ambos brazos.



Figura 2. Paciente con síndrome TAR, que presenta desviación lateral de ambas manos.

Presentaba dolor espontáneo al movimiento activo y pasivo de ambas rodillas y dolor a la flexión de ambas caderas, pero sin signos de flogosis. Mostraba también múltiples lesiones petequiales difusas.



En el laboratorio de ingreso se obtuvo un recuento leucocitario de 32 000 glóbulos blancos con 70% de neutrófilos sin formas inmaduras, y trombocitopenia de 53 200 plaquetas, con agregación normal; con glucemia, función renal, eritrosedimentación y ionograma normales, así como el resto de la analítica solicitada, dentro de la cual constaban parámetros de fosfatasa alcalina, calcemia y fosfatemia normales.

Se realizaron radiografías de ambos miembros superiores con ausencia bilateral de radios, hipoplasia cubital bilateral y fusión de cuarto y quinto metacarpiano derecho, en tanto que en los miembros inferiores solo se visualizaron signos incipientes de gonartrosis (Figuras 3 y 4). El resto de las imágenes óseas no presentó alteraciones. No se realizó evaluación por densitometría ósea.

Se completaron los estudios con ecografía abdominal y renal, y evaluación cardiológica sin registrar alteraciones.

La trombocitopenia y la leucocitosis se interpretaron como parte del mismo síndrome, y se decidió no adoptar ninguna conducta tera-

péutica sobre dichas alteraciones; la paciente fue externada totalmente asintomática y con valores de glóbulos rojos y plaquetas similares a su ingreso.

Reingresó meses después de haber cursado un embarazo totalmente normal, y con un recién nacido sin evidencias de ser portador del síndrome. En relación con su familia refirió progenitores sanos, un tío materno con diagnóstico de pie *bot* y el resto sin alteraciones. Actualmente se le realizan controles periódicos, sin ninguna manifestación agregada.

Discusión

Si bien el síndrome TAR es un cuadro de fácil sospecha por presentar alteraciones morfológicas groseras, como la aplasia bilateral de radio, es una entidad de poca difusión entre los médicos clínicos debido a que habitualmente constituye un síndrome de afectación neonatal y pediátrica. Nuestra paciente presentaba una trombocitopenia de larga data a la cual agregó leucocitosis marcada que la motivó a recorrer múltiples localidades para ser evaluada por diferentes médicos, requi-



Figura 3. Radiografía de mano y antebrazo derecho de la paciente con síndrome TAR donde, se aprecia claramente la fusión metacarpiana y la ausencia de radio.



Figura 4. Radiografía de mano y antebrazo derecho de la paciente con síndrome TAR: se observa la desviación de manos.

riendo exámenes complementarios por sospecharse un trastorno oncohematológico; esto provocó gastos económicos, ausentismo laboral y una situación de estrés innecesarios para ella, todas cuestiones que pueden ser evitadas con el conocimiento del síndrome.

Entre los diagnósticos diferenciales para plantear se menciona la anemia de Fanconi, que presenta trombocitopenia, anemia, aplasia de radios y aplasia o hipoplasia de pulgares; el síndrome de Holt Oran donde se advierte ausencia de pulgares con aplasia radial; la focomelia y el síndrome de Roberts con malformaciones óseas y orgánicas varias, entre otras. De hecho, durante muchos años, los pacientes con el síndrome TAR eran considerados variantes de la anemia de Fanconi.^{3,5}

Como se mencionó previamente, no está claramente definida su base genética, si bien se cuenta con publicaciones que refieren una microdelección cromosómica en el cromosoma 1q21.1, referida en al menos 30 pacientes portadores de este síndrome. También, en algunos casos, se ha presentado como una herencia parental; pero en otros, aproximadamente un treinta por ciento, como una mutación *de*

novo, requiriendo que además de la citada alteración cromosómica se manifieste alguna otra falla. Otro dato para tener en cuenta es que la alteración hereditaria puede provenir tanto de la línea materna como de la paterna. Actualmente se está focalizando la atención en genes más conocidos y asociados a esta patología (entre ellos el más repetido es el RBM8A, que desempeñaría un papel crucial en el desarrollo embrionario) y en otros como el PIAS3 y el Lix1L, cuyo rol se relacionaría con el fenotipo particular de estos pacientes y con el medio ambiente cromosómico.⁶⁻¹⁰

Describimos este caso con la finalidad de reportar un síndrome infrecuente, que es desconocido en la población adulta. La gran diversidad de trastornos clínicos, imagenológicos y analíticos que presenta induce la investigación de alteraciones totalmente esperables para estos individuos.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

(Recibido: diciembre 2015.

Aceptado: junio 2016.)

Referencias

1. Joaquín S, Casas J. Síndrome TAR. En: Ayuntamiento de Barcelona (eds). Catálogo de síndromes polimalformativos congénitos con anomalías oculares. Barcelona: Instituto Municipal de Salud Pública, 2010. p. 131-2.
2. Martínez-Frías L, Bermejo-Sánchez E, García García M, et al. Estudio epidemiológico del síndrome de trombocitopenia con aplasia de radio en España. *An Esp Pediatr* 1998; 49:619-23.
3. Shaw S, Oliver R. Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. *Blood* 1959; 14:374-7.
4. Schnur RE, Eunpu DL, Zackai EH. Thrombocytopenia with absent radio in a boy and his uncle. *Am J Med Genet* 1987; 28:117-23.
5. Busel JB, Kuter DJ, Sekeres MA, et al. Study of AMG531 in thrombocytopenic patients with low risk myelodysplastic syndrome. Uptodate including extended treatment. *Blood* 2007; Ash Annual Meeting Abstracts: 110-250.
6. Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, et al. Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound inheritance for a 1q21.1 microdeletion and a low frequency noncoding RBM8A SNP. A new familial case. *Molecular Cytogenetics* 2015; 8:87.



7. Klopocki E, Schulze H, Strauss G, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomic recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80:232-40.
8. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. New Insights into the genetics basis of TAR (thrombocytopenia-absent radius) syndrome. *Cur Opin Genet Dev* 2013; 23:316-23.
9. Albers CA, Paul DS, Schulze H, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *NAT Genet* 2012; 44:435-9.
10. Houeijeh A, Andrieux J, Saugier-veber P, et al. Trombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome: A clinical genetic series of 14 further cases. Impact of the associated 1q21.1 deletion on the genetic counseling. *Eur J Med Gen* 2011; 54:471-7.