

Estudio epidemiológico del síndrome de trombocitopenia con aplasia de radio (TAR) en España

M.L. Martínez-Frías¹, E. Bermejo Sánchez², A. García García³, J.L. Pérez Fernández⁴, F. Cucalón Manzanos⁵, M.J. Calvo Aguilar⁶, M.J. Ripalda Crespo⁷

Resumen. Introducción: Son numerosos los trabajos publicados sobre el síndrome de TAR. No obstante, la mayoría de ellos se refieren a casos o familias con varios individuos afectados, pero no hemos encontrado ningún trabajo que analice epidemiológicamente una serie consecutiva de casos.

Material y métodos: Mostramos las características de los seis casos de síndrome de TAR identificados en la serie consecutiva de 25.967 recién nacidos vivos malformados, detectados entre 1.431.368 recién nacidos vivos controlados por el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) entre abril de 1976 y junio de 1997.

Resultados y Conclusiones: La frecuencia mínima estimada del síndrome de TAR en nuestro medio es de 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos, con límites de confianza de 0,15-0,91. En ninguno de los casos los padres eran consanguíneos, y no existían otros familiares afectados. La proporción de sexos es 1:1. Aunque, en general, se considera que el síndrome es autosómico recesivo, no se puede descartar la heterogeneidad genética. Nuestros casos concuerdan con lo previamente publicado en cuanto a la baja frecuencia de padres consanguíneos, aunque no muestran la mayor proporción de niñas afectadas que se ha descrito.

An Esp Pediatr 1998;49:619-623.

Palabras clave: Síndrome TAR; Trombocitopenia; Ausencia de radio; Frecuencia; Epidemiología.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THROMBOCYTOPENIA WITH ABSENT RADIUS (TAR) SYNDROME IN SPAIN

Abstract. Objective: There are numerous published papers on TAR syndrome. Nevertheless, most of them refer to cases or families with several affected members, but we could find no publication epidemiologically analyzing a consecutive series of cases.

Patients and methods: We show the characteristics of the six cases with TAR syndrome identified in the consecutive series of 25,967 malformed live born infants detected among 1,431,368 live births

surveyed by the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) since April 1976 until June 1997.

Results: The minimal estimated frequency of TAR syndrome in our area is 0.42 per 100,000 live born infants, with a confidence interval of 0.15 to 0.91. There was no known consanguinity among the cases' parents, nor other affected family members. The sex ratio was 1:1. Although it is generally considered that the syndrome is autosomal recessive, genetic heterogeneity cannot be ruled out.

Conclusions: Our cases concur with published data with respect to the low frequency of consanguineous parents. However we did not find a higher proportion of girls affected as has been described previously.

Key words: TAR syndrome. Thrombocytopenia. Absent radius. Frequency. Epidemiology.

Introducción

La primera descripción de ausencia de radio asociada con trombocitopenia fue realizada en 1956 por Gross y cols.⁽¹⁾ en hermanos. Posteriormente, Shaw y Oliver (1959)⁽²⁾, sugirieron que este síndrome es diferente del de Fanconi. En 1969 Hall y cols.⁽³⁾ describen cuatro hermanas afectadas y le dan el nombre del acrónimo TAR. Desde entonces se han publicado numerosos casos totalizando más de 100 referencias, en todas las poblaciones⁽⁴⁾, incluyendo la nuestra⁽⁵⁻¹²⁾. Se han descrito una serie de anomalías asociadas, sobre todo de la cara y miembros inferiores^(3,13-15). En cuanto a la etiología, se considera que el síndrome de TAR es autosómico recesivo^(3,16).

La gran mayoría de los trabajos publicados se refieren a casos o familias con varios individuos afectados. No hemos encontrado, sin embargo, ningún trabajo que analice las características epidemiológicas de una serie consecutiva de casos.

Presentamos los casos de síndrome de TAR diagnosticado en la serie consecutiva de 1.431.368 recién nacidos vivos (RNV), controlada por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa permanente de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Todos los niños nacidos en 76 hospitales distribuidos por todas

¹ECEMC y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. ²ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. ³Servicio de Pediatría, Hospital General del Insalud, Guadalajara. ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto, Bilbao. ⁵Servicio de Pediatría, Hospital San Millán-San Pedro, Logroño. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal de Barbastro, Huesca. ⁷Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

Correspondencia: M. L. Martínez-Frías. ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

Recibido: Mayo 1998

Aceptado: Octubre 1998

Tabla I Manifestaciones clínicas de los casos con síndrome de TAR

Tipo de defectos	1	2	3	4	5	6	
Trombocitopenia	+	+	+	+	+	+	6/6
Macrocefalia	-	-	-	-	-	+	1/6
Micrognatia	+	-	-	-	-	-	1/6
Raíz nasal plana	-	+	-	-	-	-	1/6
Microstomía	+	-	-	-	-	-	1/6
Orejas displásicas	-	-	+	-	-	-	1/6
CIA	-	-	-	-	+	-	1/6
CIV	-	-	-	-	+	-	1/6
Persistencia conducto arterioso	+	-	-	-	-	-	1/6
Hipoplasia de costillas	+	-	-	-	-	-	1/6
Ausencia de costillas	-	-	+	-	+	-	2/6
Ausencia de cúbito y radio	+	-	-	-	-	-	1/6
Ausencia bilateral de radio	-	+	+	+	+	-	4/6
Focomelia miembros superiores	-	-	-	-	-	+	1/6
Ausencia/hipoplasia metacarpianos	-	-	-	-	+	-	1/6
Ausencia de dedos manos	-	-	-	-	+	-	1/6
Hipoplasia marcada pulgar	-	-	-	-	+	-	1/6
Luxación de rodilla	+	-	-	-	-	-	1/6
Linfedema	-	-	-	-	-	+	1/6
Artrogriposis	-	-	-	-	+	-	1/6
Luxación congénita de cadera	-	+	-	-	-	-	1/6

las Comunidades Autónomas son explorados por pediatras que, interesados por el problema de los defectos congénitos, colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos especiales (que son comunes para todos) y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados por pediatras/neonatólogos durante los tres primeros días de vida, y se seleccionan como casos aquéllos que presentan algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso se selecciona un control sano, para el que se recogen los mismos datos que para los casos. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en cada hospital distribuidos por sexo, así como con fotografías, cariotipo, radiología, anatomía patológica y resultados de otros estudios complementarios⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Los datos sobre los que se realiza este trabajo corresponden al período comprendido entre abril de 1976 y junio de 1997. En este tiempo, el ECEMC controló un total de 1.431.368 RNV consecutivos, de los que 25.967 fueron niños malformados. Entre éstos, en seis se diagnosticó el síndrome de TAR.

Resultados

La frecuencia mínima estimada del síndrome de TAR en nuestro medio es de 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos (límites de confianza: 0,15-0,91).

En la tabla I se presentan los aspectos clínicos de los seis casos, y en las figuras 1, 2 y 3 se muestra el aspecto clínico de



Figura 1. Aspecto clínico del caso número 1.

los casos 1, 2 y 3. En la tabla II se presentan otras características de estos niños, mientras que en la tabla III se aprecian las características de los padres y la familia.

Como se puede observar en la tabla II, sólo el caso número 5, que es prematuro, presenta también un bajo peso, ya que se encuentra muy por debajo del percentil 3 de peso para su edad gestacional. Los casos 1 y 3 se encuentran entre los percentiles 3 y 25 de peso para su edad gestacional, mientras que el resto de los casos se encuentran en el percentil 50 según nuestras tablas de percentiles del peso⁽²⁰⁾. Es de destacar que, como se aprecia en la tabla I, el caso 5 es el más severamente afectado, incluyendo en el cuadro clínico defectos cardíacos y, como se desprende de la tabla II, es prematuro y con retraso del crecimiento intrauterino. En la tabla II también se puede observar que la proporción de sexos es 1:1.

En la tabla III, junto con las edades de los padres se observa que en ninguno de los casos existía consanguinidad entre los padres ni parientes de primer grado afectados. En la Tabla IV mostramos los valores medios de las diferentes variables en la



Figura 2. Caso número 2. Aspecto de las extremidades superiores con la ausencia bilateral de radio.



Figura 3. Caso 3. Aspecto clínico de la niña.

Tabla II Otras características de los niños con síndrome de TAR

Características	1	2	3	4	5	6	Media	DE
Peso	2.650	3.270	2.980	3.250	1.500	3.520	2.862	730*
Edad gestacional (sem.)	41	41	42	37	35	42	39,7	2,94
Sexo clínico	M	F	F	M	F	M		
Cariotipo	46,XY	46,XX	No	No	46,XX	46,XY		

*Comparando con el de controles (Tabla IV) $p < 0,025$

población de niños sanos seleccionados como controles. El peso de los casos es significativamente menor que el de los controles ($p < 0,025$), no existiendo diferencias en la edad gestacional. Del resto de variables, sólo la edad paterna de los casos es significativamente superior a la de los controles ($p < 0,02$).

Discusión

Son numerosos los trabajos publicados sobre el síndrome de TAR⁽³⁻¹⁵⁾. No obstante, la mayoría de ellos se refieren a casos o familias con varios individuos afectados, pero no hemos encontrado ningún trabajo que analice las características epidemiológicas de una serie consecutiva de casos. En nuestra serie

hemos podido cuantificar que, en nuestro medio, este síndrome tiene una frecuencia mínima de 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos. Consideramos que esta frecuencia es mínima, porque no podemos descartar que en ciertos casos con ausencia de radio, u otras reducciones severas de extremidades, a los que no se realizó un análisis hematológico durante nuestro período de detección, pudieran haber tenido el síndrome.

Las manifestaciones clínicas del síndrome son bien conocidas, mostrando un relativamente amplio espectro de defectos asociados afectando a la cara, corazón, extremidades inferiores e, incluso, anomalías urogenitales⁽²¹⁾. Es importante tener en cuenta que aunque exista ausencia completa y bilateral del ra-

Tabla III Características de los padres y familia de los niños con síndrome de TAR

Características	1	2	3	4	5	6	Media	DE
Edad materna	28	32	29	38	35	29	31,8	3,97
Edad paterna	28	32	32	59	33	33	36,2	11,34*
Número de embarazos	1	2	3	3	2	1	2	0,89
Consanguinidad	No	No	No	No	No	No	-	-
Otro malformado 1 ^{er} grado	No	No	No	No	No	No	-	-

*Comparando con el de controles (Tabla IV) $p < 0,02$

Tabla IV Características de los niños y edad de los padres de los niños controles sanos

Características	Número	Media	DE
Peso	25.846	3.307	478,56
Edad gestacional (gramos)	24.425	39,42	1,80
Edad materna	25.873	27,64	5,33
Edad paterna	25.338	30,49	5,73
Número de embarazos	25.796	2,04	1,27

dio, el pulgar está siempre presente. Este es un rasgo esencial para el diagnóstico diferencial, ya que si un caso presenta ausencia del pulgar, hay que buscar otros posibles diagnósticos diferentes del TAR. Dependiendo, pues, de los defectos presentes en el niño, en el diagnóstico diferencial deben considerarse los síndromes de Roberts, Fanconi, Aase, Holt-Oram, Baller-Gerold, SC-focomelia y el «TAR-Like syndrome»⁽²²⁾. Los defectos congénitos presentes en nuestros casos encajan plenamente con lo descrito para este síndrome. Como se muestra en la tabla I, el 100% de los casos tenían ausencia bilateral del radio, ya que en el caso 1 faltaba todo el antebrazo, y en el caso 6 había focomelia. En todos ellos el pulgar estaba presente, si bien en el caso 5 era muy hipoplásico. Estos niños presentan también una media de peso baja para su edad gestacional en relación con los parámetros de los niños controles.

En cuanto a la herencia del síndrome, dada la alta frecuencia en que se ha observado repetición entre hermanos, se ha considerado autosómico recesivo. No obstante, existen diferentes irregularidades en cuanto a la herencia, ya que, en primer lugar, la existencia de consanguinidad entre los padres es mucho más rara de lo que debería observarse para un síndrome recesivo. En segundo lugar, en el análisis de segregación se ha observado un exceso de hermanos no afectados⁽³⁾. En tercer lugar existen familias en las que los individuos afectados muestran un patrón de herencia que no es fácilmente explicable como debida a un gen recesivo⁽²³⁾. Nuestros resultados concuerdan con estas irregularidades ya que, aunque la serie es pequeña, no existía consanguinidad en ninguno de los padres, y no había repetición del síndrome en hermanos anteriores de los propositus. Por otra parte, la edad paterna está incrementada, lo que sugeriría herencia autosómica dominante. Esto es concordante con lo propuesto

por Schnur y cols.⁽²³⁾, que consideran que una premutación autosómica dominante podría dar lugar, al menos, a algunos pocos casos de transmisión padre-hijo. Hall⁽³⁾, postuló la posibilidad de alelismo múltiple. La heterogeneidad genética no puede, pues, descartarse. Sin embargo, debemos tener presente que aunque la mayoría de los casos encajan en una herencia recesiva, ante el primer hijo afectado de una familia, no podemos tener certeza del modelo de herencia que puede tener. Por consiguiente, el riesgo del 25% debe explicarse indicando que no pueden ser totalmente descartados otros modelos de herencia, y que otros miembros de la familia (como tíos) podrían también tener mayor riesgo de tener hijos afectados⁽¹⁶⁾.

Otra observación entre los casos publicados es que se han descrito más casos de niñas afectadas que de niños, por lo que se ha llegado a considerar que el síndrome podría ser más letal en varones. No obstante, entre nuestros casos, que tienen la ventaja de corresponder a una serie consecutiva de recién nacidos, lo que no introduce sesgos de identificación en relación con el sexo, la proporción de sexos es 1:1.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con ayudas de la Fundación ONCE y de la Fundación 1000 para la investigación sobre defectos congénitos.

Bibliografía

- Gross H, Groh C, Weippl G. Kongenitale hypoplastische thrombopenie mit radius-aplasia, ein syndrome multipler abartungen. *Neue Oest Z Kinderheilk* 1956; **1**:574.
- Shaw S, Oliver RAM. Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. *Blood* 1959; **374**-377.
- Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, Van Berkum KAP, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 1969; **48**:411-439.
- Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; **10**:51-64.
- Fernández Ramos O, Almagro Vázquez D, Ballester Santovenia JM, Dorticos Balea E, Hernández Ramírez P. Púrpura amegacariocítica congénita con aplasia de radios. *Sangre* 1976; **21**:366-374.
- Hernández Bello A, Giralt M, Marco Tello A, Tamparillas M, Raichs A. Trombocitopenia amegacariocítica congénita con ausencia de radios. *Sangre* 1976; **21**:175-180.

- 7 Ortega Martos L, Moltó Ripoll L, Cañizares García JM, Repiso González R, Robles Geres R, Moreno Martín J. Púrpura trombocitopénica congénita y aplasia bilateral de radio. *Arch Pediatr* 1977; **28**:67-72.
- 8 Mazo E, Echeverría J, Francisco MC, Paisán L, Tabuena JM, Rocha E. Púrpura trombopénica amegacariocítica congénita con aplasia radial bilateral y reacción leucemoide. *Sangre* 1978; **23**:479-483.
- 9 Méndez A, Díaz M, Doménech E, Moya M, Hernández Nieto L. Síndrome de trombocitopenia y aplasia radial (TAR). *Acta Med Tenerife* 1980; **41**:49-54.
- 10 Aledo AG, González M, Olier A, Pescador F, Gracia R, Peralta A. El síndrome de trombopenia-aplasia radial (TAR). *An Esp Pediatr* 1982; **16**:82-87.
- 11 Velásquez B, Duro E, Lemus A. Síndrome de trombocitopenia y agenesia del radio (TAR syndrome). *Acta Pediatr Esp* 1984; **42**:342-345.
- 12 Sanchís Calvo A, Beltrán Marqués M, Valverde Mordt C, Escrivá Aparicio A, Urioste Azcorra M. Síndrome TAR (Trombocitopenia y aplasia radial). *An Esp Pediatr* 1994; **41**:415-418.
- 13 Anyane-Yeboah K, Jaramillo S, Nagel C, Grebin B. Brief clinical report: Tetrachomelia in the syndrome of thrombocytopenia with absent radii (TAR syndrome). *Am J Med Genet* 1985; **20**:571-576.
- 14 Hall JG. Syndrome of the month: Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. *J Med Genet* 1987; **24**:79-83.
- 15 Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations. 4th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1988.
- 16 McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal recessive, and X-linked Phenotypes. Medline Edition 1994.
- 17 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 18 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994; **49**:45-51.
- 19 Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F y cols. Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:276-280.
- 20 Martínez Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gayá Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:12-15.
- 21 Van Haeringen A, Veenstra F, Maaswinkel-Mooij PD, Van de Kamp JJP. Intermittent thrombocytopenia and absent radii: Report of a patient with additional unusual manifestations. *Am J Med Genet* 1989; **34**:202-206.
- 22 Ceballos-Quintal JM, Pinto-Escalante D, Gongora-Bianchi RA. TAR-Like syndrome in a consanguineous mayan girl. *Am J Med Genet* 1992; **43**:805-807.
- 23 Schnur RE, Eunpu DL, Zackai EH. Thrombocytopenia with absent radius in a boy and his uncle. *Am J Med Genet* 1987; **28**:117-123.