

**Relato de caso de uma paciente com
Síndrome de Trombocitopenia com Ausência de Radio
(TAR)**

Josefina Aparecida Pellegrini Braga*

Claudia Gonçalves Paiva Yona**

***Professora Adjunta**

****Especializanda em Hematologia Pediátrica**

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina –
UNIFESP/EPM

Disciplina de Especialidades Pediátricas/Departamento de Pediatria
Setor de Hematologia Pediátrica

E-mail: pellegrinibraga@aol.com.br

Introdução: A Síndrome de Trombocitopenia com Ausência de Rádio (TAR) é uma desordem congênita rara que cursa com malformações esqueléticas e anormalidades hematológicas. A trombocitopenia pode estar presente ao nascimento ou durante o período neonatal e sua intensidade varia, sendo sua causa não bem esclarecida. A evolução geralmente é benigna e o risco de mortalidade é maior no primeiro ano de vida.

Objetivo: Descrever um caso de uma paciente com Síndrome de TAR, uma desordem hematológica rara.

Método e Resultados: Relato de caso de uma paciente com Síndrome de TAR que dentre as anormalidades esqueléticas apresenta agenesia de úmero, ulna e rádio bilateral com a presença de polegares, hipoplasia falangeana dos quintos quirodáctilos, cavalgamento dos quintos sobre os quartos pododáctilos. Apresenta também trombocitopenia a desde o primeiro mês de vida, necessitando de transfusão de plaquetas aos 7 e 9 meses devido a sangramento mucoso ativo. Dentre os exames complementares, apresenta um DEB teste negativo, mielograma com hipoplasia megacariocítica acentuada e sorologias negativas.

Conclusão: Apesar de ser uma desordem hematológica rara, a Síndrome de TAR deve ser incluída no diagnóstico diferencial de trombocitopenias no período neonatal.

Introduction: The Syndrome of Thrombocytopenia with Absent Radii (TAR) is a rare congenital disease which is characterized by the association of skeletal malformations and hematologic abnormalities. The thrombocytopenia usually presents at birth or during the neonatal period and may be profound, but its reason is poorly understood. The outlook for patients with this syndrome is good and the mortality is larger in the first year of life.

Objective: Describe a case of a patient with the Syndrome of Thrombocytopenia with Absent Radii, a rare hematological disease.

Methods and Results: Report of a case of a patient with TAR Syndrome, which among the skeletal defects presents bilateral absence of humerus, ulna and radii and the presence of thumbs, hypoplastic fifth phalanges, syndactyly of toes and fingers. The thrombocytopenia has been present since the first month of life, and she needed platelet transfusion when she was 7 and 9 months old due to epistaxis. Among the laboratorial findings, she has a negative DEB Test, decreased megacaryocytes in the bone marrow and negative serologic tests.

Conclusion: Even though the Syndrome of TAR is a rare hematological disease, it should be considered when it comes to differential diagnoses of thrombocytopenias in the neonatal period.

Introdução

A Síndrome de Trombocitopenia com Ausência de Rádio (TAR) é uma síndrome congênita rara caracterizada pela associação de malformações esqueléticas com distúrbios hematológicos⁽¹⁾. Sua prevalência aproxima-se de um caso a cada 500.000 a um milhão de nascimentos, e estudos sugerem que a herança seja autossômica recessiva^(2,5).

Dentre os defeitos esqueléticos, a ausência bilateral do rádio e a presença dos polegares são os achados mais característicos⁽²⁾. Os defeitos hematológicos incluem trombocitopenia hipomegacariocítica, reações leucemóides periódicas e eosinofilia⁽¹⁾. Além dos achados característicos, existe uma grande variabilidade de expressão envolvendo os sistemas esquelético, gastrointestinal, hematológico e cardíaco⁽¹⁾.

A fisiopatologia da doença ainda não foi totalmente esclarecida. O aspirado de Medula Óssea mostra megacariocitopose diminuída ou ausente, indicando que a trombocitopenia é causada por uma produção plaquetária defeituosa⁽⁵⁾.

Ballmaier e col. mostraram que a megacariocitopose/trombocitopose defeituosa na Síndrome de TAR não é causada por um defeito na produção de Trombopoetina (TPO), mas sim por uma falta de resposta a TPO, apesar da expressão normal do receptor da trombopoetina nos megacariócitos. Letestu e col. mostraram evidência de dismegacariocitopose, com um bloqueio da diferenciação celular em um estágio precoce. Nestes experimentos, a megacariocitopose em cultura celular não foi responsiva a estímulo com mistura de citocinas⁽³⁾.

O diagnóstico diferencial inclui outras síndromes tais como Anemia de Fanconi, Síndrome de Holt-Oram, SC-phocomelia e Síndrome de Robert⁽¹⁾.

O tratamento de suporte na Síndrome de TAR tem como objetivo prevenir uma hemorragia significativa e potencialmente fatal até que a recuperação espontânea aconteça.

O presente estudo teve como objetivo relatar um caso de uma paciente com Síndrome de TAR, ressaltando sua importância no diagnóstico diferencial de trombocitopenias no período neonatal.

Descrição de Caso Clínico

VAS, 3 meses, é um lactente do sexo feminino, filha de mãe GIPIA0, fruto de uma gestação sem intercorrências, pais não consaguíneos, nascida a termo de parto cesárea, com peso de 2835g. Mãe não fez uso de medicações nem teve contato com substâncias químicas durante a gestação. A história familiar era negativa para defeitos congênitos ou discrasias sanguíneas.

O exame físico evidenciava ausência bilateral de braços e antebraços, sendo as mãos diretamente atadas aos ombros com polegares presentes e morfologicamente normais. Apresentava também hipoplasia bilateral de 5º quirodáctilos e sobreposição do 5º sobre o 4º pododáctilo bilateralmente. A pele mostrava petéquias em face, tórax, abdome e MMII. Não havia linfadenopatias ou hepatomegalia, e apenas uma ponta de baço era palpável.

O hemograma inicial apresentava Hb 6,7 g/dl, Ht 19% (VCM 76fl, HCM 26,8pg, CHCM 35%) Leucócitos 16.500/mm³ com 59% de neutrófilos, 6% de eosinófilos, 27% de linfócitos e 8% de monócitos, Plaquetas 22.000/mm³. A medula óssea era ricamente celular, com hiperplasia dos setores eritroblástico e granulocítico e hipoplasia acentuada do setor megacariocítico. Foram realizadas sorologias, todas negativas. Realizado também ecocardiograma, que mostrava forame oval pérvio, sem repercussões hemodinâmicas. O DEB Teste era negativo.

Evoluiu com sangramento mucoso ativo (epistaxe e gengivorragia) aos 7 e 9 meses de vida, necessitando de transfusão de plaquetas nestas ocasiões. Como apresentava uma anemia persistente, mesmo sem perdas sanguíneas, foi iniciada investigação. A Prova de Fragilidade Osmótica, evidenciou uma porcentagem de hemólise de 60% em uma solução de NaCl a 0,45 g% (VR 5-45%), 18% em uma solução a 0,50 g% (VR 0-6%) e 4% em uma solução a 0,55 g% (VR 0), sendo compatível com o diagnóstico de Microesferocitose. O pai apresentou a Prova de Fragilidade Osmótica também alterada, compatível com o mesmo diagnóstico. A Eletroforese de Hemoglobina evidenciava HbA 55,1%, HbA2 2,7%, HbF 0,9% e HbS de 41,3%, compatível com o diagnóstico de Traço Falciforme, não justificando porém a anemia da

criança. Na mãe também foi feito o diagnóstico de Traço Falciforme através da Eletroforese de Hemoglobina.

Discussão

A Síndrome de TAR foi primeiramente descrita em 1929^(5,8), mas foi definida como uma síndrome em 1969 por Hall e col.^(5,9). O padrão de herança ainda não é claro, mas evidências sugerem que seja autossômica recessiva. É possível o diagnóstico pré-natal através da ultrassonografia, e a trombocitopenia pode ser confirmada pela cordocentese⁽¹⁰⁾.

A fisiopatologia desta desordem rara não é completamente conhecida. A função plaquetária parece ser normal nestes pacientes, porém existem alguns relatos sobre morfologia e função plaquetárias anormais^(5,11). A presença de unidades formadoras de colônias de megacariócitos (CFU-Mega) na medula óssea destes pacientes é controversa, pois apesar da maioria dos investigadores não evidenciarem qualquer crescimento destas colônias^(5,12,13), Alarcon e col mostraram contagens normais de CFU-Mega com morfologia anormal^(5,14).

Ballmaier e col. encontraram níveis elevados de trombopoetina (TPO) nos pacientes com Síndrome de TAR testados, excluindo um defeito de TPO como causa da trombocitopenia nesta síndrome⁽⁵⁾. Em adição, mostraram que o receptor da TPO é expresso na superfície das plaquetas de pacientes com Síndrome de TAR em quantidade semelhante a dos controles saudáveis, e que o peso molecular destes receptores é compatível com a normalidade⁽⁵⁾. Segundo estes investigadores, a trombocitopenia nesta síndrome pode estar relacionada a um defeito na via sinalizadora da TPO.

Letestu e col. evidenciaram uma megacariocitopoese in vitro completamente alterada em pacientes com esta desordem. A formação prejudicada de colônias megacariocíticas poderia estar relacionada à ausência real de progenitores megacariocíticos ou a um defeito na maturação levando a um bloqueio subsequente da diferenciação megacariocítica⁽²⁾.

Alguns autores mostraram que, apesar de não detectarem qualquer crescimento de colônias megacariocíticas após estímulo com TPO, o número

de colônias não megacariocíticas estimuladas por outros fatores de crescimento aumentava⁽⁵⁾. Isto explica relatos de leucocitose e reações leucemóides com contagem leucocitária maior que 35.000/mm³ e um desvio a esquerda das células mielóides em lactentes com Síndrome de TAR^(5,9). Estas reações poderiam ser causadas por níveis elevados de outros fatores de crescimento hematopoiéticos⁽⁵⁾. A paciente descrita apresentou em sua evolução contagens leucocitárias até 19.200/mm³, sem desvio a esquerda.

O envolvimento esquelético é óbvio ao nascimento. A criança em questão apresentava agenesia bilateral de rádio e presença de polegares, alterações estas consideradas típicas da Síndrome. Apresentava também agenesia bilateral de úmero e ulna, sendo estas alterações descritas respectivamente em 12% e 14% dos pacientes em um estudo realizado por Viking e col.⁽¹⁾. Outros achados característicos descritos na literatura e encontrados na paciente descrita incluem hipoplasia do 5º quirodáctilo e sindactilia⁽¹⁾. As extremidades inferiores são menos severamente acometidas do que as superiores⁽¹⁾.

Anormalidades cardíacas são comuns e foram descritas na literatura em 33% dos pacientes^(1,9). Nossa paciente apresentava forame oval pérvio sem repercussões hemodinâmicas, estando esta alteração entre as descritas em pacientes com Síndrome de TAR.

O quadro hematológico da Síndrome de TAR é caracterizado por trombocitopenia, a qual apresenta características peculiares: é hipomegacariocítica, é extremamente severa nos primeiros anos de vida mas melhora progressivamente, podendo atingir níveis normais na vida adulta⁽²⁾.

A criança descrita começou a manifestar os sintomas da trombocitopenia em torno dos 2 meses de vida, compatível com a literatura, que relata que a trombocitopenia pode estar presente no período neonatal ou durante os primeiros meses de vida⁽¹⁾. Apresentava sempre contagens plaquetárias baixas, geralmente abaixo de 30.000/mm³, salvo em períodos pós-transfusionais. A manifestação clínica predominante neste caso foi o sangramento de pele, como petéquias e equimoses, porém apresentou

epistaxe aos 7 e 9 meses de vida, atingindo a contagem plaquetária de 24.000/mm³ em ambas as vezes e necessitando de transfusão de plaquetas.

Outras características hematológicas da síndrome são leucocitose, reações leucemóides e eosinofilia, esta última mais evidente durante os episódios de trombocitopenia e leucocitose⁽¹⁾. A criança em questão apresentou mais de 10% de eosinófilos em apenas dois hemogramas, um deles com 28% e o outro com 12%.

O mielograma da nossa paciente mostrava hipoplasia megacariocítica acentuada, consistente com o que diz a literatura, apesar de existir uma pequena porcentagem de pacientes que podem apresentar contagem megacariocítica normal (com aparência normal ou imatura)⁽¹⁾. A série eritrocítica estava hiperplasiada, sendo que na literatura há descrição desta série normal ou diminuída. Porém, não podemos esquecer que, além da Síndrome de TAR, a paciente em questão é portadora de uma Anemia Hemolítica, a Microesferocitose, explicando a hiperplasia deste setor. A série granulocítica também estava hiperplasiada, sendo relatadas normoplasia ou hiperplasia desta série em outros estudos⁽¹⁾.

Foram descritos na literatura poucos casos de pacientes com Síndrome de TAR que evoluíram com neoplasia. Zehra e col. reportaram um caso de Síndrome de TAR que evoluiu com Leucemia Mielóide Aguda (M2)⁽⁴⁾. Rock e Camitta^(4,15) em 1993 reportaram um caso de Leucemia Linfocítica em um paciente com Síndrome de TAR. Symonds e col.^(4,16) em 1995 reportaram um caso de uma mulher de 70 anos com Síndrome de TAR que desenvolveu três tipos de câncer primário diferentes. Outros casos de neoplasia em pacientes com Síndrome de TAR são necessários antes de se estabelecer uma relação causa/ efeito⁽⁴⁾.

O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com Anemia de Fanconi, a qual difere da Síndrome de TAR em vários aspectos, como envolvimento de polegar (e extremidades distais), envolvimento de múltiplas linhagens hematopoiéticas, fragilidade cromossômica, idade de manifestação dos sintomas, etc. O risco estimado de desenvolvimento de leucemia em pacientes com Anemia de Fanconi já é estabelecido, e gira em torno de 10%⁽⁴⁾.

A mortalidade na Síndrome de TAR geralmente ocorre em decorrência de sangramento massivo ou infecção⁽⁴⁾, mas vem diminuindo ao longo do tempo proporcionalmente ao sucesso da terapia de suporte para a trombocitopenia. A indicação de transfusão de plaquetas deve ser criteriosa, baseada não só na contagem plaquetária, como também no quadro clínico do paciente. Uma complicação freqüente desta terapia é a aloimunização, a qual torna o paciente refratário a transfusões.

A Eritropoetina (EPO) mostrou induzir um aumento na contagem plaquetária⁽³⁾ e tem sido utilizada em algumas ocasiões. O tratamento com EPO recombinante humana leva a números elevados de megacariócitos na medula óssea de pacientes com anemia renal, induzindo a um aumento na contagem plaquetária em experimentos animais⁽³⁾.

Alguns autores mostraram que a trombocitopenia em pacientes com Síndrome de TAR pode ser responsiva a EPO recombinante humana, resultando em um aumento significativo na contagem plaquetária⁽³⁾. Este tratamento pode ser útil para pacientes submetidos a cirurgia a fim de reduzir a quantidade de plaquetas heterólogas necessárias para manter a hemostasia⁽³⁾. Porém, em experimentos animais, doses crônicas de EPO recombinante humana mostraram causar trombocitopenia pela competição entre células precursoras das linhagens eritrocítica e megacariocítica⁽³⁾, limitando seu uso em pacientes com Síndrome de TAR.

Concluimos que a Síndrome de TAR, apesar de rara, deve ser considerada em pacientes com anormalidades esqueléticas que apresentam trombocitopenia desde os primeiros meses de vida. Outros estudos são necessários principalmente a fim de se estabelecer o padrão de herança, a fisiopatologia e a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias em pacientes com esta desordem.

Referências Bibliográficas

- 1- Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with Absent Radii. *Am J of Pediat Hematol/Oncol* 1988; 10(1): 51-64
- 2- Letestu R, Vitrat N, Massé A, Le Couedic JP, Lazar V, Rameau P, et al. Existence of a differentiation blockage at the stage of a megacaryocyte precursor in the thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. *Blood* 2000; 95(5): 1633-41
- 3- Dempfle CE, Burck C, Grutzmacher T, Wizenmann J, Heene DL. Increase in platelet count in response to rHuEpo in a patient with thrombocytopenia and absent radii syndrome. *Blood* 2001; 97(7): 2189
- 4- Fadoo Z, Naqvi SMA. Acute Myeloid Leukemia in a patient with Thrombocytopenia with Absent Radii Syndrome. *J Pediat Hematol/Oncol* 2002; 24(2): 134-5
- 5- Ballmaier M, Schulze H, Straub G, Cherkaoui K, Wittner N, Lynen S, et al. Thrombopoetin in Patients with Congenital Thrombocytopenia and Absent Radii: Elevated Serum Levels, Normal Receptor Expression, But Defective Reactivity to Thrombopoetin. *Blood* 1997; 90(2): 612-19
- 6- Kaushansky K. Thrombopoetin: The primary regulator of platelet production. *Blood* 1995; 86: 419
- 7- Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood* 1995; 85: 391
- 8- Greenwald HM, Sherman I. Congenital essential thrombocytopenia. *Am J Dis Child* 1929; 38: 1242
- 9- Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, Van Berkum KAP, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 1969; 48: 411
- 10- Weinblatt M, Petrikovsky B, Bialer M, Kochen J, Harper R. Prenatal evaluation and in utero platelet transfusion for thrombocytopenia absent radii syndrome. *Prenat Diag* 1994; 14(9): 892-6
- 11- Dignan PSJ, Mauer AM, Frantz C. Phocomelia with congenital hipoplastic thrombocytopenia and myeloid reactions. *J Pediat* 1967; 70: 561-73

- 12-Homans AC, Cohen JL, Mazur EM. Defective megacaryocytopoiesis in the syndrome of thrombocytopenia with absent radii. *Br J Haematol* 1988; 70: 205
- 13-Kanz L, Kostielniak E, Welte K. Colony-stimulating activity (CSA) unique for the megacaryocytic hemopoietic cell lineage, present in the plasma of a patient with the syndrome of thrombocytopenia with absent radii (TAR). *Blood* 1989; 74: 248a (suppl 1,abst)
- 14-de Alarcon PA, Gralve JA, Levine RF, McDonald TP, Beal DW. Thrombocytopenia and absent radii syndrome: Defective megacaryocitopoiesis-thrombocytopoiesis. *Am J Pediat Hematol/Oncol* 1991; 13: 77
- 15-Camitta BM, Rock A. Acute lymphoidic leukemia in a patient with thrombocytopenia and myeloid reactions. *J Pediat* 1967; 70: 561-73
- 16-Symonds RP, Clark BJ, George WD, et al. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome: a new increased cellular radiosensitivity syndrome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7(1): 56-8