

Algunas consideraciones clínico-genéticas de la trombocitopenia con ausencia de radios

Some clinical-genetic considerations of the thrombocytopenia with lack of radios

Dra. Dunia de la C. Castillo-González

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

La trombocitopenia con ausencia de radios (TAR) es un síndrome genético poco frecuente caracterizado por ausencia bilateral de radios con presencia de ambos pulgares y trombocitopenia. Suelen estar presentes, además, malformaciones en miembros inferiores, cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicas y vasculares. El modo de herencia es autosómico recesivo, pero según evidencias encontradas en diferentes estudios, este no es el único patrón; existen familias donde se ha observado un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida. Se han estudiado diferentes genes para tratar de explicar la mutación causante de este síndrome, entre ellos, los genes HOX, involucrados en la trombocitopenia amegacariocítica, pero no se ha encontrado relación con el síndrome TAR. Estudios moleculares revelan la presencia de una microdelección intersticial a nivel del *locus* 1q21.1 como condición necesaria, pero no suficiente para que se desarrolle completamente el fenotipo TAR. En investigaciones recientes se ha demostrado la ausencia de expresión de la endoglina en las células estromales de los pacientes con TAR. En ratones de laboratorio se ha observado que la inactivación genética de esta proteína transmembrana presente en las células endoteliales humanas está asociada con muertes fetales intraútero debido a anomalías vasculares y cardíacas graves.

Palabras clave: trombocitopenia, ausencia de radios, genética.

ABSTRACT

The thrombocytopenia with lack of radios (TLR) is uncommon genetic syndrome characterized by a bilateral lack of radios with presence of both thumbs and thrombocytopenia. Also, may to be present malformations of lower extremities, cardiovascular, gastrointestinal, neurological and vascular. The inheritance way is autosomal recessive, but according to the evidences founded in different studies, this is not the only pattern; there are families where there was an autosomal dominant pattern inheritance with

reduced penetrance. Different genes have been studied to try to explain the mutation provoking this syndrome including the HOX genes involved in the megakaryocytic thrombocytopenia, but its relation with the TLR syndrome has been not found. Nuclear studies have demonstrated the presence of an interstitial microdeletion at level of 1q21.1 locus as a necessary condition but not enough for the complete development of the TLR phenotype. In recent researches has been demonstrated the lack of expression of endoglin in stromal cells of patients presenting with TLR. In laboratory mice it was noted that the trans-membrane genetic inactivation of this protein present in human endothelial cells is associated with intrauterine fetal deaths due to severe vascular and cardiac abnormalities.

Key words: Thrombocytopenia, lack of radius, genetics.

INTRODUCCIÓN

Las trombocitopenias constituyen un motivo de consulta frecuente en la práctica diaria del hematólogo y dentro de este grupo, las trombocitopenias congénitas representan aproximadamente el 5 % del total diagnosticado. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza durante la infancia, ya que generalmente se acompañan de malformaciones visibles desde el nacimiento o que aparecen poco después. En la actualidad, con el avance de los estudios moleculares, se han podido clasificar adecuadamente y conocer, en muchos casos, los mecanismos fisiopatogénicos que las producen.^{1,2}

Greenwald y Sherman, en 1929, asignaron el nombre de trombocitopenia hipomegacariocítica con ausencia bilateral de radios, a una entidad observada en un grupo de pacientes en los que se encontraron trombocitopenia y focomelia.³ Años más tarde, en 1969, *Hall* y otros, basados en los 27 casos descritos hasta esa fecha y 13 de debut reciente, establecieron los criterios diagnósticos de este síndrome, que incluyen ausencia bilateral de radios en presencia de ambos pulgares, y trombocitopenia, entidad reconocida por síndrome TAR.⁴

Esta entidad es de aparición poco frecuente, con una incidencia, según diferentes series, entre 1/500 000 y 1/1 millón de nacidos vivos, con un ligero predominio en el sexo femenino 0,8/1. En 1998 se realizó en España un estudio epidemiológico donde se estimó una frecuencia de 0,42 casos por 100 000 nacidos vivos y no se observó predominio de género. No se ha comunicado predominio racial ni étnico.⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La trombocitopenia está presente en todos los pacientes desde el nacimiento y suele ser severa. Los recuentos plaquetarios iniciales son generalmente inferiores a $10 \times 10^9/L$ y de esta forma se mantienen durante los primeros años de la infancia. Posteriormente, estas cifras bajas de plaquetas suelen aumentar y pueden alcanzar valores subnormales o normales en algunos pacientes.

Las manifestaciones clínicas observables relacionadas con la trombocitopenia pueden ser desde ligeras como petequias, equimosis y epístaxis no profusas, hasta cuadros hemorrágicos severos dados por hemoptisis, hematemesis, melena y hemorragia intracraneal, que se observan generalmente en los casos con trombocitopenias muy

severas.⁶ El sangramiento del sistema nervioso es el más temido por las consecuencias adversas para el paciente.

En este síndrome se pueden observar malformaciones en varios sistemas y órganos, aunque predominan las esqueléticas. *Greenhalgh* y otros observaron que el 100 % de los casos presentaba trombocitopenia y la ausencia de ambos radios; el 47 %, intolerancia a la leche de vaca; el 47 %, anomalías en miembros inferiores; el 23 %, anomalías renales; y el 15 %, manifestaciones cardiovasculares.⁷

MALFORMACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

La ausencia bilateral de radios con presencia de ambos pulgares, diferencia a este síndrome de la anemia de Fanconi y se ha demostrado que la longitud del miembro superior puede influir en su funcionabilidad. Estos defectos se dividen en 3 grupos: un primer grupo, donde se encuentran la mayoría de los casos (71 %) que presentan defectos ligeros, aplasia radial con grados variables de hipoplasia ulnar y humeral; un segundo grupo, 18 % de casos, donde se observa acortamiento variable del miembro, hipoplasia humeral y poco desarrollo de la circunferencia humeral con disminución de la longitud de la parte superior del tronco; y un tercer grupo más afectado, con acortamiento severo ulno-humeral y focomelia.⁷

Entre los otros aspectos estudiados se encuentran los pulgares de los pacientes con síndrome TAR. Se conoce que invariablemente los pulgares van a estar presentes, pero se ha demostrado que no funcionan normalmente y la apariencia es diversa.⁸ Entre otras alteraciones, se presentan pulgares más anchos que el grupo control; desviación ulnar de los pulgares, tanto en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) como interfalángicas (IF); algunos pulgares flexionados hacia las articulaciones MCF y por lo tanto, sostenidos en las palmas de las manos. Todos estos hallazgos demostraron que estos pacientes tienen dificultades para el agarre de objetos pequeños y grandes y pellizcar diversas estructuras.⁸ En el estudio de los músculos braquiocarpales también se encontraron alteraciones.⁹

Pueden presentarse otras alteraciones faciales y osteomioarticulares como: baja talla, braquicefalia, microcefalia, hipertelorismo, *micrognatia*, *pterigion colli*, hipoplasia de omóplatos, acortamiento humeral, acortamiento e incurvamiento ulnar, clinodactilia y sindactilia.^{5,6,10,11}

Las alteraciones que se presentan en miembros inferiores suelen ser menos severas que las observadas en las extremidades superiores. Se han descrito luxación de las caderas, torsión femoral, subluxación e hipoplasia de rodilla, anomalías tibiales, podálicas y escoliosis. En casos severos puede presentarse tetrafocomelia.^{5-6,10,11}

OTRAS MALFORMACIONES

Malformaciones cardiovasculares: han sido descritas la tetralogía de Fallot, defectos septales atriales y ventriculares, coartación de la aorta, dextrocardia e hipertrofia ventricular.¹¹⁻¹³

Malformaciones renales: como rotación axial renal, riñones en silla de montar, duplicación de uréteres y dilatación de la pelvis renal.¹¹⁻¹³

Defectos gonadales: en varones testículos no descendidos, atróficos o ambos; y en el sexo femenino, úteros unicornio y atresia vaginal.⁵⁻¹³

Malformaciones cerebrales: como agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis cerebeloso, malformaciones vasculares intracraneales que pueden dar lugar a manifestaciones clínicas como convulsiones frecuentes, y retraso mental severo. Se ha

comunicado retardo mental en el 7 % de los casos que generalmente es secundario a algún episodio previo de hemorragia intracraneal.^{14,15}

Otras alteraciones descritas incluyen hiperhidrosis, hemangiomas capilares faciales, manchas color rojo vino en región facial, cuello y tórax homolateral, sordera neurosensorial, malformaciones vasculares intracraneales y alteraciones gastrointestinales, entre las que se encuentran paladar hendido, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, páncreas anular, lesiones quísticas del páncreas, divertículo de Meckel e intolerancia a la leche de vaca. Se ha comunicado la presencia de alteraciones en el estudio genético de dermatoglifos.^{7,11,16,17}

BASES MOLECULARES Y ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de este síndrome aún no está bien esclarecida. Se han realizado diferentes estudios para determinar la alteración molecular involucrada. Entre los genes estudiados están los de la familia HOX (del inglés, *homeobox*), cuya expresión es importante durante los procesos de embriogénesis y diferenciación celular temprana de la línea hematopoyética, donde se incluyen los procesos de autorrenovación y leucomogénesis. Los genes HOXA 11, HOXA 10 y HOXD 11 se relacionan con el desarrollo radio-ulnar y la diferenciación de megacariocitos durante la embriogénesis, pero en pacientes con síndrome TAR no hay evidencia de mutaciones en la secuencia de nucleótidos ni en la expresión de estos genes.¹³ En los casos con ATRUS (trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-ulnar), se han descrito mutaciones puntuales en el gen HOXA 11.^{18,19} La sobreexpresión *in vitro* del gen HOXA 10 en ratones estimula la diferenciación megacariocítica.^{13,20,21}

Diversas investigaciones han sido dirigidas al estudio de la trombopoyetina (TPO) considerada el regulador más importante de la megacariocitopoyesis y la trombocitopoyesis. El receptor de la trombopoyetina MPL es un miembro de la superfamilia de receptores de factores de crecimiento hematopoyético; es el producto del proto-oncogen *c-mpl* que se expresa en la línea megacariocítica desde las células progenitoras hasta las plaquetas.²² En los pacientes afectados con síndrome TAR al secuenciar el gen *c-mpl* no se han encontrado mutaciones ni alteraciones en la expresión; el número de receptores de trombopoyetina (*c-mpl*) expresados en las plaquetas de estos pacientes y el peso molecular, son normales.^{23,24} Sin embargo, algunos grupos de trabajo reportan aumentos de los niveles séricos de la TPO en comparación con los grupos controles mediante la utilización de diferentes ensayos de laboratorio.^{22,25,26} Como se aprecia, estos resultados son contradictorios y posiblemente no estén relacionados con la etiopatogenia del síndrome TAR, por lo que se asume que la causa de trombocitopenia no es un defecto en la producción de esta proteína.²²

Por otra parte, la unión de la TPO a su receptor MPL provoca la activación de 2 señales diferentes de activación, el sistema de las cinasas Jak-Stat (del inglés, *Janus tyrosine kinase-signal transducers and activators of transcription*) y de las Ras-MAPK (del inglés, *Ras/mitogen-activated protein kinase*). Dentro del primer grupo está la kinasa JAK 2 y diferentes miembros de la familia STAT, entre los que el STAT 3 es el más importante al actuar en las vías de señales de los factores de crecimiento hematopoyético.²⁷⁻²⁹ Estudios realizados por *Ballmaier* y otros, mostraron también una disminución significativa de la respuesta de las plaquetas a la TPO, específicamente ausencia de la fosforilación de Jak 2, lo que sugiere que este defecto podría estar relacionado con un trastorno en las vías de transducción de señales a nivel de los receptores de TPO en megacariocitos y plaquetas, con una disminución en su número y tamaño.²⁵ Estos resultados han sido comprobados por otros investigadores.^{27,28}

Como se observa, las investigaciones sobre la trombocitopenia existente en estos pacientes no sugieren claramente un defecto en la producción o diferenciación de las plaquetas.

Según otras investigaciones realizadas en pacientes con síndrome TAR, la dismegacariocitopenia es consecuencia de un defecto celular intrínseco relacionado con anomalías en una proteína que regula la diferenciación tardía de los megacariocitos.¹⁹

Con la utilización de técnicas de hibridación genómica comparativa basada en estudios de microarreglos de alta resolución, *Klopocki* y otros encontraron una microdelección intersticial de 200 kb en el brazo largo del cromosoma 1 en la región 21.1, con la presencia de 11 genes dentro de esa región crítica.³⁰ Se estudiaron 30 pacientes con síndrome TAR y se encontró esta alteración en el 100 %. En el 25 % de los casos se demostró la alteración *de novo*, ya que no se halló en los familiares estudiados; en el 75 % restante se comunicó que fue heredado del padre o la madre no afectados. El análisis de los familiares no afectados mostró la misma alteración en el 32 %.

Este mismo grupo de trabajo comunicó que dentro de esa zona crítica delecionada, el gen *PLAS 3* podría ser el candidato causal más probable. Este gen actúa como un regulador negativo de la proteína Stat 3 fosforilada. Sin embargo, la expresión no alélica de un regulador negativo podría resultar en la estabilización de la vía.³⁰ Otro de los genes posiblemente involucrados podría ser el *Lix 1 (Limb expression 1)*, gen con expresión transitoria durante el desarrollo embrionario de las extremidades en pollos. Se sabe que existe homología de este gen en los humanos, ratones y la *Drosophila*, pero aún no se ha estudiado claramente.³¹ Del resto de los genes presentes en la zona delecionada no se conoce su función en el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores.

Estos resultados se compararon con un grupo control en quienes no se encontró esta microdelección. Este estudio concluyó que la alteración descrita es necesaria, pero no suficiente para que el fenotipo TAR se desarrolle. Es posible que se requiera la presencia de un modificador adicional aún desconocido, que denominan como mTAR, para que el síndrome se desarrolle totalmente.³⁰

De acuerdo con los datos referidos, se podrían considerar 2 cambios genéticos fundamentales: uno, la microdelección descrita, y otro podría ser un polimorfismo común que funcione como modificador de una mutación rara.³⁰

Por otra parte, basados en estos hallazgos, otros grupos de trabajo han estudiado la posibilidad de que los genes TGF- β (*transformin growth factor* β) 1, 2 y 3, específicamente el TGF- β 2, que se encuentra en la región 1q pero en posición diferente a la microdelección, puedan estar implicados en la génesis de este síndrome.^{22,32} *Bonsi* y otros estudiaron este gen, cuyo producto proteico TGF- β 2 pertenece a la superfamilia de citocinas que son fundamentales durante el desarrollo embrionario, la diferenciación osteogénica normal y la patogénesis de diversas enfermedades. Estos autores desarrollaron un estudio completo de mutaciones de la región promotora y codificadora del gen TGF β 2 y encontraron 2 mutaciones puntuales en las posiciones 2114 y 2339. Posteriormente amplificaron las secuencias mutadas a través de un ensayo de luciferasa y no se encontraron cambios en la expresión génica de los pacientes con la mutación en comparación con el grupo control.²²

También aislaron células estromales adherentes de los pacientes con TAR y un grupo control, las caracterizaron por citometría de flujo y observaron que estas últimas expresaban CD73 y CD105, mientras que las células de los pacientes con síndrome TAR solo expresaron CD73. La importancia de esta observación radica en que el CD105 representa a la endoglina. Esta es una proteína transmembrana tipo I de 180 kDa que se expresa como un homodímero en las células endoteliales humanas.³³ Su inactivación genética en ratones de laboratorio se ha visto asociada con muertes fetales intraútero por la presencia de anomalías vasculares y cardíacas graves. Las mutaciones en el gen de la endoglina se han relacionado con la génesis de la telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo I, se han utilizado como marcador de neoangiogénesis y de valor pronóstico en el cáncer.³³

La función de la endoglina parece estar relacionada con el sistema TGF- β , donde actúa como un componente auxiliar del complejo receptor TGF- β del que modula la actividad.³³

Sin embargo, para *Bonsi* y otros, las células estromales de los pacientes con TAR CD105 negativas fueron capaces de presentar diferenciación osteogénica, pero no condrogénica.²²

Se han estudiado otras citocinas reguladoras de la megacariocitopoyesis como la IL6, IL11 y el factor inhibidor de la leucemia, pero no se han encontrado alteraciones significativas en este síndrome, excepto el caso de la IL11 que se encontró elevada en 3 de 5 pacientes estudiados.²⁵

En relación con la presencia de colonias formadoras de megacariocitos (CFU -Mega) en la médula ósea de pacientes con TAR, algunos investigadores no encuentran crecimiento de colonias de megacariocitos,^{22,25} mientras otros comunican un crecimiento aumentado con una morfología anormal caracterizada por un número de células por colonia inferior a lo normal y disminución del tamaño de las colonias.²⁶ Los precursores megacariocíticos están reducidos en la médula ósea y presentan una detención de la maduración con poca respuesta a la TPO.²⁵ Además, presentan un número normal o elevado de colonias no megacariocíticas (CFU-GM, BFU-E) estimuladas por factores de crecimiento (CSF, GM-CSF). Este hallazgo podría explicar los episodios de leucocitosis y reacciones leucemoides en algunos casos.^{27-29,34}

En cuanto a la funcionalidad de las plaquetas, hay evidencias de algunos casos con anomalías en la morfología y función plaquetaria,²² pero en la mayoría de los pacientes las plaquetas son totalmente normales.^{34,35}

HERENCIA

Durante muchos años se estableció un patrón de herencia autosómico recesivo^{3,4} porque en la mayoría de los casos no se hallaban antecedentes de la enfermedad; aparecían como casos aislados, pero, contrariamente a lo esperado, se encontró baja incidencia de consanguinidad.¹¹ Según algunos autores debe considerarse además, en un número reducido de casos, una herencia autosómica dominante con penetrancia reducida.^{4,27,30,36,37} Al igual que otras entidades donde están presentes alteraciones en la línea plaquetaria-megacariocítica, el síndrome TAR tiene una expresión clínico-genética heterogénea. Se sugiere que el daño observado en este síndrome TAR es dirigido a un progenitor común osteogénico/condrogénico/hematopoyético.²²

Como se aprecia, las bases moleculares aún no están bien establecidas; diversos han sido los estudios realizados, pero aún no se ha encontrado la mutación causante de este síndrome en el que solamente aparecen cambios a nivel de la línea megacariopoyética y no en el resto de las líneas celulares hematopoyéticas, como ocurre en la trombocitopenia amegacariocítica.^{38,39}

Sobre la base de los conocimientos actuales, se puede considerar que se requiere un mayor número de estudios que permitan demostrar con precisión las causas de esta entidad y profundizar los conocimientos sobre los mecanismos biológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:390-406.
2. Geddis AE, Kaushansky K. Inherited thrombocytopenias: Toward a molecular understanding of disorders of platelet production. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:15-22.

3. Greenwald HM, Sherman I. Congenital essential thrombocytopenia. Am J Dis Child 1929;38:1242-6.
4. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, van Berkum KA, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). Medicine 1969;48:411-39.
5. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, García García A, Pérez Fernández JL, Cucalón Manzanos F, Calvo Aguilar MJ, et al. An epidemiological study of the thrombocytopenia with radial aplasia syndrome (TAR) in Spain. An Esp Pediatr 1998;49:619-23.
6. Wu J, Wong M. Thrombocytopenia-absent radius syndrome. 2006. [Monografía en Internet]. [Consultado 2007 Octubre 16]. Disponible en: <http://www.eMedicine.com>
7. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Trombocytopenia-absent radius syndrome: A clinical genetic study. J Med Genet 2002;39:876-81.
8. Goldfarb CH, Wustrack R, Pratt J, Mender A, Manske P. Thumb function and appearance in trombocytopenia: Absent radius syndrome. J Hand Surgery Am 2007;32:157-61.
9. Oishin SN, Carter P, Bidwell T, Mills J, Ezaki M. Thrombocytopenia absent radius syndrome: Presence of brachioradialis muscle and its importance. J Hand Surgery Am 2009;34:1696-9.
10. Garavito P, Silvera C, Fernández CM. Síndrome de TAR y estado de heterocigosis para anemia falciforme. Salud Uninorte, Barranquilla 2004;19:25-30.
11. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988;10:51-64.
12. McKusick VA .Thrombocytopenia-absent radius syndrome. [Monografía en Internet]. 1986. [Citado en 2007 Octubre 14]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih/Alport/OMIM - Thrombocytopenia-Absent Radius Syndrome.htm>
13. Geddis AE. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and trombocytopenia with absent radii. Hematol Oncol Clin N Am 2009;23:321-31.
14. Sachdev P. Brief psychosis in thrombocytopenia-absent radius syndrome: A case report. Aust N Z J Psychiatry 2005;39:841-2.
15. Skórka A, Bielicka-Cymermann J, Gieruszczak-Biaek D, Korniszewski L. Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome: A case report with agenesis of corpus callosum, hypoplasia of cerebellar vermis and horseshoe kidney. Genet Couns 2005;16:377-82.
16. Eren E, Büyükyavus B, Özgüner I, Tunç B, Savas M. An unusual association of tar syndrome with esophageal atresia: A variant? Pediatr Hematol Oncol 2005;22:499-505.
17. Fernández O, Almagro D, Ballester JM, Dórticos E, Hernández P. Púrpura amegacariocítica congénita con aplasia de los radios. Sangre 1976;21:366-74.
18. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica 2007;92:1158-64.

19. Thompson A, Nguyen L. Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat Genet* 2000;26:397-8.
20. Letestu R, Vitrat N, Massé A, Couedic J-PL, Lazar V, Rameau P, et al. Existence of a differentiation blockage at the stage of a megakaryocyte precursor in the thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. *Blood* 2000;95:1633-41.
21. Fleischman RA, Letestu R, Mi X, Stevens D, Winters J, Debili N, et al. Absence of mutations in the HoxA10, HoxA11 and HoxD11 nucleotide coding sequences in thrombocytopenia with absent radius syndrome. *Br J Haematol* 2002;116:367-75.
22. Bonsi L, Marchionni C, Alviano F, Lanzoni G, Franchina M, Costa R, et al. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome: From hemopoietic progenitor to mesenchymal stromal cell disease? *Exp Hematol* 2009;37:1-7.
23. Strippoli P, Savoia A, Iolascon A, Tonelli R, Savino M, Giordano P, et al. Mutational screening of thrombopoietin receptor gene (c-mpl) in patients with congenital thrombocytopenia and absent radii (TAR). *Br J Haematol* 1998;103:311-4.
24. Kirito K, Kaushansky K. Transcriptional regulation of megakaryopoiesis: Thrombopoietin signalling and nuclear factors. *Curr Opin Hematol* 2006;1313:151-6.
25. Ballmaier M, Shulze H, Straul G, Cherkaoui K, Wittner N, Lynen S, et al. Trombopoietin in patients with congenital thrombocytopenia and absent radii: Elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin. *Blood* 1997;90:612-9.
26. Al-Jefri AH, Dror Y, Bussel JB, Freedman MH. Thrombocytopenia with absent radii: Frequency of marrow megakaryocyte progenitors, proliferative characteristics, and megakaryocyte growth and development factor responsiveness. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:299-306.
27. De Alarcon PA, Graeve JA, Levine RF, McDonald TP, Beal DW. Thrombocytopenia and absent radii syndrome: Defective megakaryocytopoiesis-trombocytopoiesis. *Am J Pediat Hematol Oncol* 1991;13:77-80.
28. Ezumi Y, Takayama H, Okuma M. Thrombopoietin, c-Mpl ligand, induces tyrosine phosphorylation of Tyk2, JAK2, and STAT3, and enhances agonists-induced aggregation in platelets in vitro. *FEBS Lett* 1995;374:48-52.
29. Schulze H, Ballmaier M, Welte K, Germeshausen M. Thrombopoietin induces the generation of distinct Stat1, Stat3, Stat5a and Stat5b homo- and heterodimeric complexes with different kinetics in human platelets. *Exp Hematol* 2000;28:294-304.
30. Klopocki E, Schulze H, Strauss G, Ott CE, Hall J, Trotier F, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80:232-40.
31. Swindell EC, Moeller C, Thaller C, Eichele G. Cloning and expression analysis of chicken Lix1, a founding member of a novel gene family. *Mech Dev* 2001;109:405-8.
32. Sanford LP, Ormsby I, Gittenberger-de Groot AC, Sariola H, Friedman R, Boivin GP, et al. TGFβ2 knockout mice have multiple development defects that are non-overlapping with other TGFβ2 knockout phenotypes. *Development* 1997;124:2659-70.

33. Llorca O, Trujillo A, Blanco FJ, Bernabeu C. Structural model of human endoglin. A transmembrane receptor responsible for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Mol Biol* 2007;365:694-705.
34. Matsumura I, Kanakura Y. Molecular control of megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Int J Hematol*. 2002;75:473-83.
35. Zahavi J, Gale R, Kakkar VV. Storage pool disease of platelets in an infant with thrombocytopenic absent radii (TAR) syndrome simulating Fanconi's anaemia. *Haemostasis* 1981;10:121-33.
36. Ward RE, Bixler D, Provisor AJ, Bader P, Opitz JM, Reynolds JF. Parent to child transmission of the thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome. *Am J Med Genet* 1986;2:207-14.
37. Schnur R, Eunpu D, Zackai E. Thrombocytopenia with absent radius in a boy and his uncle. *Am J Med Genet* 1987;28:117-23.
38. Geddis A. Inherited thrombocytopenia: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. *Semin Hematol* 2006;43:196-203.
39. Ballmaier M, Germeshausen M. Advances in the understanding of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haemat* 2009;146:3-16.

Recibido: 1 de junio del 2010.

Aprobado: 18 de junio del 2010.

Dra. *Dunia de la C. Castillo-González*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. Ciudad de La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. E-mail: ihidir@hemato.sld.cu