

## Reporte de caso

# Diagnóstico prenatal de Trombocitopenia-Aplasia Radial (TAR): Reporte de un caso y revisión de la literatura

## Prenatal diagnosis of Thrombocytopenia and absent radius syndrome (TAR): A case report and review of the literature

Iván Aivasovsky-Trotta<sup>a</sup>, Lorena Rincones-Rojas<sup>a</sup>, Sergio Vergara-Cardenas<sup>a</sup>, Andrés Parra-Charris<sup>a</sup>, Aménaida Ferrer-Marcano<sup>a</sup>, Andreina Zannin-Ferrero<sup>a</sup>, Ana Bracho-Fernandez<sup>b</sup>, Isabel Fernández-González<sup>b</sup>, Luis Gustavo Celis<sup>a</sup>

a. Facultad de Medicina – Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

b. Unidad de Genética Médica. Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 12 de agosto de 2020

Aceptado: 27 de octubre de 2022

### Editor Jefe

Fernando Suárez-Obando

### Palabras clave:

Anomalías congénitas

Diagnóstico prenatal

Cordocentesis

Cariotipificación

Atención Prenatal

Trombocitopenia y aplasia radial

Transfusión de sangre intrauterina.

### R E S U M E N

**Antecedentes:** el síndrome de trombocitopenia con aplasia de radio (TAR) es un desorden congénito con un patrón de herencia autosómico recesivo de prevalencia desconocida y que afecta a menos de 1 caso por cada 100.000 nacidos vivos sin diferencia entre sexos. Se caracteriza por ausencia de radio bilateral, presencia de pulgares y trombocitopenia. Además, puede estar asociado a diversas anomalías cráneo-faciales y en extremidades inferiores, al igual que a patologías cardíacas, urogenitales y gastrointestinales. **Reporte de caso:** paciente primigestante, a quien se le realiza diagnóstico in utero a la semana 19 de gestación de sospecha de síndrome TAR por hallazgos ecográficos (ausencia bilateral de radios), es referida para evaluación genética y se decide realizar cordocentesis a la semana 25 evidenciando trombocitopenia y anemia. Por alto riesgo de complicaciones fetoplacentarias se realiza manejo in-útero mediante transfusión de hemoderivados y controles prenatales estrictos. El embarazo es llevado a término y se realiza cesárea en la semana 38 sin complicaciones durante la adaptación neonatal. **Conclusiones:** el síndrome TAR está asociado a un alto riesgo de mortalidad durante el periodo neonatal y el primer año de vida, por lo cual, un diagnóstico prenatal temprano es de gran importancia para permitir un tratamiento oportuno y mejorar la esperanza y la calidad de vida del recién nacido y sus padres.

\*Autor para correspondencia. Iván Aivasovsky Trotta

Correo electrónico: ivac94@gmail.com

**Keywords:**

Congenital abnormalities  
 Prenatal diagnostic  
 Cordocentesis  
 Karyotyping  
 Prenatal care  
 Thrombocytopenia and radial aplasia  
 Intrauterine blood transfusion

**A B S T R A C T**

**Background:** Thrombocytopenia syndrome with aplasia of the radius (TAR) is a congenital disorder with an autosomal recessive inheritance pattern of unknown prevalence, affecting less than 1 case per 100,000 live births with no difference between sexes. The absence of a bilateral radius, the presence of thumbs, and thrombocytopenia characterize it. In addition, it can be associated with various craniofacial and lower extremity anomalies, as well as cardiac, urogenital, and gastrointestinal pathologies. **Case report:** Primiparous patient, who underwent an in-utero diagnosis at week 19 of gestation with suspicion of TAR syndrome due to ultrasound findings (bilateral absence of radii), was referred for genetic evaluation, and it was decided to perform cordocentesis at week 25 showing thrombocytopenia and anemia. Due to the high risk of fetoplacental complications, in-utero management is performed by transfusion of blood products and strict prenatal controls. The pregnancy is carried to term, and a cesarean section is performed at week 38 without complications during neonatal adaptation. **Conclusions:** ART syndrome is associated with a high mortality risk during the neonatal period and the first year of life. An early prenatal diagnosis is essential for timely treatment and for improving the newborn's and its parents' hope and quality of life..

**Introducción**

El Síndrome de trombocitopenia y aplasia radial (TAR, MIM #274000) es una entidad infrecuente y rara, con una incidencia de 0.42 a 1 caso por cada 100 000 nacidos vivos. (1,2) La primera descripción se realizó en 1956 y solo fue hasta 1969 que Hall y cols. propusieron el nombre del síndrome con el reporte de varios individuos afectados (2).

El TAR se caracteriza por la ausencia bilateral de radio con pulgares presentes y trombocitopenia. Se debe descartar o evaluar la sobreposición de diagnósticos diferenciales con similitudes en sus características morfológicas y hematológicas, como el Síndrome de Fanconi en el cual la afección hematológica suele presentarse más tardíamente, está asociado a falla de módulo ósea y riesgo aumentado de malignidad, además de anomalía en los pulgares; el Síndrome de Roberts, el cual presenta microcefalia, ausencia o hipoplasia de pulgar, oligodactilia y tetrafocomelia bilateral simétrica; el Síndrome de Holt-Oram, con patrón de herencia autosómico dominante, asociado a pulgares ausentes o hipoplásicos y malformaciones cardíacas; y entre otros, el Síndrome de Baller-Gerold y la embriopatía por talidomida (3,4).

Su diagnóstico es esencialmente clínico, por hallazgos osteogénicos radiales mediante una adecuada valoración ecográfica es posible la sospecha diagnóstica en el primer trimestre del embarazo sumado a alteraciones hematológicas. La evidencia de malposición de las manos detectable desde la semana 11 debe incentivar a una búsqueda cuidadosa de defectos en la longitud del antebrazo, principalmente del radio, y la realización de pruebas complementarias como cordocentesis para determinar valores hematológicos. Se recomienda la realización de pruebas confirmatorias genéticas moleculares de contar con la disponibilidad, sin embargo, la espera de estos no puede retrasar la toma de decisiones (5).

Esta entidad de carácter autosómico recesivo, se ha asociado en gran medida a microdeleciones a nivel intersticial de al

menos 200kb del gen RMB8A (RNA-binding motif protein 8, MIM # 605313, 1q21.1), sin embargo, no es claro ya que se han documentado estas anomalías en los padres de pacientes con TAR sin que estos presenten el fenotipo (6–10), por lo que en estudios posteriores, se determinó que esta microdelección debía estar asociada a al menos una de dos variantes reguladoras de baja frecuencia del gen RBM8A para que el individuo llegase a presentar la enfermedad. (6,7,11,12)

Así pues, el objetivo de este trabajo es exponer y describir el caso de un neonato con síndrome TAR, el cual fue sospechado en la semana 19 de gestación por hallazgos ecográficos y se confirmó en la semana 25 con resultados de cordocentesis previamente indicada, al hallar trombocitopenia y anemia. Iniciando así, de forma temprana manejo temprano *in utero* mediante transfusión de hemoderivados y seguimiento prenatal estrecho. Para realizar posteriormente una revisión comparativa con el caso de literatura actual respecto a diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

**Reporte de Caso**

Se trata de una paciente femenina de 31 años, quien asiste a servicio de genética de la Policlínica Metropolitana de Caracas, Venezuela remitida por servicio de gineco-obstetricia por presentar hallazgo en ecografía realizada a las 19 semanas de gestación en la cual se evidenció ausencia de radios bilateral. Ante sospecha de posible síndrome de trombocitopenia-aplasia radial se solicitó cordocentesis, determinando hallazgos hematológicos de anemia microcítica hipercrómica heterogénea y trombocitopenia profunda (Ver tabla 1). El cariotipo normal, permitió descartar cromosomopatías estructurales o numéricas (Ver imagen 1).

Por lo anterior, el servicio de ginecobstetricia realiza transfusión *in útero* de glóbulos rojos y plaquetas, permitiendo realizar cesárea electiva con feto a término con control plaqueta-

rio previo a intervención de 175 000 plaquetas/uL de características microplaquetarias e hipogranulares. Se recibe producto a término a las 38 semanas de gestación con diagnóstico temprano in-utero de síndrome TAR, con peso al nacer de 2 600 g y talla de 53 cm, sin complicaciones en la adaptación neonatal, madre presenta atonía uterina retrasando inicio de lactancia materna. Se confirman características fenotípicas previamente determinadas en ecografías, con miembros superiores acortados y angulados, con presencia de pulgares. Miembros inferiores con genu y equinovalgo bilateral. No se observan Petequias o hematomas mucocutáneos (Ver imagen 2).

Hallazgos radiográficos con extremidades superiores acortadas con codos en flexión y muñecas en varo, se observa claramente ausencia bilateral de radios (Ver imagen 3). Se da

egreso dando indicaciones de nutrición con lactancia materna a libre demanda complementada con fórmula Alfare® y Nutramigen®.

A los 26 días de vida ingresa por urgencias al presentar múltiples episodios diarreicos y hematoquexia, asociado a llanto débil, intolerancia a la vía oral, hipotonía e hipoactividad. Madre refiere nutrición exclusiva con fórmula. Se da manejo intrahospitalario de soporte, con transfusión de 2 unidades de concentrado globular y de 2 concentrado plaquetario. Se da egreso por mejoría del cuadro, con indicación de lactancia materna a libre demanda complementada con fórmulas altamente hidrolizadas.

Tabla 1. Resultados, hematología de cordocentesis vs valores normales ambos a las 25 semanas gestación

|                    | Resultados             | Valores de Referencia         |
|--------------------|------------------------|-------------------------------|
| Leucocitos (/uL)   | 5,3 x 10 <sup>6</sup>  | 3,56 x 10 <sup>6</sup>        |
| Neutrófilos (%)    | 26.9                   | 3 - 10                        |
| Linfocitos (%)     | 50.7                   | 81 - 93                       |
| Monocitos (%)      | 13.6                   | 1 - 6                         |
| Eosinófilos (%)    | 8.6                    | 0 - 6                         |
| Basófilos (%)      | 0.2                    | - 0.5 - 1.5                   |
| Hematíes (/uL)     | 1.77 x 10 <sup>6</sup> | 2.51 - 3.19 x 10 <sup>6</sup> |
| Hematocrito (%)    | 20.5                   | 34.65 - 42.43                 |
| Hemoglobina (g/dL) | 6.9                    | 10.6 - 13.8                   |
| V.C.M* (fL)        | 115.8                  | 117.3 - 132.9                 |
| Plaquetas (/uL)    | 26 x 10 <sup>6</sup>   | 177 - 291 x 10 <sup>6</sup>   |
| M.P.V (fL)         | 7.9                    | 8.7                           |

\*Volumen Corpuscular medio \*\* Volumen plaquetario medio

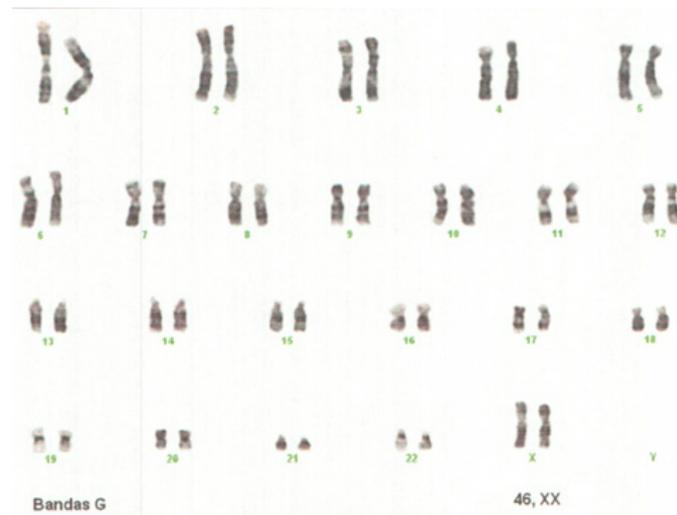


Imagen 1. Cariotipo de la paciente: 46, XX



Imagen 2. Caracteres fenotípicos del paciente al nacer y a los 4 meses

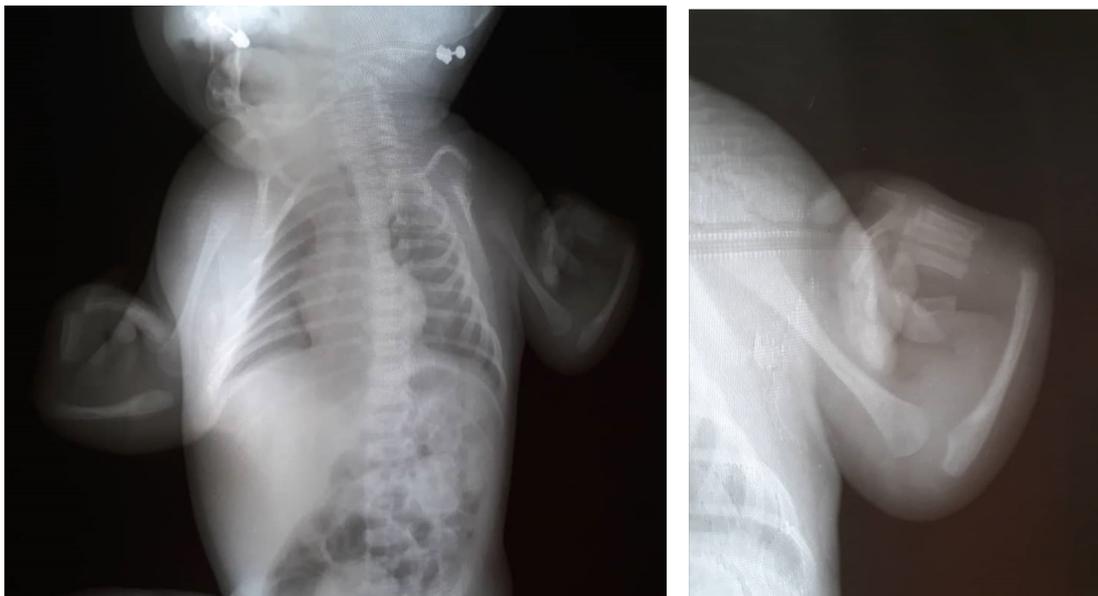


Imagen 3. Radiografías comparativas y Lateral de miembros superiores

## Discusión

El síndrome de trombocitopenia aplasia radial (TAR) es una entidad infrecuente y se define clínicamente como la ausencia de ambos radios y la presencia de ambos pulgares asociado a trombocitopenia (menor a 50 plq/nL), estos hallazgos permiten diferenciarla de otras entidades semejante y su diagnóstico definitivo debe ser confirmado mediante análisis genético molecular (14). Sin embargo, y gracias al alcance que han tenido las pruebas de tamizaje y los controles prenatales, su sospecha diagnóstica en el primer trimestre ha sido posible desde la novena semana, siendo esta la edad de detección más temprana registrada hasta la actualidad (2,15).

El gen RBM8A codifica para la proteína Y14, la cual es una de las cuatro subunidades que conforman el denominado *exon-junction complex*, el cual tiene un papel fundamental en funciones celulares básicas como la exportación celular, la localización subcelular de transcripciones, mejoría de la traducción del RNA mensajero (RNAm) y funciones fundamentales durante el desarrollo embrionario (16).

Se ha propuesto que este gen, normalmente expresado por osteoblastos y plaquetas, al estar molecularmente alterado y no poder generar una traducción del RNAm a la proteína Y14, lleva a un aumento de la ubiquitinación de la misma y en consecuencia en la disminución de ambos, el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF8) y del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGFR1)(11,12) lo que explicaría, de manera

no conclusiva, la ausencia bilateral de radios en asociación a, trombocitopenia hipomegacariocítica profunda, con niveles de plaquetas menores a 50 plaq/nL y con presencia de pulgares en ambas extremidades, característica que lo distingue de entidades congénitas similares como la Anemia de Fanconi (17-19).

El síndrome TAR es el primer desorden humano causado por un defecto que afecta una de las cuatro subunidades del complejo *exon-junction*. Se ha especulado que los otros once genes presentes en 1q21.1, pueden influir en el fenotipo del TAR, además de factores ambientales que alteren la expresión genética, penetrancia incompleta y modificadores de alelos adicionales, no obstante, se requieren de estudios adicionales para comprobar estas hipótesis (7,12,16).

Por lo anterior, ha ganado peso el uso de pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico de este síndrome, claro está en los casos que estas pruebas estén disponibles. Se ha recomendado realizar en primer lugar un análisis de delección/duplicación específica para el gen *RBM8A* seguido por un análisis secuencial del gen si no es hallada la delección o si se quiere confirmar la variante patogénica secundaria y permitir estudios familiares posteriores. Se recomienda de igual manera la realización de un cariotipo o de estudios de paneles multigénicos para evaluar otros genes de interés y descartar diagnósticos diferenciales (3,7).

Ahora bien, esta enfermedad congénita se ha asociado a mayor tasa de morbi-mortalidad sobre todo en los pacientes durante el periodo perinatal y el primer año de vida, es por ello que el diagnóstico temprano y el tratamiento prenatal se ha convertido en una forma de mejorar la sobrevida de pacientes con diagnóstico de TAR y mejor la calidad de vida de los padres (5,15,20,21). En el caso expuesto, la sospecha diagnóstica surgió en la semana 19 de gestación gracias a la agenesia bilateral de radios determinada en la ecografía, permitiendo realizar estudios subsecuentes y manejar las consecuencias de la enfermedad, llevando así a la viabilidad del feto, vale destacar que no se realizaron pruebas genéticas moleculares por no poseer los recursos disponibles, no obstante, las herramientas diagnósticas utilizadas y el abordaje clínico fueron suficientes para establecer el diagnóstico de trabajo (7).

Actualmente el objetivo terapéutico prenatal en el control de las manifestaciones clínicas derivadas de los sistemas comprometidos, sobre todo el hematológico, el compromiso de este es el principal marcador pronóstico y determinante de la viabilidad fetal y neonatal, se ha visto una mayor mortalidad derivada de complicaciones hemorrágicas en pacientes con conteo de plaquetas  $< 10 \times 10^9$  plaq/L, (22) por lo que el diagnóstico y manejo temprano son la principal herramienta preventiva, no obstante, estas no garantizan el éxito y la viabilidad del feto; se describió un caso en donde a pesar de haber realizado un diagnóstico y manejo oportuno y temprano, el desenlace llevó a un óbito fetal (11,23).

Las gestaciones de fetos con sospecha de síndrome TAR deben ser consideradas de alto riesgo, por lo cual su seguimiento prenatal debe ser estrecho, se ha recomendado un control estricto del perfil hematológico de estos pacientes para realizar intervenciones terapéuticas mediante transfusiones de hemoderivados (5,24,25). En el caso expuesto, se realizó un manejo precoz de las alteraciones hematológicas dadas por trombocitopenia profunda y anemia microcítica severa, mediante trans-

fusiones de hemoderivados *in utero*. Lo anterior, sumado a controles prenatales estrictos, permitieron realizar un parto por cesárea a las 38 semanas.

Al evaluar al paciente, no se observaron malformaciones craneofaciales, descritas en la literatura hasta en un 53 % de pacientes con TAR con micrognatia, frente alta y ancha, puente nasal aplanado, orejas bajas, posteriores y rotadas y 76 % con macrocefalia. (18,26) En cuanto a alteraciones en las extremidades inferiores, nuestro paciente presentó *genu* y *equino varum* bilateral, estas han sido descritas hasta en 47-50 % de los pacientes, con malformaciones como luxación de cadera, coxa valga, torsión tibial o femoral, ausencia de rótula, *genu*, *equino varum* al igual que otras más raras y complejas como tetrafocomelia y anomalías del esqueleto axial como costillas cervicales o fusiones vertebrales (12,16,27).

Así bien, este síndrome se asocia al compromiso de otros sistemas; (3) asociado al compromiso hematológico, se han reportado reacciones leucemoides con conteos leucocitarios  $>35\,000$ , de carácter transitorias, no asociadas a malignidad o fallas de médula ósea. Igualmente, en el 2017 se reportó en la literatura 4 casos de leucemia mielóide aguda y un caso de leucemia linfoblástica aguda en pacientes con síndrome TAR, sin embargo, no se asociaron a mutaciones típicas de síndromes mieloproliferativos como Janus-quinasa 2, proteína mieloproliferativa de leucemia o calreticulina. (28) No obstante, hasta el momento, no se reportaron signos clínicos o paraclínicos sugestivos de dichas entidades en nuestra paciente.

De igual manera, se han descrito malformaciones cardiovasculares en un 15 al 33 %, dadas principalmente por defectos septales y tetralogía de Fallot, sin malformaciones cardíacas complejas (17, 26). La afección del sistema genitourinario en un 23 %, con daño renal estructural y funcional o puede estar asociado a síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser (agenesia de útero, cérvix y parte superior de la vagina) (29, 30). Nuestro paciente presentó varios episodios de diarrea y hematoquecia a los 26 días, por probable hipersensibilidad a fórmulas de suero de leche, la cual mejoró al ajustar la nutrición con lactancia materna complementada con fórmulas altamente hidrolizadas, libres de leche de vaca y de gluten, estas manifestaciones de hipersensibilidad a fórmulas de leche de vaca se han descrito en el 47 al 62 % de los casos asociado a episodios de gastroenteritis desencadenantes de episodios de trombocitopenia (17, 26).

Como se mencionó, la expectativa de vida después del primer año es casi normal (31). Sin embargo, por el potencial compromiso multiorgánico, estos pacientes deben tener un seguimiento multidisciplinario con el fin de mejorar la calidad de vida optimizando, por ejemplo, la funcionalidad de las extremidades por medio de prótesis, mecanismos adaptativos o cirugías. (23, 26) En el caso de la paciente en mención, desde el nacimiento se realizaron citas para control por pediatría, gastroenterología pediátrica, inmunología y alergología, ortopedia infantil, cardiología infantil y genética clínica, entendiendo que el espectro de órganos afectados va de la mano con estas especialidades.

Finalmente, es de vital importancia dar adecuado asesoramiento genético a los padres, siendo enfáticos y claros en los riesgos elevados de sangrado, especialmente durante el primer año de vida, con el fin de que se tomen las medidas necesarias

para reducir al mínimo su incidencia; y en el caso de estar disponible y la familia lo desee con el fin de la planificación de embarazos futuros, se debe referir a la familia para consejería genética (23, 26).

## Conclusiones

Si bien el síndrome en mención es considerado una enfermedad rara y poco frecuente, su detección y manejo precoz es fundamental para reducir la alta morbi-mortalidad a la que se asocia, sobre todo en el primer año de vida. Adicionalmente, su detección temprana permite a los padres la toma oportuna de decisiones y la preparación anticipada en caso de que decidan dar continuidad al embarazo.

Es importante aclarar que el diagnóstico clínico debe primar antes que el diagnóstico genético y molecular a la hora de definir el manejo. Se ha visto una alta especificidad en el diagnóstico utilizando ecografías de detalle asociadas a pruebas hematológicas con muestras de cordocentesis. Por ello, se ha recomendado ampliamente el uso oportuno de hemoderivados como tratamiento para la trombocitopenia y la anemia, incluso de forma intrauterina y sin tener confirmación con pruebas moleculares. Actualmente, esta medida junto con controles prenatales frecuentes, se consideran la principal forma de prevenir la mortalidad temprana y de llevar los embarazos al término, reduciendo las complicaciones inherentes al síndrome TAR.

Posterior al nacimiento, es necesario mantener controles estrictos de forma multidisciplinaria para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo e iniciar de forma temprana la planeación de las acciones para garantizar una calidad de vida óptima tanto en el paciente como en los padres, teniendo en cuenta, que la trombocitopenia de forma general, es transitoria y esta se controla con la edad.

Finalmente, es importante destacar que el presente estudio siguiendo los preceptos del acta de Helsinki, contando además con la autorización de la Unidad de Genética Médica de la Policlínica Metropolitana de Caracas, Venezuela para el uso de la información. Adicionalmente, se realizó bajo consentimiento informado de los representantes de la paciente.

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron los reglamentos del comité ético de investigación clínica responsable y de Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han cumplido los protocolos de las instituciones de trabajo para la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y oportuna, validado con el consentimiento informado por escrito para participar en él.

Igualmente, declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos mencionados en el artículo. El autor para la correspondencia conserva ese documento o Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de paciente

### Conflicto de interés Ninguno

### Financiamiento Sin financiamiento

## REFERENCIAS

- Martínez-Frías M., Bermejo Sánchez E, García García A, Fernández J. P, Cucalón Manzanos F, Aguilar M. C. Estudio epidemiológico del síndrome de trombocitopenia con aplasia de radio (TAR) en España. *An Esp Pediatr.* 1998;49(6):619-623.
- Diep RT, Arcasoy MO. Pregnancy in patients with thrombocytopenia and absent radii (TAR). *Ann Hematol.* 2017;96(9):1589-1590.
- Toriello H V. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome: TAR Syndrome. 2016.
- Borani M, Rai F, Pureti S, Zergollern L. Skin disorder in an infant with congenital thrombocytopenia and aplasia of the radial bones. *Acta Med Jugosl.* 1979;33(1):67-74.
- Luthy DA, Mack L, Hirsch J, Cheng E. Prenatal ultrasound diagnosis of thrombocytopenia with absent radii. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(3):350-1.
- Bottillo I, Castori M, De Bernardo C, Fabbri R, Grammatico B, Preziosi N, et al. Prenatal diagnosis and post-mortem examination in a fetus with thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound heterozygosity for a 1q21.1 microdeletion and a RBM8A hypomorphic allele: A case report. *BMC Res Notes.* 2013;6(1):0-5.
- Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, Lerone M, Vaccari C, Puliti A, 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. *Mol Cytogenet.* 2015;8(1):1-7.
- Manukjan G, Bösing H, Schmutz M, Strauß G, Schulze H. Impact of genetic variants on haematopoiesis in patients with thrombocytopenia absent radii (TAR) syndrome. *Br J Haematol.* 2017;179(4):606-17.
- Papoulidis I, Oikonomidou E, Orru S, Siomou E, Kontodiou M, Eleftheriades M, et al. Prenatal detection of TAR syndrome in a fetus with compound inheritance of an RBM8A SNP and a 334-kb deletion: A case report. *Mol Med Rep.* 2014;9(1):163-5.
- 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(2):232-40.
- Al-Qattan MM. The pathogenesis of radial ray deficiency in thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2016;26(11):912-6.
- Pavlenishvili I V., Mchedlishvili N V., Gotua TA. Thrombocytopenia-absent radius - TAR-syndrome. *Georgian Med News.* 2011;(193):86-8.

13. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991;77(11):2360-2363.
14. Bottillo I, Castori M, Bernardo C De, Fabbri R, Grammatico B, Preziosi N, et al. Prenatal diagnosis and post-mortem examination in a fetus with thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound heterozygosity for a 1q21.1 microdeletion and a RBM8A hypomorphic allele: a case report. *BMC Res Notes*. 2013;6:376
15. Baken L, Groenenberg IAL, Hoogeboom AJM, Koning AHJ, Exalto N. First-trimester diagnosis of thrombocytopenia-absent radius syndrome using virtual reality. *Clin Dysmorphol*. 2014;23(2):71-3.
16. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, 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(4):435-9.
17. Geddis AE. Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Thrombocytopenia with Absent Radii. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(2):321-31.
18. De Ybarrondo L, Barratt MS. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome. *Pediatr Rev*. 2011;32(9):399-400 19.
19. Castriota-Scanderbeg A, Dallapiccola B. Thrombocytopenia-Absent Radius Syndrome. En: Springer. Berlin, Heidelberg: Springer US; 2005. p. 910-1.
20. Filkins K, Russo J, Bilinki I, Diamond N, Searle B. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia absent radius syndrome using ultrasound and fetoscopy. *Prenat Diagn*. 1984;4(1):139-42.
21. Boute O, Depret-Mosser S, Vinatier D, Manouvrier S, De Lassale M, Farriaux JP, et al. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 1996;11(3):224-30.
22. Azemi M, Kolgeci S, Graçevci-Uka V, Berisha M, Ismaili-Jaha V, Spahiu L. CASE REPORT Thrombocytopenia Absent Radius (TAR) Syndrome Thrombocytopenia Absent Radius (TAR) Syndrome. *Med Arh*. 2011;65(3):178-81
23. Shelton SD, Paulyson K, Kay HH. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome and vaginal delivery. *Prenat Diagn*. 1999;19(1):54-7.
24. Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia-absent-radius (TAR) syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(3):256-8
25. Weinblatt M, Petrikovsky B, Bialer M, Kochen J, Harper R. Prenatal evaluation and in utero platelet transfusion for thrombocytopenia absent radii syndrome. *Prenat Diagn*. 1994;14(9):892-6.
26. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii: A review of 100 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1988; 10(1):51-64
27. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, Berkum P van, Mckusick V. Thrombocytopenia with absent radius. *Archives of disease in childhood*. 1969; 48(6):411-39.
28. Jameson-Lee M, Chen K, Ritchie E, Shore T, Al-Khattab O, Gergis U. Acute myeloid leukemia in a patient with thrombocytopenia with absent radii: A case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(4):245-7.
29. Bradshaw A, Donnelly LF, Foreman JW. Thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome associated with horseshoe kidney. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(1):29-31
30. Akil I, Gözmen S, Yılmaz Ö, Taneli C. Kidney stone and urinary bladder telangiectasia in a patient with TAR syndrome. *Turk J Pediatr*. 2008;50(5):509-11.
31. Williams J, Kim BY, Warriar R. An Infant With Abnormal Upper Extremity Findings: A Case Report. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(8):997-8.