

Aspectos genéticos moleculares del síndrome de trombocitopenia con ausencia de radios

Molecular genetic aspects of the thrombocytopenia syndrome with absent radii

Kalia Lavaut Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6906-2259>

Dunia de la C Castillo González¹ <https://orcid.org/0000-0002-4953-9440>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La trombocitopenia con ausencia de radios es un síndrome genético poco frecuente. Se caracteriza por la ausencia bilateral de radios con presencia de ambos pulgares y trombocitopenia. Pueden estar presentes, además, malformaciones en miembros inferiores, cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicas y vasculares.

Objetivo: Analizar los aspectos genéticos moleculares más recientes del síndrome de trombocitopenia.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos 10 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: El patrón de herencia de la enfermedad es autosómico recesivo, un heterocigótico compuesto por un alelo nulo del gen RBM8A, localizado en el locus 1q21.1 y la presencia de un polimorfismo de simple nucleótido en regiones no codificantes en el otro alelo. Este gen codifica la proteína Y14, la cual es uno de los cuatro componentes del complejo de unión de exones, complejo multiproteico que se une al ARNm y que, una vez finalizado el empalme, interviene en la eficiencia de la traducción y la degradación del ARNm que presenten codones de terminación prematura.

Conclusiones: La trombocitopenia es la primera enfermedad en el humano en la que se describe un defecto en una subunidad del complejo de unión de exones. A pesar del avance

en los últimos años en el conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad, aún son necesarias nuevas investigaciones para explicar la relación entre el gen RBM8 y las manifestaciones esqueléticas.

Palabras clave: trombocitopenia; ausencia de radios; microdelección.

ABSTRACT

Introduction: Thrombocytopenia with absent radii is a rare genetic syndrome, characterized by bilateral absence of the radii with the presence of both thumbs and thrombocytopenia. In addition, malformations may be present, involving the lower limbs, as well as the cardiovascular, gastrointestinal, neurological, and vascular systems.

Objective: To analyze the most recent molecular genetic aspects of thrombocytopenia syndrome.

Methods: A review of the literature in English and in Spanish was carried out, in the *PubMed* website and using the search engine of *Google Scholar*, for articles published in the last ten years. We performed analysis and summary of the reviewed bibliography.

Information analysis and synthesis: The disease has an autosomal recessive inheritance pattern, a heterozygote composed of a null allele of the RBM8A gene, located at the 1q21.1 locus and the presence of a single nucleotide polymorphism in non-coding regions in the other allele. This gene encodes the Y14 protein, which is one of the four components of the exon-binding complex, a multiprotein complex that binds to mRNA and that, once splicing is complete, intervenes in the efficiency of translation and degradation of mRNA that have premature termination condons.

Conclusions: Thrombocytopenia is the first disease in humans in which a defect in a subunit of the exon binding complex was described. Despite the advance in recent years in understanding the molecular basis of the disease, new research is still necessary to explain the relationship between the RBM8 gene and skeletal manifestations.

Keywords: thrombocytopenia; radii absence; microdeletion.

Recibido: 12/09/2019

Aceptado: 05/12/2019

Introducción

La trombocitopenia con ausencia de radios (TAR) (OMIM 274000) es un síndrome que se caracteriza por la disminución en el número de plaquetas (generalmente por debajo de $50 \times 10^9/L$) y ausencia bilateral de radios con presencia de ambos pulgares.

Esta última característica lo diferencia de otros síndromes con alteraciones del radio, como el síndrome de Holt Oram (OMIM 142900), síndrome de Roberts (OMIM 268300) y la anemia de Fanconi (OMIM 227650), en los cuales el pulgar está ausente o hipoplásico.

Fue descrito por primera vez por *Gross* y otros⁽¹⁾ y *Shaw* y *Oliver* en 1959;⁽²⁾ pero años más tarde, en 1969, *Judith Hall*,⁽³⁾ basada en la observación de 40 casos, es quien lo define como un síndrome. Esta entidad es de aparición poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 en 240 000 nacidos vivos, con un ligero predominio en el sexo femenino 0,8/1.⁽⁴⁾

Este trabajo tiene como objetivo analizar los aspectos genéticos moleculares más recientes del síndrome de trombocitopenia.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, publicada en los últimos 10 años, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon las palabras clave trombocitopenia, ausencia de radio, alteraciones genéticas y moleculares. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información

Manifestaciones clínicas

El número de megacariocitos, células precursoras de las plaquetas, está disminuido en médula ósea, por lo que se presenta trombocitopenia en todos los pacientes desde el nacimiento y se mantiene durante los primeros años de vida. Posteriormente, el conteo de plaquetas suele aumentar y puede alcanzar valores subnormales o normales en algunos pacientes.

Las manifestaciones clínicas relacionadas con la trombocitopenia como petequias, equimosis, epistaxis, así como cuadros hemorrágicos más severos, pueden disminuir en frecuencia y severidad con la edad.⁽⁵⁾

La mortalidad en el primer año de vida está relacionada con cuadros hemorrágicos severos como hematemesis, hemoptisis y hemorragia intracraneal.

Músculo-esqueléticas

La severidad de las alteraciones esqueléticas varía desde la ausencia de radio hasta ausencia de miembros inferiores (focomelia), con o sin defectos en estos últimos.

Se encuentran descritas alteraciones esqueléticas en los miembros superiores como hipoplasia o aplasia de ulna y/o húmero. Las manos pueden mostrar limitación en la extensión de los dedos, con desviación radial, hipoplasia de los huesos del carpo y falanges.^(6,7)

Las malformaciones en miembros inferiores suelen ser menos severas que las observadas en miembros superiores. Están descritas: luxación de las caderas, subluxación de las rodillas, anomalías de las tibias, *genus varum* y ausencia de rótula.

Otros signos y síntomas

En una serie de 34 pacientes con TAR, se encontraron alteraciones renales y cardiacas en un 23 y 47 %, respectivamente; así como intolerancia a la leche de vaca en un 47 % de los pacientes.⁽⁸⁾

También han sido descritas:

- Malformaciones cardiovasculares como: la tetralogía de Fallot, defectos septales atriales y ventriculares, coartación de la aorta, dextrocardia e hipertrofia ventricular.⁽⁹⁾
- Malformaciones renales como: rotación axial renal, riñones en silla de montar, duplicación de uréteres y dilatación de la pelvis renal.⁽⁵⁾
- Defectos gonadales en varones como: testículos no descendidos, atróficos o ambos; y en el sexo femenino, útero unicornio, agenesia de útero y vagina.⁽⁵⁾
- Malformaciones cerebrovasculares como: agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis cerebeloso, malformaciones vasculares intracraneales.⁽⁵⁾
- Reacciones leucemoides con conteo de leucocitos por encima de 35 000 células/mm³, no asociado a una leucemia; aunque se han descrito casos en la literatura de individuos con leucemia y TAR.^(10,11)

Bases genéticas y moleculares

Desde el punto de vista de la herencia se plantea un patrón autosómico recesivo, pues se ha observado en pacientes de padres sanos, en hermanos o en casos aislados con bajo índice de consanguinidad. En ocasiones se ha informado la transmisión de padre a hijo; así como que un paciente masculino lo heredó de su tío materno, lo cual ponía en duda dicho patrón de herencia.⁽⁴⁾

Se realizó un estudio en los genes de la familia Hox (del inglés homeobox) tales como: HoxA11, HoxA10 y HoxD11, los cuales se relacionan con el desarrollo ulnar y la diferenciación de megacariocitos durante la embriogénesis, y no se detectaron mutaciones a pesar de que el gen HoxA11 está asociado con la trombocitopenia amegacariocítica.⁽¹²⁾

Múltiples investigaciones han estado dirigidas al estudio de la trombopoyetina 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 protooncogen c-Mpl que se expresa en la línea megacariocítica desde las células progenitoras hasta las plaquetas. Sin embargo, en los pacientes con TAR no se ha encontrado ninguna mutación en este gen.^(13,14)

Klopocki y otros, en el año 2007, estudiaron 30 pacientes con TAR mediante la técnica de hibridación genómica comparativa. Identificaron en el 100 % de los pacientes una microdelección intersticial en heterocigosis de 200 Kb en el brazo largo del cromosoma 1, en el locus 21.1 (1q21.1). En el 75 % de los pacientes esta delección es heredada de uno de los padres y en el 25 % se reporta como nueva delección. La alteración cromosómica se detectó en el 32 % de los familiares no afectados con la enfermedad. Por lo que los autores concluyeron que la presencia de la microdelección es necesaria pero no suficiente para explicar la etiopatogenia de la enfermedad y es necesaria una causa alélica adicional para provocar esta.⁽¹⁵⁾

Para identificar una segunda causa, *Albers* y otros seleccionaron cinco pacientes con TAR que presentaban la microdelección en 1q21.1. Al secuenciar los exomas de 10 genes situados en ese locus, no encontraron ninguna mutación en sus regiones codificantes. Sin embargo, cuatro de los pacientes eran portadores de un polimorfismo de simple nucleótido (SNP) (single nucleotide polymorphism, por su sigla en inglés) de baja frecuencia en la región 5' UTR (región no traducida del gen) (rs139428292) del gen RBM8A (del inglés RNA binding motif protein 8A)(OMIM 605313); mientras que el quinto paciente portaba un SNP, previamente desconocido, en el primer intrón del mismo gen (rs201779890). Mediante

secuenciación en otros 48 pacientes con TAR y la microdelección, se detectó el SNP de la región 5' en 35 de ellos y en 11 casos el del intrón 1. En algunos padres no afectados se encontró SNP 5' UTR en estado homocigótico, lo que demuestra que la homocigosis para algunas de las dos variantes de polimorfismos no es suficiente para provocar la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Posteriormente, *Albers* y otros secuenciaron el gen RBM8A en dos pacientes con TAR que no presentaban la microdelección 1q21.1 pero que eran portadores SNP 5' UTR. En uno de los pacientes identificaron una mutación del corrimiento del marco de lectura (inserción de 4pb en el cuarto exón), mientras que en el otro detectaron una mutación sin sentido en el último exón del gen RBM8A. Por esta razón, los autores concluyeron que la causa del síndrome de TAR es la herencia compuesta por un alelo nulo del gen RBM8A (que presenta la microdelección o mutación del corrimiento del marco de lectura o mutación sin sentido) y la presencia de uno de los dos SNPs no codificantes en el otro alelo del mismo gen.⁽⁴⁾ Estos resultados han sido apoyados por otros autores.^(17,18,19)

El gen RBM8A, localizado en el locus 1q21.1 está altamente conservado entre las especies y se expresa en todas las líneas hematopoyéticas. Este gen codifica la proteína Y14, una pequeña proteína de 174 aminoácidos, la cual es uno de los cuatro componentes del complejo de unión de exones (EJC) (exon-junction complex, por su sigla del inglés).^(16,17) El EJC es un complejo multiproteico que se une al ARNm una vez finalizado el empalme. Interviene en funciones básicas celulares como la exportación nuclear y la localización subcelular de transcritos específicos, la eficiencia de la traducción y la degradación del ARNm mediada por mutaciones terminadoras. Además, este complejo multiproteico juega un importante papel en el desarrollo embrionario.⁽¹⁹⁾ Los niveles de Y14 son significativamente bajos en las plaquetas de los pacientes con TAR.⁽²⁰⁾

Las mutaciones bialélicas del gen RBM8A no han sido informadas, lo que sugiere que la pérdida completa de la proteína Y14 es letal.⁽⁴⁾

La trombocitopenia con aplasia de radios es la primera enfermedad en el humano en la cual se describe un defecto en una de las cuatro subunidades del EJC.⁽¹⁵⁾

Influencia de otros factores en el fenotipo TAR

Los pacientes con el SNP 5' UTR presentan valores de plaquetas significativamente más bajos que aquellos portadores del SNP en el primer intrón. Sin embargo, los valores de hemoglobina son mayores en los pacientes con SNP 5' UTR, mientras que los niveles de leucocitos no son SNP dependientes.⁽²¹⁾

Algunos autores sugieren que el fenotipo TAR puede estar influenciado por otros elementos como factores ambientales que alteran la expresión génica o alelos modificadores adicionales.^(22,23) Además, plantean la influencia de otros genes localizados en la región 1q21.1, como el gen PIAS3 (del inglés protein inhibitor of activated STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) (OMIM *605987) relacionado con la trombocitopenia y el gen Lix1 (del inglés *Limb expression 1*), con expresión transitoria durante el desarrollo embrionario de las extremidades en pollos.⁽²⁰⁾

A pesar del avance en los últimos años en el conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad, aún son necesarias nuevas investigaciones para explicar la relación entre el gen RBM8 y las manifestaciones esqueléticas; así como que solo aparezcan alteraciones en la línea megacariocítica en los pacientes con síndrome de TAR.

Referencias bibliográficas

1. Gross H, Groh C, Weippl G. Congenital hypoplastic thrombopenia with aplasia of the radius: a syndrome of multiple variations. *Neue Osterr Z Kinderheilkd.* 1956;1:574-82.
2. Shaw S, Oliver RA. Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. *Blood.* 1959;14:374-7.
3. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, Van Berkum KA, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore).* 1969;48:411-39.
4. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouweland WH, Ghevaert C. New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia absent radii) syndrome. *Current Opinion in Genetics & Development.* 2013;23:316-23.
5. Castillo D. Algunas consideraciones clínico-genéticas de la trombocitopenia con ausencia de radios. *Rev Cub de Hematol Inmunol Hemoter,* 2010;26(4):276-84.
6. Al Kaissi A, Girsch W, Kenis V, Melchenko E, Ben Ghachem M, Pospischill R, et al. Reconstruction of limb deformities in patients with thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Orthop Surgery.* 2015;7:50-6.
7. Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):57-65. doi:10.1016/j.siny.2015.12.003
8. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet.* 2002;39:876-81.

9. Kumar C, Sharma D, Pandita A, Bhalerao S. Thrombocytopenia absent radius syndrome with Tetralogy of Fallot: a rare association. *Int Med Case Rep J.* 2015;8:81-5.
10. Jameson-Lee M, Chen K, Ritchie E, Shore T, Al-Khattab O, Gergis U, et al. Acute myeloid leukemia in a patient with thrombocytopenia with absent radii: a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 [acceso 25/05/2018] <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.02.001>
11. Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann Med.* 2014;46(6):353-63. doi:10.3109/07853890.2014.915579
12. Geddis AE. Inherited thrombocytopenia: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. *Semin Hematol.* 2006;43:196-203.
13. Fiedler J, Strauss G, Wannack M, Schwiebert S, Seidel K, Henning K, et al. Two patterns of thrombopoietin signaling suggest no coupling between platelet production and thrombopoietin reactivity in thrombocytopenia-absent radii syndrome. *Hematological.* 2012;97:73-81.
14. 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.
15. 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.
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. Yassaee VR, Hashemi-Gorji F, Soltani Z, Mohammad S. A new approach for molecular diagnosis of TAR syndrome. *Clin Biochem.* 2014;4:5.
18. Nicchia E, Giordano P, Greco C, De rocco D, Savoia A. Molecular diagnosis of thrombocytopenia-absent radius syndrome using next-generation sequencing. *Inter J Laboratory Hematol.* 2016;1-7. doi:10.1111/ijlh.12516
19. Haremaki T, Sridharan J, Dvora S, Weinstein DC. Regulation of vertebrate embryogenesis by the exon junction complex core component Eif4a3. *Dev Dyn.* 2010;239:1977-87.

20. Tassano E, Gimelli S, Divizia M. T, 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. *Molec Cytog.* 2015;8:87. doi: 10.1186/s13039-015-0188-6
21. Manukjan G, Bosing H, Schmugge M, Strauß G, Schulze H. Impact of genetic variants on haematopoiesis in patients with thrombocytopenia absent radii (TAR) syndrome. *British J of Haematol.* 2017;1-11. doi: 10.1111/bjh.14913
22. Chuang TW, Lee KM, Tarn WY. Function and Pathological Implications of Exon Junction Complex Factor Y14. *Biomol.* 2015;5:343-55.
23. Ceylan AC, Sahin I, Erdem HB, Kayhan G, Simsek-Kiper PO, Alikasifoglu M. An eight-case 1q21 region series: novel aberrations and clinical variability with new features. *J Intellect Disabil Res.* 2019 Feb. doi: 10.1111/jir.12592

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Kalia Lavaut Sánchez: Realizó la recopilación de la bibliografía, seleccionó los artículos relevantes para la revisión. Hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica del contenido científico y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Dunia Castillo García: Hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la revisión crítica del contenido científico y la aprobación final de la versión que va a publicarse.