

CASO CLÍNICO

1. Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú
2. Centro de Capacitación en Diagnóstico médico Sedimed
3. Servicio de Neonatología, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú
 - a. Médico Ginecobstetra
 - b. ORCID 0000-0001-6707-1063
 - c. Médico residente en Ginecología
 - d. ORCID 0009-0004-4990-3953
 - e. ORCID 0000-0002-9851-8419
 - f. ORCID 0009-0006-5548-2878
 - g. Médico Cirujano, ORCID 0000-0001-7393-5807
 - h. ORCID 0000-0002-1054-7398
 - i. Médico residente en Neonatología, ORCID 0009-0001-8723-383X

Financiamiento: Autofinanciado.

Consideraciones éticas: los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Conflictos de interés: Los autores señalan no tener conflictos de interés de ningún tipo.

Inteligencia artificial: Los autores declaran que no se utilizó de inteligencia artificial en el estudio del caso ni en la elaboración de artículo.

Recibido: 4 enero 2024

Aceptado: 4 marzo 2024

Publicación en línea: 30 marzo 2024

Correspondencia:

Dra. Rosa E. Vallenas Campos
Jr. Santa Rosa 941, Cercado de Lima, Instituto Nacional Materno Perinatal
996113439
medicinafetal.inmp@gmail.com

Citar como: Vallenas Campos RE, Eustaquio Briceño LA, Huertas Tacchino E, Ibáñez Rodríguez C, Sosa Paucar H, Castillo Urquiaga W, Torres Sotomayor KC. Diagnóstico prenatal de esclerosis tuberosa en asociación con rabiomomas: comunicación de caso y discusión de la importancia del diagnóstico molecular. *Rev peru ginecol obstet.* 2024;70(1). DOI <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2610>

Diagnóstico prenatal de esclerosis tuberosa en asociación con rabiomomas: comunicación de caso y discusión de la importancia del diagnóstico molecular

Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis in association with rhabdomyomas: case report and discussion of the importance of molecular diagnosis

Rosa E. Vallenas Campos^{1,a,b}, Luis A. Eustaquio Briceño^{1,c,d}, Erasmo Huertas Tacchino^{1,a,e}, Cecilia Ibáñez Rodríguez^{1,a,f}, Héctor Sosa Paucar^{2,g}, Walter Castillo Urquiaga^{1,a,h}, Katty C. Torres Sotomayor^{3,i}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2610>

RESUMEN

El complejo esclerosis tuberosa (CET) se caracteriza por desarrollar hamartomas en diversos tejidos. Se presenta el caso de una paciente de 39 años con feto con múltiples rabiomomas en quien se realizó diagnóstico prenatal molecular de CET. Con el diagnóstico confirmado se amplió la evaluación en el posnatal, encontrándose máculas hipopigmentadas en piel y múltiples túberes corticales y subependimarios. En la evaluación familiar, el padre presentó lesiones cutáneas y está en estudio para confirmar CET. A los 6 meses de vida, la lactante permanece asintomática. El diagnóstico de CET prenatal tiene un impacto en el pronóstico del paciente y su familia. Mejora el pronóstico neurológico posnatal, permite extender la búsqueda de la enfermedad a padres y hermanos, aporta herramientas para consejería más precisa del embarazo y planificación familiar.

Palabras clave. Rabiomioma, Esclerosis tuberosa, Diagnóstico prenatal, molecular

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) is characterized by the development of hamartomas in various tissues. We present the case of a 39-year-old female patient with a 24-week-old fetus with multiple rhabdomyomas in whom a prenatal molecular diagnosis of TSC was made. With the diagnosis confirmed, postnatal evaluation was extended, finding hypopigmented macules in the skin and multiple cortical and subependymal tubercles. In the family evaluation, the father presented cutaneous lesions and is under study to confirm TSC. At 6 months of age, the infant remains asymptomatic. The diagnosis of prenatal TSC has an impact on the prognosis of the patient and family. It improves the postnatal neurological prognosis, allows extending the search for the disease to parents and siblings, and provides tools for more accurate pregnancy counseling and family planning.

Key words: Rhabdomyoma, Tuberous sclerosis, Prenatal diagnosis, molecular

INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un síndrome multisistémico autosómico dominante de penetración variable causada por mutaciones en los genes supresores de tumores TCS1 en el cromosoma 9q34 o TCS2 en el cromosoma 16p13.3, los cuales codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas mutaciones provocan una disrupción en el regulador de proliferación celular diana de rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) favoreciendo el desarrollo de hamartomas en órganos como el corazón, cerebro, piel, riñones u ojos⁽¹⁾.

Los tumores cardíacos primarios son extremadamente raros en los niños⁽²⁾. Se ha encontrado una incidencia del 0,027% al 0,08% en autopsias pediátricas⁽²⁾, mientras que en la vida fetal algunos estudios esti-



man una incidencia de tumores cardíacos entre 0,05 a 0,14%⁽³⁾. Alrededor del 90% de estos tumores son benignos⁽²⁾. Desde el punto de vista histológico, los tumores benignos más frecuentes en etapa pediátrica son los rabdomiomas (60%), compuestos por las características células 'en araña', seguidos de los fibromas (12%), los mixomas (10%), los teratomas intracardiacos (25%) y los hemangiomas⁽⁴⁾.

En el presente estudio se comunica un caso de diagnóstico prenatal genético de esclerosis tuberosa en el contexto de un feto con múltiples rabdomiomas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años gesta 3, para 2 sin antecedentes médicos o familiares de importancia. Fue evaluada inicialmente en nivel de atención primaria. A las 24 semanas 4 días acudió a una clínica privada para ecografía morfológica de rutina donde encontraron 3 rabdomiomas a nivel intraventricular izquierdo, siendo la de mayor tamaño de 9 x 4 mm (a descartar esclerosis tuberosa) y refirieron a la paciente al servicio de medicina fetal de nuestra institución.

La paciente fue evaluada en el Instituto a las 28 semanas, cuando se confirmó las lesiones y se evidenció aumento en el número y tamaño: 3 en cavidad ventricular izquierda, (siendo la de mayor tamaño 11 x 7 mm), 1 en el septo interventricular y 2 en cavidad auricular derecha (6 x 7 mm y 6 x 9 mm, respectivamente) (figura 1). El bienestar fetal se encontró conservado con perfil biofísico 8/8 y Doppler fetal normal e índice de rendimiento miocárdico (IRM) 0,44, normal.

Se explicó a la paciente la probable asociación sindrómica y previa consejería y consentimiento se procedió a amniocentesis a las 29 semanas para análisis en líquido amniótico de panel molecular de complejo esclerosis tuberosa y cariotipo.

A las 31 semanas se recibió los resultados de cariotipo 46,XX normal y se realizó ecocardiografía control con aumento en el número de lesiones y tamaño, extendiéndose hacia el ventrículo derecho. Así mismo, se notó aumento del índice de rendimiento miocárdico hasta 0.57, sobre el límite superior normal. No se evidenció obstrucción de los tractos de salida o entrada, regurgitación valvular ni alteración de las pruebas de bienestar.

En el control a las 33 semanas, los rabdomiomas incrementaron de tamaño generando disminución del llenado ventricular a predominio de lado izquierdo, con leve regurgitación mitral. Con relación al índice de rendimiento miocárdico, se encontró en 0,6, progresión a disfunción cardíaca no severa.

A las 35 semanas se recibió el resultado del panel molecular en líquido amniótico, que informó feto con heterocigosis de la variante patogénica NM_000548.4:C 1599+1G>A en el gen TSC2, confirmando una esclerosis tuberosa. La paciente fue hospitalizada por tener contracciones y se le realizó cesárea de emergencia con un recién nacido femenino de 2,595 g, Apgar 8 al minuto y 5 minutos, talla 44,5 cm.

Al examen físico del neonato, se halló máculas hipopigmentadas en piel (figura 2) compatibles

FIGURA 1. (A) ECOGRAFÍA A LAS 24 SEMANAS: RABDOMIOMAS EN EL VENTRÍCULO IZQUIERDO. (B) 28 SEMANAS: RABDOMIOMAS EN VENTRÍCULO IZQUIERDO Y AURÍCULA DERECHA. (C) 31 SEMANAS: RABDOMIOMAS EN AMBOS VENTRÍCULOS Y AURÍCULA DERECHA. SE LOGRA VISUALIZAR AUMENTO EN EL NÚMERO DE LESIONES Y EN EL TAMAÑO CON LA EDAD GESTACIONAL.





FIGURA 2. LAS FLECHAS SEÑALAN MÁCULAS HIPOPIGMENTADAS EN A. PANTORRILLA Y B. CARA POSTERIOR DEL TOBILLO.



con CET; la ecocardiografía confirmó los hallazgos prenatales. Fue evaluada por neurología y oftalmología sin encontrar hamartomas. Fue dada de alta al décimo tercer día de vida.

Al control del mes, la resonancia magnética cerebral mostró múltiples túberes corticales y subependimarios (figura 3). A los 6 meses de vida, la lactante permanece clínicamente asintomática y con disminución en el tamaño de los rabdomiomas a la ecocardiografía de control. En la evaluación familiar, el padre de la lactante presenta lesiones cutáneas de iguales características y actualmente está en estudio para confirmar CET.

DISCUSIÓN

La evidencia sugiere que los rabdomiomas son en realidad hamartomas de miocardio compuestos por células que se parecen a los miocitos cardíacos en lugar de verdaderas neoplasias⁽⁵⁾. Generalmente se presentan como tumoraciones pequeñas y múltiples, localizadas en su mayoría en el miocardio ventricular, aunque también se han descrito casos de afección auricular⁽⁶⁾. El sitio, el número y la obstrucción del tracto de salida ventricular de los rabdomiomas cardíacos se pueden observar en la vista apical de cuatro cámaras⁽⁷⁾.

El rabdomioma cardíaco fetal suele aumentar de tamaño hasta el nacimiento, luego de lo cual disminuye gradualmente y remite de manera espontánea en aproximadamente la mitad de los casos^(6,8), coincidiendo con la evolución del caso presentado. Aunque la expresión clínica es amplia, la mayoría son asintomáticos⁽⁹⁾, por lo que las manifestaciones clínicas dependerán de su tamaño y localización intracardiaca, pudiendo

FIGURA 3. RESONANCIA MAGNÉTICA CON MÚLTIPLES FOCOS HIPERINTENSOS CORTICALES Y SUBCORTICALES EN T1, MAL DEFINIDOS, DISEMINADOS POR TODOS LOS LÓBULOS CEREBRALES Y EN LOS VENTRÍCULOS LATERALES.





do ocasionar desenlaces adversos como arritmias⁽⁶⁾, hidropesía fetal, muerte intrauterina y muerte súbita del lactante^(8,10).

Los rabdomiomas cardíacos están presentes en el 47% a 67% de las personas con esclerosis tuberosa⁽¹¹⁾, Por ello es fundamental que en la vida fetal, una vez identificado un rabdomioma cardíaco, se realicen estudios complementarios, en especial de diagnóstico molecular en búsqueda de esclerosis tuberosa.

La población pediátrica con esclerosis tuberosa tiene una probabilidad de hasta el 90% de tener manifestaciones neurológicas o neuropsiquiátricas, como epilepsia, déficit cognitivo y/o autismo⁽¹²⁾. La resonancia magnética fetal en el tercer trimestre de la gestación puede ayudar en el diagnóstico prenatal de esclerosis tuberosa al permitir la visualización de nódulos subependimales o túberes corticales que producen estas manifestaciones postnatales^(13,14). Sin embargo, la ausencia de lesiones cerebrales en una resonancia fetal no descarta esclerosis tuberosa⁽¹⁵⁾.

El confirmar el diagnóstico de esclerosis tuberosa con genética molecular en la etapa prenatal impacta en el pronóstico del paciente y su familia. En primer lugar, otorga herramientas para una consejería más precisa en el embarazo, en vista que el pronóstico posnatal de un rabdomioma aislado es diferente al pronóstico de fetos con rabdomiomas en el contexto de CET, por su predisposición a tener y desarrollar más hamartomas posnatalmente y el impacto neurológico.

Además, el identificar la mutación específica responsable de tuberosis esclerosa en el feto facilita la información sobre predisposición a manifestaciones específicas del CET. Por ejemplo, la mutación *de novo* en TSC2 es un factor de pronóstico negativo en comparación con mutación en TSC1⁽¹⁶⁾. De igual manera, los pacientes con mutaciones grandes que afectan los genes de poliquistosis renal PKD1 tienen mayor predisposición a desarrollar astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAs) a más temprana edad que otras mutaciones en el TSC2⁽¹⁾.

Así mismo, al ser la CET una condición de expresión clínica variable, el confirmar genéticamente el diagnóstico de esclerosis tuberosa en un feto con rabdomiomas permite extender la búsqueda

de la enfermedad a los padres y hermanos, que pueden tener CET con manifestaciones clínicas no diagnósticas. Y permite que los padres tomen decisiones informadas de su futuro reproductivo, en caso tengan también la mutación en TCS1 o TCS2.

Adicionalmente, se ha informado que el diagnóstico prenatal del CET mejora el pronóstico neurológico al disminuir la ocurrencia de epilepsia en comparación a los diagnosticados posnatalmente, incluyendo mejoría significativa en áreas cognitivas, del lenguaje y motoras⁽¹²⁾, en especial en la población con esclerosis tuberosa en el espectro autista. Al prevenir la epilepsia o al mejorar la terapia para las convulsiones en la infancia se ayudaría a mitigar los síntomas de autismo en esta población⁽¹⁷⁾.

Se encuentran en estudio los inhibidores mTOR para la prevención y tratamiento de epilepsia en niños con CET⁽¹⁸⁾, lo cual aumenta la importancia en hacer el diagnóstico temprano de tuberosis esclerosa, en especial en la población asintomática.

En vista de la importancia del diagnóstico prenatal, en el 2022 Xiao-Yan Yang y colaboradores publicaron un estudio piloto sobre el uso de ADN fetal en sangre materna para el tamizaje de CET, con resultados similares a los obtenidos en pruebas invasivas o confirmatorias posnatales. Sin embargo, aún se requieren más estudios al respecto⁽¹⁹⁾.

En conclusión, se debe sospechar de esclerosis tuberosa fetal o familiar ante el hallazgo fetal de rabdomiomas cardíacos, aun si no hay manifestaciones clínicas evidentes en la familia. El pronóstico posnatal dependerá de la localización de los hamartomas y el grado de compromiso hemodinámico y se verá directamente impactado por el diagnóstico prenatal molecular al permitir mejorar el diagnóstico, vigilancia y manejo oportuno de este síndrome genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dragoumi P, O'Callaghan F, Zafeiriou DI. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in the fetus. Eur J Paediatr Neurol [Internet]. 2018;22(6):1027–34. doi:10.1016/j.ejpn.2018.08.005
2. Tzani A, Doulamis I, Mylonas K, Avgerinos D, Nasioudis D. Cardiac Tumors in Pediatric Patients: A Systematic Review. World J Pediatr Congenit Hear Surg. 2017;8(5):624–32. Doi: 10.1177/2150135117723904



3. Céspedes Almira Mariela, Suzarte Portal Judith, Mansito González Noel. Rabdomioma cardíaco. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2015;102-8. ISSN 1561-3119
4. Chía N, Fuentes G, Patiño E, Guillén A, Buendía A. Importancia del rabdomioma cardíaco en población pediátrica. Experiencia de 39 años. Serie de casos. *Arch Cardiol Mex*. 2020;91(1):84-92. Doi: 10.24875/ACM.19000381
5. Parato M, Nocco S, Alunni G, Becherini F, Conti S, Cucchini U, et al. Imaging of Cardiac Masses: An Updated Overview. *J Cardiovasc Echogram*. 2022;32(2):65-75. Doi: 10.4103/jcecho.jcecho_18_22
6. Ramírez M, Cuenca V, Zabala J, Conejo L. Remisión completa precoz de tumoraciones cardíacas múltiples sugestivas de rabdomiomas cardíacos. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):708-9. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)71344-2](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)71344-2)
7. Yuan SM. Fetal Primary Cardiac Tumors During Perinatal Period. *Pediatr Neonatol*. 2017 Jun;58(3):205-10. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.07.004
8. Yamamoto K, Maki Y, Sato Y, Tanaka H, Fukushima T, Ushijima J, Furukawa S, Sameshima H, Kataoka H. Multiple cardiac rhabdomyomas not associated with tuberous sclerosis in a dizygotic twins: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Jul 5;15(1):334. doi: 10.1186/s13256-021-02943-x
9. Lince R, Gomez C, Arteaga A, Montoya J, Vasquez L. Rabdomioma cardíaco como manifestación de esclerosis tuberosa. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cardiol*. 2009;16(5):224-8. ISSN 0120-5633
10. Morales J, Espínola N, Caballero R, Brunner G, Uribe S. Rabdomioma cardíaco múltiple asociado a muerte intrauterina. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(3):217-20. ISSN 1405-9940
11. Northrup H, Koenig M, Pearson D, Sing K. Tuberous Sclerosis Complex [Internet]. Washington; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/pdf/Bookshelf_NBK1220/
12. Wang X, Ding Y, Zhou Y, Yu L, Zhou S, Wang Y, et al. Prenatal diagnosis and intervention improve developmental outcomes and epilepsy prognosis in children with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(10):1230-6. Doi: 10.1111/dmcn.15265
13. Bekiesinska-Figatowska M, Sobieraj P, Pasieczna M, Szymkiewicz-Dangel J. Early Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex: Prenatal Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023 Sep;44(9):1070-6. doi: 10.3174/ajnr.A7952
14. Jin N, Wu Y, Meng Q, Luo Q. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis complex: Echocardiography, cranial magnetic resonance, and genetic testing of 40 cases with fetal cardiac tumors. *Heliyon*. 2023 Jun 2;9(6):e16980. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16980
15. Santana EFM, Esteves AMF, Delorenzo DG, Hygino C, Werner H, Araujo Júnior E. Tuberous Sclerosis Complex: Prenatal Diagnosis Using Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging-A Report of Two Cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2022 Nov 24;33(1):113-6. doi: 10.1055/s-0042-1758196
16. Touraine R, Hauet Q, Harzallah I, Baruteau AE. Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up. *Arch Pediatr*. 2022 Dec;29(5S):5S3-5S7. doi: 10.1016/S0929-693X(22)00283-4
17. Curatolo P, Scheper M, Emberti Gialloreti L, Specchio N, Aronica E. Is tuberous sclerosis complex-associated autism a preventable and treatable disorder? *World J Pediatr*. 2024 Jan;20(1):40-53. doi: 10.1007/s12519-023-00762-2
18. Śmiałek D, Kotulska K, Duda A, Józwiak S. Effect of mTOR Inhibitors in Epilepsy Treatment in Children with Tuberous Sclerosis Complex Under 2 Years of Age. *Neurol Ther*. 2023;12(3):931-46. DOI: 10.1007/s40120-023-00476-7
19. Yang XY, Meng Y, Wang YY, Lu YP, Wang QH, You YQ, Xie XX, Bai L, Fang N, Zou LP. Noninvasive prenatal diagnosis based on cell-free DNA for tuberous sclerosis: A pilot study. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Jul;10(7):e1952. doi: 10.1002/mgg3.1952