

Esclerosis tuberosa cardíaca fetal: diagnóstico antenatal de un caso

Fetal cardiac tuberous sclerosis: antenatal diagnosis of a case

Julio Jaramillo Díaz¹, Luisauri Noguera², Marvinia Romero³, Carlos Cabrera Lozada⁴, Jeiv Gómez⁵, Pedro Faneite⁶

INTRODUCCIÓN

Los tumores cardíacos son una entidad muy poco frecuente. Su prevalencia, a partir de necropsias de todas las edades, varía según los diferentes estudios entre el 0,0017 % a 0,28 % (1) y de 0,027 % en las necropsias pediátricas (2). Hasta la década de los sesenta, la mayoría de los tumores cardíacos eran hallazgos *postmortem* (3,4). En 1982 apareció publicado el primer caso de diagnóstico prenatal de una tumoración cardíaca (5) y a partir de entonces los casos publicados han sido numerosos (6). Sin embargo, la incidencia de tumores cardíacos ha ido en aumento en las últimas décadas gracias a los avances en las herramientas diagnósticas de imagen, sobre todo el ultrasonido (7) y en concreto,

de la ecocardiografía, así como la amplia difusión de la exploración sistemática fetal y de cribado de malformaciones durante el embarazo han permitido identificar pequeños tumores cardíacos, asintomáticos y que pasaban inadvertidos hasta no hace muchos años. Asimismo, la introducción en la clínica de estos equipos ha permitido también estudiar de manera no invasiva las consecuencias hemodinámicas de estos tumores en el corazón, seleccionando, de este modo, a los pacientes subsidiarios de otras exploraciones más invasoras (angiografías, cateterismo) o incluso de corrección quirúrgica (3,8,9).

Los tumores cardíacos malignos son excepcionales en los niños ya que en más del 90 % de los casos los tumores cardíacos primarios son benignos. En los diferentes estudios publicados, el tumor más frecuente en la edad pediátrica es el rabdomioma (60 %), seguido en frecuencia por el teratoma (25 %), el fibroma (12 %) y el hemangioma (3 %) (10). Aunque histológicamente los tumores cardíacos son benignos, pueden acompañarse de complicaciones

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.2.19>

ORCID: 0000-0003-1204-7829¹

ORCID: 0000-0002-7745-5279²

ORCID: 0000-0002-4435-2687³

ORCID: 0000-0002-3133-5183⁴

ORCID: 0000-0003-4833-5160⁵

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁶

¹Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista de Medicina Materno Fetal.

³Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela.

⁵Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina.

Recibido: 20 de mayo 2022

Aceptado: 10 de junio 2022

Correspondencia: Dr. Carlos Cabrera. E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

hemodinámicas graves debido a su localización crítica (3,11,12). Por otra parte, es ampliamente conocida la asociación de los rabdomiomas cardíacos con el síndrome neurocutáneo de la esclerosis tuberosa (ET): esto sucede en el 30 % al 85 % de los casos, aunque no presenten otros signos e incluso sin existir antecedentes familiares diagnosticados (10,13,14).

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años de edad, primigesta, con diagnóstico de ET, astrocitoma subependimario de células gigantes, epilepsia focal con uso intermitente de anticonvulsivantes por abandono frecuente de tratamiento y prolapso de válvula mitral y tricúspidea supraventricular, embarazo controlado en el Servicio de Prenatal de la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP), sin hallazgos patológicos en los ultrasonidos morfogenéticos del I y II trimestre. Acudió al Servicio de Medicina Materno Fetal de la MCP, referida del Servicio de Prenatal para ecocardiografía fetal en vista de antecedentes maternos de ET, epilepsia y prolapso valvular con embarazo simple de 27 semanas por fecha de última menstruación. Durante la ecocardiografía, se evidencia a nivel del corte de cuatro cámaras cardíacas, imágenes hiperecogénicas de bordes irregulares, localizadas en ambas paredes ventriculares y tabique interventricular, entre 2 a 10 mm, sugestivas de tumores intracardíacos tipo rabdomiomas múltiples (Figura 1). Durante la evaluación de funcionalismo cardíaco fetal, no se encontraron hallazgos patológicos, por lo que se concluyó como corazón funcionalmente sano.

En vista del hallazgo en corazón y del antecedente materno de complejo esclerosis tuberosa, se realiza evaluación detallada por aparatos y sistemas, sin evidencias aparentes de otras alteraciones de la anatomía fetal durante el estudio. Sin embargo, llamaba la atención durante la evaluación del sistema nervioso central (SNC) que el *atrium* se encontraba en 10 mm y en el perfil hemodinámico materno fetal la arteria cerebral media (ACM) se mantuvo siempre vasodilatada, por debajo del percentil 5 para edad gestacional, con velocidad pico sistólica por encima de 1,55 MoM, sugestiva de anemia fetal.

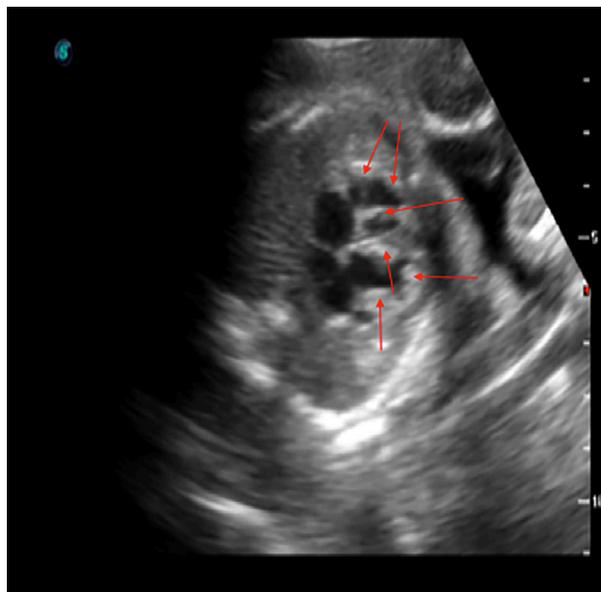


Figura 1. Ecofotograma de corte axial de tórax fetal evidenciando las cuatro cámaras cardíacas y la presencia de múltiples imágenes hiperecogénicas sugestivas de tumores intracardíacos tipo rabdomiomas múltiples.

En vista de paciente tener grupo sanguíneo “O” Rh negativo, se solicitó coombs indirecto que reportó negativo, para descartar de la isoimmunización Rh como causa de los cambios hemodinámicos de la ACM. Se solicitó VDRL cuantitativo el cual reporta reactivo 1/64 diluciones, por lo que se indica esquema de tratamiento con penicilina benzatínica 2 400 000 unidades por tres dosis y se asoció el diagnóstico de sífilis latente tardía como factor causal de las alteraciones al *doppler* de la ACM.

Durante el seguimiento ultrasonográfico cada 3 semanas por el Servicio de MMF de la MCP, se sigue evidenciando vasodilatación de la ACM, pero no es hasta la semana 33 que se logra identificar en SNC pérdida de la configuración normal de las estructuras, visualizando, a nivel del compartimiento posterior, una imagen anecoica, de bordes ecogénicos, que desplaza línea media, con señal *doppler* color positiva en la periferia, de 68 por 31 mm (Figura 2).

Por los hallazgos prenatales en los diferentes ultrasonidos, se solicitó resonancia magnética

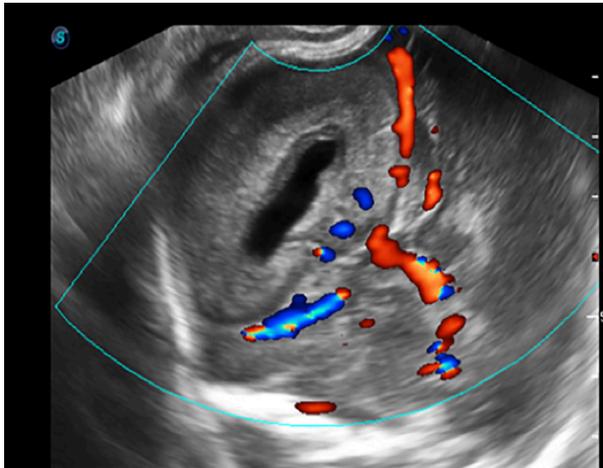


Figura 2. Ecofotograma compartimiento posterior de sistema nervioso central fetal evidenciando lesión ocupante de espacio temporo-parieto-occipital izquierda, positiva al *doppler* color en la periferia.

fetal, la cual no se pudo cumplir por no contar con el recurso en la MCP, y no haberse podido canalizar su realización en otros centros del sector público o privado de Caracas. A las 36 semanas la paciente se ingresó al área de cuidados intermedios del Servicio de Medicina Materno Fetal de la MCP, por presentar múltiples episodios de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, se corrobora bienestar fetal conservado por perfil biofísico y perfil hemodinámico materno fetal, con ecopatrón de crecimiento entre los percentiles 10 y 25, se estabilizó a la paciente, quien permaneció hospitalizada recibiendo tratamiento anticonvulsivante con difenilhidantoína y carbamazepina, y monitoreo continuo.

A la edad gestacional de 37 semanas, la paciente refirió contracciones uterinas dolorosas, con expulsión del tapón mucoso y pérdida de líquido, motivo por el cual se lleva a cabo resolución obstétrica del embarazo por cesárea segmentaria con anestesia general a criterio de anestesiología, por contraindicación relativa para anestesia conductiva, en vista de no contar con resonancia magnética de columna durante la gestación para descartar tumores. Se realizó esterilización quirúrgica con el respectivo consentimiento informado, en vista de riesgo genético de herencia de ET de 50 %.

Se obtuvo recién nacido sexo masculino, que lloró y respiró espontáneamente al nacer, peso aproximado al nacer 2 500 g, talla aproximada al nacer 49 cm y es entregado a neonatólogo para cuidados propios del recién nacido. Al examen físico se evidenció a la inspección máculas hipopigmentadas no traumáticas de bordes irregulares, en cabeza (Figura 3), tórax, espalda, miembros superiores e inferiores. Se realizó ecocardiograma al recién nacido, identificando múltiples lesiones ocupantes de espacio en tabique interventricular y pared libre de ambos ventrículos, leve hipertrofia del ventrículo izquierdo, sin evidencia de obstrucción de flujo y función cardíaca normal (Figura 4).



Figura 3. Mácula hipopigmentada no traumática en el cráneo del recién nacido.

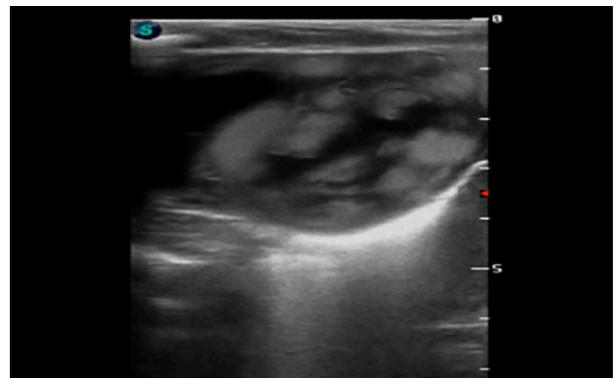


Figura 4. Ecocardiograma postnatal. Se identifican tumores intracardíacos.

Se realizó tomografía axial computarizada de cráneo, donde evidencian; línea media asimétrica siendo de mayor tamaño el hemisferio izquierdo, observándose LOE temporo-parieto-occipital con bordes gruesos con densidad cálcica y centro hídrico que se dirige hacia línea media interhemisférica. Sistema ventricular asimétrico. Pérdida de la morfología de suturas craneales (Figura 5).

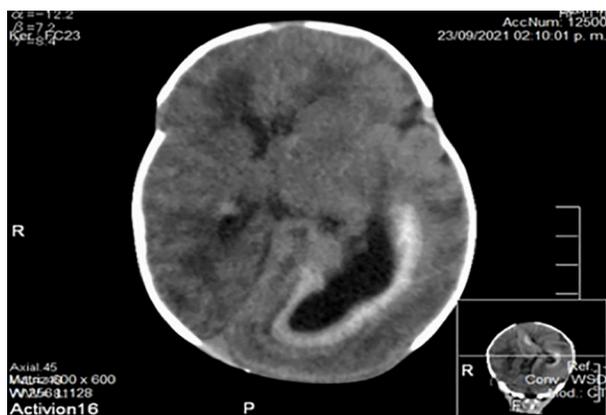


Figura 5. Tomografía axial computada posnatal de cráneo. Se evidenciando lesión ocupante de espacio de compartimiento posterior, en región temporo-parieto-occipital izquierda.

Valorado por neurólogo pediatra, por crisis convulsivas, quien indica tratamiento con ácido valproico, terapia de rehabilitación física, por retraso global de neurodesarrollo psicomotor y además indicó resonancia magnética nuclear con contraste, donde se evidencia, notable alteración de la morfología del parénquima a nivel supratentorial, observando predominantemente signos de malformación congénita con considerable displasia cortical. Asimetría del volumen del sistema ventricular, tallo cerebral con adecuada morfología. Poscontraste no hay áreas de realce de comportamiento tumoral en el parénquima o nivel de leptomeninges. El ultrasonido abdominal no reveló lesiones hepáticas o renales.

Se concluyeron los diagnósticos del RN como ET complicada con LOE temporo-parieto-occipital y retraso global de neurodesarrollo

psicomotor, rabdomiomas cardíacos múltiples con hipertrofia leve no obstructiva de ventrículo izquierdo, y lesiones maculares en piel.

El producto de la concepción se mantiene bajo control y evaluación constante por parte de neurología pediátrica, cardiología pediátrica, oftalmología, genética, dermatología y en tratamiento con ácido valproico y terapia de rehabilitación física.

DISCUSIÓN

La ET es una patología con un origen genético con un patrón hereditario autosómico dominante que cumple con las definiciones de expresividad variable, dado que puede afectar múltiples órganos, no siendo constante el fenotipo en los afectados. Dada la ubicación y tamaño de los hamartomas los pacientes pueden presentar múltiples síntomas, entre ellos convulsiones, autismo, pérdida visual, falla renal, arritmias cardíacas entre otros (15).

Los análisis genéticos han mostrado mutaciones familiares y *de novo* en los genes TSC1 (9q34.3) y TSC2 (16p13.3) hasta en un 70 % de los casos, que codifican las proteínas tuberina y hamartina, lo cual produce alteración en la migración y diferenciación de las células de la cresta neural, que a su vez tienen un origen ectodérmico y migran a múltiples órganos de otro diferente origen embriológico (16-30). Esa característica, lleva al desarrollo de tumores benignos, circunscritos, no invasivos en órganos de diferentes sistemas. Las lesiones son de tipo angiomiolipomas y en células epiteliales perivasculares (15).

La amplia variación en el alcance de la ubicación de la migración de las células de la cresta neural y la gravedad de las manifestaciones clínicas muestra que no existe correlación estricta entre una mutación y sus resultados clínicos, llevando a la expresividad variable y la pleiotropía de la enfermedad, inclusive en los casos heredados, donde no hay consistencia en los hallazgos fenotípicos entre madre e hijo (15), como se observó en este caso.

El diagnóstico prenatal se basa generalmente en hallazgos de tumores cardíacos múltiples (15-30).

Serías de casos reportados en la literatura han mostrado que ante la evidencia de rabiomiomas cardíacos, hasta un 88 % de los fetos pueden presentar diagnóstico ET, a su vez, aproximadamente el 30 % de ellos tendrán rabiomiomas (17). Se debe tener en cuenta, que este tipo de lesiones cardíacas van a tener una tendencia a la involución espontánea en la vida extrauterina, pero que *in útero* pueden crecer a lo largo de la gestación y producir obstrucción de los tractos de entrada y salida del corazón y llevar a la muerte del feto (18).

El diagnóstico prenatal, exige una valoración ecográfica detallada de otros órganos. A nivel cerebral en fetos con ET se pueden observar tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas subependimarios de células gigantes (15), que se encuentran en el 90 % de los casos; si bien, estos se forman durante las 7-12 semanas de gestación, pueden ser evidentes entre las 20-26 semanas, en ecografía o por resonancia magnética nuclear (15). En este caso, el diagnóstico se realizó a las 27 semanas. La sensibilidad del tamizaje de tumores cardíacos en gestantes con ET para rabiomiomas intracardíacos fetales es de 85 % y la especificidad de 95 %, entre las semanas 20 y 26.

A nivel abdominal durante el diagnóstico prenatal, se pueden encontrar masas renales como angiomiolipomas y quistes, y hamartomas hepáticos, con menor frecuencia que las anomalías cardíacas y cerebrales. Son significativamente más frecuentes y numerosas en pacientes con TSC2 que en los TSC1 (15).

Los tumores intracardíacos son infrecuentes, realizándose el diagnóstico prenatal durante el estudio ecográfico fetal en el segundo, o tercer trimestre de la gestación, y los hallazgos más habituales son un corte ecográfico de cuatro cámaras cardíacas anormal, alteraciones del ritmo cardíaco, o signos de insuficiencia cardíaca (19).

Las características ecográficas de la tumoración hallada (número, tamaño, localización y ecoestructura) permiten un diagnóstico de sospecha de la estirpe histológica del tumor, pero que no siempre se corresponde con la anatomía patológica posnatal (19).

El tipo anatomopatológico más frecuente, con un 60 %, es el rabiomioma, que se asocia en un

30 % a 85 % con esclerosis tuberosa (10,14), fundamentalmente si se tratan de lesiones múltiples, aunque en las distintas series de 30-50 % de los tumores intracardíacos únicos corresponden a rabiomiomas (19-30).

En muchas ocasiones la presencia de los rabiomiomas es el único marcador de la enfermedad. Su localización más frecuente es a nivel del tabique interventricular, y ecográficamente se presentan como unas tumores únicas o múltiples, de tamaño variable, redondeadas, homogéneas e hiperecogénicas (20). En el presente caso, se identificaron tumores homogéneos, hiperecogénicos, múltiples, de tamaño variable, tanto en el tabique interventricular como en los bordes libres de las paredes de ventrículos derecho e izquierdo.

Entre los otros tipos histopatológicos se encuentran: Los teratomas que representan el 20 % de los tumores intracardíacos, siendo su localización habitual extra-cardíaca (a nivel del pericardio y de la raíz de las arterias pulmonar y aorta). Suelen presentarse como tumores únicos, heterogéneos y pediculados (19).

Los fibromas representan un 12 % de los tumores fetales cardíacos. Se localizan a nivel del miocardio ventricular, suelen ser lesiones únicas, sólidas, isoecogénicas con el tejido miocárdico adyacente y pueden tener calcificaciones centrales. Presentan crecimiento en el período posnatal (19).

Los hemangiomas son tumores intracardíacos poco frecuentes, que se localizan próximos a la aurícula derecha o a las venas. Se asocian a mesotelioma o rabiomiomasarcoma (19).

Los mixomas cardíacos fetales son excepcionales, a diferencia de lo que ocurren los tumores cardíacos primarios del adulto, de modo que suponen un 95 % a 98 % de los casos y constituyen el tumor cardíaco primario más frecuente en este grupo de población (21).

La realización de una ecocardiografía permite una correcta evaluación del tumor y de la repercusión clínica del mismo (19).

Los indicadores de un mal pronóstico son tamaño del tumor mayor a 20 mm, el desarrollo de obstrucción del flujo, alteración de la válvula atrioventricular con regurgitación, presencia de

arritmias cardíacas (principalmente taquicardia supraventricular), insuficiencia cardíaca con o sin derrame pericárdico, polihidramnios y muerte fetal con o sin *hydrops fetalis*. Por ello, aunque la mayoría de estos tumores son benignos, su pronóstico no depende solo de la naturaleza histológica, sino también de la localización, el tamaño, el número de tumores y las complicaciones asociadas (19-30). En el caso de los rhabdomiomas, el crecimiento suele detenerse a partir de la semana 32, sin embargo, se han descrito casos con crecimiento sostenido hasta el término (19-32).

A todo recién nacido que *in útero* se sospeche ET, debe realizarse RMN cerebral, electroencefalograma, ecocardiograma, electrocardiograma, ecografía renal y de hígado en los 5 primeros días de vida, además debe recibir valoración por neurología, oftalmología, nefrología, dermatología, neurocirugía y genetista para buscar otros signos de ET para precisar el diagnóstico (22-32).

El diagnóstico de ET se realiza con dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores (22). Los criterios mayores angiofibromas faciales o placas en la frente (presente en gestantes), máculas no traumáticas hipomelánicas (presente en gestantes), fibromas ungueales o periungueales, parche liroso (presente en gestantes), múltiples hamartomas nodulares retinianos, nódulo cortical (presente en el feto), nódulo subependimario (presente en el feto), astrocitoma de células gigantes subependimario, rhabdomioma cardíaco único o múltiples (presente en el feto), linfangiomatosis y/o angiomiolipoma renal múltiples (presente en gestantes). En este caso ambos, tanto la madre ya tenía el diagnóstico y el feto cumplía en vida prenatal cumplía con dos de los criterios mayores y se pudo visualizar en vida posnatal las máculas no traumáticas hipopigmentadas, con lo que se pudo establecer el diagnóstico clínico de ET.

Los criterios menores son pozos distribuidos al azar en el esmalte dental, pólipos renales hamartosos, quistes de hueso, líneas de migración radial en sustancia blanca, fibromas gingivales, hamartoma no renal, parche acrómico retiniano, placas fibrosas y quistes renales múltiples (22).

Las embarazadas, padres y hermanos, de fetos y/o recién nacidos con sospecha de ET, deben

ser valorados por genetistas clínicos para buscar signos clínicos de la enfermedad, y hacer la inferencia de si el caso es heredado o *de novo* (15). La consejería genética en los casos heredados a los afectados por ET se hace explicando que tienen un 50 % de probabilidad de tener hijos con la enfermedad y que no es posible predecir cuál será el grado de expresión del fenotipo, el cual puede ser desde leve con solo hallazgos en piel hasta severo con discapacidad intelectual, convulsiones de difícil manejo, tumores en sistema nervioso central, corazón, riñones o hígado (23).

La regresión espontánea de los rhabdomiomas en la niñez temprana ocurre en más del 80 % de los casos, asociado con el descenso de los niveles séricos de estrógeno postnatal, aunque se ha observado la regresión espontánea, la muerte súbita no es infrecuente (24-32). La mortalidad neonatal es de 4 %-6 % (25,26). Más del 80 % de los pacientes tiene convulsiones. Es una causa conocida de espasmos infantiles e ipsiarritmias, menos del 50 % de los pacientes desarrollan retardo mental. La enfermedad renal es la segunda causa de muerte temprana. Se ha estimado que el 80 % de los niños tienen lesión renal identificable aproximadamente a los 10,5 años. Los tumores quísticos pueden relacionarse con hipertensión de comienzo precoz y en último caso con insuficiencia renal.

Las pruebas moleculares que confirman del diagnóstico clínico son amplificación por PCR, seguida de secuenciación directa y/o mediante MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) o PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR Real Time) para la detección de reordenamientos génicos en los genes TSC1 y TSC2 (15).

Se han descrito reportes de casos aislados en la infancia, y en menor medida, de terapia prenatal exitosa en gestantes con ET con inmunosupresores como el everolimus y el sirolimus, que inhiben la activación de la proteína diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR por sus siglas en inglés), una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular, bloqueando varias rutas específicas de transducción de señales. Sin embargo, se requieren mayores estudios para validar su uso en la práctica clínica (33,34).

CONCLUSIONES

La ultrasonografía de rutina con tamizaje de defectos congénitos, incluyendo las cardiopatías, tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico prenatal. Específicamente, en el caso del despistaje de tumores intra cardíacos, es aconsejable ser realizado a partir de las 20 semanas de gestación, cuando son evidentes en gran parte de los casos.

Se debe sospechar el diagnóstico de ET en fetos en los que se observan tumores cardíacos, cerebrales corticales o intraventriculares. Las embarazadas con fetos con estos hallazgos se les deben realizar una historia clínica y examen físico exhaustivo buscando signos clínicos de enfermedad, especialmente en piel. La evaluación puede ser complementada con resonancia magnética nuclear cerebral, ecocardiograma, ecografía abdominal. En casos como este en el que la embarazada tiene el diagnóstico de ET y el feto cumple con criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad se deben seguir recomendaciones específicas para el manejo obstétrico y neonatal, e incluir la consejería genética.

El comportamiento biológico de los tumores cardíacos es variable, pueden comportarse como verdaderos hamartomas o ser “benignos” y pasar inadvertidos, o como verdaderos tumores “malignos”, no por sus características histopatológicas, sino por las alteraciones fisiológicas.

REFERENCIAS

- López N, Rodríguez R, Vegas G, María M, González A. Tumores cardíacos fetales: diagnóstico ecográfico, evolución y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76(3):147-154.
- Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol*. 1968;21(3):363-366.
- Perchinsky MJ, Lichtenstein SV, Tyers GFO. Primary cardiac tumors. Forty years' experience with 71 patients. *Cancer*. 1997;79(9):1809-1815.
- Lymburner RM. Tumors of the heart: Histopathological and clinical study. *Can Med Ass J*. 1934;30(4):368-373.
- DeVore GR, Hakim S, Kleinman CS, Hobbins JC. The in-utero diagnosis of an interventricular septal cardiac rhabdomyoma by means of real time directed, M-mode echocardiography. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143(8):967-969.
- Galindo A, Gutiérrez F, Grañeras A, Velasco JM. Diagnóstico prenatal de tumores cardíacos fetales: análisis retrospectivo de 18 casos. *Prog Obstet Ginecol [Internet]*. 2002 [consultado 20 de mayo de 2022]; 45(11): 465-79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-diagnostico-prenatal-tumores-cardiacos-fetales-13040260>.
- Simcha A, Wells BG, Tynan MJ, Waterston DJ. Primary cardiac tumours in childhood. *Arch Dis Child*. 1971;46(248):508-514.
- Beghetti M, Gow RM, Haney I, Mawson J, Williams WG, Freedom RM. Pediatric primary benign cardiac tumors: A 15-year review. *Am Heart J*. 1997;134(6):1107-1114.
- Hwa J, Ward C, Nunn G, Cooper S, Lau KC, Sholler G. Primary intraventricular cardiac tumors in children: Contemporary diagnostic and management options. *Pediatr Cardiol*. 1994;15(5):233-237.
- Guntiñas A, De Andrés P, Rodríguez R, Vegas G, Charines E, Herrero F, González A. Tumores cardíacos fetales. Estudio retrospectivo. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(12):535-540.
- Manco-Johnson ML, Drose JA. Congenital cardiac tumors. En: Drose JA, editor. *Fetal echocardiography*. Philadelphia (PA): WB Saunders Co. 1998.p.241-251.
- Abad C. Tumores cardíacos (I). Generalidades. Tumores primitivos benignos. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 1998 [consultado 20 de mayo de 2022]; 51(1): 10-20. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-tumores-cardiacos-i-generalidades-tumores-articulo-X0300893298002215>.
- Green KW, Bors-Koefoed R, Pollack P, Weinbaum PJ. Antepartum diagnosis and management of multiple fetal cardiac tumors. *J Ultrasound Med*. 1991;10(12):697-699.
- Holley DG, Martin GR, Brenner JI, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: A multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):516-520.
- Johana A, Julián D, Wilmar S. Esclerosis tuberosa, diagnóstico fetal y materno. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015;80(6):475-480.
- Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):73-79.
- Yinon Y, Chiltayat D, Blaser S, Seed M, Amsalem H, Yoo SJ, et al. Fetal cardiac tumors: A single

ESCLEROSIS TUBEROSA CARDÍACA FETAL

- center experience of 40 cases. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):941-949.
18. Knight CJ, Pembridge JM. Cardiac rhabdomyoma presenting with fetal bradycardia: Is immediate delivery always the answer? *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(4):399.
 19. Cristina MP, Martos M, Enrique I. Diagnóstico ecográfico de los tumores cardíacos fetales. *Prog Obstet Ginecol.* 2010;53(12):513-516.
 20. Zhou QC, Fan P, Peng QH, Zhang M, Fu Z, Wang CH. Prenatal echocardiographic differential diagnosis of fetal cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):165-171.
 21. Paladini D, Tartaglione A, Vassallo M, Martinelli P. Prenatal ultrasonographic findings of a cardiac myxoma. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 2):1174-1176
 22. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1999;14(6):401-407.
 23. Jones K, Jones M, del Campo M. Tuberous sclerosis syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7th edition. Philadelphia (PA): Elsevier; 2013.p.660-661.
 24. Bachman T, Barret H. Masas cardíacas congénitas. En: Drose J, editor. *Ecocardiografía fetal.* 2ª edición. Caracas: Editorial Amolca; 2011.p.268-280.
 25. Sharma N, Sharma S, Thiek JL, Ahanthem SS, Kalita A, Lynser D. Maternal and Fetal Tuberous Sclerosis: Do We Know Enough as an Obstetrician?. *J Reprod Infertil.* 2017;18(2):257-260.
 26. Ekmekci E, Ozkan BO, Yildiz MS, Kocakaya B. Prenatal diagnosis of fetal cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2018;19:e00070.
 27. Boitor D, Popa R, Zaharie G, Hasmasanu M, Muresan D. Fetal cardiac rhabdomyomas as a sonographic sign of tuberous sclerosis complex - a diagnosis not to be missed. A pictorial essay. *Med Ultrason.* 2022;doi:10.11152/mu-3318.
 28. Chen J, Wang J, Sun H, Gu X, Hao X, Fu Y, et al. Fetal cardiac tumor: Echocardiography, clinical outcome and genetic analysis in 53 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):103-109.
 29. Yamamoto K, Maki Y, Sato Y, Tanaka H, Fukushima T, Ushijima J, et al. Multiple cardiac rhabdomyomas not associated with tuberous sclerosis in a dizygotic twins: A case report. 2021;15(1):334.
 30. Sarkar S, Siddiqui WJ. Cardiac Rhabdomyoma. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [actualizado 16 de noviembre de 2021; consultado 06 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560609/>.
 31. Moreno N, Tamayo J, Moreno N, Materán M. Complejo esclerosis tuberosa. A propósito de un caso. *Complejo esclerosis tuberosa. A propósito de un caso.* *Arch Venez Puer Ped.* 2012;75(4):121-125.
 32. Juárez L, Jerson Mendoza J, Flores L, López J, Casillas M, Leis T, et al. Tumores cardíacos fetales: importancia del diagnóstico prenatal y repercusiones perinatales. *Ginecol Obstet Mex.* 2018;86(3):193-199.
 33. Cavalheiro S, Silva M, Richtmann R. Everolimus as a possible prenatal treatment of in utero diagnosed subependymal lesions in tuberous sclerosis complex: A case report. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(12):3897-3899.
 34. Park H, Chang CH, Choi SJ, Oh SJ, Roh C. Sirolimus therapy for fetal cardiac rhabdomyoma in a pregnant woman with tuberous sclerosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4):280-284.