

Manifestaciones cardiovasculares del complejo de esclerosis tuberosa y Resumen de los criterios de diagnóstico y vigilancia revisados y Recomendaciones de gestión de la Tuberosa Internacional

Grupo de Consenso sobre Esclerosis

Dr. Robert B. Hinton; Ashwin Prakash, MD; Robb L. Romp, MD; Darcy A. Krueger, MD, PhD; Timothy K. Knillans, MD

El complejo esclerosis múltiple (CET) es un síndrome genético con un fenotipo muy variable que puede afectar a varios sistemas orgánicos. Los hallazgos en el sistema nervioso central fueron los primeros en describirse, y poco después se definió la tríada clásica de deterioro cognitivo, angiofibromas faciales y convulsiones.^{1,2} A medida que se comprendió la variabilidad y el grado de afectación orgánica, los criterios diagnósticos evolucionaron para incluir criterios mayores y menores que, en conjunto, permitieran obtener un diagnóstico clínico definitivo, probable o posible.^{3,4} Desde el refinamiento más reciente de los criterios diagnósticos, se han logrado avances significativos en la comprensión de la base genética y la patogénesis del CET, y se han establecido nuevas estrategias de tratamiento, lo que ha afectado significativamente todos los aspectos de la atención coordinada para los pacientes con CET.

La Alianza para la Esclerosis Tuberosa (www.tsalliance.org) convocó una Conferencia de Consenso compuesta por 8 grupos de trabajo que generaron Criterios de Diagnóstico Revisados y nuevas Pautas de Vigilancia y Manejo⁶ con la intención de crear "documentos vivos" para dar cabida a los rápidos avances y la necesidad de coordinación de la atención.

La conferencia se basó en parte en una encuesta reciente de los principales líderes de opinión, que resumió el progreso provisional, las áreas que necesitan más investigación, las necesidades médicas no satisfechas y las barreras para el progreso.⁷ Los objetivos de este informe son destacar los nuevos criterios de diagnóstico y tratamiento.

directrices en lo que respecta a la cardiología y para ampliar la consideración de las cuestiones relevantes para el cuidado cardíaco óptimo de los pacientes con CET.

La CET se caracteriza por hamartomas generalizados o crecimiento anormal de tejidos normales. Los rabdomiomas cardíacos son crecimientos hamartomatosos o tumores benignos compuestos por miocitos cardíacos y representan la manifestación neonatal clásica de la cardiopatía en la CET.

Enfermedades como la arritmia aparecen más tarde en la vida, lo que subraya la importancia de la atención cardiológica continua. En este artículo, revisamos lo que se sabe sobre la historia natural de las manifestaciones cardíacas en la CET, con énfasis en las pruebas diagnósticas, la vigilancia y el tratamiento.

Los criterios de diagnóstico revisados incluyen criterios clínicos Pruebas genéticas

Se han implementado cambios significativos en los criterios de diagnóstico revisados.⁵ Por ejemplo, se han añadido las pruebas genéticas clínicas como criterio independiente, suficiente para realizar el diagnóstico de CET. Desde que se identificaron TSC1 y TSC2, los genes que codifican la hamartina y la tuberlina, como la causa de la CET,^{8,9} se han logrado avances sustanciales en la definición de la patogénesis de la CET. Las mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 causan entre el 75 % y el 90 % de los casos (Figura A). Dada la creciente apreciación de la variabilidad de la enfermedad y una variedad de fenotipos de enfermedades leves que pueden estar en el espectro de la CET, la inclusión de una prueba molecular representa un cambio importante en el enfoque del diagnóstico. Si bien aproximadamente un tercio de los casos tienen antecedentes familiares positivos, esto no se ha incluido como criterio de diagnóstico, pero sigue siendo informativo dados los diversos desafíos con la realización de pruebas genéticas. Es importante destacar que la designación de un diagnóstico clínico definitivo, probable o posible se ha simplificado a «definitivo» o «posible». Se realizaron cambios adicionales en varios criterios clínicos (Tabla 1), y a continuación se detallan los cambios relacionados con las características cardiovasculares.

De las Divisiones de Cardiología (RBH, TKK) y Neurología (DAK), Centro Médico del Hospital de Niños de Cincinnati, Cincinnati, OH; Departamento de Cardiología, Hospital de Niños de Boston, Boston, MA (AP); División de Cardiología Pediátrica, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL (RLR).

Correspondencia a: Dr. Robert B. Hinton, División de Cardiología, Instituto del Corazón, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, 3333 Burnet Ave, MLC 2003, Cincinnati, OH 45229. Correo electrónico: robert.hinton@cchmc.org J Am Heart Assoc. 2014;3:e001493 doi: 10.1161/JAHA.114.001493.

© 2014 Los Autores. Publicado en nombre de la American Heart Association, Inc., por Wiley Blackwell. Este artículo es de acceso abierto bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial, que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite correctamente la obra original y no se utilice con fines comerciales.

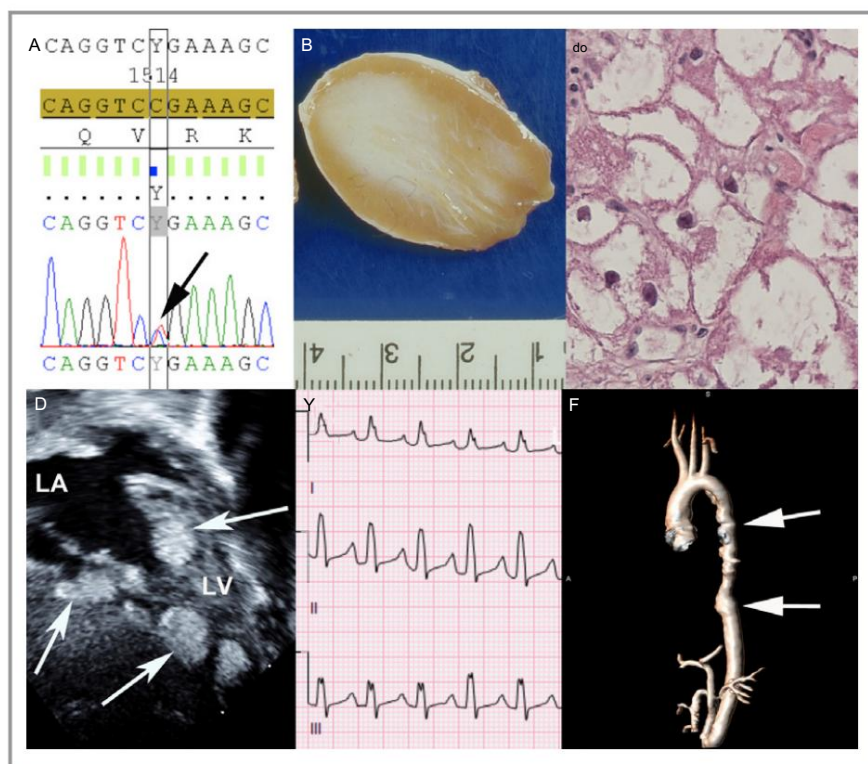


Figura. Base genética, patología y manifestaciones cardiovasculares tempranas y tardías de la CET. La secuenciación de TSC2 demuestra una mutación sin sentido 1513C>T que se sabe que causa TSC (A). La anatomía patológica macroscópica muestra rabdomiomas cardíacos discretos, bien delimitados y no encapsulados, con tejido heterogéneo (B). El examen histopatológico de los rabdomiomas muestra el hallazgo clásico de células aracniformes que representan células miocárdicas anormales (C). La ecocardiografía muestra múltiples rabdomiomas cardíacos en el miocardio ventricular (D). El ECG muestra taquicardia supraventricular con conducción aberrante, que puede ser consecuencia de rabdomiomas cardíacos o de forma aislada (E). La RMN muestra un aneurisma aórtico toracoabdominal (flechas) con tortuosidad de la aorta torácica descendente (F). AI: aurícula izquierda; LV: ventrículo izquierdo; RMN: resonancia magnética; CET: complejo de esclerosis tuberosa.

Las recomendaciones generales han cambiado a Vigilancia cuidadosa e intervención temprana

Las directrices para el manejo y la vigilancia de pacientes con CET se abordaron exhaustivamente en un artículo complementario a los criterios diagnósticos revisados.⁶ Dado el éxito de los ensayos clínicos que establecen la inhibición de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) como una nueva estrategia de tratamiento farmacológico, se han considerado diversos aspectos de la vigilancia (Tablas 2 y 3). La adición de pruebas genéticas a los criterios diagnósticos tiene implicaciones para el cribado, que también se abordaron. Estas recomendaciones afectan

cardiólogos directamente con respecto a la vigilancia y potencialmente en circunstancias raras con respecto a la terapia médica.

Existe una creciente comprensión de los fenotipos cardiovasculares latentes, lo que indica la necesidad de una vigilancia continua de estos pacientes. A medida que se comprende mejor la historia natural de la enfermedad en el sistema cardiovascular, es necesario definir la atención continua en la edad adulta, lo que subraya los esfuerzos para

atención de transición de la cardiología pediátrica a la cardiología de adultos y para mantener la vigilancia en la edad adulta.

Historia natural y diagnóstico de la esclerosis tuberosa

La historia natural de los rabdomiomas cardíacos

Los tumores cardíacos son poco frecuentes y determinar su incidencia es difícil.^{12,13} Según estudios clínicos y series de autopsias, los tumores cardíacos primarios se presentan en el 0,2 % de los niños.¹⁴ Los rabdomiomas cardíacos son, con diferencia, el tumor cardíaco primario más frecuente en la infancia.^{15,16} Tras la llegada de la ecocardiografía, pero antes de que estuvieran disponibles las pruebas genéticas clínicas, los estudios estimaron que hasta el 70 % al 90 % de los niños con rabdomiomas tienen CET,¹⁷⁻¹⁹ y al menos el 50 % de los niños con CET tienen rabdomiomas,¹⁸ lo que representa un aumento significativo de la proporción de rabdomiomas cardíacos atribuidos a CET en comparación con los datos clínicos históricos.²⁰⁻²² En un estudio, Allan et al analizaron 52 casos de tumores cardíacos, entre los cuales 44 (86 %)

Tabla 1. Criterios de diagnóstico revisados para la esclerosis tuberosa

Criterios de diagnóstico genético
La identificación de uno o más TSC1 o TSC2 Una mutación patogénica en el ADN de tejido normal es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo de CET. Una mutación patogénica se define como una mutación que inactiva claramente la función de las proteínas TSC1 o TSC2 (p. ej., una indel fuera de marco o una mutación sin sentido), impide la síntesis proteica (p. ej., una delección genómica extensa) o es una mutación sin sentido cuyo efecto sobre la función proteica se ha establecido mediante evaluación funcional (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2,10,11). Otros variantes, cuyo efecto funcional es menos preciso, no cumplen estos criterios y no son suficientes para establecer un diagnóstico definitivo de CET. Cabe destacar que entre el 10 % y el 25 % de los pacientes con CET no presentan ninguna mutación identificada mediante pruebas genéticas convencionales, y un resultado normal no descarta la CET ni influye en el uso de los Criterios de Diagnóstico Clínico para diagnosticar la CET.
Criterios de diagnóstico clínico
Características principales
1. Máculas hipomelanóticas (≥3, al menos 5 mm de diámetro)
2. Angiofibromas (≥3) o placa céfalica fibrosa
3. Ungual fibromas (≥2)
4. Parche de piel de tiburón
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Displasias corticales*
7. Nódulos subependimarios
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco
10. Linfangioleiomiomatosis (LAM)† 11.
Angiomiolipomas (≥2)†
Características menores
1. Lesiones cutáneas tipo "confeti"
2. Fosas en el esmalte dental (>3)
3. Intraoral fibromas (≥2)
4. Parche acrómico retiniano
5. Quistes renales múltiples
6. Hamartomas no renales

Diagnóstico definitivo: 2 características principales o 1 característica principal con ≥2 características secundarias.
Diagnóstico posible: 1 característica principal o ≥2 características secundarias. TSC indica complejo de esclerosis tuberosa.
*Incluye tubérculos y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral. † Una combinación de las 2 características clínicas principales, LAM y angiomiolipomas sin otras características, no cumple los criterios para un diagnóstico definitivo.
Reproducido con permiso de Northrup et al.5

eran rabdomiomas.23 Los tumores se diagnostican con mayor frecuencia en series fetales que en series posnatales, lo que resulta en una mayor sensibilidad al examinar ecocardiogramas fetales.18,19 Los rabdomiomas cardíacos tienden a aparecer entre las 20 y 30 semanas de gestación, y el diagnóstico más temprano se realizó a las 15 semanas con los límites técnicos actuales de la ecografía. La ecografía,24 sugiere que los rabdomiomas pueden estar presentes en etapas más tempranas del desarrollo. La frecuencia de detección fetal es

aumentando dramáticamente; por lo tanto, es razonable anticipar que la tasa de diagnóstico fetal aumentará significativamente. Los tumores cardíacos fetales pueden presentarse intrauterinamente como una masa en la ecografía, arritmia, hidropesía fetal o derrame pericárdico. Los rabdomiomas cardíacos pueden aumentar de tamaño durante la segunda mitad de la gestación, lo que se ha atribuido a los cambios hormonales maternos asociados con el embarazo. Cuando los tumores más grandes causan compromiso hemodinámico intrauterino, puede producirse la muerte fetal intrauterina. Se ha reportado una pérdida fetal del 11% en una pequeña serie de 44 casos.²³ Los rabdomiomas cardíacos no causan síntomas ni compromiso hemodinámico en la gran mayoría de las pacientes, pero pueden volverse sintomáticos poco después del nacimiento o durante el primer año de vida. Los tumores pueden obstruir el flujo de entrada o salida, lo que puede causar disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, así como redirección del flujo a través del foramen oval.19,25,26 Casi el 100% de los fetos con rabdomiomas múltiples tienen TSC, lo que subraya la importancia práctica de identificar tumores adicionales en el momento de la evaluación fetal para el diagnóstico y pronóstico.17,27 A la luz del conocimiento genético y molecular humano emergente, es una posibilidad que la patogénesis subyacente de todos los rabdomiomas sea el resultado de un espectro de la enfermedad TSC.

Los rabdomiomas cardíacos suelen estar bien circunscritos y no encapsulados (Figura B). El examen micropatológico muestra una arquitectura anormal de los miocitos, incluyendo vacuolización y células en forma de araña patognomónicas (Figura C). Los rabdomiomas cardíacos individuales varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros y son múltiples en el 90 % de los casos. Existe una predilección igual por el miocardio ventricular izquierdo, derecho y septal.26,28 Los tumores generalmente se localizan en los ventrículos, donde pueden comprometer la función ventricular y en ocasiones interferir con la función valvular o resultar en una obstrucción del flujo de salida. Los tumores pueden localizarse en las aurículas, donde pueden comprimir las arterias coronarias y provocar isquemia miocárdica.29

Diagnóstico del rabdomioma cardíaco

La ecocardiografía es la modalidad de imagen de elección para evaluar la afectación cardíaca en la CET. Los rabdomiomas cardíacos se pueden detectar prenatal o postnatalmente. En la vida prenatal, la detección ecográfica de múltiples tumores cardíacos suele ser el primer signo de CET.30 Típicamente, los rabdomiomas cardíacos son visibles como múltiples masas nodulares ecogénicas incrustadas en el miocardio ventricular, que a veces protruyen hacia la cámara afectada (Figura D). Son homogéneos e hiperecoicos en comparación con el miocardio normal. El diagnóstico de los rabdomiomas cardíacos se realiza fácilmente cuando estas características típicas están presentes, pero la diferenciación de otros tumores cardíacos puede ser difícil cuando hay un tumor solitario grande o cuando los tumores se localizan en una ubicación atípica, como las aurículas. La ecocardiografía Doppler también es útil para evaluar la presencia de obstrucción al flujo de entrada o salida ventricular.

Tabla 2. Recomendaciones de vigilancia y manejo para casos de TSC recién diagnosticados o sospechados Tabla resumen

Sistema de órganos o especialidad Área	Recomendación
Genética	Obtener antecedentes familiares de 3 generaciones para evaluar si hay miembros adicionales de la familia en riesgo de padecer CET. Ofrecer pruebas genéticas para asesoramiento familiar o cuando el diagnóstico de TSC esté en duda pero no pueda confirmarse clínicamente.
Cerebro	Realizar una resonancia magnética del cerebro para evaluar la presencia de tubérculos, nódulos subependimarios (SEN), defectos migratorios y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). Evaluar el trastorno neuropsiquiátrico asociado a la TSC (TAND) Durante la infancia, se debe educar a los padres para que reconozcan los espasmos infantiles, incluso si no se han presentado al momento del primer diagnóstico. Se debe obtener un electroencefalograma (EEG) de rutina. Si es anormal, especialmente si también se presentan características de TAND, se debe realizar un seguimiento con un video-EEG de 24 horas para evaluar la actividad convulsiva subclínica.
Riñón	Obtener una resonancia magnética del abdomen para evaluar la presencia de angiomiolipoma y quistes renales. Detecte la hipertensión obteniendo una presión arterial precisa Evaluar la función renal mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular.
Pulmón	Realizar pruebas de función pulmonar basales (PFP y prueba de marcha de 6 minutos) y una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR), incluso si son asintomáticos, en pacientes con riesgo de desarrollar linfangioleiomiomatosis (LAM), generalmente mujeres de 18 años o más. Los pacientes varones adultos, si presentan síntomas, también deben someterse a pruebas. Brindar asesoramiento sobre los riesgos del tabaquismo y el uso de estrógenos en pacientes adolescentes y adultas.
Piel	Realizar una inspección/examen dermatológico clínico detallado
Dientes	Realizar una inspección/examen clínico dental detallado
Corazón	Considere la ecocardiografía fetal para detectar a personas con alto riesgo de insuficiencia cardíaca después del parto cuando se identifican rabdomiomas mediante ecografía prenatal. Obtener un ecocardiograma en pacientes pediátricos, especialmente si tienen <3 años Obtenga un ECG en todas las edades para evaluar defectos de conducción subyacentes.
Ojo	Realizar una evaluación oftalmológica completa, incluida una fundoscopia dilatada, para evaluar lesiones retinianas y déficits del campo visual.

MRI significa resonancia magnética; TSC, complejo de esclerosis tuberosa.
Reproducido con permiso de Krueger et al.⁶

La ecocardiografía también se utiliza para evaluar la función ventricular, que puede verse afectada por múltiples tumores confluentes.

Los rabdomiomas cardíacos se observan fácilmente en la vida fetal después de las 20 semanas de gestación y se observan en la mayoría de los bebés con CET. Los rabdomiomas pueden aumentar de tamaño significativamente durante la gestación y pueden observarse más tarde en la gestación, cuando no son visibles antes de las 20 semanas. Los rabdomiomas cardíacos regresan espontáneamente en la gran mayoría de los pacientes durante el primer año de vida y, como resultado, se observan con una frecuencia decreciente en pacientes con CET después de los 2 años de edad.³¹ Existe cierta sugerencia de que la incidencia de rabdomiomas cardíacos identificables en la CET aumenta durante la adolescencia. Esta observación no ha sido validada en estudios adicionales.

Sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía para Identificar rabdomiomas cardíacos

Esto varía según la edad del paciente, en relación con la discusión anterior. En la vida fetal, de los pacientes diagnosticados con cardiopatía...

En los rabdomiomas diagnosticados por ecocardiografía, entre el 75% y el 80% satisfacen los criterios de TSC postnatal.^{24,32,33} La presencia de múltiples tumores ventriculares parece ser el hallazgo mejor asociado con TSC.²⁴ La presencia de antecedentes familiares de TSC también aumenta la probabilidad de TSC.³⁴ En fetos con un solo tumor ventricular, solo el 30% satisface los criterios de TSC postnatal.²⁴ Debido a que el diagnóstico de TSC durante la vida fetal a menudo es impulsado por la presencia de rabdomiomas cardíacos, el valor predictivo negativo de la ecocardiografía fetal no está establecido.

En la primera infancia, el valor predictivo de la ecocardiografía es similar al de la vida fetal, ya que el 80 % de los lactantes con rabdomiomas cardíacos finalmente cumplen con el diagnóstico de CET. Por el contrario, entre el 80 % y el 85 % de los niños con CET confirmada tienen rabdomiomas identificables antes de los 2 años.³¹ Más allá de los 2 años de edad, la incidencia de rabdomiomas identificables es significativamente menor (del 20 % al 25 %), aunque si se observan fácilmente en la ecocardiografía, la

Tabla 3. Recomendaciones de vigilancia y manejo para pacientes ya diagnosticados con CET definitiva o posible Tabla resumen

Sistema de órganos o especialidad Área	Recomendación
Genética	Ofrecer pruebas genéticas y asesoramiento familiar, si no se ha realizado previamente, en personas en edad reproductiva o que estén considerando tener hijos.
Cerebro	Realice una resonancia magnética cerebral cada 1 a 3 años en pacientes asintomáticos con CET menores de 25 años para detectar la aparición de SEGA. Los pacientes con SEGA grande o en crecimiento, o con SEGA que cause dilatación ventricular pero aún asintomáticos, deben someterse a resonancias magnéticas con mayor frecuencia, y se debe informar a los pacientes y a sus familias sobre la posibilidad de nuevos síntomas. Los pacientes con SEGA asintomático en la infancia deben seguir realizándose estudios de imagen periódicamente en la edad adulta para garantizar que no haya crecimiento. Se debe realizar una resección quirúrgica en casos de SEGA con síntomas agudos. También puede ser necesaria una derivación de líquido cefalorraquídeo (shunt). Se puede optar por la resección quirúrgica o el tratamiento médico con inhibidores de mTOR en casos de SEGA en crecimiento, pero por lo demás asintomáticos. Al determinar la mejor opción de tratamiento, se debe incluir en el proceso de toma de decisiones la discusión de los riesgos de complicaciones, los efectos adversos, el coste, la duración del tratamiento y el posible impacto en las comorbilidades asociadas a la CET. Realice una evaluación de las características de TAND al menos una vez al año en cada visita clínica. Realice una evaluación formal integral para TAND en etapas clave del desarrollo: infancia (0 a 3 años), preescolar (3 a 6 años), presecundaria (6 a 9 años), adolescencia (12 a 16 años), adultez temprana (18 a 25 años) y según sea necesario posteriormente. Las estrategias de manejo deben basarse en el perfil de TAND de cada paciente y en las guías de buenas prácticas basadas en la evidencia y los parámetros de práctica para cada trastorno (p. ej., trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de ansiedad, etc.). Considere siempre la necesidad de un programa educativo individualizado (IEP). Un cambio repentino de comportamiento debe motivar una evaluación médica/clínica para analizar posibles causas médicas (p. ej., SEGA, convulsiones, enfermedad renal, etc.). Obtenga un EEG de rutina en personas con actividad convulsiva conocida o sospechada. La frecuencia del EEG de rutina debe determinarse según la necesidad clínica, en lugar de un intervalo definido. El video-EEG prolongado, de 24 horas o más, es apropiado cuando la ocurrencia de convulsiones es incierta o cuando hay sueño inexplicable, cambios de comportamiento u otra alteración en la función cognitiva o neurológica. La vigabatrina es el tratamiento de primera línea recomendado para los espasmos infantiles. Se puede utilizar ACTH si el tratamiento con vigabatrina no es eficaz. El tratamiento anticonvulsivo para otros tipos de convulsiones en la esclerosis tuberosa generalmente debe seguir al de otras epilepsias. Se debe considerar la cirugía de la epilepsia para pacientes con esclerosis tuberosa refractaria al tratamiento médico, pero se debe prestar especial atención a los niños más pequeños que experimentan regresión neurológica y es mejor si se realiza en centros de epilepsia con experiencia y conocimientos en esclerosis tuberosa.
Riñón	Obtenga una resonancia magnética del abdomen para evaluar la progresión del angiomiolipoma y la enfermedad quística renal cada 1 a 3 años durante la vida del paciente. Evalúe la función renal (incluida la determinación de la TFG) y la presión arterial al menos una vez al año. La embolización seguida de corticosteroides es la terapia de primera línea para el angiomiolipoma que se presenta con hemorragia aguda. Se debe evitar la nefrectomía. Para angiomiolipomas asintomáticos en crecimiento que miden más de 3 cm de diámetro, se recomienda el tratamiento de primera línea con un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección con conservación renal son tratamientos de segunda línea aceptables para angiomiolipomas asintomáticos.
Pulmón	Realizar una evaluación clínica para detectar síntomas de LAM, incluida disnea de esfuerzo y dificultad para respirar, en cada visita a la clínica. El asesoramiento sobre el riesgo de fumar y el uso de estrógenos debe revisarse en cada visita clínica para las personas con riesgo de LAM. Se debe realizar una TCAR cada 5 a 10 años en personas asintomáticas con riesgo de LAM si no hay evidencia de quistes pulmonares en su TCAR basal. Las personas con quistes pulmonares detectados en la TCAR deben someterse a pruebas de función pulmonar anuales (PFT y caminata de 6 minutos) y el intervalo entre TCAR debe reducirse a cada 2 a 3 años. Se pueden usar inhibidores de mTOR para tratar a pacientes con LAM con enfermedad pulmonar de moderada a grave o progresión rápida. Los pacientes con CET y LAM son candidatos para un trasplante de pulmón, pero las comorbilidades de la CET pueden afectar la idoneidad del trasplante.
Piel	Realizar una inspección/examen dermatológico clínico detallado anualmente Las lesiones cutáneas asociadas a la TSC que cambian rápidamente, que desfiguren o que presenten síntomas deben tratarse de manera adecuada para la lesión y el contexto clínico, utilizando enfoques como la escisión quirúrgica, láser(es) o posiblemente un inhibidor tóxico de mTOR.
Dientes	Realizar una inspección/examen clínico dental detallado al menos cada 6 meses y radiografías panorámicas a los 7 años de edad, si no se han realizado previamente. Las lesiones dentales sintomáticas o deformantes, los fibromas orales y las lesiones óseas de la mandíbula deben tratarse con escisión quirúrgica o curetaje cuando estén presentes.

Continuado

Tabla 3. Continuación

Sistema de órganos o especialidad Área	Recomendación
Corazón	Realizar un ecocardiograma cada 1 a 3 años en pacientes pediátricos asintomáticos hasta que se documente la regresión de los rabdomiomas cardíacos. En pacientes sintomáticos, podría requerirse una evaluación diagnóstica más frecuente o avanzada. Realizar un ECG cada 3 a 5 años en pacientes asintomáticos de todas las edades para monitorizar defectos de conducción. En pacientes sintomáticos, podría requerirse una evaluación diagnóstica más frecuente o avanzada, como la monitorización ambulatoria y de eventos.
Ojo	Realizar una evaluación oftalmológica anual en pacientes con lesiones oftalmológicas o síntomas visuales previamente identificados en la evaluación inicial. Una evaluación más frecuente, incluso en pacientes tratados con vigabatrina, tiene un beneficio limitado y no se recomienda a menos que surjan nuevas preocupaciones clínicas.

TSC: complejo de esclerosis tuberosa; MRI: imágenes por resonancia magnética; SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes; mTOR: diana mamífera de la rapamicina; TAND: trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC; EEG: electroencefalografía; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; LAM: linfangioleiomiomatosis; TCAR: tomografía computarizada de tórax de alta resolución; PFT: pruebas de función pulmonar; TFG: tasa de filtración glomerular.
Reproducido con permiso de Krueger et al.6

La probabilidad de CET probablemente sigue siendo alta. En la infancia tardía y la adolescencia (de 9 a 14 años), la incidencia de rabdomiomas cardíacos en pacientes con CET confirmada parece aumentar de nuevo (40 %) en series pequeñas.³¹ Se ha especulado que esto podría estar relacionado con cambios hormonales.

Modalidades de imagen alternativas para enfermedades cardíacas
Rabdomiomas

La resonancia magnética cardíaca (RM) también se puede utilizar para detectar rabdomiomas cardíacos; sin embargo, su fortaleza reside en una caracterización tisular más específica.³⁵ Puede ser un complemento útil de la ecocardiografía en situaciones en las que no está claro si un tumor cardíaco representa un rabdomioma (p. ej., en pacientes con un tumor solitario grande). Además, la RM es más precisa que la ecocardiografía para delinear la proximidad de los tumores cardíacos al miocardio normal y a los grandes vasos.^{36,37} y, por lo tanto, puede ser un complemento útil para la planificación quirúrgica una vez que se ha tomado la decisión de operar. También puede proporcionar una estimación más confiable y reproducible de la función sistólica ventricular. La RM cardíaca en lactantes y niños pequeños (<8 años de edad) requiere anestesia general o sedación y, por lo tanto, su uso debe limitarse por necesidad.

La arritmia cardíaca es un problema importante en TSC

Si bien la arritmia es relativamente común en personas con CET, el rango de sustratos arritmicos es amplio y no lo suficientemente específico como para formar un criterio diagnóstico específico. Se han reportado casos de arritmia asociada con CET, desde ritmos cardíacos lentos e irregulares hasta ritmos cardíacos rápidos. Los mecanismos de bradicardia se han asociado con disfunción del nódulo sinusal y auriculoventricular (AV). Los mecanismos de taquicardia se han relacionado con taquicardia auricular, reentrante de la conexión AV accesoria y ventricular.^{38–42} Preexcitación ventricular asociada con

También se ha informado con frecuencia de conexiones AV anormales y se ha observado que participan en una conducción AV anómala rápida y potencialmente mortal durante la fibrilación auricular.^{43–45} Los mecanismos de arritmia a menudo se han vinculado directamente con la ubicación de rabdomiomas cardíacos específicos.⁴⁶ De hecho, se ha demostrado histológicamente que las conexiones AV anormales asociadas con TSC están directamente relacionadas con el tejido tumoral de los rabdomiomas que conecta la aurícula con el ventrículo, en lugar de una vía accesoria “típica”.

Además de la amplia gama de mecanismos de arritmia en estos individuos, los efectos de las arritmias pueden ser extremadamente variados. La ectopia auricular o ventricular aislada puede permanecer asintomática durante toda la vida. La bradicardia, dependiendo de su gravedad, también puede permanecer asintomática, pero puede resultar en fatiga o síncope. La diferenciación de la fatiga relacionada con la bradicardia de la disfunción de otros sistemas orgánicos asociada con la esclerosis tuberosa puede ser difícil.⁴⁷ El síncope también puede tener una presentación similar a los “ataques de caída” y otros eventos neurológicos observados con la CET. La taquiarritmia sostenida puede resultar en palpitaciones o, en algunos casos, en síncope o paro cardíaco y muerte súbita.⁴⁸ Las personas con retraso del desarrollo pueden no reportar palpitaciones sintomáticas asociadas con taquiarritmia sostenida hemodinámicamente estable y pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca debido a una miocardiopatía mediada por taquicardia. El síncope recurrente puede confundirse con convulsiones o “ataques de caída” y, por lo tanto, es posible que no se presten atención a los signos de advertencia de un paro cardíaco.

El diagnóstico de CET no altera las recomendaciones de tratamiento para ninguna arritmia. La observación y el tratamiento de los episodios de taquicardia en el momento en que se presentan, la medicación antiarrítmica, la ablación con catéter y quirúrgica, y la implantación de marcapasos y desfibriladores siguen siendo opciones de tratamiento, como en todos los pacientes. La ablación con catéter parece tener menos éxito que en pacientes sin CET, probablemente debido al tamaño del tumor y a la posible participación de todo el tumor en el mecanismo de la arritmia.

Cardiología Cambios en los criterios diagnósticos

La presencia de rabdomiomas cardíacos sigue siendo un criterio principal (Tabla 4). Ya no es necesario especificar si hay 1 o más rabdomiomas. Cabe destacar que, dado que los rabdomiomas cardíacos suelen ser la manifestación inicial de la CET, es fundamental enfatizar la necesidad de que los cardiólogos pediátricos inicien y faciliten la evaluación de la CET. En concreto, el cardiólogo pediátrico que realice un nuevo diagnóstico de rabdomiomas debe realizar pruebas genéticas clínicas y derivar a los pacientes a las subespecialidades correspondientes; generalmente, genética humana y neurología, según los recursos locales disponibles.

Las prácticas de pruebas genéticas pueden variar según el centro, lo que genera la necesidad de estar familiarizado con los procesos locales y el centro terciario más cercano con atención especializada para pacientes con CET. Se deben realizar pruebas genéticas clínicas en todos los rabdomiomas cardíacos múltiples y en la mayoría de los rabdomiomas aislados o posibles. Dado el beneficio del diagnóstico precoz y la posible morbilidad añadida del diagnóstico tardío, se justifica un enfoque proactivo.

Manejo de las manifestaciones cardíacas de la CET

Tratamiento médico para la insuficiencia cardíaca

Los rabdomiomas cardíacos pueden provocar compromiso hemodinámico e insuficiencia cardíaca congestiva y, aunque esta ocurrencia es rara, sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte entre los niños con CET menores de 10 años.⁴⁹ La insuficiencia cardíaca ocurre en Entre el 2% y el 5% de los bebés y niños con CET asociada rabdomiomas.^{50,51} La terapia basada en farmacología para la insuficiencia cardíaca congestiva debido a rabdomiomas asociados a TSC generalmente no es necesaria; sin embargo, en ocasiones, el tratamiento médico para la ICC, que incluye digitálicos,

Tabla 4. Nuevas recomendaciones cardiológicas específicas para el complejo de esclerosis tuberosa

Los rabdomiomas cardíacos siguen siendo un criterio diagnóstico importante
Ecocardiograma en el momento del diagnóstico
Si el diagnóstico es fetal, entonces se requiere observación seriada y al menos un ecocardiograma posnatal.
Estudios de vigilancia hasta que se demostró regresión
Electrocardiograma en el momento del diagnóstico
Estudios de vigilancia cada 3 a 5 años
Monitor Holter según se indique para los signos y síntomas apropiados
Consulta de cardiología al momento del diagnóstico
Vigilancia cardiológica continua según esté indicado
Intervención médica y quirúrgica según esté indicada
Derivación a genética y neurología cuando cardiología hace el diagnóstico inicial
Plan de transición de pediatría a adultos con vigilancia cardiológica continua

La inhibición enzimática y la diuresis pueden estar indicadas. Cuando la causa de la insuficiencia cardíaca es la arritmia, entonces el tratamiento antiarrítmico apropiado está indicado y es efectivo.⁵² Sin embargo, cuando la causa de la insuficiencia cardíaca es la obstrucción del flujo de entrada o de salida, típicamente se utiliza la "espera vigilante" con la anticipación de que la mayoría de los rabdomiomas cardíacos regresarán espontáneamente en un período de meses. Si la insuficiencia cardíaca es refractaria, entonces está indicada la cirugía. Cuando hay compromiso hemodinámico en el neonato, se puede iniciar prostaglandina E para estabilizar al recién nacido gravemente enfermo. Un neonato gravemente enfermo con compromiso hemodinámico debido a rabdomiomas cardíacos en el momento del diagnóstico debe ser transferido a un centro terciario con infraestructura de cuidados intensivos cardíacos y la capacidad de realizar cirugía si es necesario.

Las nuevas modalidades de tratamiento podrían tener un papel en Gestión de cardiología

Los inhibidores de mTOR se han utilizado con éxito para tumores asociados a TSC en diferentes sistemas de órganos,^{53–55} y las observaciones limitadas hasta la fecha sugieren que también pueden ser eficaces para reducir el tamaño de los rabdomiomas cardíacos.^{56,57} Debido a que los inhibidores de mTOR no son fármacos benignos y los rabdomiomas tienden a involucionar, la terapia solo debe considerarse en situaciones de compromiso hemodinámico donde exista la posibilidad de evitar la cirugía con su uso. Dada la baja frecuencia de resección quirúrgica de los rabdomiomas cardíacos, será difícil estudiarlos de forma controlada. Sin embargo, puede haber oportunidades para utilizar inhibidores de mTOR, como sirolimus (rapamicina) o everolimus, para inducir la regresión tumoral. Con base en observaciones limitadas, no parece haber efectos secundarios cardiovasculares significativos asociados con los inhibidores de mTOR. En general, los efectos secundarios se consideran manejables en adultos, pero dado que los inhibidores de mTOR afectan el sistema inmunitario y la capacidad de las células para crecer y proliferar, puede haber un mayor riesgo de infecciones y tumores malignos a largo plazo. Los informes de casos que utilizan sirolimus⁵⁶ en el contexto de un lactante con rabdomiomas cardíacos e insuficiencia cardíaca refractaria y everolimus⁵⁷ en el contexto de inestabilidad hemodinámica demuestran beneficios y evitan la cirugía, lo que sugiere que su aplicación en casos de arritmia maligna también puede ser terapéutica y evitar la necesidad de una intervención invasiva. Se necesitan más estudios para

definir el papel de los inhibidores de mTOR en esta situación, así como en las arritmias, aneurismas y disfunción ventricular izquierda latente.

Intervención quirúrgica para cirugía completa o parcial La resección del rabdomioma cardíaco está indicada en Circunstancias raras

Debido a que la mayoría de los rabdomiomas cardíacos son asintomáticos y la historia natural es la regresión espontánea, no se requiere resección quirúrgica para la gran mayoría de los bebés con

TSC. Entre el 2% al 5% de los casos que presentan insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica, solo una pequeña proporción requiere cirugía.⁵⁸ Las series quirúrgicas han reportado una tasa de hasta el 20%, pero esto probablemente refleja un sesgo de derivación.^{26,59} Debido a que el lactante con insuficiencia cardíaca que requiere cirugía puede estar gravemente enfermo, estos pacientes son candidatos quirúrgicos de riesgo relativamente alto. Sin embargo, la resección parcial suele ser adecuada si la escisión completa sacrificaría estructuras vitales o masa miocárdica. El trasplante cardíaco ortotópico puede considerarse en casos extremos, como en el raro caso de que el tumor reemplace al miocardio; sin embargo, el régimen médico necesario se asocia con riesgos médicos significativos. Específicamente, el umbral convulsivo se reduce y el riesgo de infección y cáncer maligno aumenta. Se han informado excelentes resultados a corto y largo plazo en múltiples series, pero se han notificado casos de muerte precoz.^{19,25,26} Hasta la fecha, no se ha informado sobre resección quirúrgica fetal tardía, pero la tecnología de tratamiento intraparto ex útero sugiere que esto puede ser factible en situaciones selectas.

Recomendaciones para ampliar los esfuerzos de vigilancia

Cambios en la vigilancia de la cardiología Recomendaciones

Debido al aumento del diagnóstico mediante ecocardiografía fetal, ahora se indican imágenes seriadas durante la gestación para monitorear la gravedad de la enfermedad y imágenes posnatales para confirmar la anatomía y determinar el estado de la enfermedad después del nacimiento. Actualmente se recomienda la vigilancia hasta que se demuestre la regresión (Tabla 4). Dado que los rabdomiomas cardíacos suelen ser la manifestación inicial de la CET, es importante enfatizar la necesidad de que los cardiólogos pediátricos deriven a los pacientes a las subespecialidades correspondientes, generalmente genética humana y neurología, según los recursos locales disponibles. Dada la creciente atención a los problemas cardiológicos en etapas posteriores de la vida, incluidas las arritmias, ahora se recomienda realizar ECG cada 3 a 5 años. Se requiere un menor índice de sospecha durante la adolescencia. Es importante destacar que se requieren mayores esfuerzos para facilitar la transición de la atención pediátrica a la atención para adultos.⁶⁰

Recomendaciones para la vigilancia por imágenes

Durante la vida fetal, se recomienda la ecocardiografía si existen antecedentes familiares de CET en un familiar de primer grado o si se sospecha CET según otros criterios. Si se identifican rabdomiomas cardíacos, la evaluación debe incluir la evaluación de obstrucciones de entrada o salida que puedan causar compromiso hemodinámico posnatal, la evaluación de arritmias y disfunción ventricular, y la evidencia de hidropesía fetal. La presencia de un factor de complicación requiere un seguimiento estrecho durante el embarazo, junto con una coordinación cuidadosa.

y la planificación de la atención prenatal y posnatal con la participación de especialistas en medicina materno-fetal, cardiología y cirugía cardíaca. Incluso en ausencia de factores de complicación, si se diagnostican o sospechan rabdomiomas cardíacos mediante ecocardiografía fetal, se recomienda consultar con medicina materno-fetal y genetista para asesorar a la familia sobre la probabilidad de CET y el pronóstico a largo plazo. Dado que los rabdomiomas pueden aumentar de tamaño durante la gestación, se recomienda realizar pruebas de imagen de seguimiento posteriormente (30 a 35 semanas).

Después del nacimiento y durante los primeros 2 años de vida, se recomienda la ecocardiografía a cualquier niño con sospecha de CET, debido a la alta correlación entre la presencia de rabdomiomas cardíacos y CET en este grupo de edad. Además, el compromiso hemodinámico debido a la obstrucción del flujo de salida o de entrada es más probable en este grupo de edad y se puede evaluar fácilmente mediante ecocardiografía. Si la ecocardiografía es concluyente para el diagnóstico de rabdomiomas, no se recomiendan más estudios de imagen. En pacientes con sospecha de CET, pero no confirmada, y con un tumor cardíaco en

Si se realiza una ecocardiografía, pero el diagnóstico de rabdomioma es incierto, se debe considerar la derivación a un centro cardíaco pediátrico terciario para realizar una resonancia magnética cardíaca bajo sedación o anestesia general para la caracterización tisular. Sin embargo, esta decisión debe ser tomada conjuntamente por expertos en cardiología, neurología y/o genética para considerar el riesgo.

En casos típicos, y en ausencia de obstrucción del flujo de entrada/salida y disfunción ventricular, no se recomienda la ecocardiografía de seguimiento durante el primer año de vida, pero puede considerarse una vez entre 1 y 3 años de edad para documentar la regresión de los tumores. Una vez documentada la regresión del tamaño del tumor, no se recomienda la ecocardiografía de seguimiento, a menos que surjan nuevos problemas cardíacos como arritmia o síncope, y, en estos casos, debe realizarse en consulta con un cardiólogo pediátrico. Se debe considerar un seguimiento más cercano en casos atípicos. En pacientes con obstrucción del flujo de entrada/salida, disfunción ventricular o tumores solitarios grandes, puede ser necesaria una ecocardiografía repetida con mayor frecuencia y debe coordinarse en consulta con un cardiólogo pediátrico. En pacientes con sospecha de TS después de los 2 años de edad, se debe considerar la ecocardiografía, aunque el rendimiento es significativamente menor. Se recomienda una ecocardiografía si el examen físico es compatible con una obstrucción del tracto de salida (poco común en este grupo de edad) o si existe preocupación por arritmia o síncope.

Recomendaciones para electrofisiología Vigilancia

A todas las personas con esclerosis tuberosa, independientemente de su edad, se les debe realizar un ECG de 12 a 15 derivaciones al momento del diagnóstico. Posteriormente, en una persona con esclerosis tuberosa sin sintomatología cardíaca, se debe repetir el estudio.

Puede ser prudente realizarlo cada 3 a 5 años. La evaluación de las palpitaciones sintomáticas debe incluir la monitorización de eventos cardíacos, según corresponda. Los episodios de "ataques de caída" o "convulsiones" que no permitan descartar definitivamente un síncope cardíaco deben evaluarse con monitores con memoria de bucle, ya sean externos o implantados. Los casos particularmente preocupantes de síncope o episodios en personas con otras manifestaciones cardíacas preocupantes deben evaluarse con electrocardiograma invasivo.

estudio de la fisiología.

Las muertes súbitas en personas con CET se reportan a todas las edades y tienen etiologías potencialmente diversas, que incluyen no solo arritmia, sino también epilepsia, hemorragia intratumoral, hidrocefalia obstructiva y rotura aneurismática. Aún no está claro si la vigilancia con ECG ambulatorios para arritmias ocultas permitirá predecir y prevenir las muertes arrítmicas. Parece prudente realizar ECG ambulatorios periódicos hasta que se pueda obtener una respuesta definitiva.

Futuras direcciones de investigación y temas sin resolver Problemas clínicos

Modelos animales de TSC ofrecen una perspectiva potencial de los mecanismos de regresión tumoral Tanto los ratones deficientes en TSC1

como en TSC2 son letales en estado embrionario y la disfunción ventricular puede contribuir a la muerte.^{61,62} Los ratones heterocigotos y condicionales parecen recapitular algunos de los fenotipos de TSC, y el ratón Tsc2+/ demuestra una enfermedad general más grave. Es importante destacar que estos ratones responden al sirolimus.⁶³ Meikle et al examinaron los miocitos ventriculares de ratones con insuficiencia de Tsc1 (haploinsuficiencia) condicionalmente restringida al miocardio y demostraron una miocardiopatía con hallazgos celulares que recuerdan a los rabdomiomas cardíacos humanos.⁶⁴ Sin embargo, la mayoría de los estudios preclínicos no se han centrado en los hallazgos cardíacos, por lo que evaluar el fenotipo cardíaco en estos ratones puede proporcionar una perspectiva especial de los procesos tempranos de la enfermedad. Por ejemplo, se podrían dilucidar los mecanismos generales de la hipertrofia.⁶⁵ Además, dado que los rabdomiomas tienden a involucionar espontáneamente, se podrían dilucidar los mecanismos de la regresión, lo que podría permitir identificar nuevas dianas terapéuticas. Los ratones también proporcionarían un mecanismo para evaluar preclínicamente el beneficio de los inhibidores de mTOR controlando la regresión, lo que podría subrayar la escasez de observaciones en estudios con humanos.

Problemas sin resolver que justifican futuras investigaciones. Se han identificado varios problemas sin resolver que requieren un análisis minucioso (Tabla 5). Estas preguntas de investigación requieren una organización sustancial. Las estrategias que podrían mejorar estos esfuerzos incluyen futuros estudios clínicos que examinen mTOR.

Tabla 5. Direcciones futuras de investigación específicas de cardiología

¿Por qué los rabdomiomas cardíacos retroceden y otros hamartomas no?
¿Los rabdomiomas cardíacos se resuelven completamente?
¿Cuál es la incidencia de muerte súbita? ¿Arritmia maligna?
Hacer TSC1 y TSC2 ¿Los genotipos predicen el fenotipo o resultado cardíaco?
¿El tratamiento con inhibidores de mTOR disminuye el riesgo a largo plazo de arritmia?
¿Cuál es la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda latente y/o disfunción?
¿Cuál es la incidencia y la historia natural de la lipemia en la CET?

mTOR indica diana mamífera de la rapamicina; TSC, complejo de esclerosis tuberosa.

Efectos de los inhibidores en el sistema cardiovascular. Al añadir criterios de valoración cardíacos a los estudios clínicos longitudinales, comprenderemos mejor diversas cuestiones de la historia natural. Algunos de estos problemas pueden abordarse mediante el Registro Clínico de la Alianza TSC, que ha recopilado datos clínicos exhaustivos de más de 1000 pacientes con CET de 17 centros (Tabla 6). La Alianza TSC está organizada para funcionar como una red para este propósito, pero requiere el compromiso de subespecialidades por parte de los investigadores de los grandes centros donde se atiende a los pacientes con CET (que no necesariamente participan ya en la Alianza), lo que destaca la importancia de la atención multidisciplinaria coordinada y los enfoques estandarizados para la atención. La transición del paciente de la atención cardiológica pediátrica a la de adultos sigue siendo un objetivo desafiante e importante, con la necesidad de una monitorización cuidadosa y un bajo índice de sospecha de manifestaciones latentes de enfermedad cardiovascular, incluidas las arritmias.

La CET es un trastorno genético multisistémico que se caracteriza por anomalías variables, de modo que los pacientes portadores de mutaciones pueden no cumplir los criterios clínicos para el diagnóstico, lo que plantea interrogantes sobre el cribado familiar. Por ejemplo, ¿la presencia de rabdomiomas cardíacos fetales justifica la recomendación de un cribado familiar, que actualmente no está indicado? En niños con mutaciones positivas, los padres y hermanos pueden someterse a pruebas de mutación específicas como cribado, pero en padres y hermanos...

Tabla 6. Variables cardiológicas mantenidas en el Registro Clínico de TSC Alliance

Historial médico, examen físico, antecedentes familiares.
Medicamentos actuales
ECG, radiografía de tórax, ecocardiograma, resonancia magnética, tomografía computarizada
Patología si está disponible
Otras afecciones cardíacas (malformaciones, hipertensión, lipemia, aneurisma)
Número, tamaño y ubicación de los rabdomiomas cardíacos

TSC, complejo de esclerosis tuberosa; CXR, radiografía de tórax; MRI, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

En el caso de los hermanos de niños con diagnóstico fenotípico, puede ser prudente realizar un ECG a los padres y tanto un ECG como una ecocardiografía a los niños menores de 3 años. Algunos estudios han demostrado que los rabdomiomas cardíacos son más frecuentes en aquellos con mutaciones en TSC2 (54%) que en TSC1 (20%) .49 Actualmente, no hay suficiente evidencia de riesgos absolutos para recomendar la vigilancia de la cardiopatía asociada a TSC1 y TSC2. La variabilidad en la patología o la historia natural basada en la presentación con mutaciones en TSC1 y TSC2 no está clara, pero es potencialmente clínicamente significativa. Las pruebas genéticas facilitarán la identificación temprana y brindarán oportunidades para la estratificación de la enfermedad y la intervención temprana.

Contribuciones del autor

Los autores participaron en el Grupo de Trabajo de Cardiología de la Conferencia de Consenso de la Alianza TSC (Dres. Hinton, Prakash, Romp y Knilians), a partir del cual se concibió el concepto y el diseño de este informe (Dres. Hinton, Prakash, Romp y Knilians). El manuscrito fue redactado por los Dres. Hinton, Prakash y Knilians y revisado por los Dres. Hinton, Prakash, Romp, Knilians y Krueger. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Expresiones de gratitud

Los autores desean agradecer al Consenso de TS Alliance A los organizadores de la conferencia y a Jo Anne Nakagawa, directora de proyectos clínicos de la TS Alliance, por compartir información y conocimientos sobre la base de datos de historia natural de TSC.

Fuentes de financiación Este

manuscrito fue financiado en parte por la Tuberous Sclerosis Alliance.

Divulgaciones

Ninguno.

Referencias

1. Bourneville DM. Esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales: idiotez y Epilepsia hemipléjica. Arch Neurol (París). 1880;1:81–91.

2. Vogt H. A la patología y anatomía patológica de los diversos forma idiota. Monatsschr Psychiatr Neurol. 1908;24:106–150.

3. Gómez MR. Criterios de diagnóstico. En: Gómez MR, ed. Esclerosis Tuberosa. 2.ª edición. ed. Nueva York, NY: Raven Press; 1988:75–87.

4. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados. J Child Neurol. 1998;13:624–628.

5. Northrup H, Krueger DA; Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre Esclerosis Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013;49:243–254.

6. Krueger DA, Northrup H; Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013;49:255–265.

7. Consorcio Europeo de Esclerosis Tuberosa del Cromosoma 16. Identificación y caracterización del gen de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 16. Cell. 1993;75:1305–1315.

8. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, Lindhout D, van den Ouweland A, Halley D, Young J, Burley M, Jeremiah S, Woodward K, Nahmias J, Fox M, Ekong R, Osborne J, Wolfe J, Povey S, Snell RG, Cheadle JP, Jones AC, Tachataki M, Ravine D, Sampson JR, Reeve MP, Richardson P, Wilmer F, Munro C, Hawkins TL, Sepp T, Ali JB, Ward S, Green AJ, Yates JR, Kwiatkowska J, Henske EP, Short MP, Haines JH, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ. Identificación del gen de esclerosis tuberosa TSC1 en el cromosoma 9q34. Science. 1997;277:805–808.

9. Whittemore VH. Descubriendo una cura para el complejo de esclerosis tuberosa: Una evaluación del progreso científico y las necesidades de investigación. Libro blanco. Alianza para la Esclerosis Tuberosa. Silver Spring, MD: Silver Springs; 2011.

10. Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, Karbassi I, Batish SD, den Dunnen JT, van Eeghen A, Thiele E, Mayer K, Dies K, Wen L, Thompson C, Sparagana SP, Davies P, Aalfs C, van den Ouweland A, Halley D, Nellist M. Evaluación funcional de las variantes sin sentido de TSC1 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. Hum Mutat. 2012;33:476–479.

11. Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, Mayer K, Lannoy N, Elmslie F, Bebin M, Dies K, Thompson C, Sparagana SP, Davies P, van Eeghen AM, Thiele EA, van den Ouweland A, Halley D, Nellist M. complejo de esclerosis. Hum mutat. 2013;34:167–175.

12. Marx GR, Moran AM. Tumores cardíacos. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. Moss y Adams, Cardiopatía en Lactantes, Niños y Adolescentes. 7.ª ed. Capítulo 76. Nueva York: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:1479–1495.

13. Marx GR, Flyer DC. Tumores cardíacos. En: Keane JF, Lock JE, Fyler DC, eds. Cardiología pediátrica de Nadas. 2.ª ed. Capítulo 55. Nueva York: Elsevier; 2006:825–832.

14. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Aspectos selectos de los tumores cardiacos en la infancia y la niñez. Pediatr Cardiol. 2000;21:299–316.

15. Jozwiak S, Kawalec W, Dziuzewska J, Dazkowska J, Mirkowicz-Malek M, Michalowicz R. Tumores cardíacos en la esclerosis tuberosa: su incidencia y curso. Eur J Pediatr. 1994;153:155–157.

16. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM. Historia natural de los rabdomiomas cardíacos en la infancia. Am J Cardiol. 1990;66:1247–1249.

17. Harding CO, Pagon RA. Incidencia de esclerosis tuberosa en pacientes con cardiopatía rabdomioma. Am J Med Genet. 1990;37:443–446.

18. Holley DG, Martin GR, Brenner JL, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, Ritter SB, Silverman NH. Diagnóstico y tratamiento de tumores cardíacos fetales: experiencia multicéntrica y revisión de informes publicados. J Am Coll Cardiol. 1995;26:516–520.

19. Beghetti M, Gow RM, Haney I, Mawson J, Williams WG, Freedom RM. Tumores cardiacos benignos primarios pediátricos: una revisión de 15 años. Am Heart J. 1997;134:1107–1114.

20. Smith HC, Watson GH, Patel RG, Super M. Rabdomiosarcoma cardíaco en la esclerosis tuberosa: su evolución y valor diagnóstico. Arch Dis Child. 1989;64:196–200.

21. Nadas AS, Ellison RC. Tumores cardíacos en la infancia. Am J Cardiol. 1968;21:363–366.

22. Silverman NA. Tumores cardíacos primarios. Ann Surg. 1980;191:127–138.

23. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, Cook AC, Fagg NL. Diagnóstico prospectivo de 1006 casos consecutivos de cardiopatía congénita en el feto. J Am Coll Cardiol. 1994;23:1452–1458.

24. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmuntz E, van der Velde ME, Silverman NH, Allan LD. Asociación entre tumores cardiacos y esclerosis tuberosa en el feto y el neonato. Am J Cardiol. 2003;92:487–489.

25. Takach TJ, Reul GJ, Ott DA, Cooley DA. Tumores cardíacos primarios en lactantes y niños: resultados quirúrgicos inmediatos y a largo plazo. Ann Thorac Surg. 1996;62:559–564.

26. Black MD, Kadletz M, Smallhorn JF, Freedom RM. Rabdomiomas cardiacos y cardiopatía obstructiva izquierda: benignos desde el punto de vista histológico, pero no funcional. Ann Thorac Surg. 1998;65:1388–1390.

27. Groves AM, Fagg NL, Cook AC, Allan LD. Tumores cardiacos en la vida intrauterina. Arch Dis Child. 1992;67:1189–1192.

28. McAllister JA, Fenofflo JJ. Tumores del sistema cardiovascular. En: Hartman WH, Cowan WR, eds. Atlas de Patología Tumoral. Washington DC: Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas; 1978:956–978.

29. Geva T, Santini F, Pear W, Driscoll SG, Van Praagh R. Rbdomioma cardíaco. Causa rara de muerte fetal. *Chest*. 1991;99:139–142.

30. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Presentación clínica y diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en la infancia. *J Child Neurol*. 2008;23:268–273.

31. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Utilidad de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos. *J Child Neurol*. 2000;15:652–659.

32. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, Hornberger LK. Rbdomioma fetal: diagnóstico prenatal, evolución clínica e incidencia del complejo de esclerosis tuberosa asociado. *J Pediatr*. 2003;143:620–624.

33. Degueldre SC, Chockalingam P, Mivelaz Y, Di Bernardo S, Pfammatter JP, Barrea J, Sekarski N, Jeannet PY, Fouron JC, Vial Y, Meijboom EJ. Consideraciones para la asesoría prenatal de pacientes con rbdomiomas cardíacos según sus resultados cardíacos y neurológicos. *Cardiol Young*. 2010;20:18–24.

34. Chao AS, Chao A, Wang TH, Chang YC, Chang YL, Hsieh CC, Lien R, Su WJ. Resultados del rbdomioma cardíaco diagnosticado prenatalmente: serie de casos y metaanálisis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:289–295.

35. Beroukhi RS, Prakash A, Buechel ER, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, Hlavacek AM, Johnson TR, Keller MS, Krishnamurthy R, Misra N, Moniotte S, Parks WJ, Powell AJ, Soriano BD, Srichai MB, Yoo SJ, Zhou J, Geva T. Caracterización de tumores cardíacos en niños mediante resonancia magnética cardiovascular: una experiencia multicéntrica. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1044–1054.

36. Freedberg RS, Kronzon I, Rumancik WM, Liebeskind D. La contribución de la resonancia magnética a la evaluación de tumores intracardíacos diagnosticados por ecocardiografía. *Circulation*. 1988;77:96–103.

37. Berkenblit R, Spindola-Franco H, Frater RW, Fish BB, Glickstein JS. Resonancia magnética en la evaluación y el tratamiento de un recién nacido con rbdomioma cardíaco. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:1475–1477.

38. Hirakubo Y, Ichihashi K, Shiraishi H, Momoi MY. Taquicardia ventricular en un neonato con tumores cardíacos diagnosticados prenatalmente: un caso de esclerosis tuberosa. *Pediatr Cardiol*. 2005;26:655–657.

39. Scurry J, Watkins A, Acton C, Drew J. Taquiarritmia, rbdomiomas cardíacos e hidropesía fetal en un bebé prematuro con esclerosis tuberosa. *J Paediatr Salud Infantil*. 1992;28:260–262.

40. Kathare PA, Muthuswamy KS, Sadasivan J, Calumbar N, Koneti NR. Taquicardia ventricular incesante debida a múltiples rbdomiomas cardíacos en un lactante con esclerosis tuberosa. *Indian Heart J*. 2013;65:111–113.

41. Wu CT, Chen MR, Hou SH. Esclerosis tuberosa neonatal con rbdomiomas cardíacos que se presenta como taquicardia supraventricular fetal. *Jpn Heart J*. 1997;38:133–137.

42. Enbergs A, Borggreffe M, Kurlemann G, Fahrenkamp A, Scheld HH, Jehle J, Breithardt G. Taquicardia ventricular causada por rbdomioma cardíaco en un adulto joven con esclerosis tuberosa. *Am Heart J*. 1996;132:1263–1265.

43. Mas C, Penny DJ, Menahem S. Síndrome de preexcitación secundario a rbdomiomas cardíacos en la esclerosis tuberosa. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:84–86.

44. O’Callaghan FJ, Clarke AC, Joffe H, Keeton B, Martin R, Salmon A, Thomas RD, Osborne JP. Complejo de esclerosis tuberosa y síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Arch Dis Child*. 1998;78:159–162.

45. Mehta AV. Rbdomioma y síndrome de preexcitación ventricular. Informe de dos casos y revisión de la literatura. *Am J Dis Child*. 1993;147:669–671.

46. Venugopalan P, Babu JS, Al-Bulushi A. Rbdomioma auricular derecho como sustrato del síndrome de Wolff-Parkinson-White en un lactante de 3 meses. *Acta Cardiol*. 2005;60:543–545.

[PubMed] 47. Cowley CG, Tani LY, Judd VE, Shaddy RE. Disfunción del nódulo sinusal en la enfermedad tuberosa esclerosis. *Pediatr Cardiol*. 1996;17:51–52.

48. Byard RW, Blumbergs PC, James RA. Mecanismos de muerte inesperada en esclerosis tuberosa. *J Forensic Sci*. 2003;48:172–176.

49. Shepherd CW, Gomez MR, Crowson CS. Causas de muerte en pacientes con esclerosis tuberosa. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:792–796.

50. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, Seward JB, Offord KP, Edwards WD, Mair DD, Gomez MR. Esclerosis tuberosa y rbdomioma cardíaco. *Am J Cardiol*. 1995;76:419–421.

51. Jozwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Tomryn-Drabik M, Roberts P, Kwiatkowski D. Estudios clínicos y genotípicos de tumores cardíacos en 154 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatría*. 2006;118:e1146– e1151.

52. De Rosa G, De Carolis MP, Pardeo M, Bersani I, Tempera A, De Nisco A, Caforio L, Romagnoli C, Piastra M. Emergencias neonatales asociadas con rbdomiomas cardíacos: una experiencia de 8 años. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29:169–177.

53. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flaminio JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Whittamore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebwohl D, Sahmoud T, Jozwiak S. Eficacia y seguridad del everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-1): un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase 3. *The Lancet*. 2013;381:125–132. Fe de erratas en: *Lancet*. Rev. 2013;381:1

54. Krueger DA, Care MM, Agrícola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Seguridad y eficacia a largo plazo del everolimus en el astrocitoma subependimario de células gigantes. *Neurología*. 2013;80:574–580.

55. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN. Sirolimus para el angiomiolipoma en el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *N Inglés J Med*. 2008;358:140–151.

56. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regresión de un rbdomioma cardíaco en un paciente que recibe everolimus. *Pediatría*. 2011;127:e1335–e1337.

57. Mlczech E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmuller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Diagnóstico prenatal de un rbdomioma cardíaco gigantesco en el complejo de esclerosis tuberosa: una nueva opción terapéutica con everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; [Publicado electrónicamente antes de su impresión].

58. Foster ED, Spooner EW, Farina MA, Shafer RM, Alley RD. Rbdomioma cardíaco en el neonato: tratamiento quirúrgico. *Ann Thorac Surg*. 1984;37:249–253.

59. Jacobs JP, Konstantakos AK, Holland FW II, Herskowitz K, Ferrer PL, Perryman RA. Tratamiento quirúrgico de rbdomiomas cardíacos en niños. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1552–1555.

60. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. Guías ACC/AHA 2008 para el manejo de adultos con cardiopatías congénitas: un informe del grupo de trabajo sobre guías de práctica clínica del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón. *Circulation*. 2008;118:e714–e833.

61. Kobayashi T, Minowa O, Sugitani Y, Takai S, Mitani H, Kobayashi E, Noda T, Hino O. Una mutación germinal en Tsc1 causa desarrollo tumoral y letalidad embrionaria similares, pero no idénticas, a las causadas por la mutación en Tsc2 en ratones. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:8762–8767.

62. Onda H, Lueck A, Marks PW, Warren HB, Kwiatkowski DJ. Los ratones Tsc2(+/–) desarrollan tumores en múltiples sitios que expresan gelsolina y están influenciados por el trasfondo genético. *J Clin Invest*. 1999;104:687–695.

63. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. La rapamicina previene la epilepsia en un modelo murino de esclerosis tuberosa. *Ann Neurol*. 2008;63:444–453.

64. Meikle L, McMullen JR, Sherwood MC, Lader AS, Walker V, Chan JA, Kwiatkowski DJ. Un modelo murino de rbdomioma cardíaco generado por la pérdida de Tsc1 en miocitos ventriculares. *Hum Mol Genet*. 2005;14:429–435.

65. Malhowsky AJ, Hira H, Bashiruddin S, Warburton R, Goto J, Robert B, Kwiatkowski DJ, Finlay GA. La delección de Tsc1 mediada por la proteína de músculo liso 22 produce hipertrofia cardíaca mediada por mTORC1 y revertida por rapamicina. *Hum Mol Genet*. 2011;20:1290–1305.

Palabras clave: rbdomioma • tumor cardíaco • pediatría • genética