

# Resonancia magnética fetal en la esclerosis tuberosa

D. Martín Fernández-Mayoralas<sup>1</sup>, M. Recio-Rodríguez<sup>2</sup>, A. Fernández-Jaén<sup>1</sup>, M. Jiménez de la Peña<sup>2</sup>, J. Marrero Brito<sup>3</sup>, N. Muñoz Jareño<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neuropediatría. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario «Quirón Madrid». Pozuelo de Alarcón (Madrid). <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario «Doctor Negrín». Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>4</sup>Unidad de Neuropediatría. Hospital «Infanta Leonor» de Vallecas. Madrid

## Resumen

La esclerosis tuberosa es un trastorno multisistémico, de herencia autosómica dominante, que afecta a diversos órganos, como el cerebro, la piel, los riñones, los ojos y el corazón. Exponemos 3 casos clínicos diagnosticados prenatalmente tras el hallazgo incidental de uno o más rabdomiomas cardíacos en las ecografías de control, y lesiones cerebrales halladas posteriormente mediante resonancia magnética (RM) fetal. Esta técnica tiene un gran valor como prueba complementaria en el diagnóstico, pronóstico y consejo genético de la esclerosis tuberosa. Analizamos los casos de 3 mujeres gestantes en cuyas ecografías sistemáticas fetales se detectó la presencia de uno o más rabdomiomas cardíacos. Se realizó una RM fetal que mostraba nódulos subependimarios periventriculares, y se confirmó el diagnóstico de esclerosis tuberosa. Dos de las 3 ecografías fetales no mostraban nódulos subependimarios cerebrales (ni otra alteración objetivable de esclerosis tuberosa en el sistema nervioso central) una semana antes de la realización de la RM.

Dado que cada vez es más frecuente la petición de valoración de consejo genético y pronóstico por parte del servicio de ginecología-obstetricia a los pediatras, nos parece importante dar a conocer que la presencia de tan sólo un rabdomioma cardíaco conlleva necesariamente la recomendación de realizar una RM fetal, dado que la ecografía resulta insuficiente para la detección de las anomalías cerebrales que pueden acompañar a dicho hallazgo.

## Palabras clave

Complejo de esclerosis tuberosa, diagnóstico prenatal, esclerosis tuberosa, fetal, prenatal, rabdomioma cardíaco, resonancia magnética fetal, resonancia magnética prenatal

## Abstract

*Title:* Fetal magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis

Tuberous sclerosis is a multisystemic syndrome that affects diverse organs like brain, skin, kidneys, eyes and heart. We expose three clinical cases of tuberous sclerosis diagnosed prenatally after the incidental discovery of at least one cardiac rhabdomyoma in the routine ultrasound examination and cerebral lesions found later on by fetal magnetic resonance imaging. This technique has great impact on diagnosis, prognosis and genetic counseling of tuberous sclerosis. We analyze three women whose pregnancy had been initially uncomplicated. In their routine ultrasound examination one or more cardiac rhabdomyoma are detected. Magnetic fetal resonance is carried out and they show subependymal nodules establishing the clinical diagnosis of tuberous sclerosis. Two of the three fetal ultrasound examination didn't show brain subependymal nodules (neither another feature of tuberous sclerosis in the nervous central system) one week before the realization of the fetal magnetic resonance imaging.

Pregnant women with a fetus likely affected with a disease are frequently referred for diagnosis, prognosis and genetic counseling by obstetricians and gynecology specialists to the pediatricians. For that reason, is important to give to know that the presence of only one cardiac rhabdomyoma should continue of the recommendation of the realization of a magnetic fetal resonance, since fetal ultrasound examination is less accurate in the detection of the cerebral anomalies that can be associated with this finding.

## Keywords

Cardiac rhabdomyoma, fetal, fetal magnetic resonance imaging, prenatal, prenatal diagnosis, prenatal magnetic resonance imaging, tuberous sclerosis, tuberous sclerosis complex

## Introducción

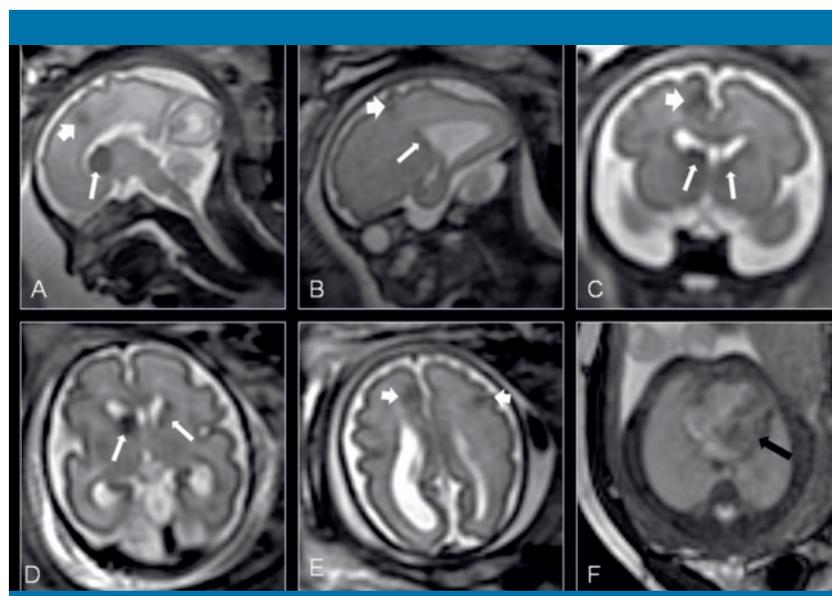
La esclerosis tuberosa es un trastorno multisistémico, de herencia autosómica dominante y gravedad variable. Afecta a diversos órganos, como el cerebro, la piel, los riñones, los ojos y el corazón, y se caracteriza por presentar múltiples tumores benignos<sup>1,2</sup>. Su tríada clásica está constituida por angiofibromas faciales, retraso mental y crisis epilépticas<sup>3</sup>. Su incidencia es aproximadamente de 1 caso por cada 6.000 recién nacidos vivos<sup>4-6</sup>. Genéticamente, dos tercios de los casos no tienen historia familiar, y la mayoría de ellos son mutaciones *de novo*<sup>5</sup>. Se han identificado mutaciones en dos genes diferentes: *TSC1*, en el cromosoma 9q34, y *TSC2*, en el cromosoma 16p13.3<sup>7</sup>. El *TSC1* codifica una proteína llamada hamartina, cuya principal función parece ser la de formar complejos con la proteína tuberina, codificada por el gen *TSC2*<sup>1,6,8</sup>. Este complejo funciona como un supresor tumoral<sup>9</sup>.

Nuestro propósito es exponer 3 casos clínicos de esclerosis tuberosa fetal diagnosticados prenatalmente tras el hallazgo incidental de uno o más rabiomomas cardíacos (tumores benignos hamartomatosos cardíacos que se desarrollan durante la vida fetal y pueden diagnosticarse mediante ecografía en la etapa prenatal)<sup>10</sup> y lesiones cerebrales diagnosticadas antenatalmente mediante resonancia magnética (RM) fetal, en 2 de los cuales las ecografías no mostraban dichas alteraciones cerebrales. Dado que cada vez es más frecuente solicitar una valoración de consejo genético y pronóstico por parte del servicio de ginecología-obstetricia a los pediatras (especialmente en los servicios de neonatología, cardiología infantil, neuropediatría, etc.), nos parece importante dar a conocer que la presencia de uno o más rabiomomas cardíacos debe seguirse necesariamente de la recomendación de realizar una RM fetal, dado que la ecografía resulta insuficiente para detectar las anomalías cerebrales que pueden acompañar a dicho hallazgo<sup>7</sup>.

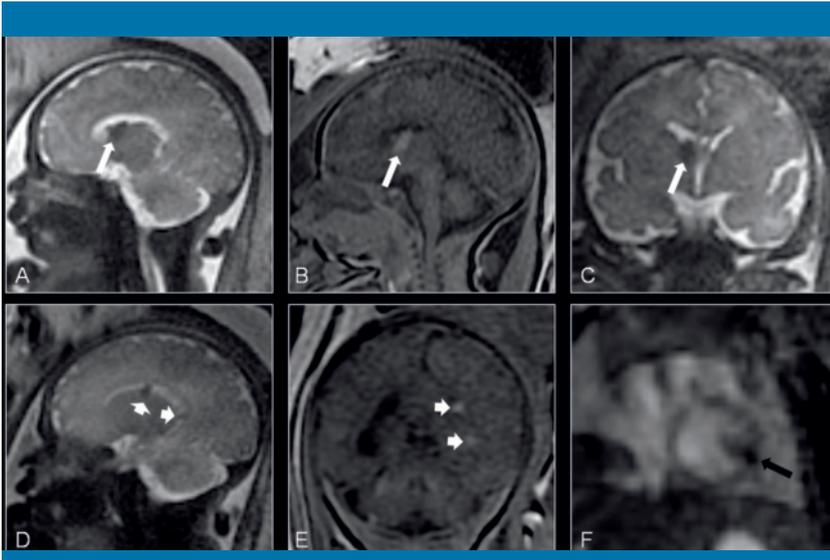
## Casos clínicos

Se trata de 3 mujeres con embarazos sin incidencias y sin antecedentes personales ni familiares de interés, en cuyas ecografías de control fetales se detectó la presencia de un rabiomoma cardíaco gigante en el primer caso (semana 20), un pequeño rabiomoma cardíaco en el segundo (semana 35) y rabiomomas múltiples en el tercero (semana 20). Tras estos hallazgos se realizó una RM fetal a las 3 mujeres, cuyos datos se ilustran en las figuras 1, 2 y 3. El primer caso (figura 1: semana 30 de gestación) y el segundo (figura 2: semana 37 de gestación) no mostraban nódulos subependimarios cerebrales (ni otra alteración objetivable de esclerosis tuberosa en el sistema nervioso central), tanto en las ecografías fetales sistemáticas como en las realizadas una semana antes de la RM. Sólo el tercer caso ofrecía una afectación cerebral patológica observable (nódulos subependimarios) en la ecografía previa (figura 3: semana 33 de gestación). La presencia de uno o más rabiomomas cardíacos y de nódulos subependimarios demostrados mediante neuroimagen son criterios mayores de esclerosis tuberosa, por lo que los 3 fetos pueden considerarse afectados de un complejo de esclerosis tuberosa definitiva<sup>7</sup>. El análisis molecular del primer y tercer caso ha resultado negativo. En el segundo caso no se ha confirmado hasta ahora el diagnóstico molecular.

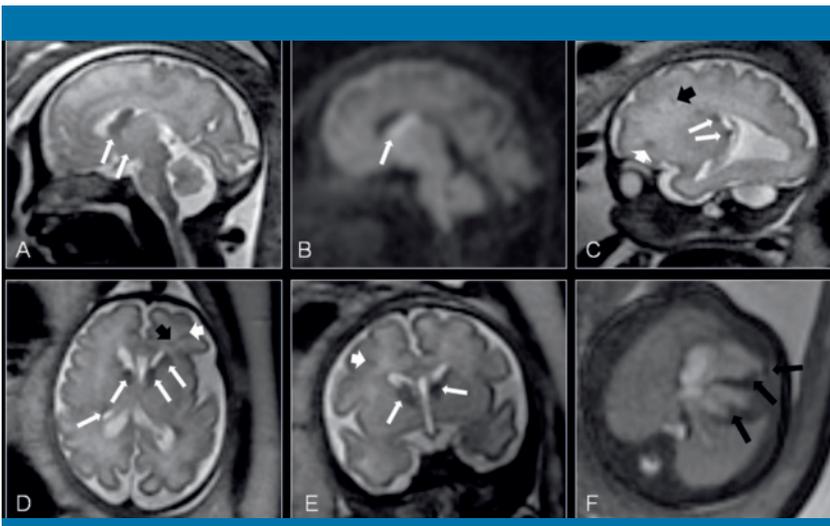
Los estudios se han realizado en un equipo 1.5 Tesla (Signa HDXT; software 15.0; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) con antena *phased array abdominal* de 8 canales. Se obtuvieron los localizadores en los 3 planos maternos (sagital, axial y coronal) con la se-



**Figura 1.** A y B) RM sagital SS FSE T2. C) RM coronal SS FSE T2. D y E) RM axial SS FSE T2. F) RM axial FIESTA. Nódulos subependimarios (flechas blancas). Tuberosidades corticales frontales bilaterales (cabezas de flecha blanca). Rabiomoma cardíaco que ocupa la totalidad del ventrículo izquierdo (flecha negra). FIESTA: fast imaging employing steady state acquisition (imagen rápida mediante adquisición de estado uniforme [secuencia balanceada]); RM: resonancia magnética; SS FSE T2: single shot fast spin echo potenciada en T2



**Figura 2.** A) RM sagital SS FSE T2. B) RM sagital eco de gradiente potenciado en T1. C) RM coronal SS FSE T2. Nódulo subependimario (hiperintenso en T1 e hipointenso en T2) que impronta el agujero de Monro derecho (flecha blanca). D) RM sagital SS FSE T2. E) RM coronal eco de gradiente T1. Nódulos subependimarios izquierdos (cabezas de flecha). F) RM coronal FIESTA. Pequeño rabdomioma cardíaco en la pared libre del ventrículo izquierdo (flecha negra). FIESTA: fast imaging employing steady state acquisition (imagen rápida mediante adquisición de estado uniforme [secuencia balanceada]); RM: resonancia magnética; SS FSE T2: single shot fast spin echo potenciada en T2



**Figura 3.** A) RM sagital SS FSE T2. B) RM sagital potenciada en difusión. C) RM sagital SS FSE T2. D) RM axial SS FSE T2. E) RM coronal SS FSE T2. Nódulos subependimarios izquierdos y derechos (flechas blancas). Tuberosidades corticales frontales (cabezas de flecha blanca). Afectación de la sustancia blanca en los trayectos de migración neuronal en ambos lóbulos frontales (cabezas de flecha negra). F) RM axial FIESTA. Pequeños rabdomiomas cardíacos en la pared libre del ventrículo izquierdo, septo ventricular y ápex ventricular derecho (flechas negras). FIESTA: fast imaging employing steady state acquisition (imagen rápida mediante adquisición de estado uniforme [secuencia balanceada]); RM: resonancia magnética; SS FSE T2: single shot fast spin echo potenciada en T2

cuencia de imagen rápida mediante adquisición de estado uniforme (*fast imaging employing steady state acquisition* [FIESTA]), y posteriormente se centró el estudio siguiendo los planos fetales en la región de interés.

Los parámetros de interés de las secuencias utilizadas fueron los siguientes:

1. *Single shot fast spin echo* potenciada en T2 (SSF SE T2): TR 1.088 ms, TE mínimo (90 ms), matriz 256 × 256, FOV 34 cm, ancho de banda 20,83 KHz, NEX 0,5, espesor de corte 3 mm y distancia entre cortes 0 mm.
2. Secuencias balanceadas: FIESTA: TR 3,9 ms, TE mínimo (1,7 ms), matriz 256 × 256, FOV 35 cm, ancho de banda 125 KHz, NEX 2, espesor de corte 5,1 mm, distancia entre cortes 0 mm y ángulo 45°.
3. Secuencias potenciadas en T1 (3D gradiente doble eco): TR 8,5 ms, TE mínimo (2,4 ms), matriz 336 × 256, FOV 39 cm, ancho de banda 62,5 KHz, NEX 0,69, espesor de corte 6 mm, distancia entre cortes 0 mm y ángulo 12°.
4. Secuencias de difusión: TR 2.500 ms, TE mínimo (69 ms), matriz 128 × 128, FOV 36 cm, ancho de banda 62-250 KHz, NEX 6, espesor de corte 4 mm, distancia entre cortes 0 mm y b 1.000 s/mm<sup>2</sup>.

## Discusión

Aunque el diagnóstico de la esclerosis tuberosa es clínico<sup>1-4,8</sup>, su abordaje genético ya puede realizarse y está indicado en los casos en que se requiere efectuar un diagnóstico prenatal, en casos familiares y/o si existen dudas diagnósticas, entre otros motivos<sup>1,8</sup>.

A pesar de ello, con las técnicas actuales, numerosos casos típicos de esclerosis tuberosa (20-40%) no son diagnosticables mediante el estudio genético de *TSC1* y *TSC2*, que por otro lado es muy costoso<sup>8,11,12</sup>.

El diagnóstico prenatal de la esclerosis tuberosa se lleva a cabo, sobre todo, tras la detección de rabdomiomas cardíacos como primer indicio (a veces incluso antes de las 20 semanas de gestación)<sup>13</sup>, y con mucha menor frecuencia tras detectar lesiones cerebrales<sup>2</sup>. Sin embargo, una proporción variable de fetos con una afección cardíaca demostrable prenatalmente mediante ecografía<sup>2</sup> aún no puede diagnosticarse de las lesiones cerebrales mediante esta técnica<sup>14</sup>, ni siquiera durante el final del segundo o incluso el tercer trimestre de gestación<sup>11,13-16</sup>, lo que es importante para el pediatra desde el punto de vista pronóstico (de cara a un cuidado posnatal adecuado, como la prevención de la epilepsia o la hidrocefalia) y del consejo genético<sup>2</sup>. Aunque el pronóstico posnatal de la esclerosis tuberosa detectada prenatalmente es variable<sup>2</sup> (desde benigna<sup>1</sup> hasta extremadamente grave o mortal<sup>2</sup>), lo cual hace difícil el consejo genético<sup>1,2</sup>, la detección prenatal del trastorno es importante, dado que la proporción de pacientes con crisis epilépticas (80-90%), a veces intratables, retraso mental (50%) y trastornos de la conducta, el lenguaje y la comunicación –incluidos los trastornos del espectro autista– (50-60%), entre otras complicaciones, es elevada<sup>2,5,6,8-10</sup>. Se ha barajado la posibilidad de que la presencia en la RM fetal de ninguno o un solo nódulo subependimario podría conferir un mejor pronóstico, pero actualmente se intentan descubrir otros marcadores de neuroimagen que ayuden a establecer un pronóstico<sup>7</sup>.

Con los datos disponibles actualmente, la esclerosis tuberosa debe sospecharse en todos los fetos con uno o más rabdomiomas cardíacos<sup>7,15,17</sup>, y es mayor la probabilidad de asociación cuanto mayor es el número de rabdomiomas<sup>7,15</sup>. Sin embargo, en 2 de los casos expuestos, la presencia de un solo rabdomioma cardíaco conllevó la realización de una RM fetal, a pesar de la inexistencia de alteraciones cerebrales en la ecografía prenatal, lo que dio como resultado un diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa.

Los hamartomas corticales (tumores formados por células displásicas)<sup>10</sup> y los nódulos subependimarios (que en un 6-20% pueden transformarse en hamartomas subependimarios de células gigantes, a veces diagnosticados en la etapa prenatal, incluso en edades tan tempranas como las 19 semanas de gestación)<sup>6,18</sup>, son los dos tipos principales de lesión en el sistema nervioso central en el feto y el neonato con esclerosis tuberosa<sup>7,16</sup>. La no visualización de nódulos subependimarios no excluye el diagnóstico<sup>19</sup>. Los primeros se localizan, sobre todo, en la unión córtico-subcortical mientras que los segundos son periventriculares<sup>16,19</sup>. La identificación y la medición correcta de estas lesiones es clave; hay una asociación entre el número y el tamaño de las tuberósidades y el pronóstico del neurodesarrollo<sup>7,11,13,16</sup>. Parece que la ecografía fetal es una técnica poco sensible para este propósito<sup>7</sup>. La RM permite realizar un diagnóstico más preciso de la esclerosis tuberosa<sup>13</sup>, ya que es capaz de detectar precozmente las lesiones descritas<sup>7</sup>. Es posible que la RM con espectroscopia tenga un valor añadido al respecto<sup>16</sup>.

La conferencia de consenso del complejo de esclerosis tuberosa ha asignado un papel fundamental al componente referente a la neuroimagen en el diagnóstico<sup>20</sup>. La presencia de uno o más rabdomiomas cardíacos y de nódulos subependimarios demostrados mediante neuroimagen son criterios mayores de esclerosis tuberosa<sup>8,20</sup>. Estos criterios pueden aplicarse a la RM fetal<sup>7</sup>, por lo que los pacientes descritos en el presente trabajo pueden considerarse como afectados de esclerosis tuberosa confirmada (definitiva)<sup>7</sup>.

Como conclusión, dada la importancia del diagnóstico precoz de cara al pronóstico y el consejo genético, consideramos que el pediatra debe recomendar la realización de una RM fetal en presencia de tan sólo un rabdomioma cardíaco detectado en la ecografía fetal (a pesar de que no se presenten hallazgos cerebrales anormales en dicha ecografía), pues es una técnica mucho más sensible<sup>7,13</sup> para descartar o confirmar la existencia de nódulos subependimarios y tuberósidades corticales, entre otros datos definitivos o probables de una esclerosis tuberosa. ■

## Bibliografía

1. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Muñoz-Jareño N, Calleja-Pérez B, Villó-Siresol N. El complejo de esclerosis tuberosa: importancia del examen de la piel en la epilepsia. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67: 231-233.
2. Wortmann SB, Reimer A, Creemers JW, Mullaart RA. Prenatal diagnosis of cerebral lesions in tuberous sclerosis complex (TSC). Case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12: 123-126.
3. Prats-Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bourneville. Criterios diagnósticos y protocolo de seguimiento. *Rev Neurol.* 1996; 24: 1.056-1.059.
4. Janeiro PC, Cunha MS, Cordeiro I, Santos HG, Antunes NL. Ocurrencia simultánea de neurofibromatosis y esclerosis tuberosa, adquiridas como neomutaciones. *Rev Neurol.* 2008; 46: 347-350.
5. Tuchman RF, Moshe SL, Rapin I. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Rev Neurol.* 2005; 40 Supl 1: 3-10.
6. Pascual-Castroviejo I. Neurosurgical treatment of tuberous sclerosis complex lesions. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27: 1.211-1.219.
7. Muhler MR, Rake A, Schwabe M, Schmidt S, Kivelitz D, Chaoui R, et al. Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Radiol.* 2007; 37: 467-474.
8. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19: 643-649.
9. Artigas-Pallares J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. El autismo síndromico (II). Síndromes de base genética asociados a autismo. *Rev Neurol.* 2005; 40 Supl 1: 151-162.

10. Sánchez-Díaz A, Morales-Peydro C, Madrigal-Bajo I. Retraso mental autosómico dominante. *Rev Neurol.* 2006; 42 Supl 1: 33-37.
11. Milunsky A, Ito M, Maher TA, Flynn M, Milunsky JM. Prenatal molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 1-6.
12. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* 2007; 9: 88-100.
13. Levine D, Barnes P, Korf B, Edelman R. Tuberous sclerosis in the fetus: second-trimester diagnosis of subependymal tubers with ultrafast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175: 1.067-1.069.
14. Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoide AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol.* 1996; 26: 1-4.
15. Chen CP, Liu YP, Huang JK, Chang TY, Chen MR, Chiu NC, et al. Contribution of ultrafast magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of sonographically undetected cerebral tuberous sclerosis associated with cardiac rhabdomyomas. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 523-524.
16. Sanz-Cortés M, Martínez JM, Bannasar M, Puerto B, Gratacos E. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis and analysis using magnetic resonance spectroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 522-524.
17. Degueldre SC, Chockalingam P, Mivelaz Y, Di Bernardo S, Pfammatter JP, Barrea C, et al. Considerations for prenatal counselling of patients with cardiac rhabdomyomas based on their cardiac and neurologic outcomes. *Cardiol Young.* 2010; 20: 18-24.
18. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viano J, Carceller F, Hernández-Moneo JL, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa. Presentación de 8 pacientes infantiles. *Neurología.* 2010; 25: 314-321.
19. Recio-Rodríguez M, Martínez-de-Vega-Fernández V, Martínez-Ten P, Pérez-Pedregosa J, Martín Fernández-Mayoralas D, Jiménez-de-la-Peña M. RM fetal en las anomalías del SNC. Aspectos de interés para el obstetra. *RAR.* 2010; 74: 385-396.
20. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998; 13: 624-628.