

Casos Clínicos

Hemorragia intracraniana en un feto con Trisomía 21 y rabdomiomas cardiacos. Diagnostico diferencial de Esclerosis Tuberosa. Estudio antenatal a propósito de un caso.

Intracranial hemorrhage in a fetus with Trisomy 21 and cardiac rhabdomyomas. Differential diagnosis of Tuberous Sclerosis. Antenatal study regarding a case.

Christian Rivera V.¹, Paula Vargas I.¹.

¹ Centro de Investigación Materno Fetal (CIMAF) Hospital Sótero del Río. Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de Correspondencia: Christian Rivera
Correo electrónico: carivera8@uc.cl

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Down (SD) es una de las aneuploidías más frecuentes. En Chile, la incidencia es de 2.2 por 1000 nv. La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad genética autosómica dominante con una prevalencia de 1:600 a 1:10.000 nacidos vivos (nv) que se sospecha prenatalmente por la presencia de rabdomiomas cardiacos. Los tumores cardiacos fetales tienen una prevalencia de 1:10000 nv, los más prevalentes son los Rabdomiomas. El hallazgo de tumores intracranianos son infrecuentes, dentro del diagnóstico diferencial es necesario descartar la Hemorragia Intraventricular (HIV).

Caso clínico: Paciente de 29 años, M2, Derivada a nuestro centro a las 27+4 semanas para evaluación ecográfica. Entre los hallazgos se encuentran tumores intracardiacos en ventrículo derecho y marcadores blandos para alto riesgo de aneuploidía, por lo que se realiza cariotipo (amniocentesis genética: 47, XX+21). A las 32+0 semanas en una nueva evaluación presenta imagen hiperecogénica sugerente de tumor intracerebral. Se solicita resonancia magnética fetal que informa hemorragia intraventricular (HIV). El parto ocurre con un recién nacido de término, fenotipo concordante con Trisomía 21, ecocardiograma confirma dos tumores intracardiacos (Rabdomiomas) y ecografía cerebral confirma el diagnóstico de HIV Grado III derecho. Ante el diagnóstico diferencial de ET, se realiza ANGIO-TAC que resulta negativo para ET.

Discusión: En la evaluación ecográfica antenatal, la presencia de tumores intracardiacos asociados a tumor cerebral hace plantear el diagnóstico de una ET. El diagnóstico antenatal de tumores cerebrales vs HIV por ultrasonido es difícil. La resonancia es un examen complementario de gran ayuda, permitiendo un diagnóstico de certeza. La HIV fetal es un diagnóstico poco frecuente de diagnóstico prenatal asociado a feto con trisomía 21.

Palabras claves: Rabdomiomas; Esclerosis Tuberosa; Hemorragia Intracraniana; Trisomía 21.

ABSTRACT

Introduction: Down Syndrome (DS) is one of the most frequent aneuploidies. In our country its incidence is 2.2 every 1000 newborns. Tuberous sclerosis (TS) is a dominant autosomal genetic disease with a prevalence of 1:6000 to 1:10.000 newborns, this disease is suspected by the finding of cardiac rhabdomyomas. Rhabdomyomas are the most prevalent fetal heart tumors. Intracranial tumors are a rare prenatal finding in ultrasound the main differential diagnosis is Intraventricular Hemorrhage (IVH). The Objective of this paper is present a case report of a fetus with trisomy 21 plus rhabdomyomas and cranial tumors.

Case Report: 29 years old patient, referred for ultrasound at 27+4 week. Cardiac tumors and aneuploidy soft markers are found. Genetic amniocentesis is performed (Result: 47, XX+21). At 32+0 weeks ultrasound finding of intracranial tumor. Fetal MRI was performed which reports suspected IVH. Confirmed postnatally. Baby was delivered at term. Neonatal findings: Trisomy 21 phenotype, Echocardiogram with two cardiac tumors (Rhabdomyomas), neonatal brain ultrasound confirms Grade III – IVH. To rule out TS, an Angio-CT is performed which is negative for the disease.

Discussion: Cardiac Tumors associated to brain tumors in antenatal period make TS a possible diagnosis. Differentiate brain tumors and IVH by ultrasound is very difficult. MRI is a very helpful tool for an accurate diagnostic. IVH is a rare antenatal diagnosis. Not reported before in a baby with trisomy 21.

Keywords: Rhabdomyomas; Tuberous Sclerosis; Intracranial Hemorrhage; Trisomy 21.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) es una de las aneuploidias más frecuentes. La tasa global es de 1.39 a 1.88 por 1000 nv y en Chile, la incidencia es de 2.2 por 1000 nv¹. Este Síndrome es originado por la no disyunción meiótica del par 21 (en un 95%), translocaciones (4%) o mosaico (1%). Aproximadamente el 50% de los pacientes con SD presentan alguna cardiopatía.

La esclerosis tuberosa (ET) es principalmente una enfermedad genética autosómica dominante (cromosoma 9 y 16) caracterizado por la inactivación de los genes TSC1 y/o TSC2. La ET puede ser en 2/3, una mutación de novo, con una prevalencia descrita entre 1:6000 a 1:10.000 nacidos vivos (nv)². Se sospecha prenatalmente por la presencia de rabiomiomas cardiacos, los que se presentan en 50-86% de los casos^{3,4,5}. El último consenso internacional para el Complejo de Esclerosis tuberosa (2012) no considera directamente la vida prenatal. Sin embargo, debemos tener presente los principales criterios clínicos (Tabla 1)¹⁴.

Los tumores cardiacos fetales tienen una prevalencia de 1:10000 nv, representando el 1% de las malformaciones cardiacas congénitas. Los tumores más prevalentes son los rabiomiomas (60%), seguidos por teratomas (25%) y fibromas (12%) (5). A menudo los rabiomiomas pueden dañar el sistema de conducción cardiaco fetal y provocar trastornos de la

frecuencia cardíaca, como extrasístoles, taquicardia supraventricular y con menos frecuencia, prolongación del PR⁶. Los tumores cerebrales asociados a esta patología son difíciles de evaluar prenatalmente con ultrasonido, pero existen técnicas como la neurosonografía y la resonancia magnética. Estas técnicas permiten la detección de las 4 principales lesiones cerebrales, descritas en el consenso internacional del 2012¹⁴, en fetos con Rabiomiomas cardiacos a partir del segundo trimestre. Por lo que la resonancia magnética cerebral prenatal debe considerarse útil en el caso de no poder realizarse una neurosonografía multiplanar¹⁵.

Reportes de casos en niños con diagnóstico post natal de SD/ET, revelan una asociación entre estas dos condiciones clínicas, por lo que multiplicando ambas incidencias por separado sugiere una incidencia 1:30.000.000 nv⁷. Estudios recientes, que consideran el periodo postnatal y relacionan SD/ET, sugieren que estos dos cuadros comparten alteraciones moleculares dependientes del sistema m-TOR² que son responsables del daño neuronal (deterioro cognitivo) y aparición de tumores benignos (crecimiento celular anómalo). Esto explicaría el peor pronóstico cognitivo postnatal en los pacientes que presentan coexistencia de ambas patologías. El diagnóstico prenatal de SD y ET ha sido descrito sólo en un caso en Alemania (1999)³.

Por otra parte, los tumores intracraneanos son infrecuentes. Dentro del diagnóstico diferencial, está la HIV que tiene su inicio en la matriz germinal subependimaria, en el núcleo caudado. Esto hace que sea más común en el tercer trimestre de gestación, con una mayor incidencia en recién nacidos prematuros.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, múltipara de 2, cursando embarazo de 27 semanas, es derivada a Centro de Investigación e Innovación Materno fetal (CIMAF) del Hospital Sótero del Río, por ausencia de burbuja gástrica. Se realiza ecografía a las 27+4 semanas (anatómica) donde se pesquisa: hueso nasal hipoplásico, edema prenatal (Fig. 1), pliegue nuchal aumentado, huesos largos cortos, comunicación interventricular (CIV) perimembranosa y tumores intracardíacos en ventrículo derecho (VD) (Fig. 2), ausencia de burbuja gástrica y polihidramnios. Por la presencia de marcadores blandos de aneuploidía se realiza amniocentesis genética, con un resultado de: 47, XX+21.

Se cita para nuevo control ecográfico a las 32 +0 semanas, en el cual se observa un tumor intracerebral en zona frontal que ocupa el ventrículo anterior derecho y mide 27 x 20mm (Fig. 3). Se realiza estudio neurosonográfico que fue no concluyente para evaluar el origen de la lesión, por lo que se solicita resonancia magnética fetal que informa el diagnóstico de HIV (Fig. 4). Además, se observan al menos dos tumores intracardíacos de 11x8 mm y 12x5 mm. Uno se ubica en tabique interventricular, el otro en el apex del VD (Fig. 2) y no comprometen la función cardiaca. El resto de la anatomía sin cambios. En conjunto con el equipo de genética, se evaluó en paralelo a la madre, sin historia de genopatía familiar ni personal, con examen físico normal, sin necesidad de complementar estudio con imágenes.

Posteriormente, se controla cada dos semanas, manteniendo curva de crecimiento. En ecografía de control a las 36+5 semanas se observa cámara gástrica, resto de anatomía sin cambios.

Se realiza una cesárea electiva a las 38+6 semanas por la sospecha prenatal de HIV, obteniéndose un recién nacido (RN) de sexo femenino, APGAR 8-9, 3380 gr (p50) y con fenotipo concordante con Trisomía 21. Durante las primeras horas de vida en neonatología, se realiza ecocardiograma que

confirma CIV perimembranosa y dos tumores intracardíacos (Rabdomiomas) en pared de ventrículo derecho (ápex y en relación con el tracto de salida), sin alteración al flujo pulmonar ni signos de obstrucción o de insuficiencia cardiaca. Además, se realiza ecografía cerebral que confirma el diagnóstico de HIV GIII derecha y se solicitan pruebas de coagulación que resultan en TP 17% y TTPK 67 seg. Por lo que, en contexto de HIV, se administran 3 dosis de vitamina K. Se inicia estímulo enteral al segundo día de vida sin inconvenientes, descartando posible atresia esofágica. Se realiza ANGIO-TAC que resulta negativo para ET. La RN es finalmente dada de alta con el diagnóstico de Trisomía 21, hemorragia intracraneana prenatal, tumores cardíacos (sospecha de rabdomiomas) y CIV.

DISCUSIÓN

La tumoración intracardiaca (rabdomioma) asociada a tumor cerebral como hallazgo en el ultrasonido prenatal (descritos en la Tabla 1), nos hicieron sospechar de ET por la alta asociación de rabdomiomas con esta patología (50-64%). Los Rabdomiomas son hamartomas con origen en el miocardio cuyo diagnóstico diferencial (principalmente histológico) se realiza con teratomas, fibromas y hemangiomas. Se caracterizan ecográficamente por ser tumoraciones redondeadas, homogéneas, hiperecogénicas, múltiples (número variable) y de localización principalmente ventricular (septo interventricular)⁴. En general, regresan durante los primeros 2 años de vida sin necesidad de cirugía si no se presentan signos de insuficiencia cardiaca (hidrops) o taquiarritmias supraventriculares (principalmente Wolf Parkinson White)⁸. Existe asociación de defectos cardíacos (principalmente defectos septales) con trisomía 21, pero no se describe en la literatura relación directa con rabdomiomas.

La ET es una enfermedad autosómica dominante caracterizada principalmente por lesiones cutáneas, retraso mental y convulsiones⁹. Los hallazgos de rabdomiomas cardíacos en nuestra paciente, nos obligó a evaluar dirigidamente el cerebro fetal mediante neurosonografía, ya que la afectación de otros órganos (principalmente cerebro) pueden tener alteraciones del neurodesarrollo. Además, una aparición tardía o postnatal está asociada a un mejor pronóstico^{15,16}.

Otro estudio complementario para evaluar el cerebro fetal es la resonancia nuclear magnética fetal (RNMF)³, el seguimiento de estas pacientes es con ultrasonido para observar la evolución de las lesiones encontradas¹⁰.

Frente al diagnóstico postnatal, no se puede descartar en un recién nacido la ET sólo porque la RNMF o AngioTAC sea negativa, ya que un 80 a 85% de los exámenes realizados en el segundo trimestre, en que se sospecha ET, resultan alterados. Para tener mayor certeza de excluir este diagnóstico, debiera realizarse la evaluación genética en búsqueda de los genes involucrados, lo cual no ha podido realizarse aún en nuestra paciente.

La HIV fetal generalmente imita los tumores cerebrales. En muchos casos, el diagnóstico diferencial entre el tumor intracraneal y la HIV es imposible, pero varios hallazgos pueden ser útiles en este diagnóstico. Por lo general, la HIV está bien delimitada y muestra una disminución en el tamaño y un cambio en el patrón ecográfico en exámenes de ultrasonido posteriores¹¹. Los tumores cerebrales se pueden sospechar en el ultrasonido revelando una masa ecogénica (variable, con o sin calcificaciones) y a menudo, con aumento del Diámetro Biparietal (DBP) y de la Circunferencia Cefálica (CC). Se pueden observar signos secundarios como hidrocefalia, polihidramnios o alteraciones de la arquitectura parenquimatosa¹².

En cambio, los hallazgos imagenológicos típicos de la HIV fetal en RNMF están presentes en las secuencias rápidas

estándar T_1 y T_2 ponderadas, utilizadas para la evaluación anatómica (Ver Tabla 2 para las principales diferencias entre ultrasonido y RNMF)¹⁰. En general, la secuencia T_1 se utiliza para detección de material hemático (metahemoglobina), pero al utilizar esta señal, se detectan principalmente hematomas subagudos, disminuyendo la sensibilidad de la detección de las demás etapas del hematoma. En nuestro caso, daba una hiperséñal tenue en T_1 , pero también con una señal baja en T_2 (hallazgo que hace poco habitual un tumor del SNC), por lo que se podría apoyar la idea de un hematoma. La RNMF nos orientó a la sospecha de HIV, descartando prenatalmente la asociación con ET. Tampoco existe una asociación evidente entre SD con HIV.

La clasificación de HIV fetal es la misma que se utiliza para los recién nacidos prematuros: El Grado I está

aislado de la matriz germinal en el surco caudotalámico, Grado II implica HIV sin dilatación ventricular, Grado III es HIV con dilatación ventricular y Grado IV indica infarto hemorrágico periventricular¹³. Esta clasificación ayuda a proporcionar pronóstico neonatal.

La HIV tiene múltiples causas, siendo las principales: mutaciones genéticas (ej. COL4A1), anomalías placentarias/umbilicales, causas maternas (trauma, coagulopatía materna, drogas, convulsiones) y fetales (tumor, gemelar monocoriónico, malformaciones vasculares), con especial énfasis a la trombocitopenia aloimmune neonatal, ya que el tratamiento con transfusiones intrauterinas o inmunoglobulina iv materna puede mejorar su pronóstico¹⁰. El AngioTAC es útil para el diagnóstico diferencial de ET, especialmente en la búsqueda de Angiolipomas¹⁴. Sin embargo, la RNMF es la técnica de elección para el diagnóstico inicial (prenatal) y seguimiento de la ET¹⁸. No se ha encontrado en la literatura reportes de asociación entre rabiomioma, hemorragia intraventricular y trisomía 21. Sin embargo, se han notificado casos de coexistencia de rabiomioma cardíaco con trisomía 21 como diagnóstico prenatal. Elia et al. (1992)⁷ reportaron el primer caso de síndrome de Down y esclerosis tuberosa del mundo, pero fue diagnosticado postnatalmente en una mujer de 21 años y Krapp et al (1999)³ reportó el primer y único caso de Rabiomioma con ET y SD y fue en una mujer de 31 años con un embarazo de 21+2 semanas.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Down es una de las aneuploidías más frecuentes. La presencia de tumores intracardíacos asociados a tumor cerebral hacen plantear el diagnóstico prenatal de una Esclerosis Tuberosa. El diagnóstico antenatal de tumores cerebrales vs hemorragia intraventricular por ultrasonido es difícil, y la RNM fetal es un examen complementario de gran ayuda, permitiendo un diagnóstico de certeza. La HIV fetal es un diagnóstico infrecuente, pero importante de realizar in útero, ya que tiene implicaciones pronósticas para el embarazo actual y potencialmente en futuros. Los exámenes de ultrasonido prenatales de rutina han aumentado la detección y el diagnóstico de tumores fetales y la resonancia magnética puede ser útil para el diagnóstico diferencial. Cuando diagnosticamos prenatalmente rabiomiomas, además del seguimiento ecocardiográfico, se debe

realizar una evaluación anatómica minuciosa con especial énfasis en estructuras cerebrales del feto, en búsqueda de la principal asociación, la ET.

REFERENCIAS

1. Julio Nazer H y cols. Estudio epidemiológico global del Síndrome de Down, rev chil pediatr 2011; 82 (2): 105-112
2. Echeverry D, Ariza F. Asociación síndrome de Down-esclerosis tuberosa y sus similitudes en la sobreactivación de las vías m-TOR. A propósito de un caso. Rev Med Int Sindr Down. 2016
3. Martin Krapp et al. Tuberous Sclerosis with Intracardiac Rhabdomyoma in a Fetus. with Trisomy 21: Case Report and Review of Literature. Prenat. Diagn. 19: 610–613 (1999)
4. Reema Goel y cols. Fetal and maternal manifestations of tuberous sclerosis complex: Value of fetal MRI. The Neuroradiology Journal 2016, Vol. 29(1) 57–60
5. Fesslova VM, Villa L; Rizzuti T, Tomasso R, Mastrangelo M, Mosca F. Natural history and long term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. Prenatal Diagnosis 2004; 24 (4) : 241- 248
6. Milene Carvalho Carrilho y cols. Fetal cardiac tumors: prenatal diagnosis and outcomes. Rev Bras Cir Cardiovasc
7. Maurizio Elia, MD, y cols Tuberous Sclerosis and Down Syndrome: A Casual Association?. Brain Dev 1992;14:245-8 .
8. Wacker-Gussmann A, Strasburger J, Cuneo B, Wiggins D, Gotteiner N, Wakai R. Fetal arrhythmias associated with cardiac rhabdomyomas. Heart Rhythm. 2014;11 (4) : 677-683.
9. Staley B, Vail E, Thiele E. Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs. Pediatrics 2011;127(1):117-125.
10. Bryn Purbrese. Findings and differential diagnosis of fetal intracranial haemorrhage and fetal ischaemic brain injury: what is the role of fetal MRI?. Br J Radiol. February 2017; 90(1070): 20160253.
11. Jeong Yeon Cho. Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics. Ultrasonography. 2014 Oct; 33(4): 240–251
12. Huelbes-Ros Diagnóstico prenatal de tumores congénitos intracraneales: teratoma inmaduro Clin Invest Ginecol Obstet 2011;38:240-3.
13. Burstein J., Papile LA, Burstein R. Hemorragia intraventricular e hidrocefalia en recién nacidos prematuros: un estudio prospectivo con TC . AJR Am J Roentgenol 1979; 132 : 631-5
14. Hope Northrup MD. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013;49 49: 243-254
15. Paladini D, Palmiere S, Russo MG, Paliceo G. Cardiac multiple rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996; 7 (1) :84-5
16. Saada J, Hadjrabia S, Fermont L, Le Bidois J, Bernardes LS, Martinovic J, et al. Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyomas: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 ; 34 (2): 155–9 .
17. Twoterky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmutz E, et al . Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. Am J Cardiol 2003 15; 92 (4) :487-9.
18. Schneider-Monteiro E, Marmo A, Avarese A, et al. Bilateral giant angiomyolipoma associated with hepatic lipoma in a patient with tuberous sclerosis. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 2003; 58(2):103-8.

FIGURAS Y TABLAS

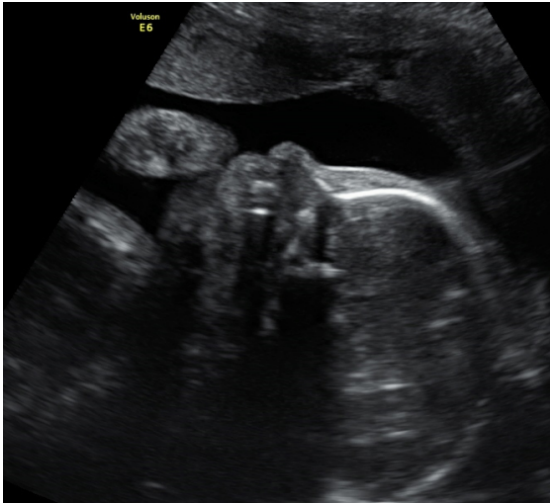


Fig 1. Edema prenasal – Hueso Nasal Hipoplásico.

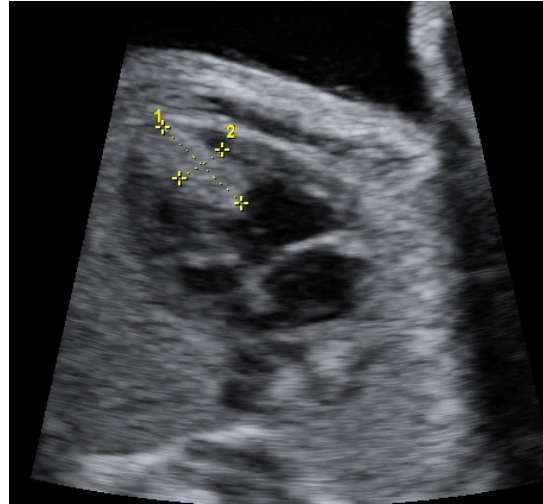


Fig 2. Tumor Apex ventrículo derecho de 11x8mm

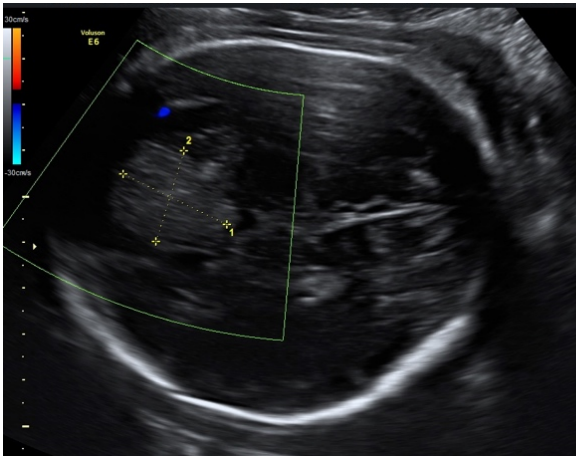


Fig 3. Tumor intracerebral hemisferio Cerebral derecho de 27x20mm

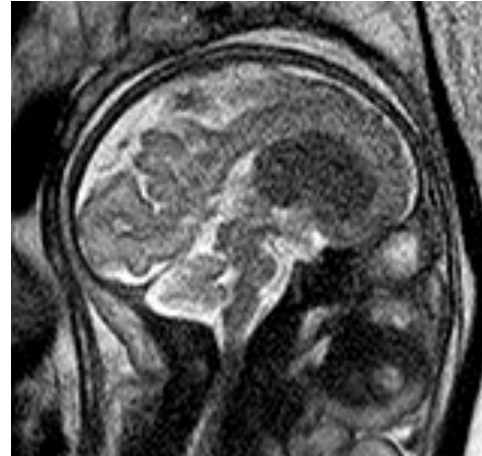


Fig 4. Corte sagital de resonancia fetal que muestra el tumor cerebral.

Tabla 1 Criterios Clínicos diagnósticos Actualizados para el Complejo de Esclerosis Tubaria 2012¹⁴, modificado al español

| Criterios Mayores | Criterios Menores |
|--|--------------------------------------|
| Máculas hipomelanóticas (≥ 3 , de al menos 5 mm de diámetro) | Lesiones cutáneas "Confetti" |
| Angiofibromas (≥ 3) o placa fibrosa cefálica | Hoyos en el esmalte dental (> 3) |
| Fibromas ungueales (≥ 2) | Fibromas intraorales (2) |
| Parche de Shagreen | Parche acromático de retina |
| Hamartomas retinianos múltiples | Quistes renales múltiples |
| Displasias corticales | Hamartomas no renales |
| * Incluye tubérculos y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral. | |
| Nódulos subependimarios | |
| Astrocitoma de células gigantes subependimarias | |
| Rabdomioma cardíaco | |
| Linfangioleiomiomatosis (LAM) | |
| Angiomiolipomas (≥ 2) | |

Diagnóstico Definido: Dos Criterios Mayores principales o Un criterio mayor con Dos criterios menores

Posible Diagnóstico: Un Criterio Mayor o Dos criterios menores

*Una combinación de las dos características clínicas principales (LAM y angiomiolipomas) sin otras características no cumple con los criterios para un diagnóstico definitivo.

Tabla 2*Diferencias entre el ultrasonido y la RNMF*

| Hallazgos al Ultrasonido HIV Fetal | Hallazgos a la RNMF de HIV Fetal |
|---|---|
| Pérdida de puntos anatomicos cerebrales normales | T1WI: Coagulo intraventricular de señal alta. |
| Ecogenicidad variable masa intracraneal avascular | Focos parenquimatosos de señal alta sugieren vasculitis o hemorragia petequial. |
| Masa Intracraneal avascular. | T2WI: Coagulo intraventricular de señal baja |
| Coagulo agudo hiperecogénico adherente al plexo coroido abultado. | Nivel de fluido del liquido intraventricular. |
| Coagulo hiperecogenico que delinea la corteza cerebral. | Señal Cortical Anormal |
| Aumento ecogenicidad de sustancia blanca periventricular. | Formación de quiste porencefálico. |
| Hidrocefalia | |