Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2019 octubre;87(10):668-675.

Retos actuales en el diagnóstico y tratamiento prenatal de los rabdomiomas cardiacos múltiples fetales. A propósito de un caso

Current challenges in prenatal diagnosis and management of fetal multiple cardiac rhabdomyomas. About a case.

Sara Arrieta-Bretón,[1] José Félix García-Fernández,[1] Edurne Álvarez-Suberviola,[1] Eduardo Recio-Lejarza,[1] Juana Hernández-Hernández[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Los rabdomiomas cardiacos fetales múltiples son excepcionales, con posibles complicaciones cardiacas. Pueden aparecer de forma aislada o asociados con esclerosis tuberosa. Las lesiones cerebrales o renales asociadas con esclerosis tuberosa pueden aparecer después del nacimiento. Hay escasa información del desarrollo neurológico a largo plazo asociado con la esclerosis tuberosa.

CASO CLÍNICO: Paciente de 35 años, en el segundo embarazo; el previo trascurrió normal, con recién nacido sano. La gestación actual evolucionó con normalidad, con ecografía del primer trimestre sin anomalías, translucencia nucal de 1.5 mm, y cribado de aneuploidías de bajo riesgo. La ecografía de rutina del segundo trimestre resultó insatisfactoria por mala visualización cardiaca. En la reevaluación a las 24 semanas se advirtieron dos tumoraciones cardiacas de ecogenicidad aumentada y homogénea, compatibles ecográficamente con rabdomiomas. También se observó un derrame pericárdico apical de 3 mm. Ante la alta asociación de esta patología con esclerosis tuberosa, se ofreció el diagnóstico genético prenatal, localizándose una mutación "de novo" en el gen TSC 1. Los padres decidieron no continuar con la gestación.

CONCLUSIONES: La resonancia magnética puede ser útil para el rastreo del sistema nervioso y determinar el grado de daño a los grandes vasos y miocardio. El diagnóstico molecular prenatal de mutaciones en los genes TSC (causantes de esclerosis tuberosa), así como el estudio genético de la unidad familiar debe ofrecerse como parte del consejo prenatal ante la sospecha diagnóstica y para asesoramiento ante futuros embarazos.

PALABRAS CLAVE: Rabdomioma; esclerosis tuberosa; recién nacido; medición de la translucencia nucal; embarazo, segundo trimestre; neoplasia cardiaca.

Abstract

BACKGROUND: Multiple fetal cardiac rhabdomyomas are exceptional, with possible cardiac complications. They can appear in isolation or associated with tuberous sclerosis. Brain or kidney lesions associated with tuberous sclerosis may appear after birth. There is little information on the long-term neurological development associated with tuberous sclerosis.

CLINICAL CASE: Patient of 35 years, in the second pregnancy; The previous one was normal, with a healthy newborn. Current pregnancy evolved normally, with first-quarter ultrasound without abnormalities, 1.5 mm nuchal translucency, and screening for low-risk aneuploidies. Routine ultrasound of the second trimester was unsatisfactory due to poor cardiac visualization. In the 24-week reassessment, two cardiac tumors of increased and homogeneous echogenicity were observed, sonographically compatible with rhabdomyomas. A 3 mm apical pericardial effusion was also observed. Given the high association of this pathology with tuberous sclerosis, a prenatal genetic diagnosis was offered, finding a "de novo" mutation in the TSC 1 gene. The parents decided not to continue gestation.

CONCLUSIONS: Magnetic resonance imaging can be useful for tracking the nervous system and determining the degree of damage to the great vessels and myocardium.

[1] Adjunto al servicio de Ginecología y Obstetricia.
[2] Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital San Pedro de Logroño, La Rioja, España.

Recibido: febrero 2019
Aceptado: agosto 2019

Correspondencia
Sara Arrieta Bretón
sarrieta@riojasalud.es

Este artículo debe citarse como
Arrieta-Bretón A, García-Fernández JF, Álvarez-Suberviola E, Recio-Lejarza E, Hernández-Hernández J. Retos actuales en el diagnóstico y tratamiento prenatal de los rabdomiomas cardiacos múltiples fetales. A propósito de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2019 octubre;87(10):668-675.
https://doi.org/10.24245/gom.v87i10.2961

The prenatal molecular diagnosis of mutations in the TSC genes (causes of tuberous sclerosis), as well as the genetic study of the family unit should be offered as part of the prenatal counseling for diagnostic suspicion and for counseling for future gestations.

KEYWORDS: Rhabdomyoma; Tuberous sclerosis; Infant, newborn; Nuchal translucency measurement; Pregnancy, trimester, second; heart neoplasms.

ANTECEDENTES

Los tumores cardiacos son raros durante la vida intrauterina y la infancia. La tasa aproximada de incidencia es de 0.14%.[1] La prevalencia, a partir de necropsias de todas las edades, se estima en 0.0017 a 0.28%.[2] Casi todos son tumores primarios y, de estos, entre 75 y más de 90% son benignos.[1,3] En la mayoría de los casos las tumoraciones cardiacas son padecimientos aislados, excepto por la asociación entre rabdomiomas cardiacos y esclerosis tuberosa,[1,4] sobre todo ante tumores cardiacos múltiples.[5]

Los rabdomiomas son el tipo histológico más común: constituyen más de 60% de los tumores cardiacos diagnosticados durante la vida intrauterina y la edad postnatal.[1,6] En la vida fetal le siguen en frecuencia: teratomas, fibromas y hemangiomas.[2]

En los rabdomiomas se ha descrito un patrón de crecimiento bifásico, con una etapa de crecimiento habitualmente durante el final del segundo trimestre y hasta la semana 32 de la gestación.[7,8] Su crecimiento durante la vida fetal se ha atribuido a la estimulación hormonal intraútero.[6,8] En los años posteriores al nacimiento, algunos rabdomiomas tienen tendencia a la regresión total o parcial.[7,9-11] Por ello, ciertos estudios consideran al rabdomioma cardiaco fetal no como un verdadero tumor, sino un hamartoma.[12]

Durante la vida fetal y neonatal temprana, los rabdomiomas no suelen originar complicaciones cardiacas,[5] si bien pueden causar trastornos del ritmo cardiaco (sobre todo taquicardia supraventricular), obstrucción intracardiaca de los conductos de salida o de entrada o del foramen oval, enfermedad coronaria por compresión extrínseca o, en el caso de grandes masas, ocupación completa de alguna cavidad cardiaca.[4,7,8,13-18] Por ello, pueden provocar, en casos extremos, situaciones de fracaso cardiaco, hidrops fetal e incluso muerte fetal o neonatal.[4,7,9,19,20]

El examen ecocardiográfico, por ser una técnica no invasiva, carente de radiación, repetible y con alta tasa de detección, constituye la mejor opción para el diagnóstico y localización de lesiones ocupantes de espacio en el corazón fetal, y ha demostrado ser útil en la toma de decisiones clínicas e indicaciones de tratamiento.[21-23]

En la exploración por ultrasonido, el rabdomioma aparece como una lesión nodular ovalada y de contornos bien definidos, con ecogenicidad alta y homogénea. Las tumoraciones se originan, habitualmente, en el tabique interventricular o en la pared libre auricular y ventricular, y suelen ser sésiles y con frecuencia múltiples.[4,6,7,21,24] Estas características son suficientemente expresivas como para considerar que la histología no es imprescindible para confirmar el diagnóstico.[1] Se

ha descrito, además, la manifestación ecográfica de hipertrofia miocárdica difusa, derivada de la existencia de pequeñas tumoraciones y del efecto obstructivo de éstas.[25] Una ecocardiografía normal no excluye una esclerosis tuberosa porque los rabdomiomas se encuentran en 40-60% de esos pacientes.[7,26]

La asociación entre rabdomiomas y síndrome neurocutáneo de la esclerosis tuberosa sucede en 30-85% de los casos, aunque no haya otros signos e, incluso, sin antecedentes familiares diagnosticados.[1,13,16,17,27] La relación es más frecuente cuando hay varias masas[5] (90% en tumoraciones múltiples y 10% en masas únicas).[3,4,7] En más de 50% de los casos el rabdomioma es la primera y única manifestación clínica de esclerosis tuberosa durante la vida fetal y neonatal,[6,17,27,28] por esto se consideran los marcadores más tempranos de la enfermedad.[1,13,17]

La esclerosis tuberosa es una enfermedad neuroectodérmica multisistémica rara (1/20000 en población general y 1/5800 nacimientos)[29] con herencia autosómica dominante y penetrancia y expresividad muy variables.[4,16,27,30] La base genética de la enfermedad está en la mitad de los casos en el locus TSC1, localizado en el cromosoma 9q34.3 que codifica la hamartina, y en 50% restante en el locus TSC2, en el cromosoma 16p13.3 y que codifica la tuberina.[13,31-33] La mayoría de los casos (60-80%) se debe a nuevas mutaciones.[7]

La esclerosis tuberosa tiene fenotipos muy variables e impredecibles.[34] Sus manifestaciones clínicas incluyen tumores en el sistema nervioso central, heterotopias de la sustancia blanca, hamartomas subependimarios, quistes o angiomiolipomas renales, linfangiomas pulmonares, lesiones cutáneas (adenomas sebáceos). Son frecuentes las convulsiones (60-80%) y el retraso en el desarrollo (45-80%).[5,25]

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, talla de 1.68 m y 70 kg al inicio del embarazo; único antecedente médico: colitis ulcerosa tratada con mesalazina. El embarazo previo (que fue el primero) trascurrió con normalidad y terminó con el nacimiento de un varón sano. Ni ella ni su pareja refieren antecedentes familiares de interés.

El embarazo actual trascurrió con normalidad, con ecografía del primer trimestre sin anomalías, translucencia nucal de 1.5 mm, y cribado de aneuploidías de bajo riesgo. La ecografía de rutina del segundo trimestre, efectuada a las 21 semanas de embarazo, resultó insatisfactoria por mala visualización cardiaca. La paciente no se presentó al control programado.

Con 24 semanas y 4 días de embarazo la paciente acudió a reevaluación cardiaca. En esa exploración se advirtieron dos tumoraciones cardiacas de ecogenicidad aumentada y homogénea compatibles ecográficamente con rabdomiomas: una localizada a nivel apical del ventrículo izquierdo de 10 X 7 mm, con protrusión hacia la cavidad pericárdica. La otra, de 5.5 X 3.5 mm a nivel de la porción alta del septo interventricular y que afectaba la vía de salida del ventrículo izquierdo, dando lugar a estenosis subaórtica leve (pico de velocidad sistólica [PVS] 158 cm/seg) (**Figura 1**). También se observó un derrame pericárdico apical de 3 mm. La exploración neurosonográfica se reportó normal, sin identificación de imágenes compatibles con tumoraciones, ni áreas quísticas ni ecogénicas. Tanto el ginecólogo especialista en ecografía obstétrica como el obstetra informaron a los padres la repercusión hemodinámica condicionada por una de las tumoraciones cardiacas, así como de la posible asociación de éstas con la esclerosis tuberosa, síndrome con una penetrancia y expresividad extraordinariamente variables. Se explicó que el pronóstico perinatal quedaría condicionado por

https://doi.org/10.24245/gom.v87i10.2961



Figura 1. Ecocardiografía a las 24 semanas y 4 días de edad gestacional. Izquierda: Tumoración intracardiaca a nivel apical. Derecha: Tumoración intracardiaca a nivel de la vía de salida aórtica.

estos dos aspectos. Los padres declinaron que se efectuaran más pruebas invasivas.

Se prosiguió con controles semanales ecocardiográficos y neurosonográficos con los que se comprobó el moderado crecimiento de las tumoraciones cardiacas y empeoramiento de la estenosis subaórtica. La neurosonografía fetal continuó normal.

A las 27 semanas y 4 días, previo consentimiento de los padres, se practicó una amniocentesis genética en búsqueda de mutaciones causantes de esclerosis tuberosa. En ese momento las tumoraciones medían 17 x 7.4 mm y 7.8 x 7.6 mm (**Figura 2**), con estenosis aórtica moderada (PVS 160-180 cm/seg), con 4.2 mm de diámetro valvular aórtico. **Figura 3**

El estudio genético mediante PCR cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) reveló dos cromosomas 13, 18 y 21, y 2 cromosomas X; es decir, un feto femenino con dotación numérica normal para los cromosomas estudiados. Ese reporte se confirmó posteriormente con el análisis completo del cariotipo, que informó una fórmula cromosómica 46, XX.

El estudio genético de secuenciación confirmó la mutación en heterocigosis en el gen TSC1 (c. 1970dupC [p. Asp658ArgfsTer30]). Esta alteración no había sido previamente descrita asociada con esclerosis tuberosa en las bases de datos, ni bibliografía consultada. Sin embargo, su tipología responde a la de otras mutaciones identificadas del gen TSC1 asociadas con la enfermedad. Los análisis practicados con diferentes programas de simulación "in silico" dieron como resultado un cambio patogénico.

Ante la confirmación de esclerosis tuberosa en el feto, los padres decidieron interrumpir la gestación, por lo que, previa aprobación por el Comité de Ética de nuestro centro, se practicó el feticidio a las 28 semanas y 4 días mediante inyección intraamniótica de 1 mg de digoxina, que hizo efecto a las 48 horas. El parto se indujo con misoprostol vaginal, fue eutócico, con anestesia raquídea y nacimiento de un mortinato femenino de 1400 g.

El estudio necrópsico del feto confirmó la existencia de dos tumoraciones intracardiacas histológicamente compatibles con rabdomiomas,



Figura 2. Ecocardiografía a las 27 semanas y 4 días de edad gestacional. Izquierda: crecimiento de la vía de salida aórtica. tumoración intracardiaca a nivel apical. Derecha: crecimiento de la tumoración intracardiaca a nivel de la vía de salida aórtica.



Figura 3. Ecocardiografía a las 27 semanas y 4 días de edad gestacional. Estenosis aórtica subvalvular secundaria a la tumoración intracardiaca.

sin tumoraciones adicionales, malformaciones ni otros hallazgos. Se les ofreció el estudio genético de portadores en sangre periférica a los padres. Este estudio demostró que ninguno de los progenitores era portador de la variante genética encontrada en el feto.

Aspectos éticos

Se solicitó autorización a la paciente para publicar la revisión de la historia clínica y las imágenes ecográficas. Se garantizó la confidencialidad de la información para proteger los derechos de la paciente.

El diagnóstico prenatal de enfermedades graves coloca a los padres ante la posibilidad de interrumpir el embarazo. La decisión depende de muy diversos factores: gravedad de la enfermedad, posibilidades de tratamiento, semanas de embarazo, y aspectos éticos de los padres y marco legal de la sociedad en la que vive. La esclerosis tuberosa se asocia con fenotipos muy variables e impredecibles, sobre todo en cuanto al grado de repercusión neurológica, por lo que es de especial importancia el adecuado asesoramiento a los padres.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de rabdomiomas cardiacos suele establecerse con ecografía. En los últimos años

https://doi.org/10.24245/gom.v87i10.2961

se han publicado casos de diagnóstico ecográfico en el primer trimestre de la gestación;[35] el hallazgo prenatal de una tumoración cardiaca se produce, generalmente, en las exploraciones sistemáticas del segundo o tercer trimestre.[4,7,9,16,36] En nuestro caso, el diagnóstico se estableció a las 24 semanas y 4 días de gestación, que pudo dilatarse por la subóptima visualización cardiaca en la semana 21 y por el retraso de la paciente en comparecer a su cita para reevaluación ecocardiográfica.

Los rabdomiomas suelen originar pocas complicaciones cardiacas durante la vida fetal y el periodo neonatal temprano.[5,37] Sin embargo, en algunos casos se asocian con trastornos hemodinámicos significativos.[4,7,8,13-18] Las complicaciones cardiacas obstructivas que se reflejan en este caso son, contrario a lo que suele suceder en los adultos, poco frecuentes,[1,17] pero asociadas con malos desenlaces perinatales.[37] En nuestro caso, el crecimiento del tumor cardiaco, situado en el tabique interventricular, condicionó el agravamiento rápido y progresivo de la estenosis subaórtica secundaria.

Debido al riesgo de complicaciones hemodinámicas y mortalidad fetal y postnatal, cuando se identifica una lesión ocupante de espacio en el corazón fetal, es necesario efectuar controles periódicos estrechos de la hemodinámica y la función cardiaca fetal.[21,23] En nuestro caso, se realizaron controles ecocardiográficos y neurosonográficos semanales. Además, debe practicarse un examen sistémico en busca de lesiones en el sistema nervioso y otros órganos del feto.[27] La resonancia magnética nuclear puede ser de utilidad para el rastreo del sistema nervioso central[27] y determinar el grado de daño a los grandes vasos y miocardio adyacente a la masa.[17] En nuestro caso, la resonancia magnética efectuada en la semana 26 de la gestación no evidenció lesiones ni otros hallazgos no detectados por ecografía.

Debido a que, en general, los rabdomiomas no suelen provocar complicaciones cardiacas, puede llevarse a cabo un tratamiento conservador de la gestación en la mayoría de los casos, con alta tasa de supervivencia (en torno al 67%).[1,4,7,9,13,14,16,17] Por tanto, el pronóstico a largo plazo está principalmente condicionado por su posible asociación con esclerosis tuberosa y las impredecibles complicaciones del neurodesarrollo vinculadas con esta enfermedad.[11] Si bien es frecuente que aparezcan convulsiones (60-80%) y retraso en el desarrollo (45-80%),[5,25] el grado de repercusión neurológica de la enfermedad es muy variable, y hay pacientes con desarrollo neurológico normal.[13,28]

Las características clínicas de la esclerosis tuberosa siguen siendo el principal medio de diagnóstico de la enfermedad. A partir del Consenso de 2012 la identificación de una mutación patogénica en TSC1 o TSC2 se considera un criterio independiente y suficiente para su diagnóstico.[30] Se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular de mutaciones de los genes TSC1 y TSC2 a partir de muestras de vellosidades coriónicas y líquido amniótico.[38] Las técnicas de amplificación múltiple con sonda dependiente de ligado (MLPA) para la detección de "pérdidas" y duplicaciones en ambos genes TSC han demostrado su validez y utilidad en el estudio prenatal.[38] Se consideran indicadas en historia familiar de esclerosis tuberosa y en la detección de un rabdomioma cardiaco fetal.[22,39]

Aunque la mayoría de los casos (60-80%) de esclerosis tuberosa aparecen por nuevas mutaciones, es importante el estudio de los familiares del paciente para descubrir formas leves de la enfermedad y proporcionar así un adecuado consejo genético.[7] Se recomienda practicar el estudio de mutaciones en la unidad familiar y familiares de primer grado del feto afectado.[7,22,38] En nuestro caso, se detectó en el feto una mutación en el gen TSC1, no descrita pre-

viamente. Ninguno de los progenitores resultó ser portador de la variante genética encontrada en el feto, en el estudio realizado a ambos en sangre periférica.

Si bien el reporte de este caso pretende revisar y sistematizar la conducta médica de las gestaciones con rabdomiomas, debe tenerse en cuenta que se reporta un único caso y que, debido a la realización del feticidio, no se cuenta con seguimiento posnatal.

CONCLUSIONES

Hoy día, el consejo prenatal para rabdomiomas cardiacos sigue siendo un reto porque pueden aparecer de forma aislada o asociados con esclerosis tuberosa. Las lesiones específicas cerebrales o renales asociadas con esclerosis tuberosa pueden desarrollarse progresivamente después del nacimiento. Se dispone de escasa información del desarrollo neurológico a largo plazo asociado con la esclerosis tuberosa.

El seguimiento ecocardiográfico prenatal estrecho, la planificación adecuada del parto y la gestión de complicaciones hemodinámicas pueden prevenir complicaciones neonatales.[21,23,37]

El diagnóstico molecular prenatal de mutaciones en los genes TSC, así como el estudio genético de la unidad familiar, deben ofrecerse como parte del consejo prenatal, ante la sospecha diagnóstica y para asesoramiento en caso de futuras gestaciones.[7,22,38,39]

REFERENCIAS

1. Smythe JF, et al. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. Am J Cardiol. 1990 Nov 15; (17): 1247-9. PMID: 2239731.
2. McAllister HA Jr. Primary tumors of the heart and pericardium. Pathol Annu. 1979; 14 Pt 2: 325-55. PMID: 232754.
3. Silverman N. Primary cardiac tumors. Ann Surg. 1980 Feb; 191 (2): 127-38. PMC1345598.
4. Holley DG, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. J Am Coll Cardiol. 1995 Aug; 26 (2): 516-20. PMID: 7608458.
5. Degueldre SC, et al. Considerations for prenatal counselling of patients with cardiac rhabdomyomas based on their cardiac and neurologic outcomes. Cardiol Young. 2010 Feb; 20 (1): 18-24. doi: 10.1017/S1047951109992046. Epub 2010 Jan 22.
6. Paladini D, et al. Cardiac multiple rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Jan; 7 (1): 84-5. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.07010084.x.
7. Galindo A, et al. Diagnóstico prenatal de tumores cardiacos fetales: análisis retrospectivo de 18 casos. Prog Obstet Ginecol 2002; 45 (11): 465-79. https://doi.org/10.24245/gom.v86i3.2089.
8. Nir A, et al. Rhabdomyomas in the fetus: illustration of tumor growth during the second half of gestation. Pediatr Cardiol. 2001 Nov-Dec; 22 (6): 515-8. doi: 10.1007/s002460010287.
9. López N, et al. Tumores cardiacos fetales: diagnóstico ecográfico, evolución y tratamiento. Rev Chil Obstet Ginecol 2011; 76 (3): 147-54. doi: 10.4067/S0717-75262011000300003.
10. Dal Prato L, et al. Half-dose depot triptorelin in pituitary suppression for multiple ovarian stimulation in assisted reproduction technology: A randomized study. Hum Reprod. 2004 Oct; 19 (10): 2200-5. doi: 10.1093/humrep/deh415.
11. Yinon Y, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. Prenat Diagn. 2010 Oct; 30 (10): 941-9. doi: 10.1002/pd.2590.
12. Yim SF, et al. Dose-finding study for the use of long-acting gongadotrophin-releasing hormone analogues prior to ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod. 2001 Mar; 16 (3): 492-94. PMID: 11228217.
13. Lee KA, et al. Molecular genetic, cardiac and neurodevelopmental findings in cases of prenatally diagnosed rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Mar; 41 (3): 306-11. doi: 10.1002/uog.11227.
14. Chao AS, et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Mar; 31 (3): 289-95. doi: 10.1002/uog.5264.
15. Calhoun BC, et al. Ultrasound diagnosis of an obstructive cardiac rhabdomyoma with severe hydrops and hypoplastic lungs. A case report. J Reprod Med. 1991 Apr; 36 (4): 317-9. PMID: 2072366.
16. Geipel A, et al. Perinatal diagnosis of cardiac tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Jan; 17 (1): 17-21. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00314.x
17. Beghetti M, et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. Am Heart J. 1997 Dec; 134 (6): 1107-14. PMID: 9424072.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i10.2961

18. Mehta AV. Rhabdomyoma and ventricular preexcitation syndrome. A report of two cases and review of the literature. Am J Dis Child. 1993 Jun; 147 (6): 669-71. PMID: 8506838.
19. Colosi E, et al. Sonographic diagnosis of fetal cardiac rhabdomyomas and cerebral tubers: a case report of prenatal tuberous sclerosis. J Prenat Med. 2013 Oct; 7 (4): 51-5. PMCID: PMC3931277.
20. Geva T, et al. Cardiac rhabdomyoma. Rare cause of fetal death. Chest. 1991 Jan; 99 (1): 139-43. PMID: 1984944.
21. Yu Q, et al. Clinical value of prenatal echocardiographic examination in the diagnosis of fetal cardiac tumors. Oncol Lett. 2016 Feb; 11 (2): 1555-59. doi: 10.3892/ol.2015.4061.
22. Krueger DA, et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct; 49 (4): 255-65. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
23. Van Mieghem T, et al. Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. Prenat Diagn. 2009 Dec; 29 (13): 1193-203. doi: 10.1002/pd.2379.
24. Coates TL, McGahan JP. Fetal cardiac rhabdomyomas presenting as diffuse myocardial thickening. J Ultrasound Med. 1994 Oct; 13 (10): 813-6. PMID: 7823347.
25. Hornberger LK. Role of quantitative assessment in fetal echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan; 35 (1): 4-6. doi: 10.1002/uog.7522.
26. Nir A, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. Am J Cardiol. 1995 Aug 15; 76 (5): 419-21. PMID: 7639176.
27. Sonigo P, et al. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. Pediatr Radiol. 1996; 26 (1): 1-4. PMID: 8598986.
28. Groves AM, et al. Cardiac tumours in intrauterine life. Arch Dis Child. 1992 Oct; 67 (10 Spec No): 1189-92. PMCID: PMC1590464.
29. O'Callaghan F, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet. 1998 May 16; 351 (9114): 1490. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78872-3.
30. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct; 49 (4): 243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
31. Fryer AE, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. Lancet. 1987 Mar 21; 1 (8534): 659-61. PMID: 2882085.
32. Kandt RS, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. Nat Genet. 1992 Sep; 2 (1): 37-41. doi: 10.1038/ng0992-37.
33. Kwiatkowski DJ, et al. An index marker map of chromosome 9 provides strong evidence for positive interference. Am J Hum Genet. 1993 Dec; 53 (6): 1279-88. PMCID: PMC1682475.
34. Saada J, et al. Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyomas: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Aug; 34 (2): 155-59. doi: 10.1002/uog.6367.
35. Cotaina GL, et al. Diagnosis of cardiac rhabdomyoma in the first trimester of pregnancy. Ginecol Obstet Mex. 2016 Mar; 84 (3): 180-5. PMID: 27424444.
36. Gushiken BJ, et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis in monozygotic twins with cardiac masses. J Ultrasound Med. 1999 Feb; 18 (2): 165-8. PMID: 10206812.
37. De Rosa G, et al. Neonatal emergencies associated with cardiac rhabdomyomas: an 8-year experience. Fetal Diagn Ther. 2011; 29 (2): 169-77. doi: 10.1159/000320483. Epub 2010 Nov 27.
38. Milunsky A, et al. Prenatal molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex. Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar; 200 (3): 321.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.004.
39. Dabora SL, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of tuberous sclerosis complex (TSC)-2, compared with TSC1, disease in multiple organs. Am J Hum Genet. 2001 Jan; 68: 64-80. doi: 10.1086/316951.