

A. Galindo
F. Gutiérrez-Larraya^a
A. Grañeras
J.M. Velasco^a
P. de la Fuente

Sección de Fisiopatología Fetal. Departamento de Obstetricia y Ginecología. ^aSección de Cardiología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil 12 de Octubre.

Correspondencia:

Dr. A. Galindo Izquierdo.
Sección de Fisiopatología Fetal.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Materno-Infantil 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.
Correo electrónico: agalindoi@sego.es

Fecha de recepción: 28/1/02
Aceptado para su publicación: 7/10/02

Diagnóstico prenatal de tumores cardíacos fetales: análisis retrospectivo de 18 casos

465

Prenatal diagnosis of fetal cardiac tumors: retrospective analysis of 18 cases

A. Galindo, F. Gutiérrez-Larraya, A. Grañeras, J.M. Velasco, P. de la Fuente. Diagnóstico prenatal de tumores cardíacos fetales: análisis retrospectivo de 18 casos.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la repercusión, evolución perinatal y asociación con esclerosis tuberosa de los tumores cardíacos.

Sujetos y método: Estudio retrospectivo de 18 casos diagnosticados prenatalmente (enero de 1991-diciembre de 2000) revisando características tumorales, repercusión y evolución posnatal (1-8 años).

Resultados: Todos los tumores se detectaron en exámenes rutinarios en gestantes de bajo riesgo (edad gestacional media, 32 semanas); en 17 (94%) eran aislados; en 10 (56%) existían varias masas, y en 8 (44%) sólo una. El tamaño osciló entre 1-46 mm, y la mayoría estaba en los ventrículos. En 16/18 fueron rabdomiomas (89%). La repercusión más frecuente fue derrame pericárdico (8, 44%). El manejo peri y posnatal fue conservador en la mayoría con reducción posnatal del tamaño en

todos. La supervivencia ha sido del 67%. Hubo manifestaciones extracardíacas de esclerosis tuberosa en 5/16 rabdomiomas (31%). En todos había varias masas cardíacas.

Conclusiones: Los tumores cardíacos son raros y habitualmente múltiples. Por su localización y tamaño pueden provocar complicaciones graves, incluso la muerte, pero la mayoría cursa sin repercusiones significativas. Por ello, puede proponerse un tratamiento conservador, ya que pueden comportarse de manera benigna. En cuanto a la esclerosis tuberosa, el pronóstico es más incierto, principalmente cuando existen varias masas cardíacas.

PALABRAS CLAVE

Tumores cardíacos. Diagnóstico prenatal. Esclerosis tuberosa.

466 SUMMARY

Objective: To analyze the effects and perinatal outcome of fetal cardiac tumors and their association with tuberous sclerosis.

Subjects and methods: Retrospective analysis of 18 cases of prenatally diagnosed cardiac tumors (January 1991-December 2000). Tumoral characteristics, their effects, and postnatal outcome (1-8 years) were reviewed.

Results: All cardiac tumors were detected in routine examinations in low-risk pregnant women (mean gestational age: 32 weeks). In 17 patients, the tumors were isolated findings (94%). In 10 patients (56%) there were several tumoral masses and in 8 (44%) only one. Size ranged from 1-46 mm. Most of the tumors were located in the ventricles. Sixteen out of 18 tumors were rhabdomyomas (89%). The most common consequence was pericardial effusion in 8 cases (44%). In most cases, peri- and postnatal management was conservative and all cases showed postnatal reduction in size. Overall survival was 67%. Extracardiac manifestations of tuberous sclerosis were found in 5/16 rhabdomyomas (31%). In all cases several cardiac masses were found.

Conclusions: Cardiac tumors are infrequent and are usually multiple. Because of their location and size, they can provoke serious complications, even death. In most cases, however, there are no significant disturbances. Therefore, a conservative approach is recommended as their behavior may be benign. The prognosis of tuberous sclerosis is less certain, especially when several cardiac masses are detected.

KEY WORDS

Cardiac tumors. Prenatal diagnosis. Tuberous sclerosis.

INTRODUCCIÓN

Los tumores cardíacos son raros durante la vida intrauterina y la infancia; su prevalencia, estudiada a

partir de necropsias de pacientes de todas las edades, varía entre el 0,0017 y el 0,28%¹, y esta enfermedad es la responsable del 0,08% de los niños remitidos a un centro de cardiología pediátrica². Son, por tanto, problemas poco frecuentes en la infancia y aún más excepcionales son los tumores cardíacos en el feto.

Hasta la década de los sesenta, la mayoría de los tumores cardíacos eran hallazgos *post mortem*^{3,4}. A partir de este momento, la progresiva incorporación de la ecografía y la ecocardiografía trajo consigo no sólo el diagnóstico *in vivo*, sino también un aumento considerable en el número de diagnósticos de masas cardíacas^{5,6}. Así, Beghetti et al⁶ apreciaron un aumento en la observación de tumores cardíacos entre los pacientes que acudían a su institución del 0,06% entre los años 1980-1984 al 0,32% en el período 1990-1995.

En 1982 aparecía publicado el primer caso de diagnóstico prenatal de una tumoración cardíaca⁷, y a partir de entonces los casos publicados han sido numerosos⁸⁻¹⁶. La sofisticación alcanzada por los actuales equipos de ecografía y, en concreto, de la ecocardiografía, así como la amplia difusión de la exploración ecográfica sistemática y de cribado de malformaciones durante el embarazo han permitido identificar pequeños tumores cardíacos, asintomáticos y que pasaban inadvertidos hasta no hace muchos años. Asimismo, la introducción en la clínica de estos equipos ha permitido también estudiar de manera no invasiva las consecuencias hemodinámicas de estos tumores en el corazón, seleccionando, de este modo, a los pacientes subsidiarios de otras exploraciones más invasoras (angiografías, cateterismo) o incluso de corrección quirúrgica^{4,6,15}.

En la mayoría de los casos (97%) se trata de tumores benignos: aproximadamente el 60% de los tumores cardíacos primarios en la infancia son rhabdomiomas, el 25%, teratomas y el 12%, fibromas^{13,17,18}. Por el contrario, en el adulto, aunque la mayoría de los tumores cardíacos son también benignos, la variedad histológica más común es el mixoma^{3,19}.

Sin embargo, los tumores cardíacos, aunque histológicamente son benignos, pueden acompañarse de complicaciones hemodinámicas graves debido a su localización crítica^{3,18,19}. Por otra parte, es ampliamente conocida la asociación de los rhabdomiomas cardíacos con el síndrome neurocutáneo de la esclerosis tuberosa: esto sucede en el 30-85% de los casos

aunque no presenten otros signos e incluso sin existir antecedentes familiares diagnosticados^{10,16,18,20-26}.

En el presente trabajo analizamos retrospectivamente los tumores cardíacos fetales diagnosticados prenatalmente en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 2000 se diagnosticó en este hospital la existencia de tumores cardíacos en 18 fetos. Esta institución es de ámbito terciario y de referencia nacional para enfermedad fetal y neonatal.

Se evaluaron las siguientes variables: *a*) motivo de referencia; *b*) edad gestacional en el momento del diagnóstico; *c*) características ecocardiográficas de la/s masa/s: número, tamaño, localización y ecogenidad; *d*) repercusión hemodinámica; *e*) presencia o no de arritmias; *f*) evolución perinatal; *g*) diagnóstico histológico en los casos en que era disponible, y *h*) otras características de interés como tumores en otras localizaciones o malformaciones asociadas y, fundamentalmente, la asociación con esclerosis tuberosa.

En la mayoría de los casos (13,72%) el diagnóstico se realizó en gestantes remitidas de otras áreas sanitarias. Los motivos de referencia fueron: visualización de masas cardíacas fetales (11 casos), hallazgo de masa intratorácica (un caso) y existencia de un trastorno del ritmo cardíaco (un caso). Los 5 casos restantes fueron diagnosticados por nosotros de forma primaria durante la realización de exploraciones ecográficas sistemáticas en pacientes cuyo embarazo se controlaba en las consultas de obstetricia de este hospital. En ninguna gestante existía una historia familiar de esclerosis tuberosa.

En todos los casos, una vez identificada la masa cardíaca principal, se realizó una exploración detallada, conjuntamente con un cardiólogo pediátrico, para descartar la existencia de otras tumoraciones cardíacas de menor tamaño, la existencia de anomalías estructurales cardíacas o trastornos del ritmo y analizar el compromiso hemodinámico provocado por la/s masa/s. Se valoraron la cantidad de líquido amniótico y el crecimiento fetal, y se realizó un examen anatómico detallado para descartar la existencia de otras anomalías o tumores extracardíacos.

Se realizaron frecuentes controles ecográficos (3-4 semanas) para conocer la evolución prenatal y pres-

tando atención a la posible aparición de complicaciones. El parto tuvo lugar en 16 casos en este hospital (89%). La asistencia al parto se rigió según criterios obstétricos convencionales salvo en los casos en que existiera deterioro de la situación hemodinámica o un significativo crecimiento tumoral en los controles realizados, en los que se adelantó la extracción fetal. En los 2 casos restantes (11%), diagnosticados en las primeras 22 semanas de gestación, la pareja solicitó la interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

El estudio del cariotipo fetal se hizo según criterios clásicos y no se indicó ningún estudio invasivo por el hallazgo aislado de la/s masa/s cardíacas.

El estudio histológico de éstas fue posible en aquellos casos en que se realizó necropsia (6 casos), exéresis quirúrgica de la tumoración (un caso) o una biopsia de la misma (un caso). Por tanto, en 8 de los 18 casos disponemos de información histológica (44%). En los 10 casos restantes, la asignación del tipo histológico de la/s masa/s se hizo atendiendo sus características ecográficas (tamaño, ecogenidad, localización y número) según lo descrito en la bibliografía^{6,15,27-33}.

La evaluación posnatal del recién nacido incluyó, además de su examen general, una detallada evaluación cardiológica, analizando la existencia de más tumoraciones de pequeño tamaño no detectadas intraútero, y las consecuencias hemodinámicas y eléctricas de la/s masa/s; además se realizó una ecografía abdominal para detectar la presencia de tumoraciones extracardíacas. En los casos de rabdomiomas, se realizó una resonancia magnética (RM) o tomografía axial computarizada (TAC) cerebral en el período neonatal buscando la existencia de hamartomas en el sistema nervioso central. Todos los pacientes que sobrevivieron al período neonatal fueron controlados posteriormente en cardiología infantil, analizando la evolución de la/s masa/s y su impacto, así como un seguimiento de la evolución neurológica.

Los criterios para el diagnóstico de esclerosis tuberosa fueron³⁴: *a*) la existencia de rabdomiomas cardíacos múltiples, o *b*) la existencia de un rabdomioma cardíaco y tumores en otras localizaciones (sistema nervioso central, piel, riñón) o antecedentes familiares de esclerosis tuberosa. En este punto cabe destacar que las lesiones en el sistema nervioso y las manifestaciones neurológicas son las principales determinantes del pronóstico, y por ello analizamos su existencia en los pacientes de nuestra serie con esclerosis tuberosa.



Figura 1. Imagen de cuatro cámaras con un rabdomioma cardíaco. Se observa una tumoración homogénea de 3 x 2 cm, de mayor ecogenicidad que el miocardio sano, dependiente de la pared libre del ventrículo izquierdo (VI) y rodeada de derrame pericárdico. Al: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho.



Figura 2. Imagen de cuatro cámaras con varios rabdomiomas cardíacos. Se observa una tumoración homogénea grande situada en el ápex del ventrículo izquierdo y otras más pequeñas en el septo interventricular, próximas a las válvulas AV, todas de mayor ecogenicidad que el miocardio sano. Al: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho.

El polihidramnios se define como la existencia de un índice de líquido amniótico superior a 24 cm y el retraso del crecimiento por la existencia de una biometría inferior a 2 desviaciones estándar (DE) para la edad gestacional.

Se utilizó una ultrasonografía bidimensional complementada con modo M, Doppler pulsado convencional y color con los ecógrafos Acuson XP128-10 (Mountain View, EE.UU.) y General Electric Logic 400 y 500 (GE Medical Systems, Milwaukee, EE.UU.) con sondas electrónicas sectoriales y cóncavos entre 3,5 y 5 MHz. Todas las exploraciones fueron registradas en un vídeo S-VHS para su posterior estudio y análisis.

RESULTADOS

Hallazgos prenatales

En el período estudiado se diagnosticaron masas cardíacas en 18 fetos. El número total de partos en este período ascendió a 61.884 (33.882 en el quinquenio 1991-1995 y 28.002 entre 1996 y 2000). La incidencia de tumoraciones cardíacas fue de un caso cada 3.438 partos, y mientras que en el período comprendido entre 1991 y 1995 fue de un caso ca-

da 3.765 partos, entre 1996 y 2000 ascendió a un caso cada 3.111 partos. Por otra parte, en la década analizada se diagnosticaron prenatalmente en este hospital 428 anomalías cardíacas representando las tumoraciones cardíacas el 4% de las mismas.

La edad gestacional media en el momento del diagnóstico fue de 32 semanas²²⁻³⁸; nueve de los 18 casos (50%) se diagnosticaron por encima de la semana 34 de gestación y solamente dos fueron identificados en las primeras 22 semanas de gestación. En la tabla 1 se resumen las variables analizadas en nuestro trabajo. No hubo ninguna cromosomopatía, y cabe destacar que, en todos los casos, la detección inicial de la existencia de una alteración de la anatomía cardíaca se produjo en una exploración ecográfica sistemática del 2º o el 3º trimestre sin existir en ninguna gestación antecedentes de esclerosis tuberosa ni criterios clínicos que hicieran sospechar la existencia de anomalías fetales.

En 17 de los 18 fetos (94%) no existían hallazgos ecográficos extracardíacos, ya que se trataba de masas cardíacas aisladas; en el caso restante (caso 9), diagnosticado en la semana 37, existía además polihidramnios, retraso del crecimiento, microcefalia y polidactilia postaxial.

En cuanto al número de masas, en 8 casos sólo se observó una tumoración (44%), en cinco se iden-

Tabla 1 Características ecográficas y evolución de los 18 fetos con tumores cardíacos

Caso	EG	Localización	Nº	Tamaño (mm)	Arritmia	Repercusión hemodinámica	Hallazgos asociados	Diagnóstico ecográfico	Histología	Evolución
1	29	VI	3	27, 5, 3	No	No	No	Rabdomioma	–	Vive, ET
2	30	AD	1	20	No	DP, ET	No	Rabdomioma	–	Vive
3	37	VI	1	24	No	DP	No	Rabdomioma	–	Vive
4	35	AI	1	6	No	Foramen oval sellado, SVIH, DP	No	Rabdomioma	Rabdomioma	Muerte neonatal
5	22	AD	1	12	EEAA, TSV	No	No	Rabdomioma	Rabdomioma	IVE
6	38	AD, Septo IV	2	3, 2	EEAA	No	No	Rabdomioma	–	Vive
7	38	VI, Septo IV	2	10, 5	EEVV	No	No	Rabdomioma	–	Vive, ET
8	38	Válvulas AV	2	10, 5	No	IM e IT graves	No	Hemangioma	Hemangioma cavernoso	Muerte neonatal
9	37	VI	1	10	No	No	Microcefalia, polidactilia, polihidramnios	Rabdomioma	Rabdomioma	Muerte neonatal
10	29	Septo IV	1	36	No	IT leve	No	Rabdomioma	Rabdomioma	Vive
11	32	AD, VD, VI	6	3-16	No	No	No	Rabdomioma	–	Vive, ET
12	31	AD	1	5	No	No	Hipertrofia miocárdica	Rabdomioma	–	Vive
13	34	AD	1	32	No	DP	Crecimiento masa a 46 mm	Teratoma pericárdico	Teratoma pericárdico	Resección quirúrgica, vive sano
14	35	VD, Septo IV	3	26, 12, 6	No	DP	No	Rabdomioma	Rabdomioma	Muerte anteparto, ET
15	30	VI	6	3-33	EEAA	DP	Crecimiento masa a 48 mm	Rabdomioma	–	Vive
16	25	VI, Septo IV	2	26, 4	No	DP	Crecimiento masa a 38 mm	Rabdomioma	–	Vive, ET
17	22	VI, VD	2	13, 10	No	No	No	Rabdomioma	Rabdomioma	IVE
18	35	VI, VD, Septo IV	6	5-30	No	DP	No	Rabdomioma	–	Vive

EG: edad gestacional en el diagnóstico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; IV: interventricular; AV: auriculoventricular; AD: aurícula derecha; EEAA: extrasístoles auriculares; EEVV: extrasístoles ventriculares; TSV: taquicardia supraventricular; SVIH: síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico; DP: derrame pericárdico; IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricúspide; ET: esclerosis tuberosa (manifestaciones extracardíacas).

tificaron dos tumores (28%) y en otros cinco (28%) se diagnosticaron tres o más tumores. El máximo número de masas observado en un mismo caso fue de seis (3 fetos). Por tanto, en 10 casos existían múltiples masas (56%) ascendiendo el número total de tumores observados a 42. Durante los controles prenatales no se observó un aumento en el número de masas respecto a lo apreciado en el momento del diagnóstico inicial.

El tamaño de las masas en el momento del diagnóstico osciló entre 1 y 36 mm; en 3 casos (17%) se observó un crecimiento tumoral significativo durante el seguimiento prenatal alcanzando en uno de los casos un tamaño final máximo de 48 mm (tabla 1).

La localización más común de las masas fueron los ventrículos: en éstos se situaban 33 de las 42 masas (79%), 25 en el ápex y en las paredes libres (17 en el ventrículo izquierdo y 8 en el derecho) y las 8

470 restantes en el septo interventricular. En las aurículas se situaban 6 masas (14%), cinco en la izquierda y una en la derecha, y existían dos masas en la válvula tricúspide (5%); por último, existía una masa intrapericárdica y no dependiente de ninguna cavidad cardíaca, situada a la derecha de los grandes vasos y anterior a la aurícula derecha (2%). Todas ellas evidenciaron una densidad ecográfica superior a la del miocardio pero mientras que los rabdomiomas mostraban límites regulares, forma redondeada y textura homogénea (figs. 1 y 2), tanto en el caso del hemangioma como en el del teratoma pericárdico los límites y ecogenicidad de las masas eran más irregulares apreciándose tanto espacios anecoicos quísticos de diferentes tamaños en el interior de las tumoraciones como áreas de mayor ecogenicidad con focos intensamente ecogénicos (fig. 3). En la exploración con Doppler-color no se detectó flujo intratumoral en ninguna de las masas. Cabe destacar que el caso del teratoma pericárdico nos fue remitido con el diagnóstico de masa intratorácica compatible con malformación adenomatosa quística pulmonar.

Se detectaron manifestaciones hemodinámicas significativas en 10 fetos (56%). En 8 existía derrame pericárdico (44%) pero en ninguno se apreciaron signos de taponamiento cardíaco. No observamos ninguna relación entre el número de masas y la existencia de derrame pericárdico pero sí con el tamaño de las masas: en 7 de los 9 casos en los que la masa principal tenía un tamaño igual o superior a 2 cm apareció derrame (78%) mientras que de los 9 en que la masa principal era menor de 2 cm sólo uno tenía derrame (11%). En 2 casos se detectó una insuficiencia valvular significativa (en un caso de la válvula tricúspide y en el otro tanto tricúspide como mitral) y en un caso en el que la masa se localizaba en la aurícula derecha se observó un flujo de estenosis tricúspide. Por último, un feto (caso 4) en el que la masa se situaba en la superficie izquierda del tabique interauricular interfiriendo el paso de sangre a través del foramen oval y obstruyendo el llenado del ventrículo izquierdo fue desarrollando una hipoplasia relativa del ventrículo izquierdo. No hubo ningún caso de hidropesía.

En 4 fetos aparecieron arritmias significativas (22%), en relación a la localización del tumor: dos con extrasístoles supraventriculares ($> 10/\text{min}$), uno con extrasístoles ventriculares ($> 10/\text{min}$) y otro con



Figura 3. Imagen de cuatro cámaras con un teratoma pericárdico. Se observa una tumoración redondeada en la aurícula derecha, de ecogenicidad irregular, con áreas econegativas y otras puntiformes de mayor ecogenicidad y rodeada de derrame pericárdico.

una taquicardia auricular con respuesta ventricular variable.

Evolución

En los 2 casos diagnosticados en las primeras 22 semanas de gestación y tras una detallada información de lo incierto del pronóstico y de la frecuente asociación con la esclerosis tuberosa, los padres optaron por una interrupción de la gestación. En uno de ellos (caso 5) existía una masa única de 12 mm de diámetro en la aurícula derecha con extrasístoles auriculares y episodios de taquicardia auricular con respuesta ventricular variable, sin signos de fracaso cardíaco. En la necropsia se observó otra tumoración en el ventrículo derecho. En el otro (caso 17) se observaron 2 masas, una en el ventrículo izquierdo y otra en el derecho, sin repercusión hemodinámica. En ambos casos la histología de las tumoraciones correspondió a rabdomiomas y en ninguno existían lesiones extracardiacas de esclerosis tuberosa.

La edad gestacional media en la que tuvo lugar el parto en los 16 casos restantes fue de 37,7 semanas (límites, 35-40). En sólo 2 gestaciones el parto fue prematuro (casos 4 y 16), ambos en la semana 35. En 10 de los 16 casos la actitud perinatal fue convencional. En los 6 casos restantes se indujo el par-

to por diferentes motivos: por crecimiento significativo de la masa cardíaca (casos 13 y 15), por muerte fetal anteparto (caso 14), por la repercusión hemodinámica (casos 4 y 8) y por un test no estresante no reactivo (caso 11).

Hubo una muerte anteparto en la semana 39 (caso 14): el diagnóstico inicial de las tumoraciones cardíacas se realizó en la semana 35, y se apreciaron 3 masas, la mayor de 26 mm de diámetro, dependiente de la pared libre ventricular derecha y otras dos en el septo interventricular de 12 y 6 mm, respectivamente. Existía derrame pericárdico libre con un grosor máximo de 19 mm sin signos de taponamiento. No se observó obstrucción de los tractos de salida ni de entrada, trastornos del ritmo ni repercusión hemodinámica significativa. En los controles posteriores no se observaron cambios sustanciales salvo una leve reducción del derrame pericárdico y en la semana 39, 2 días después del último control se observó la muerte fetal no atribuible a enfermedad placentaria ni funicular. En la necropsia se observaron cuatro tumores cardíacos, el más pequeño de 0,3 mm, derrame pericárdico y múltiples hamartomas subependimarios de 2-3 mm y tubercocorticales; todo ello, por tanto, compatible con el diagnóstico de esclerosis tuberosa con afección cerebral.

Ocurrieron tres muertes en el período neonatal: una (caso 4) en que la tumoración sellaba el foramen oval y existía hipodesarrollo ventricular izquierdo. La histología de la masa correspondió a un rabdomioma. Otra (caso 8) en que la masa se asentaba en las válvulas auriculoventriculares, con cambios morfológicos y funcionales secundarios en éstas (regurgitación mitral y tricúspide graves) e insuficiencia cardíaca grave falleciendo el neonato en espera de trasplante cardíaco. La histología de la masa correspondió a un hemangioma cavernoso. Por último, la tercera (caso 9) en que existía una masa única en la pared libre ventricular izquierda de 10 mm y se observaban otras anomalías morfológicas extracardíacas y polihidramnios, y el neonato falleció de una sepsis bacteriana. La histología de la masa correspondió a un rabdomioma.

El número total de supervivientes ascendió a 12, y por tanto la tasa de supervivencia del 67%, tasa que asciende hasta el 75% si excluimos las IVE. El tratamiento posnatal fue conservador en nueve de los 12 pacientes: uno de los recién nacidos (caso 15) precisó dos pericardiocentesis en el período neona-

tal al existir un derrame pericárdico grave con signos de taponamiento siendo buena la evolución posterior. En otro paciente (caso 10), con una gran masa dependiente del septo interventricular sin reducción posnatal significativa se intentó la resección quirúrgica al año de vida, al apreciarse signos de disfunción diastólica y de obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, y únicamente fue posible realizar una biopsia del mismo (rabdomioma). Posteriormente se ha observado una reducción espontánea del tamaño tumoral si bien en probable relación con la ventriculotomía, desde entonces mantiene un trastorno del ritmo significativo (extrasístoles ventriculares y episodios de taquicardia ventricular no sostenida) con buena respuesta al tratamiento médico. El paciente restante (caso 13) fue el único que fue tratado quirúrgicamente con éxito: existía una masa única dependiente del pericardio en la aurícula derecha y a la derecha de los grandes vasos, diagnosticada inicialmente en la semana 34, grande (en el momento del diagnóstico medía 32 mm), creciente (en los controles alcanzó un tamaño máximo de 46 mm), redondeada y heterogénea con espacios quísticos en su interior, acompañada de derrame pericárdico y que se etiquetó inicialmente de teratoma pericárdico. Se realizó cesárea en la semana 39 y la evolución inicial del recién nacido fue satisfactoria, desapareciendo el derrame y sin existir signos de compromiso hemodinámico significativo. Al mes de vida se realizó la exéresis quirúrgica completa de una masa pediculada de 5 cm de diámetro dependiente de la adventicia anterior de la raíz aórtica. El diagnóstico histológico fue de teratoma quístico maduro con presencia de elementos maduros de las tres hojas germinales (epidermis, epitelio respiratorio, epitelio intestinal, islotes de cartílago, acinis pancreáticos, tejido glial y plexos coroideos). La evolución posterior del paciente fue satisfactoria.

El período de seguimiento posnatal de los pacientes oscila entre 12 meses y 8 años (media 3 años). Durante esta vigilancia posnatal no se ha observado crecimiento de ninguna de las masas identificadas prenatalmente. En 5 casos (28%) se observaron en la necropsia (casos 5 y 14) o en ecocardiografía neonatal (casos 11, 15 y 16) masas cardíacas de muy pequeño tamaño adicionales a las apreciadas prenatalmente. En un caso, prenatalmente sólo se había observado una masa (caso 5) y en los cuatro restantes (casos 11, 14, 15 y 16) existían varias

472 tumoraciones. Por tanto, teniendo en cuenta sólo aquellos casos con diagnóstico histológico y/o ecográfico de rabdomioma, observamos que en 10 de los 16 casos (62%) existían dos o más masas cardíacas.

Durante el seguimiento no se observaron manifestaciones hemodinámicas diferentes a las apreciadas prenatalmente, salvo el caso ya comentado del neonato que precisó dos pericardiocentesis por un derrame pericárdico grave con signos de taponamiento. Las alteraciones del ritmo fueron también similares con la excepción del caso 10 en el que se detectaron posnatalmente extrasístoles ventriculares no apreciadas antenatalmente.

En todos los supervivientes se apreció durante el seguimiento una desaparición de las masas más pequeñas y una regresión relativa del tamaño de las tumoraciones más grandes dado el nulo crecimiento de éstas y el progresivo aumento de tamaño de las cámaras cardíacas. Cabe destacar que en 2 pacientes (casos 2 y 3, 18%) tuvo lugar una desaparición espontánea de masas grandes, fenómeno que en ambos casos tuvo lugar después del primer año de vida.

Según los criterios actuales para el diagnóstico de la esclerosis tuberosa³⁴, ésta estaba presente en el 62% de los pacientes con rabdomiomas cardíacos. Sin embargo, durante el período de seguimiento se detectaron manifestaciones extracardíacas de esclerosis tuberosa sólo en 5 casos (31%). En todos los casos existían varias tumoraciones cardíacas. Por tanto, había lesiones no cardíacas indicativas de esclerosis tuberosa en cinco de los 10 pacientes con dos o más masas (50%) y en ninguno con una sola tumoración. En 4 casos se trataba de lesiones neurológicas (casos 1, 7, 14 y 16; múltiples hamartomas subependimarios de pequeño tamaño y tuberocorticales) y en el restante de pequeñas tumoraciones renales (caso 11). Estas manifestaciones se apreciaron en un caso en la necropsia (caso 14), en el período neonatal en 2 casos (casos 11 y 16), en otro paciente al sexto mes (caso 7) y en el restante en el noveno mes de vida (caso 1). Todos los pacientes con tumoraciones en el sistema nervioso central han presentado convulsiones controladas con fenobarbital.

Se dispone de estudio histológico en 8 casos (44%), ya que se realizaron 6 necropsias (2 IVE, una muerte anteparto y tres muertes neonatales), una resección quirúrgica y en un caso una biopsia de la tumoración: en seis la masa correspondía a un rabdo-

mioma, en un caso a un teratoma quístico maduro pericárdico y en el restante a un hemangioma cavernoso. En los 10 casos restantes los hallazgos ecográficos eran compatibles también con un rabdomioma, y por tanto en 16 de los 18 fetos (89%) los tumores cardíacos correspondían a rabdomiomas.

DISCUSIÓN

Los tumores cardíacos fetales representan una afección infrecuente. No obstante, en los últimos años, derivado de la constante mejoría tecnológica y de la enorme difusión de la ecografía obstétrica en los países desarrollados, es más común su diagnóstico habiendo aparecido múltiples publicaciones de identificación anteparto de masas cardíacas^{8-14,16,25,26}. Sin embargo, es difícil conocer su verdadera incidencia dado que pueden ser asintomáticos o en otras ocasiones pueden desaparecer de forma espontánea y no ser diagnosticados¹⁶. Es destacable la magnitud de nuestra serie, procedente de un único centro y que constituye una de las mayores de diagnóstico prenatal hasta la fecha.

El diagnóstico prenatal de las masas cardíacas suele ser tardío, en la segunda mitad de la gestación^{8-16,18,25,26,35,36}. Aunque algunos casos pueden detectarse en la semana 20-22^{8,13,25,37-41}, la mayoría de las masas se desarrollan y crecen con el curso de la gestación y se identifican al final del 2º trimestre o durante el 3º trimestre. De hecho, en tres de nuestros 18 casos aún se observó, una vez hecho ya el diagnóstico, un crecimiento prenatal significativo de la masa. En nuestra serie, el 50% (9 casos) se diagnosticó por encima de la semana 34 y solamente dos (11%) en las primeras 22 semanas de gestación. De ahí la importancia de realizar exploraciones seriadas en las gestantes de riesgo. Las elevadas concentraciones de hormonas gestacionales podrían explicar el rápido crecimiento de las masas en la segunda mitad de la gestación⁴².

El hallazgo prenatal de una tumoración cardíaca suele producirse de forma casual, y no existen antecedentes de esclerosis tuberosa ni anomalías fetales de otro tipo⁴³. En nuestra serie, el reconocimiento inicial del problema se produjo en todos los casos en exploraciones sistemáticas del 2º o del 3º trimestre en gestantes sin antecedentes de esclerosis tuberosa ni sospecha clínica de enfermedad fetal y en

nueve de los 18 pacientes no existía derrame pericárdico ni hallazgos asociados que obligaran a realizar una exploración cardíaca más detallada. La ecografía obstétrica sistemática en la actualidad permite, por tanto, detectar tumores cardíacos que hasta hace unos años quedaban sin diagnosticar, muchos de ellos sin repercusión clínica, siendo incluso posible que existan otros tumores cardíacos, probablemente pequeños y asintomáticos que no son diagnosticados prenatalmente y, por añadidura, tampoco posnatalmente.

En nuestra serie, al igual que lo observado en otras series^{13,16,26}, el motivo de referencia más común fue el hallazgo de una ecografía anormal y se apreciaron masas cardíacas; sorprendentemente, ningún caso fue remitido por historia familiar de esclerosis tuberosa que, sin embargo, pueden evidenciar tumoraciones cardíacas ya intraútero^{13,17,24,44,45}. En otras series el motivo de referencia fue el hallazgo de arritmias fetales⁴⁰ o que la prevalencia de éstas como motivo de consulta fue mayor que en la nuestra⁴⁶.

En la mayoría de los casos las tumoraciones cardíacas son entidades aisladas, excepción hecha de la asociación entre los rabdomiomas cardíacos y la esclerosis tuberosa^{9,10,13,16,18}. No obstante, aun en estos casos el único hallazgo ecográfico prenatal suele ser las masas cardíacas. Nuestra serie es también indicativa de esto, dado que en el 94% de los casos los tumores cardíacos se presentaban de forma aislada sin detectarse anomalías extracardíacas. Existen casos descritos de asociación entre masas cardíacas y malformaciones tanto intracardíacas⁴⁷ como extracardíacas⁴⁸.

En la vida fetal y en la infancia los rabdomiomas, teratomas y fibromas constituyen el 97% de los tumores cardíacos primarios^{6,18,37,49}. Los rabdomiomas son los más frecuentes (60%) y se caracterizan por ser masas homogéneas, hiperecoicas respecto al miocardio adyacente, de tamaño y número variable, originadas habitualmente en el tabique interventricular y/o en la pared libre auricular y ventricular, suelen ser sésiles y con frecuencia son múltiples, siendo además común que en la ecocardiografía neonatal se detecten otras masas no apreciadas intraútero^{16,18,19,25,26}. Estas características son suficientemente expresivas como para considerar que la histología no es imprescindible para confirmar el diagnóstico^{9,50}. En ocasiones puede ser de utilidad la RM fundamentalmente para determinar el grado de

compromiso de los grandes vasos y del miocardio adyacente a la masa^{3,6,33,51}. En ocasiones, el aspecto ecográfico es el de una hipertrofia miocárdica difusa derivada tanto de la existencia de pequeñas tumoraciones como del efecto obstructivo de éstas⁵². En nuestra serie, los rabdomiomas representaron el 89% de los tumores cardíacos, tasa similar a lo apreciado en otras series^{6,13,16}. En la mayoría de los casos (62%) existían varias masas.

Hasta hace no muchos años las descripciones de este tumor procedían de estudios anatomopatológicos *post mortem*^{3,4,27,53}. Asimismo, las escasas publicaciones al respecto en pacientes vivos asignaban un mal pronóstico a esta entidad^{2,53-55}. Sin embargo, en la infancia los rabdomiomas suelen disminuir de tamaño^{6,9,13,16,18,20,22,26,40,56-58}, especialmente en los primeros 2 años de vida^{59,60} y, al contrario de lo que suele suceder en los adultos, no producen por lo general obstáculo al llenado y vaciado de las cámaras cardíacas, por lo que resultan asintomáticos^{6,9,15,61}. Por este motivo, la necesidad de la exéresis quirúrgica es infrecuente y está en directa relación con el grado de repercusión hemodinámica generado por el tumor cardíaco⁶. Aun a pesar de su tendencia a la regresión espontánea en la infancia, no es infrecuente apreciar un crecimiento prenatal de los rabdomiomas; en dos de los 16 casos de rabdomiomas de nuestra serie se observó un aumento significativo del tamaño de las masas, estabilizándose las dimensiones tras el parto; presentan, por tanto, un patrón de crecimiento bifásico, con una etapa de aumento de tamaño que coincide habitualmente con el final del 2º y del 3º trimestre y una etapa posnatal de regresión. De los 14 casos con rabdomiomas en que la gestación siguió su curso hubo dos muertes (una fetal y otra neonatal; 14%) directamente relacionadas con la existencia de las masas y en los 11 supervivientes con rabdomiomas no hubo repercusiones significativas, apreciándose en todos una regresión absoluta o relativa del tamaño tumoral.

Los teratomas ocupan el segundo lugar en frecuencia (25%), son mayoritariamente tumores extracardíacos y suelen alcanzar las mayores dimensiones, produciendo precisamente compresión por su tamaño. Suele tratarse de tumoraciones únicas, pediculadas y encapsuladas, localizadas en el pericardio o en la raíz de la arteria pulmonar y/o de la aorta¹³⁻²⁰ y se acompañan de derrame pericárdico^{18,62}. Su aspecto es irregular, y alternan áreas quísticas con otras

474 sólidas, incluso con depósitos cálcicos, y crecen a lo largo de la gestación llegando a alcanzar grandes dimensiones y provocando incluso fracaso cardíaco, hidropesía no inmune y muerte fetal^{13,18,62-70}. Para paliar los signos de fracaso cardíaco cuando aparecen antes de la viabilidad fetal se ha propuesto la realización de pericardiocentesis descompresivas, con buenos resultados⁷⁰⁻⁷², e incluso su resección *in utero*^{69,70}. En el diagnóstico diferencial de los teratomas pericárdicos se incluyen otras masas cardíacas, teratomas mediastínicos, secuestro pulmonar extralobar, malformación adenomatosa quística pulmonar (como sucedió en nuestro caso) y quistes broncogénicos. La exploración detallada de la morfología de la masa, de su dependencia y la frecuente existencia de derrame pericárdico facilitan el diagnóstico^{18,65,68,69}.

Los fibromas también suelen experimentar crecimiento y presentan, por lo general, un aspecto sólido más homogéneo, si bien pueden tener degeneración quística con necrosis y calcificación en su porción central^{18,19}. Habitualmente son tumores únicos localizados en el miocardio ventricular e inicialmente son indistinguibles ecográficamente de los rabdomiomas^{18,29,73-75} aunque la existencia de calcificaciones puede permitir la diferenciación⁷⁶. Como sucede con el resto de las masas cardíacas éstos también pueden ser responsables de fracaso cardíaco y muerte fetal⁷⁷.

Los hemangiomas son muy infrecuentes^{78,79} y suelen depender de la aurícula derecha⁷⁸. Además, acostumbra ser masas sésiles, de ecogenicidad mixta con espacios anecoicos debidos a la existencia de fenómenos de trombosis, degenerativos, depósitos cálcicos y proliferación endotelial⁸⁰. Con frecuencia tienen un componente endocavitario y se acompañan de derrame pericárdico⁸¹. El tratamiento es quirúrgico⁸² aunque se han descrito casos de desaparición espontánea⁸³.

Aunque la mayoría de los tumores cardíacos son histológicamente benignos, dependiendo de su número, tamaño y localización pueden ser responsables de la aparición de trastornos del ritmo, de obstrucciones de los tractos de salida y/o de entrada e incluso del foramen oval, provocar enfermedad coronaria por compresión extrínseca, en el caso de grandes masas, pueden llegar a ocupar por completo alguna cavidad cardíaca. Por cualquiera de los mecanismos anteriores, tanto de forma aislada como en combinación, los tumores cardíacos pueden pro-

vocar, en casos extremos, situaciones de fracaso cardíaco, hidropesía e incluso muerte fetal o neonatal^{8,11-16,18,25,69,84,85}. Del mismo modo, la pérdida de miocardio funcionante puede conducir a una situación de bajo gasto y de fracaso cardíaco¹¹. Cuando esto sucede puede plantearse el tratamiento intraútero⁶⁹⁻⁷² o la extracción prematura del feto. No obstante, para tumores intracardíacos causantes de fracaso cardíaco o de obstrucción de los tractos de salida no existen opciones terapéuticas reales.

La asociación entre tumoraciones cardíacas y alteraciones del ritmo es ampliamente conocida, y la taquicardia supraventricular es la arritmia más común^{6,13-16,18,25,26,84-87}. Entre las teorías que permiten explicar el desarrollo de la taquicardia supraventricular se ha propuesto que el propio tumor cardíaco se podría comportar como una vía macroscópica de conducción accesoria^{14,88}. Aunque el abordaje terapéutico intraútero no difiere del utilizado en los fetos sin tumores cardíacos^{11,16,26}, la respuesta al tratamiento puede ser más pobre, lo que es posible que se deba a la existencia de diferentes tipos de arritmia en el mismo paciente, fenómeno en directa relación con la frecuente naturaleza politumoral de los rabdomiomas^{8,52,84}. El único caso de nuestra serie con taquicardia supraventricular no fue tratado, dada la decisión de los padres de realizar una interrupción de la gestación. Cabe destacar, en nuestra serie, la existencia de tres muertes directamente relacionadas con la presencia de las tumoraciones cardíacas (una anteparto y dos en el período neonatal): la primera de ellas podría ser atribuible a una arritmia, probablemente ventricular y de aparición súbita dada la ausencia de repercusión hemodinámica significativa o de trastornos del ritmo en el examen realizado 2 días antes; las otras dos fueron secundarias a una insuficiencia cardíaca grave derivada de la localización crítica de las masas. Los dos mecanismos están ampliamente documentados en vida fetal^{6,11-14,49,52,89-91}.

Sin embargo, en nuestra experiencia, al igual que sucede en otras series¹⁶, la mayoría de las tumoraciones se comportaron de forma benigna, y el derrame pericárdico leve-moderado, en directa relación con el tamaño de la masa principal y la aparición de extrasístoles auriculares fueron las manifestaciones secundarias más comunes. No hubo ningún caso de hidropesía en nuestra serie. Esto permite un tratamiento conservador de la gestación en la mayoría de los ca-

sos y explica la elevada tasa de supervivientes en nuestra serie, que ascendió al 67% (el 75% si se excluyen las IVE), similar a la observada por Holley et al¹⁶ y superior a la apreciada en otras series fetales^{13,26}.

Además, y como ya se ha mencionado anteriormente, la tendencia de las tumoraciones cardíacas, fundamentalmente de los rabdomiomas, es a remitir tanto en número como en tamaño^{6,9,13-18,20,22,26,40,46,56-58}. En nuestra serie, los 11 pacientes con rabdomiomas que sobrevivieron presentaron una reducción relativa del tamaño y número tumoral y en 2 casos desaparecieron por completo dos masas inicialmente grandes (20 y 24 mm, respectivamente), fenómeno que tuvo lugar en los 2 casos después del año de vida. Por ello, la actitud recomendada y que nosotros avalamos es plantear la cirugía en función de la situación clínica del paciente^{9,18,44,72}. Esto permite optar, en la mayoría de los casos, por un tratamiento posnatal conservador con vigilancia ecocardiográfica periódica^{6,8-11,18,22,25,26,40,92}.

Uno de los aspectos más importantes de los rabdomiomas cardíacos es su asociación con la esclerosis tuberosa^{10,16,18,20-26}, una enfermedad neuroectodérmica multisistémica rara (1/30.000-1/50.000 en población general) que se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante, con grados de penetrancia y expresividad variables, y de la que existen casos de aparición en dos gemelos univitelinos⁴³. Aunque se estima que la mayoría de los casos (60-80%) aparecen por nuevas mutaciones^{21,93,94}, es importante el estudio de los familiares del paciente para descubrir, quizá, formas leves de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la esclerosis tuberosa incluyen tumores en el sistema nervioso central, heterotopias de la sustancia blanca, hamartomas subependimarios, quistes o angiomiolipomas renales, linfangiomas pulmonares, lesiones cutáneas (adenomas sebáceos) y son comunes las convulsiones (60-80%) y el retraso mental (45-80%)^{21,43,52,95}.

La esclerosis tuberosa está presente en el 30-85% de los pacientes con rabdomiomas cardíacos^{2,6,9,20-23,30,96,97}, relación que es más frecuente en el caso de que existan varias masas^{16,21-23,26,37,43,98}: en un estudio multicéntrico que incluía 19 casos de tumores cardíacos existía esclerosis tuberosa en el 90% de los pacientes con varias tumoraciones y sólo en el 10% de los que presentaban una masa única¹⁶. Además es habitual, en la vida fetal y en el período neonatal, que los rabdomiomas cardíacos sean la única

manifestación de la esclerosis tuberosa, incluso presencia de historia familiar positiva^{6,13,99}. Por ello, se considera que los rabdomiomas cardíacos no sólo son los marcadores más tempranos de dicha enfermedad^{2,6,9,20-23,30,96,97} sino que incluso la presencia aislada de varias masas cardíacas constituye por sí solo criterio diagnóstico de esclerosis tuberosa³⁴, dada la elevada frecuencia con la que se confirma la enfermedad en esos casos. En nuestra serie y atendiendo estos criterios, la esclerosis tuberosa estaba presente en el 62% de los fetos con rabdomiomas cardíacos, es decir en todos aquellos (n = 10) en que existían al menos dos masas. Sin embargo, durante el período de seguimiento (media, 2 años) se detectaron manifestaciones extracardíacas en sólo 5 pacientes (31%); en todos los casos existían varias masas. Es decir, mientras que en ninguno de estos pacientes con un rabdomioma único se detectó signos de esclerosis tuberosa, en el 50% de los pacientes con varios rabdomiomas aparecieron manifestaciones extracardíacas; esta tasa podría ser incluso superior dada la posible incompleta expresividad de la enfermedad en los 2 casos en que se llevó a cabo la IVE, dado que en ambos existían varios rabdomiomas. Además, no en todos los pacientes de nuestra serie con signos extracardíacos de esclerosis tuberosa había manifestaciones neurológicas, máximas determinantes del pronóstico. Esto traduce la heterogénea expresividad clínica de esta enfermedad.

En algunos casos la RM^{21,23} e incluso la ecografía³⁶ han permitido observar intraútero las lesiones cerebrales subependimarias y corticales características de la esclerosis tuberosa proporcionando una evidencia diagnóstica definitiva, aunque existen falsos negativos²³. No obstante, es importante destacar que el momento de aparición de las manifestaciones extracardíacas de la enfermedad es también muy variable y puede incluso ser tardía, por lo que su ausencia en el período fetal o neonatal no es criterio de buen pronóstico^{13,20,42}. Las manifestaciones cutáneas pueden tardar años en aparecer^{100,101} y lo mismo sucede con las lesiones cerebrales^{36,96}. Además, el grado de impacto neurológico, máximo determinante de la gravedad de la enfermedad, es variable y, aunque es frecuente la existencia de un retraso del desarrollo psicomotor, hay pacientes con desarrollo neurológico normal^{13,21,36}. De hecho, a partir del hallazgo de un rabdomioma en un feto se han

476 encontrado familiares afectados, asintomáticos y no diagnosticados¹⁰². En nuestra serie, las manifestaciones extracardíacas eran evidentes en el período fetal y neonatal en 3 casos mientras que en los dos restantes aparecieron a partir de los 6 meses de vida. Todo esto dificulta de forma notable la información pronóstica a los padres cuando se descubre en el feto la existencia de rabdomiomas cardíacos, si bien cuando existen varias masas debe considerarse a efectos pronósticos que el feto tiene esclerosis tuberosa. Por contra, si existe una sola masa las posibilidades de que exista esta enfermedad son sensiblemente menores.

Por otro lado, es preciso reseñar que una ecocardiografía normal no excluye una esclerosis tuberosa ni siquiera en fetos con alto riesgo de tener dicha enfermedad, y se estima que los rabdomiomas están presentes en el 40-60% de los pacientes con esclero-

sis tuberosa^{22,30,55,96,100}. En caso de formar parte del complejo de la esclerosis tuberosa, los rabdomiomas también tienden a regresar espontáneamente^{22,96}.

Los estudios genéticos moleculares en familias afectadas de esclerosis tuberosa han situado la base genética de la enfermedad en la mitad de los casos en el *locus* TSC1 localizado en el cromosoma 9q34.3 y en el 50% restante en el *locus* TSC2, en el cromosoma 16p13.3¹⁰³⁻¹⁰⁵. Aunque ya se ha utilizado este método para realizar un diagnóstico prenatal de esclerosis tuberosa inicialmente sospechado por la existencia de un rabdomioma cardíaco¹⁰⁶, aún no es un método ampliamente disponible para realizar diagnóstico prenatal o consejo genético. Además, el elevado número de casos debidos a nuevas mutaciones hace que el diagnóstico prenatal de la esclerosis tuberosa resida básicamente en la detección de los rabdomiomas cardíacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McAllister HA. Primary tumors of the heart and pericardium. *Pathol Annu* 1979;14:325-55.
2. Simcha A, Wells BG, Tynan MJ, Waterston DJ. Primary cardiac tumors in childhood. *Arch Dis Child* 1971;46:508-14.
3. Perchinsky MJ, Lichtenstein SV, Tyers GFO. Primary cardiac tumors. Forty years' experience with 71 patients. *Cancer* 1997;79:1809-15.
4. Lymburner RM. Tumors of the heart: histopathological and clinical study. *Can Med Ass J* 1934;30:368-75.
5. Fyke FE, Seward JB, Edwards WD, Miller FA, Reeder GS, Schattenberg TT, et al. Primary cardiac tumors: experience with 30 consecutive patients since the introduction of two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1465-73.
6. Beghetti M, Gow RM, Haney I, Mawson J, Williams WG, Freedom RM. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J* 1997;134:1107-14.
7. DeVore GR, Hakim S, Kleinman CS, Hobbins JC. The in utero diagnosis of an interventricular septal cardiac rhabdomyoma by means of real-time directed, M-mode echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:967-9.
8. Deeg KH, Voigt HJ, Hofbeck M, Singer H, Kraus J. Prenatal ultrasound diagnosis of multiple cardiac rhabdomyomas. *Pediatr Radiol* 1990;20:291-2.
9. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol* 1990;66:1247-9.
10. Green KW, Bors-Koefoed R, Pollack P, Weinbaum PJ. Antepartum diagnosis and management of multiple fetal cardiac tumors. *J Ultrasound Med* 1991;10:697-9.
11. Geva T, Santini F, Pear W, Driscoll SG, Van Praagh R. Cardiac rhabdomyoma. Rare cause of fetal death. *Chest* 1991; 99:139-43.

12. Watanabe T, Hojo Y, Kozaki T, Nagashima M, Ando M. Hypoplastic left heart syndrome with rhabdomyoma of the left ventricle. *Pediatr Cardiol* 1991;12:121-2.
13. Groves AM, Fagg NL, Cook AC, Allan LD. Cardiac tumours in intrauterine life. *Arch Dis Child* 1992;67:1189-92.
14. Mehta AV. Rhabdomyoma and ventricular preexcitation syndrome. A report of two cases and review of the literature. *AJDC* 1993;147:669-71.
15. Hwa J, Ward C, Nunn G, Cooper S, Lau KC, Sholler G. Primary intraventricular cardiac tumors in children: contemporary diagnostic and management options. *Pediatr Cardiol* 1994;15:233-7.
16. Holley DG, Martin GR, Brenner JI, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:516-20.
17. Bordarier C, Lellouch Tubiana A, Robain O. Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis in three fetuses: a neuropathological study. *Brain Dev* 1994; 16:467-71.
18. Manco-Johnson ML, Drose JA. Congenital cardiac tumors. En: Drose JA, editor. *Fetal echocardiography*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998; p. 241-51.
19. Abad C. Tumores cardíacos (I). Generalidades. Tumores primitivos benignos. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:10-20.
20. Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990;37:443-6.
21. Werner H, Mirlesse V, Jacquemard F, Sonigo P, Delezoide AL, Gonzales M, et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis. Use of magnetic resonance imaging and its implications for prognosis. *Prenat Diagn* 1994;14:1151-4.
22. Nir A, Tajik J, Freeman WK, Seward JB, Offord KP, Edwards WD, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995;76:419-21.
23. 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.
24. Goh RH, Lappalainen RE, Mohide PT, Caco CC. Multiple cardiac masses diagnosed with prenatal ultrasonography in the fetus of a woman with tuberous sclerosis. *Can Assoc Radiol J* 1995;46:461-4.
25. Gutiérrez-Larraya F, Galindo A, Olaizola JI, Sotelo MT, Merino G, De la Fuente P. Fetal cardiac tumors. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:187-91.
26. Geipel A, Krapp M, Germer U, Becker R, Gembruch U. Perinatal diagnosis of cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:17-21.
27. Arciniegas A, Hakimi M, Farooki ZQ, Truccone NJ, Green E. Primary cardiac tumors in children. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1980;79:582-91.
28. Abushaban L, Denham B, Duff D. 10 year review of cardiac tumors in childhood. *Br Heart J* 1993;70:166-9.
29. Burke AP, Rosado de Christensen M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathological correlates and surgical treatment. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1994;108:862-70.
30. Bass JL, Brenningstall GN, Swaiman KF. Echocardiographic incidence of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Am J Cardiol* 1985;55:1379-82.
31. Rienmuller R, Lloret JL, Tiling R, Groh J, Manert W, Muller KD, et al. MR imaging of pediatric cardiac tumors previously diagnosed by echocardiography. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:621-6.
32. Seguin JR, Coulon P, Huret C, Grolleau-Roux R, Chaptal PA. Intrapericardial teratoma in infancy: a rare disease. *J Cardiovasc Surg* 1986;27:509-11.
33. Salcedo EE, Cohen GI, White RD, Davison MB. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:73-137.
34. Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Report of the diagnostic criteria committee of the national tuberous sclerosis association. *J Child Neurol* 1992;7:221-4.
35. Yagel S, Weissmann A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, et al. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997;96:550-5.
36. Sgro M, Barozzino T, Toi A, Johnson J, Sermer M, Chitayat D. Prenatal detection of cerebral lesions in a fetus with tuberous sclerosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:356-9.
37. Dennis MA, Appareti K, Manco-Johnson ML. The echocardiographic diagnosis of multiple fetal cardiac tumors. *J Ultrasound Med* 1985;4:327-9.
38. Birnbaum SE, McGahan JP, Hanos GG. Fetal tachycardia and intramyocardial tumors. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1358-61.
39. Gresser CD, Shime J, Rakowski H. Fetal cardiac tumor: a prenatal echocardiographic marker for tuberous sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:689-90.
40. Brand JM, Friedberg DZ. Spontaneous regression of a primary cardiac tumor presenting as fetal tachyarrhythmias. *J Perinatol* 1992;12:48-50.
41. Uzun O, McGawley G, Wharton GA. Multiple cardiac rhabdomyomas: tuberous sclerosis or not? *Heart* 1997;77:388.
42. Paladini D, Palmieri S, Russo MG, Pacileo G. Cardiac multiple rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:84-5.
43. Gushiken BJ, Callen PW, Silverman NH. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis in monozygotic twins with cardiac masses. *J Ultrasound Med* 1999;18:165-8.
44. Muhler EG, Turniski-Harder V, Engelhardt W, Von Bernuth G. Cardiac involvement in tuberous sclerosis. *Br Heart J* 1994;72:584-90.
45. Brackley KJ, Fardon PA, Weaver JB, Dow DJ, Chapman S, Kilby MD. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis with intracerebral signs at 14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1999;19:575-9.

- 478 46. Giacoia GP. Fetal rhabdomyoma: a prenatal echocardiographic marker of tuberous sclerosis. *Am J Perinatol* 1992;9:111-4.
47. Russell GA, Dhasmana JP, Berry PJ. Coexistent cardiac tumors and malformations of the heart. *Int J Cardiol* 1989;22:89-98.
48. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Gloeckner K, Schwinger E, Reusche E. Tuberous sclerosis with intracardiac rhabdomyoma in a fetus with trisomy 21: case report and review of literature. *Prenat Diagn* 1999;19:610-3.
49. Van der Hauwert LG. Cardiac tumors in infancy and childhood. *Br Heart J* 1971;33:125-32.
50. Alkalay A, Ferry D, Lin B, Fink B, Pomerance J. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Clin Ped* 1987;26:532-5.
51. Fujita N, Caputo GR, Higgins CB. Diagnosis and characterization of intracardiac masses by magnetic resonance imaging. *Am J Card Imag* 1994;8:69-80.
52. Coates TL, McGahan JP. Fetal cardiac rhabdomyomas presenting as diffuse myocardial thickening. *J Ultrasound Med* 1994;13:813-6.
53. Fenoglio J, McAllister H, Ferrans V. Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1976;38:241-51.
54. Bini R, Westaby S, Bargerion L, Pacifico A, Kirklin J. Investigation and management of primary cardiac tumors in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:351-7.
55. Cassidy S. Tuberous sclerosis in children. Diagnosis and course. *Comprehens Ther* 1984;10:43-9.
56. Ross RD, Paridon SE, Humes PA, Karpawich PP, Pinsky K. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1989;64:416-9.
57. Farooki ZQ, Ross RD, Paridon SM. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1991;67:897-9.
58. Distefano G, Sciacca P, Mattia C, Tornambene G. Cardiac involvement in tuberous sclerosis in the first month of life: physiopathologic and clinical aspects of cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Med Chir* 1998;20:29-32.
59. Satge D, De Geeter B. Rhabdomyomes cardiaques et apoptose: les regressions sont-elles controlees par l'organisme? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992;85:603-8.
60. Ortiz J, Pereira Maghalaes H, Malta de Souza A, Silva CES. Spontaneous regression of cardiac tumors. *Echocardiography* 1992;9:253-6.
61. Dietl CA, Torres AR, Favaloro RG. Ventricular tumors: surgical options. *Cardiovasc Surg* 1993;1:632-7.
62. Todros T, Gaglioti P, Presbitero P. Management of a fetus with intrapericardial teratoma diagnosed *in utero*. *J Ultrasound Med* 1991;10:287-90.
63. Rasmussen SL, Hwang WS, Harder J, Nicholson S, Davies D, Nimrod CA. Intrapericardial teratoma ultrasonic and pathological features. *J Ultrasound Med* 1987;6:159-62.
64. Weber HS, Kleinman CS, Hellebrand WE, Kopf GS, Copel J. Development of a benign intrapericardial tumor between 20 and 40 weeks of gestation. *Pediatr Cardiol* 1988;9:153-6.
65. Cyr DR, Guntheroth, Nyberg DA, Smith JR, Mudelman SR, Ek M. Prenatal diagnosis of an intrapericardial teratoma. *J Ultrasound Med* 1988;7:87-90.
66. Alegre M, Torrents M, Carreras E, Mortera C, Cusi V, Carrera JM. Prenatal diagnosis of intrapericardial teratoma. *Pediatr Diagn* 1990;10:199-202.
67. Rheuban KS, McDaniel NL, Feldman PS, Mayes DC, Rodgers BM. Intrapericardial teratoma causing non-immune hydrops fetalis and pericardial tamponade: a case report. *Pediatr Cardiol* 1991;12:54-6.
68. Pérez-Aytes A, Sanchis N, Barbal A, Artes MJ, Domene J, Chirivella M, et al. Non-immunological hydrops fetalis and intrapericardial teratoma: case report and review. 1995;15:859-63.
69. Riskin-Mashiah S, Moise KJ, Wilkins I, Ayres NA, Fraser CD. *In utero* diagnosis of intrapericardial teratoma: a case for *in utero* open fetal surgery. *Prenat Diagn* 1998;18:1328-30.
70. Bruch SW, Adzick NS, Reiss R, Harrison MR. Prenatal therapy for pericardial teratomas. *J Pediatr Surg* 1997;32:1113-5.
71. Sklansky M, Greenberg M, Lucas V, Gruslin-Giroux A. Intrapericardial teratoma in a twin fetus: diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1997;89:807-9.
72. Benatar A, Vaughan J, Nicolini U, Trotter S, Corrin B, Lincoln C. Prenatal pericardiocentesis: its role in the management of intrapericardial teratoma. *Obstet Gynecol* 1992;79:856-9.
73. Brown IW, McGoldrick JP, Robles A. Left ventricular fibroma: echocardiographic diagnosis and successful surgical excision in three cases. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:536-40.
74. Filiatrault M, Beland MJ, Neilson KA. Cardiac fibroma presenting with clinically significant arrhythmias in infancy. *Pediatr Cardiol* 1991;12:118-20.
75. Muñoz H, Sherer DM, Romero R, Sánchez J, Hernández I, Díaz C. Prenatal sonographic findings of a large fetal cardiac fibroma. *J Ultrasound Med* 1995;14:479-81.
76. Numata K, Tomita H. Cardiac fibroma in an infant: comparison of echocardiographic findings with rhabdomyoma. *J Cardiol* 1994;24:71-6.
77. García-Rostan GM, De Miguel C, Puras A, Ezcurdia M, Yanguas J. *Hydrops fetalis* severo y placenta hidrópica asociados a fibroma cardíaco. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Prog Obstet Ginecol* 1996;39:763-70.
78. Leithiser RE, Fyfe D, Weatherby E III, Sade R, Garvin AJ. Prenatal sonographic diagnosis of atrial hemangioma. *Am J Roentgenol* 1986;147:1207-8.
79. Tseng JJ, Chou MM, Lee YH, Ho ESC. *In utero* diagnosis of cardiac hemangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:363-5.
80. Bulas DI, Johnson D, Allen JF, Kapur S. Fetal hemangioma. Sonographic and color flow doppler findings. *J Ultrasound Med* 1992;11:499-501.

81. Cartagena AM, Levin TL, Issenberg H, Goldman HS. Pericardial effusion and cardiac hemangioma in the neonate. *Pediatr Radiol* 1993;23:384-5.
82. Galli R, Albanese S, Pilato D, Longo M, Fattori R, Ferlito M, et al. The surgical treatment of a rare primary cardiac tumor: hemangioma. A report of 2 cases. *Cardiologia* 1997;42:89-93.
83. Palmer TE, Tresch DD, Bonchek LI. Spontaneous resolution of a large, cavernous hemangioma of the heart. *Am J Cardiol* 1986;58:184.
84. Case CL, Gillette PC, Crawford FA. Cardiac rhabdomyomas causing supraventricular and lethal ventricular arrhythmias in an infant. *Am Heart J* 1991;122:1484-6.
85. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol* 1997;80:671-82.
86. Tsakraklides V, Burke B, Mastro A, Runge W, Roe E, Anderson R. Rhabdomyomas of the heart. *Am J Dis Child* 1974;128:639-46.
87. Jakayar PB, Stanwick RS, Seshia SS. Tuberous sclerosis and Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Pediatr* 1986;108:259-60.
88. Milner S, Abramowitz JA, Levin S. Rhabdomyoma of the heart in a newborn infant: diagnosis by echocardiography. *Br Heart J* 1980;46:224-7.
89. Soltan MH, Keohane C. Hydrops fetalis due to congenital cardiac rhabdomyoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:771-3.
90. Hoadley SD, Wallace RL, Miller JF, Murgo JP. Prenatal diagnosis of multiple cardiac tumors presenting as an arrhythmia. *J Clin Ultrasound* 1986;14:639-43.
91. Yamashita H, Nagaoka H, Matsushita R. Cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis: an autopsy case of newborn infant died of cardiac failure. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:645-53.
92. San Román C, Lazcoz A, Pastor E, Galdeano JM, Cabrera A. Rhabdomyoma biventricular o un caso de regresión espontánea. Estudio con ecocardiografía bidimensional. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:198-200.
93. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JBP, Mann L, Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet* 1989;26:28-31.
94. Beauchamp RL, Banwell A, McNamara P, Jacobson M, Higgins E, Northrup H, et al. Exon scanning of the entire TSC2 gene for germline mutations in 40 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 1998;12:408-16.
95. Buyse ML. Tuberous sclerosis. In: *Birth defects encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific Publications, 1990; p. 1712-3.
96. Jozwiak S, Kawalec W, Dlużewska J, Daszkowska J, Mirkowicz-Malek M, Michalowicz R. Cardiac tumors in tuberous sclerosis: their incidence and course. *Eur J Pediatr* 1994;153:155-7.
97. Choi JY, Bae EJ, Noh CI, Yoon YS, Hwang YS. Cardiac rhabdomyoma in childhood tuberous sclerosis. *Cardiol Young* 1995;5:166-71.
98. Crawford DC, Garrett C, Tynan MJ. Cardiac rhabdomyomas as a marker for the antenatal detection of tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1983;20:303-7.
99. Gresser CD, Shime J, Rakowski H, Smallhorn JE, Hui A, Berg JJ. Fetal cardiac tumor: a prenatal echocardiographic marker for tuberous sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:689-90.
100. Smith HC, Watson GH, Patel RG, Super M. Cardiac rhabdomyomata in tuberous sclerosis: their course and diagnostic value. *Arch Dis Child* 1989;64:196-200.
101. Wallace G, Smith HC, Watson GH, Rimmer S, D'Souza SW. Tuberous sclerosis presenting with fetal and neonatal cardiac tumours. *Arch Dis Child* 1990;65:377-9.
102. Journel H, Roussey M, Plais MH, Millon J, Almange C, Le Marec B. Prenatal diagnosis of familial tuberous sclerosis following detection of cardiac rhabdomyoma by ultrasound. *Prenatal Diagn* 1986;6:283-9.
103. Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987;1:659-61.
104. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJM, Short MP, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1992;2:37-41.
105. Kwiatkowski DJ, Colette D, Slaugenhaupt SA, Povey S, Gusella JF, Haines JL. An index marker map of chromosome 9 provides strong evidence for positive interference. *Am J Hum Genet* 1993;53:1279-88.
106. Smith M, Sperling D. Novel 23-base-pair duplication in TSC1 exon 15 in an infant presenting with cardiac rhabdomyomas. *Am J Med Genet* 1999;84:346-9.