



Rabdomiomas cardiacos múltiples en dos neonatos

Danny Soria-Céspedes,* Marco A Durán-Padilla,*
David Aguirre Q,* Mónica Romero*

RESUMEN

Los rabdomiomas son los tumores cardiacos más frecuentes en la infancia. Son considerados benignos desde el punto de vista histológico, pero malignos fisiológicamente, porque producen la muerte súbita e inesperada por diferentes mecanismos, como obstrucción de la vía de entrada o de salida del corazón, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, *hydrops fetalis* y otros. En la mitad de los casos, estos tumores están asociados al complejo esclerosis tuberosa, enfermedad autosómica dominante caracterizada por mutación en los genes TSC1 y TSC2, que ocasiona la formación de hamartomas en diferentes sitios, como en cerebro, piel, pulmones y riñones. Se informan dos casos, uno asociado con el complejo esclerosis tuberosa y otro caso de rabdomiomas sin otras anomalías.

Palabras clave: Rabdomioma, esclerosis tuberosa, arritmia cardiaca.

ABSTRACT

Rhabdomyomas are the most frequent cardiac tumor in childhood. These are considered benign tumors histologically, but malignant physiologically, because sudden and rapid death occur by different mechanisms, like blood flow obstruction, cardiac arrhythmias, congestive hearth failure, hydrops fetalis and others. These tumors are associated with tuberous sclerosis complex in fifty percent, this is a dominant autosomic disease, characterized by mutation in TCS1 and TCS2 genes, with formation of hamartomas in different organs, like brain, skin, lungs and kidneys. We report two cases, one associated with tuberous sclerosis complex and another without any anomalies.

Key words: Rhabdomyomas, tuberous sclerosis, cardiac arrhythmias.

INTRODUCCIÓN

Los rabdomiomas cardiacos son los tumores cardiacos más frecuentes de la infancia (60%), tienen una frecuencia del 0.08% y predominan en el sexo masculino. Se localizan en el ventrículo izquierdo en 100%, en el ventrículo derecho en 80% y en las aurículas en 30%. Pueden ser únicos o múltiples, sintomáticos o asintomáticos.¹⁻³ Son considerados benignos histológicamente, pero malignos fisiológicamente, porque son causa de muerte en 50% de los casos.¹⁻⁴

El 33 a 78% de los casos de rabdomiomas cardiacos se asocian con el complejo esclerosis tuberosa, que es una enfermedad autosómica dominante producida por mutación en los genes TSC1 y TSC2, oncogenes supresores situados en los cromosomas 9 y 16, respectivamente, que codifican proteínas (hamartina y tuberina) que regulan el ciclo celular, controlan la proliferación y crecimiento celular. La mutación en estos genes produce la formación de hamartomas en distintos sitios, como en la piel (adenoma sebáceo o angiofibroma), en los riñones (angiomiolipoma), en los pulmones (linfangioleiomiomatosis) y en el cerebro (astrocitomas de células gigantes subependimarias y tuberosis de células corticales). Clínicamente se caracteriza por retraso mental, convulsiones y lesiones en piel.⁵⁻⁹

* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital General de México y Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

La importancia clínica de los rabdomiomas cardíacos radica en la capacidad de alterar las funciones cardíacas, que en la mitad de los casos es sintomática y produce muerte súbita e inesperada de recién nacidos debido a diferentes mecanismos como: obstrucción de la vía de entrada o de salida del corazón (36%), arritmias (9 a 16%), insuficiencia cardíaca congestiva (10%), *hydrops fetalis* (9%) y otros.¹⁰

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Recién nacido masculino de término (39 semanas de gestación), de dos días de vida extrauterina, producto de madre sin antecedentes de importancia. Nació con Apgar de 8/9 al minuto y a los cinco minutos y pesó 2,860 g. A las 24 horas de vida presentó dificultad respiratoria y precordio hiperdinámico, se realizó radiografía de tórax (*Figura 1*) que



Figura 1. Caso 1. Radiografía de tórax en la que se observa cardiomegalia y hepatomegalia.

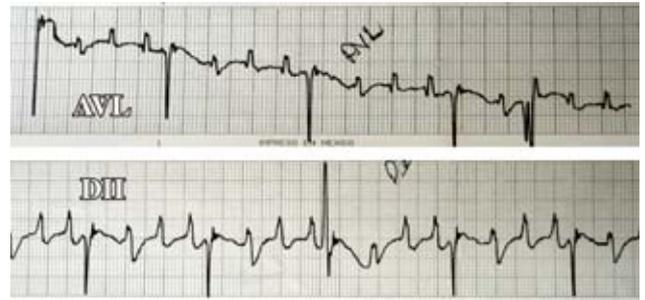


Figura 2. Caso 1. Electrocardiograma. Derivaciones aVL y DII.

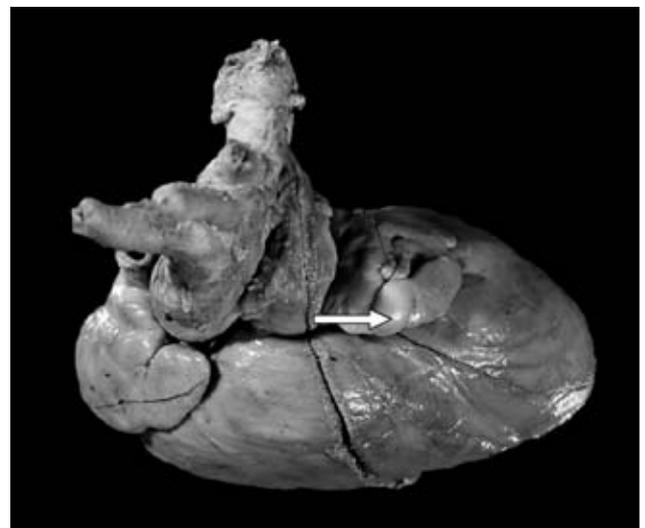


Figura 3. Caso 1. Rabdomioma auricular izquierdo (flecha).

mostró aumento del tamaño de las siluetas cardíaca y hepática. En el electrocardiograma presentó extrasístoles supraventriculares (*Figura 2*). Recibió soporte ventilatorio y circulatorio, presentó paro ventilocardiaco y falleció.

En el estudio de autopsia, el corazón estaba aumentado de tamaño y peso para la edad gestacional (36 g), con predominio de crecimiento de las cavidades derechas. Se observaron múltiples nódulos miocárdicos localizados en el ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y aurícula izquierda, de 0.4 cm de eje mayor, bien delimitados, no encapsulados, de color amarillo, sin cambios asociados (*Figura 3*).

Con el estudio microscópico se observó que los nódulos estaban bien delimitados, formados por células grandes, con núcleo central, ovoide, de cromatina dispersa, con citoplasma eosinófilo intenso, con prolongaciones y zonas de retracción citoplásmica clara, que le conferían aspecto de "células en araña"

(Figura 4). Estas células fueron positivas con la tinción de PAS y hierro coloidal. En los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para marcadores de diferenciación muscular esquelética como la desmina, antimióglobina y alfa 1 sarcomérico (Figura 5). En el cerebro se identificaron múltiples túbers corticales y nódulos subependimarios.

Caso 2

Recién nacido femenino pretérmino (33.4 semanas de gestación), de ocho días de vida extrauterina, producto de madre preecláptica no controlada en quien se decidió interrumpir el embarazo mediante cesárea. Presentó Apgar de 7/8 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente, y peso de 1,150 g.

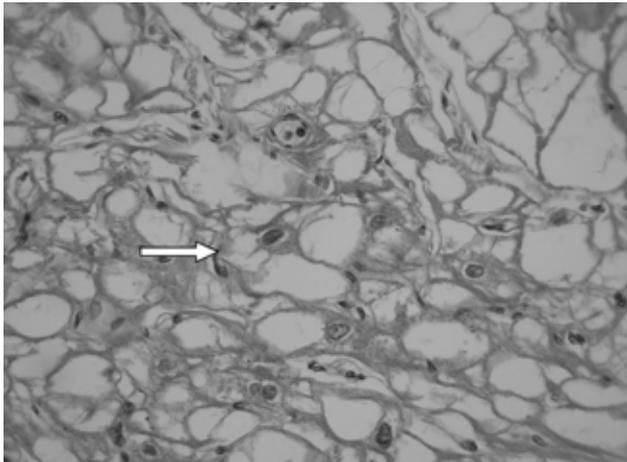


Figura 4. Célula en araña (flecha). (Hematoxilina y eosina, 40X).

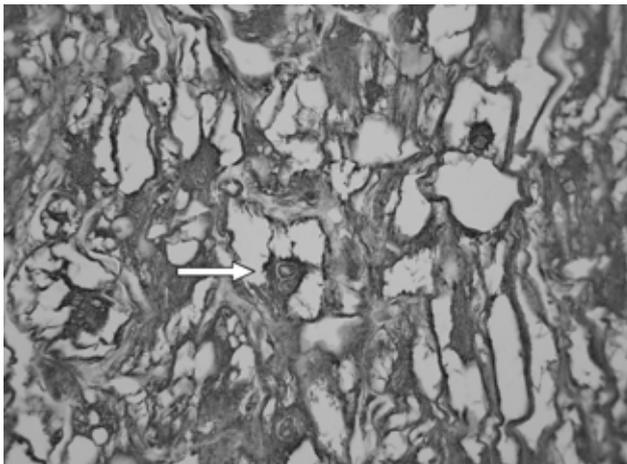


Figura 5. Antimióglobina (40X). Inmunorreactividad positiva.

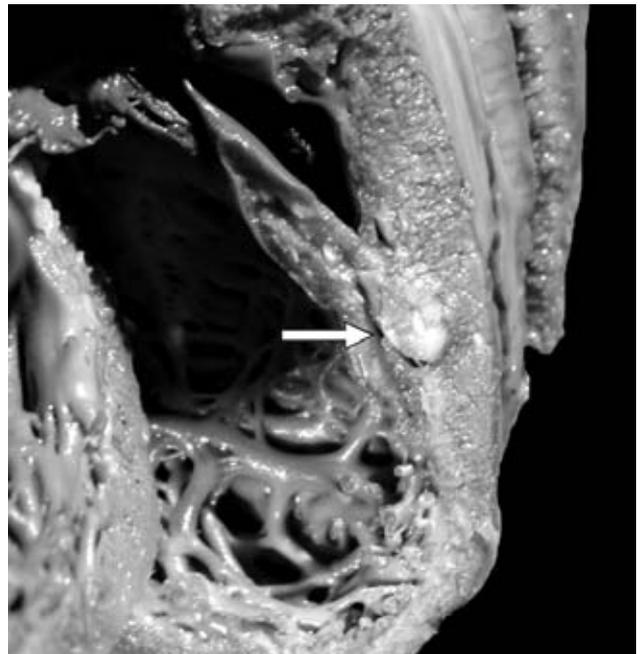


Figura 6. Caso 2. Rabdomioma en ventrículo izquierdo (flecha)

Desde el nacimiento tuvo insuficiencia respiratoria por lo que fue intubada y recibió ventilación mecánica. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis, bandemia, plaquetopenia, elevación de azoados, hiperkalemia e hipoxemia. Aunque en ningún momento presentó alteraciones del ritmo cardíaco, falleció.

Al efectuar el estudio de autopsia, en el corazón se encontraron dos nódulos cardíacos localizados en la pared libre del ventrículo izquierdo (Figura 6), cada uno de 0.3 cm de eje mayor, bien delimitados, no encapsulados, de color amarillo. En el estudio microscópico, los nódulos estaban formados por células grandes, con citoplasma abundante claro, con una masa central citoplasmática eosinófila con núcleo central, oval, con cromatina regular, correspondientes a "células en araña". En los estudios de inmunohistoquímica, las células fueron positivas a miogenina, antimióglobina, actina antimúsculo específica. Entre otros hallazgos de autopsia, los pulmones presentaron enfermedad de membrana hialina y sobredistensión de los conductos alveolares, además de traqueítis aguda ulcerada. El encéfalo no mostró alteraciones.

DISCUSIÓN

Los rabdomiomas son los tumores cardíacos más frecuentes de la infancia; pueden ser únicos o múltiples, sintomáticos o asintomáticos; pueden aso-

ciarse a otras enfermedades como al complejo esclerosis tuberosa, en este caso su presencia es considerada como el marcador más temprano de esta entidad.¹¹⁻¹⁶

El comportamiento biológico de estos tumores es incierto, depende de la localización y del número.

En el primer caso las lesiones fueron múltiples, afectaron tanto ventrículos como aurículas y produjeron arritmias cardíacas irreversibles y mortales. En este caso los rabdomiomas se comportaron como "malignos"; en este grupo los pacientes presentan manifestaciones cardíacas de diferente tipo como arritmias cardíacas, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva, que lleva a la muerte rápida e inesperada de los recién nacidos, con una frecuencia del 53% durante la primera semana de vida o del 78% hasta el primer año de vida. En estos casos es obligado el diagnóstico prenatal mediante ultrasonografía para realizar el seguimiento y tratamiento adecuado. En los casos sintomáticos prenatales se debe iniciar tratamiento con agentes antiarrítmicos administrados a la madre. Después del nacimiento el tratamiento puede ser farmacológico, con antiarrítmicos o en algunos casos mediante cirugía con resección de los tumores. En el primer caso aquí presentado no se realizaron estudios de ultrasonografía a la madre, ni se detectaron trastornos del ritmo cardíaco fetal, por lo tanto no recibieron tratamiento ni fueron diagnosticados en la etapa prenatal. Al nacimiento se realizaron algunos estudios de gabinete (radiografía y electrocardiograma) que en general sugerían una cardiopatía congénita no específica, se administraron medicamentos inotrópicos (digoxina), sin respuesta alguna. En este caso, debido a los múltiples rabdomiomas y debido a que no producían obstrucción del flujo sanguíneo, el abordaje quirúrgico probablemente hubiera sido muy difícil, ya que el foco arritmogénico pudo estar localizado en cualquier tumor.¹⁸⁻²¹

En el segundo caso, las lesiones afectaron solamente al ventrículo izquierdo, fueron sólo dos nódulos y no produjeron alteraciones del ritmo cardíaco, es así que la causa de fallecimiento fue atribuida a la inmadurez del sistema respiratorio. En este caso "asintomático" los rabdomiomas fueron un hallazgo de autopsia; además, se debe considerar que hasta en el 80% de estas lesiones asintomáticas involucionan y nunca son diagnosticadas.^{15,17}

La etiología de las arritmias cardíacas mortales en los recién nacidos es diversa, pueden ser de causa cardíaca o extracardíaca, como por ejemplo alteraciones metabólicas, genéticas, malformaciones congé-

nitas cardiovasculares, infecciones, alteraciones del sistema de conducción y tumores. En el caso de tumores, los más frecuentes son los rabdomiomas, seguidos por los fibromas y teratomas; los tumores malignos y los mixomas son excepcionales.

La ultrasonografía es y debe ser considerada como un estudio de rutina durante el embarazo. Específicamente, en caso de tumores cardíacos, es aconsejable ser realizado a partir de la vigésima semana de gestación, cuando son evidentes en gran parte de los casos.

En conclusión, el comportamiento biológico de los rabdomiomas cardíacos es variable, pueden comportarse como verdaderos hamartomas o ser "benignos" y pasar inadvertidos, o como verdaderos tumores "malignos", no por sus características morfológicas, sino por las alteraciones fisiológicas que en la mitad de los casos provocan la muerte temprana de los recién nacidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Holley D, Martin G, Brenner J et al. Diagnosis and Management of Fetal Cardiac Tumors: A multicenter experience and review of published reports. *J Am Con Cardiol* 1995; 26: 516-520.
- Gamzu R, Achiron R, Hegesh J et al. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1044-1047.
- Nir A, Taiik J, William K et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76: 429-431.
- Harding C, Pagon R. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990; 37: 443-446.
- Plank T, Yeung R, Henske E. Hamartin, the product of the tuberous sclerosis 1 (TSC1) gene, interacts with tuberin and appears to be localized to cytoplasmic vesicles. *Cancer Res* 1998; 58: 4766-4770.
- Kilicaslan I, Gullouglu M, Mine G et al. Intraglomerular microlesions in renal angiomyolipoma. *Hum Pathol* 2000; 31: 1325-1328.
- Wu K, Henry D. Pulmonary angiomyolipoma and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1266-1268.
- Lewis J, Thomas H, Murphy K, Sampson J. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004; 41: 203-207.
- Tee A, Fingar D, Manning B, Kwiatkowski D, Cantley L, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR) - mediated downstream signaling. *PNAS* 2002; 99: 13571-13576.
- Verhaaren H, Vanakker O, De Wolf D, Suys B, Francois K, Matthys D. Left ventricular outflow obstruction in Rhabdomyoma of infancy: meta-analysis of the literature. *J Pediatr* 2003; 143: 258-263.
- Crawford D, Garrett C, Tynan M, Neville B, Allan L. Cardiac rhabdomyomata as a marker for the antenatal detection of tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 1983; 20: 303-304.

12. Bader R, Chitayat D, Kelly E et al. Fetal Rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143: 620-624.
13. Black M, Kadletz M, Smallhorn J, Freedom R. Cardiac Rhabdomyomas and obstructive left heart disease: Histologically but not functionally benign. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1388-1390.
14. Giacoia G. Fetal rhabdomyoma: A prenatal echocardiographic marker of tuberous sclerosis. *Am J Perinatol* 1992; 9: 111-114.
15. Zia Q, Farooki M, Robert R et al. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1991; 67: 897-899.
16. Liang C, Sheung K, Huang S. Echocardiographic evaluation of cardiac rhabdomyoma in infants and children. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 381-386.
17. Nir A, Ekstein S, Nadjari M et al. Rhabdomyoma in the fetus. Illustration of the tumor growth during the second half of gestation. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 515-518.
18. Abushaban L, Denham B, Duff D. Ten year review of cardiac tumours in childhood. *Br Heart J* 1993; 70: 166-169.
19. Krapp M, Baschat A, Gembruch U et al. Tuberous sclerosis with intracardiac rhabdomyoma in a fetus with trisomy 21: Case report and review of literature. *Prenat Diagn* 1999; 19: 610-613.
20. Zhou Q, Fan Q, Peng Q, Zhang M, Fu Z, Wang C. Prenatal echocardiographic differential diagnosis of fetal cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 165-171.
21. Jiang Z, Pircova A, Sekarski N et al. Transposition of the great arteries, pulmonary atresia, and multiples ventricular septal defects associated with multiple cardiac rhabdomyomas in a case of tuberous sclerosis. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 165-169.

Correspondencia:

Dr. Danny R. Soria Céspedes
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148
06720 México, D.F.
Tel: 5538-9040
E-mail: dannysoria@hotmail.com