

Diagnóstico neonatal del complejo de esclerosis tuberosa: a propósito de un caso clínico

Neonatal diagnosis of tuberous sclerosis complex: a case report

Diagnóstico neonatal do complexo de esclerose tuberosa: relato de caso

Fernanda Camaño¹, Mariangel Ospitaleche², Guillermo Pose³

Resumen

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética autosómica dominante, multisistémica y con amplia variabilidad fenotípica. Su diagnóstico puede establecerse incluso en el período neonatal a partir de criterios clínicos bien definidos, lo que posibilita un abordaje temprano y multidisciplinario. Se presenta el caso de un recién nacido de término, masculino, nacido por cesárea debido a estado fetal no tranquilizador, con antecedentes maternos de epilepsia en la infancia y embarazo de control limitado. Tras una adaptación inicial adecuada, el neonato presentó bradicardia mantenida, dinámica respiratoria irregular y lesiones cutáneas hipopigmentadas sugestivas de CET. Los estudios complementarios revelaron la presencia de masas intracardíacas compatibles con rabdomiomas y alteraciones neurológicas estructurales características, incluyendo túberes corticales, nódulos subependimarios y una lesión sugestiva de astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). La evaluación dermatológica y la identificación de manifestaciones clínicas en la madre reforzaron el diagnóstico. Con estos hallazgos, el paciente cumplió criterios mayores según los consensos internacionales vigentes, lo que permitió establecer el diagnóstico definitivo de CET aun en ausencia de confirmación genética. No se indicó tratamiento farmacológico en la etapa neonatal, pero se planificó seguimiento neurológico y cardiológico con consideración de terapias dirigidas en el futuro. Este caso destaca la importancia del diagnóstico precoz, la evaluación familiar y el abordaje integral en neonatos con sospecha de CET, así como el rol emergente de los inhibidores de mTOR como alternativa terapéutica en casos seleccionados, con impacto favorable en el pronóstico y la calidad de vida a largo plazo.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa

Diagnóstico
Rabdomioma
Astrocitoma
Everolimus

1. Pediatra. Residente Neonatología. CASMER-FEPREMI.

2. Pediatra. Coordinadora de Neonatología. CASMER-FEPREMI.

3. Prof. Adj. Dr. Unidad Académica Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR CASMER-FEPREMI.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Declaramos contar con autorización de dirección técnica institucional y con consentimiento informado de la madre para esta publicación.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 6 octubre 2025.

Fecha aprobado: 16 febrero 2026.

Summary

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant genetic disorder, multisystemic in nature, and characterized by wide phenotypic variability. Its diagnosis can be established even in the neonatal period based on well-defined clinical criteria, which enables early and multidisciplinary management. We present the case of a term male newborn delivered by cesarean section due to non-reassuring fetal status, with a maternal history of childhood epilepsy and limited prenatal care. After an initially adequate adaptation, the neonate developed persistent bradycardia, irregular respiratory dynamics, and hypopigmented skin lesions suggestive of TSC. Supplementary tests revealed intracardiac masses consistent with rhabdomyomas and characteristic structural neurological alterations, including cortical tubers, subependymal nodules, and a lesion suggestive of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). Dermatological assessment and the identification of clinical manifestations in the mother further supported the diagnosis. Based on these findings, the patient met major criteria according to current international consensus, allowing a definitive diagnosis of TSC even in the absence of genetic confirmation. No pharmacological treatment was indicated in the neonatal stage; however, neurological and cardiological follow-up was planned, with consideration of targeted therapies in the future. This case highlights the importance of early diagnosis, family evaluation, and a comprehensive approach in neonates with suspected TSC, as well as the emerging role of mTOR inhibitors as a therapeutic alternative in selected cases, with a favorable impact on long-term prognosis and quality of life.

Key words: Tuberous sclerosis

Diagnosis
Rhabdomyoma
Astrocytoma
Everolimus

Resumo

O complexo de esclerose tuberosa (CET) é uma doença genética autossômica dominante, multissistêmica e com ampla variabilidade fenotípica. Seu diagnóstico pode ser estabelecido inclusive no período neonatal a partir de critérios clínicos bem definidos, o que possibilita uma abordagem precoce e multidisciplinar. Apresenta-se o caso de um recém-nascido a termo, do sexo masculino, nascido por cesariana devido a estado fetal não tranquilizador, com histórico materno de epilepsia na infância e pré-natal limitado. Após uma adaptação inicial adequada, o neonato apresentou bradycardia persistente, dinâmica respiratória irregular e lesões cutâneas hipopigmentadas sugestivas de CET. Os exames complementares revelaram a presença de massas intracardíacas compatíveis com rabiomiomas e alterações neurológicas estruturais características, incluindo túberes corticais, nódulos subependimários e uma lesão sugestiva de astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA). A avaliação dermatológica e a identificação de manifestações clínicas na mãe reforçaram o diagnóstico. Com esses achados, o paciente preencheu critérios maiores segundo os consensos internacionais vigentes, permitindo estabelecer o diagnóstico definitivo de CET mesmo na ausência de confirmação genética. Não foi indicado tratamento farmacológico na etapa neonatal, mas planejou-se acompanhamento neurológico e cardiológico, considerando terapias-alvo no futuro. Este caso destaca a importância do diagnóstico precoce, da avaliação familiar e da abordagem integral em neonatos com suspeita de CET, bem como o papel emergente dos inibidores da mTOR como alternativa terapêutica em casos selecionados, com impacto favorável no prognóstico e na qualidade de vida a longo prazo.

Palavras chave: Esclerose tuberosa

Diagnóstico
Rabdomioma
Astrocitoma
Everolimo

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por la formación de hamartomas en múltiples órganos, entre ellos, el cerebro, la piel, los riñones, los pulmones y de forma especialmente relevante en neonatos, el corazón^(1,2).

La prevalencia estimada a nivel internacional se sitúa entre 1 cada 6.000 a 10.000 nacidos vivos⁽³⁾. En América Latina los datos son limitados, pero se ha reportado una prevalencia estimada que varía entre 1 por cada 10.000 a 50.000 nacidos vivos. En Uruguay, al igual que en otros países de la región, no existen registros poblacionales específicos, aunque el CET se encuentra incluido dentro del grupo de enfermedades raras reconocidas por el sistema nacional de salud⁽⁴⁾.

Actualmente, se prefiere el término “complejo de esclerosis tuberosa” en lugar de “esclerosis tuberosa”, dado que refleja con mayor precisión la naturaleza sindrómica y multisistémica de esta entidad^(3,4).

El CET se produce por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, reguladoras de la vía mTOR, fundamental en el control del crecimiento y proliferación celular^(5,6).

La variabilidad fenotípica ha motivado actualizaciones constantes en los criterios diagnósticos, que incluyen hallazgos clínicos mayores como rabdomiomas cardíacos, túberes corticales, SEGA, máculas hipomelanóticas y mutaciones confirmatorias^(5,7). En neonatología, los rabdomiomas cardíacos suelen ser el primer signo detectable desde la semana 20 de gestación^(1,8). Otras manifestaciones tempranas son túberes corticales, nódulos subependimarios y hemimegalencefalia, asociadas a convulsiones refractarias⁽⁷⁾.

El abordaje terapéutico se ha transformado con los

inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) que han demostrado eficacia en la reducción tumoral y el control sintomático^(5,6).

Descripción del caso clínico

Se presenta el caso de un recién nacido masculino, nacido a término con 39 semanas de edad gestacional mediante cesárea de urgencia por estado fetal no tranquilizador (Figura 1). De los antecedentes maternos se destacan que es primigesta de 21 años y con antecedentes de epilepsia en la infancia, sin haber recibido evaluación ni tratamiento específico. Su embarazo actual contó con controles ecográficos limitados, lo que impidió la realización de un screening cardíaco fetal adecuado y fue complicado por un estado hipertensivo del embarazo, no proteinúrico.

En la sala de recepción, el neonato mostró una buena adaptación inicial; sin embargo, se observó una dinámica respiratoria irregular y una bradicardia mantenida (60-80 latidos por minuto).

Del resto del examen físico se destacaban máculas hipocoloreadas generalizadas.

De la evaluación cardiológica se destacan en el electrocardiograma (ECG) extrasístoles ventriculares (Figura 2).

La evaluación cardiológica mostró extrasístoles ventriculares y múltiples masas intracardiácas compatibles con rabdomiomas.

La resonancia magnética reveló túberes corticales, nódulos subependimarios y una lesión sugestiva de SEGA (Figura 3).

La valoración dermatológica corroboró las máculas hipopigmentadas y la revisión de la historia familiar permitió confirmar manifestaciones compatibles con CET en la madre del paciente.



Figura 1. Paciente.



Figura 2. Electrocardiograma.

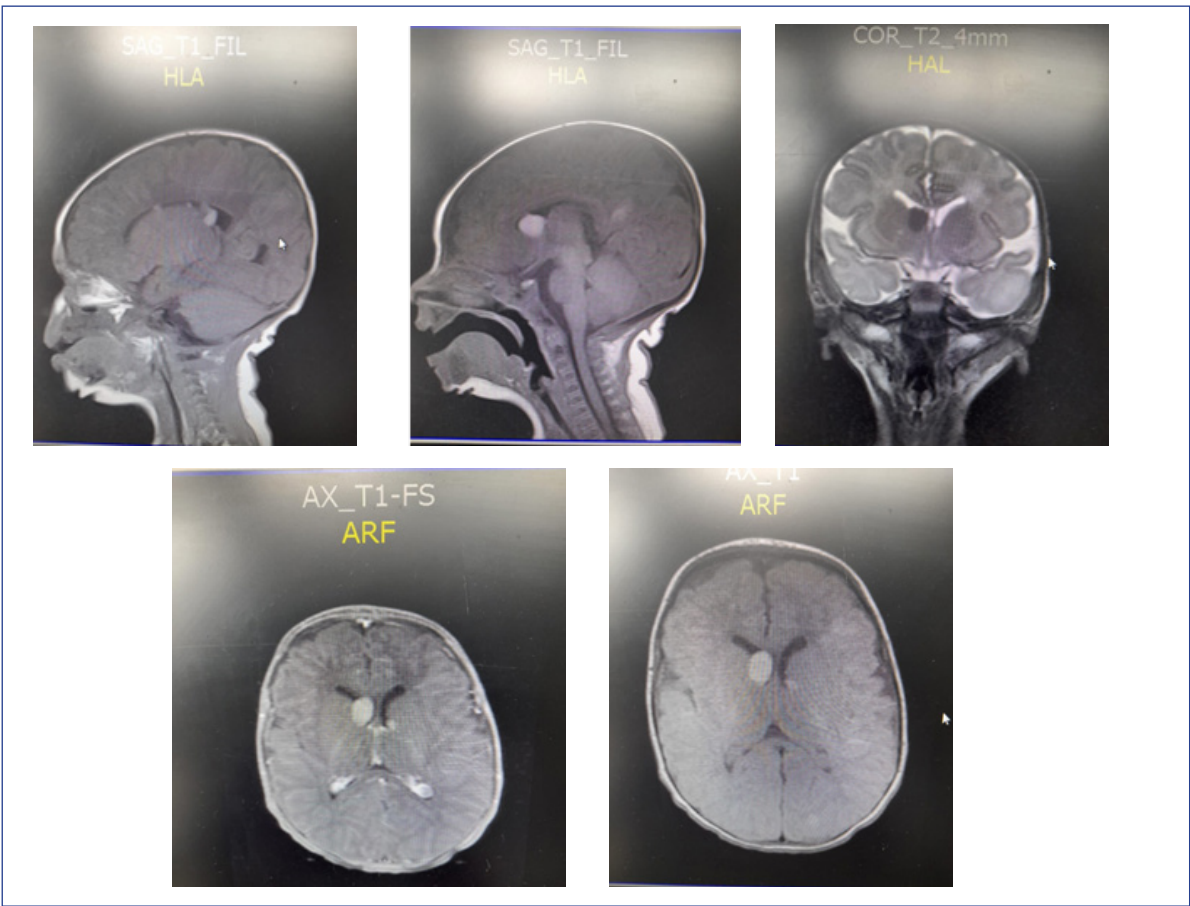


Figura 3. Resonancia magnética.

Discusión

El CET constituye un desafío diagnóstico en la etapa neonatal debido a su expresión clínica variable y a la ausencia de antecedentes familiares claros en una proporción significativa de los casos^(1,4). A nivel mundial, su prevalencia se estima entre 1 de cada 6.000 a 10.000 nacidos vivos, mientras que en Uruguay los datos son limitados, con una prevalencia estimada entre 1 cada

12.000 a 14.000 habitantes, lo que confirma su carácter de enfermedad rara en el país⁽³⁾. En la población neonatal, la detección de masas cardíacas plantea un amplio espectro de diagnósticos diferenciales, incluyendo teratomas, fibromas, hemangiomas, mixomas, lipomas y, con mayor frecuencia, rabdomiomas⁽⁷⁻⁹⁾. Estos últimos son los tumores cardíacos primarios más comunes en recién nacidos y, en el contexto de

múltiples lesiones, deben hacer sospechar fuertemente un CET. Suelen localizarse en los ventrículos, particularmente en el septum interventricular y en las paredes libres⁽⁷⁾. En la mayoría de los recién nacidos son asintomáticos y tienden a la regresión espontánea; sin embargo, cuando son múltiples o de gran tamaño, pueden asociarse a arritmias, obstrucción del tracto de salida o compromiso hemodinámico^(1,7).

En el caso presentado, las masas intracardiacas se asociaron a extrasístoles ventriculares y bradicardia mantenida, sin evidencia de obstrucción significativa ni repercusión hemodinámica, lo que permitió adoptar una conducta expectante con seguimiento cardiológico estrecho.

Desde el punto de vista neurológico, los pacientes con CET presentan un riesgo elevado de desarrollar epilepsia, con inicio frecuente durante el primer año de vida, particularmente en aquellos con compromiso estructural cerebral^(3,5,6). La presencia de túberes corticales y nódulos subependimarios se asocia a un mayor riesgo de convulsiones precoces y epilepsia de difícil control, lo que justifica un seguimiento neurológico estrecho desde etapas tempranas^(3,6,7).

En este paciente, si bien no se registraron crisis convulsivas en el período neonatal, la carga lesional observada en la resonancia magnética lo ubica en un grupo de alto riesgo, por lo que resulta fundamental la vigilancia clínica y neurológica continua.

El diagnóstico clínico de CET se establece de forma definitiva cuando se identifican dos o más criterios mayores, o bien uno mayor acompañado de al menos dos criterios menores, según lo definido por el Consenso Internacional y las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica^(4,5). (Tabla 1).

Este enfoque permite confirmar el diagnóstico incluso en ausencia de estudios moleculares, lo cual es especialmente relevante en el contexto neonatal donde la disponibilidad de pruebas genéticas puede estar limitada. Como remarcan Cerisola y colaboradores, el reconocimiento oportuno de los signos clínicos es esencial para evitar demoras diagnósticas y mejorar los resultados a largo plazo⁽⁴⁾.

En el presente caso, el paciente cumple con cuatro criterios mayores: rabdomiomas cardíacos, túberes corticales, nódulos subependimarios y máculas hipopigmentadas, lo que permite establecer con certeza el diagnóstico clínico de CET de acuerdo con los criterios internacionales vigentes^(4,5).

Aunque no se realizó estudio molecular en este caso, es importante destacar el valor del diagnóstico genético como complemento del clínico. La identificación de mutaciones en los genes TSC1 (9q34) o TSC2 (16p13.3), responsables del CET, permite confirmar el diagnóstico, evaluar la correlación genotipo-fenotipo, asesorar adecuadamente a la familia y planificar futuras gestaciones^(4,6). Su utilidad es particularmente relevante en situaciones de presentación atípica o en el contexto de planificación reproductiva⁽⁴⁾.

Finalmente, la identificación de manifestaciones clínicas en la madre del paciente, quien presentaba signos compatibles con CET no diagnosticados previamente, refuerza la importancia de realizar una valoración familiar exhaustiva. Hasta dos tercios de los casos se deben a mutaciones de novo, pero el resto presenta herencia autosómica dominante con expresión variable⁽⁴⁾.

El tratamiento del CET se basa en un abordaje multidisciplinario centrado en el control de las manifestaciones clínicas y en la prevención de complicaciones.

Diagnóstico definitivo: ≥2 criterios mayores o 1 mayor + ≥2 menores.	
Criterios mayores	Criterios menores
≥3 máculas hipopigmentadas ≥5 mm	Lesiones cutáneas en confeti
≥3 angiofibromas faciales o placa fibrosa cefálica	Manchas en el esmalte dentario
≥2 fibromas ungueales	Fibromas intraorales
Placa de Shagreen	Mácula acrómica retiniana
Hamartomas retinianos múltiples	Quistes renales múltiples
Displasias corticales (túberes)	Hamartomas no renales
Nódulos subependimarios	
Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)	
Rabdomioma cardíaco	
Linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM)	
Angiomiolipomas renales	

En los últimos años, la terapia dirigida con inhibidores de la vía mTOR, como sirolimus y everolimus, ha modificado sustancialmente el enfoque terapéutico de esta enfermedad⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

En el caso de los rabdomiomas cardíacos sintomáticos o de gran tamaño, los inhibidores de mTOR han demostrado eficacia en la reducción del volumen tumoral y la mejoría clínica, especialmente cuando producen obstrucción o arritmias^(1,13,15). En el estudio EXIST-1, Franz y colaboradores evidenciaron que el uso de everolimus permitió una reducción significativa del volumen del SEGA en pacientes pediátricos y, además, mostró impacto en el control de la epilepsia y otras manifestaciones⁽¹⁴⁾.

Si bien en el caso presentado no se indicaron inhibidores de mTOR en la etapa neonatal, se consideró su seguimiento neurológico y cardiológico para evaluar su posible implementación futura.

En Uruguay, el uso de everolimus está aprobado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para el tratamiento de pacientes con CET que presentan SEGA no resecable o epilepsia refractaria. La indicación debe ser realizada por especialistas en neuropediatría y neurocirugía, con informe de equipo multidisciplinario y con diagnóstico clínico confirmado según los criterios internacionales vigentes⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

El pronóstico de CET es altamente variable y depende de la carga mutacional, la severidad de las manifestaciones neurológicas y el acceso a un tratamiento adecuado y precoz^(6,14,19). Los factores pronósticos más desfavorables en la etapa neonatal incluyen la presencia de crisis epilépticas tempranas, grandes túberes corticales, SEGA con crecimiento activo y compromiso renal severo^(11,12,14).

En el caso clínico presentado, el pronóstico neurológico y cardíaco puede ser favorable si se mantiene un seguimiento estricto, especialmente ante la ausencia de obstrucciones hemodinámicas y de convulsiones al momento del diagnóstico. Sin embargo, es fundamental continuar con el monitoreo del SEGA, dado su potencial evolutivo, y estar atentos a la posible aparición de epilepsia o deterioro del desarrollo psicomotor.

La intervención oportuna mediante inhibidores de mTOR puede mejorar significativamente el control tumoral y neurológico, lo que impacta de manera positiva en la calidad de vida a largo plazo⁽⁴⁾. Asimismo, el acompañamiento familiar y la educación en salud juegan un papel clave en el seguimiento y manejo integral del paciente.

Conclusiones

El caso presentado muestra la importancia de una eva-

luación neonatal exhaustiva ante hallazgos sugestivos de CET, especialmente cuando se identifican rabdomiomas cardíacos y alteraciones neurológicas estructurales. La confirmación diagnóstica puede fortalecerse con una evaluación familiar adecuada y criterios clínicos bien establecidos.

Asimismo, el acceso a terapias dirigidas, como los inhibidores de mTOR, ofrece una perspectiva prometedora para el tratamiento temprano, especialmente en casos con compromiso tumoral significativo o epilepsia de difícil control. Es fundamental fomentar el diagnóstico prenatal y el seguimiento multidisciplinario en neonatos con sospecha de CET para optimizar los resultados en el neurodesarrollo y la calidad de vida a largo plazo.

Agradecimientos

Especialmente al Dr. Mario Moraes por supervisar, colaborar, corregir y aprobar este trabajo.

Referencias bibliográficas

- Goel A, Kumari A, Rastogi S, Chaudhary A, Barwad A, Kumar A. Clival chordoma presenting as airway obstruction in a neonate with tuberous sclerosis and good response to sirolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2025; 72(5):e31632. doi: 10.1002/pbc.31632.
- Tuft M, Berger Y, Marthinsen P, Due B, Frič R. Surgical treatment of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex-an institutional experience and results. *Childs Nerv Syst* 2025; 41(1):126. doi: 10.1007/s00381-025-06779-4.
- Northrup H, Krueger D. 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; 49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Cerisola A, Cibils L, Chaibún ME, Pedemonte V, Rosas M. Complejo de esclerosis tuberosa: diagnóstico y tratamiento actual. *Medicina (B Aires)* 2022; 82(Suppl 3):71-5.
- Northrup H, Koenig M, Pearson D. Tuberous sclerosis complex: clinical features. En: Post TW, ed. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer, 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-clinical-features>. [Consulta: 10 junio 2024].
- Northrup H, Koenig M, Pearson D. Tuberous sclerosis complex: evaluation and diagnosis. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer, 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-evaluation-and-diagnosis>. [Consulta: 10 junio 2024].
- Qiao L, Yang Y, Yue D. Early diagnosis of a newborn with tuberous sclerosis caused by a genetic mutation. *J Int Med Res* 2021; 49(8):3000605211035895. doi: 10.1177/03000605211035895.
- Malinger G, Prabhu A, Maroto A, Brusilov M, Kidron D, Amster R, et al. Fetal neurosonography as accurate tool for diagno-

sis of brain involvement in tuberous sclerosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 62(3):391-7. doi: 10.1002/uog.26213.

9. Bolshakova A, Maslennikov D, Shubina J, Bystritskiy A, Tolmacheva E, Mukosey I, et al. Molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex in fetuses and infants: an institutional case series. *J Clin Pathol* 2024; 77(11):756-60. doi: 10.1136/jcp-2023-208935.

10. Rondagh M, de Vries L, Meeren L, Tromp S, Peeters C, Toirkens M, et al. Newborn with refractory seizures due to hemimegalencephaly and tuberous sclerosis complex: case report and literature review. *Neuropediatrics* 2025; 56(2):133-41. doi: 10.1055/a-2516-9103.

11. Melendez A, Pence K, Coorg R. Early subclinical status epilepticus may contribute to developmental delays in infants with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2024; 157:39-41. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.05.010.

12. Che Y, Zhong J, Chen Y, Xie J, Wang R, Xu Y, et al. A newborn with convulsions 12 days after birth was misdiagnosed as neonatal intracranial hemorrhage: Case report. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(52):e36675. doi: 10.1097/MD.00000000000036675.

13. Ng L, McGuinness J, Prendiville T, Franklin O, Walsh M, Kenny D, et al. Cardiac rhabdomyomas presenting with critical cardiac obstruction in neonates and infants: treatment strategies and outcome, a single-center experience. *Pediatr Cardiol* 2024; 45(5):1132-41. doi: 10.1007/s00246-024-03420-0.

14. Franz D, Belousova E, Sparagana S, Bebin E, Frost M,

Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861):125-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.

15. Ebrahimi D, Kehl H, Omran H. Amiodarone-sirolimus interaction in a neonate with tuberous sclerosis complex. *Cardiol Young* 2023; 33(4):655-6. doi: 10.1017/S1047951122002372.

16. Beghetti M, Gow R, Haney I, Mawson J, Williams W, Freedom R. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J* 1997; 134(6):1107-14. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70032-2.

17. Gregorio Hernández R, Chimenti Camacho P, Aguado Del Hoyo A, Sánchez Luna M. A case of neonatal tuberous sclerosis diagnosed by lung ultrasound. *An Pediatr (Engl Ed)* 2023; 99(1):71-3. doi: 10.1016/j.anpede.2023.06.006.

18. Arango J, Delgado J, Saldarriaga W. Esclerosis tuberosa, diagnóstico fetal y materno. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(6):475-80. doi: 10.4067/S0717-75262015000600007.

19. Uruguay. Fondo Nacional de Recursos. Medicamentos de alto costo: Sirolimus y Everolimus en esclerosis tuberosa. Montevideo: FNR, 2025 Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy>. [Consulta: 15 julio 2025].

Correspondencia: Dra. Fernanda Camaño.

Correo electrónico: Fcamano06@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores - CRediT

Fernanda Camaño: Conceptualización; Curación de datos; Análisis formal; Investigación; Metodología; Validación; Visualización; Redacción - borrador original.

Mariangel Ospitaleche: Supervisión; Validación; Redacción - revisión y edición.

Guillermo Pose: Supervisión; Validación; Redacción - revisión y edición.

Fernanda Camaño, ORCID 0000-0002-4265-5940.

Mariangel Ospitaleche, ORCID 0000-0012-1724-5173.

Guillermo Pose, ORCID 0000-0001-8447-1245.