

Rabdomioma cardiaco multiplo associato a sclerosi tuberosa complessa postnatale: diagnosi prenatale e follow-up postnatale

di Vincenzo Suma*, Ornella Milanese°, Carla Carollo°, Alberto Marini*, Roberta Biffanti°, Renzo Manara°, Pasquale Suma*

*Unità Operativa Semplice di Ecografia e Medicina Fetale, Azienda Ospedaliera di Padova

°Servizio di Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

°°Unità Operativa Complessa di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova

Riassunto

Riportiamo un caso di rabdomioma cardiaco multiplo diagnosticato con gli ultrasuoni in un feto di 23 settimane gestazionali (SG) e il follow-up postatale.

Il rabdomioma cardiaco è un raro tumore benigno che in genere tende ad aumentare di volume nel corso del secondo e terzo trimestre di gravidanza ed è spesso (50-86% dei casi) associato (quasi ne fosse un marker) alla sclerosi tuberosa (ST). L'accurato monitoraggio ecografico eseguito fino al parto (taglio cesareo elettivo alla 40ª SG) e gli esami sul neonato (ecocardiografia bi e tridimensionale, visita oculistica e dermatologica, ecografie varie) non rivelarono segni importanti di compromissione cardiaca o generale. Solo un'indagine genetica molecolare dimostrò la mutazione del gene *TSC2*. Dopo la nascita le masse intracardiache diminuirono sensibilmente di volume. I primi segni clinici ed elettroencefalografici di interessamento neurologico comparvero intorno al 7° mese di vita e la risonanza magnetica nucleare (RMN) mostrò lesioni cerebrali altamente suggestive di ST. Attualmente (siamo a 13 mesi) il paziente è completamente asintomatico dal punto di vista cardiaco ma presenta problemi neurologici legati al quadro cerebrale.

INTRODUZIONE

Il rabdomioma cardiaco è un raro tumore benigno che si origina dalla muscolatura cardiaca, la cui incidenza varia da 9:100.000 in una popolazione mista ad alto e basso rischio fino a 2:1000 nei centri di cardiologia (1).

Nel 50-86% dei casi questo tumore è associato a sclerosi tuberosa mentre nel 50-60% dei casi di sclerosi tuberosa sono presenti rabdomiomi cardiaci (2,3). Tale rapporto con la sclerosi tuberosa rappresenta il punto cruciale per il counseling prenatale della coppia. L'introduzione dell'ecocardiografia ha consentito la pubblicazione di numerosi casi di diagnosi prenatale di rabdomioma cardiaco (pur con differente sintomatologia), ponendo le basi per la successiva diagnosi di sclerosi tuberosa.

Presentiamo uno di questi casi, occorso alla nostra osservazione e diagnosticato a 23 settimane di gravidanza, la condotta prenatale e il follow-up postnatale fino a 13 mesi di vita.

CASO CLINICO

Evoluzione prenatale

Una donna di 34 anni, primigravida, viene inviata alla nostra Unità Operativa di Ecografia e Medicina Fetale dal Servizio di Ecocardiografia Pediatrica della Clinica Pediatrica del-

l'Università, a 23 settimane di gestazione, per il controllo ecografico di un feto che presenta una persistente aritmia cardiaca ed una masserella di probabile natura rabdomiomatosa nel ventricolo sinistro.

La villocentesi, effettuata alla 12ª settimana, aveva evidenziato un cariotipo maschile normale.

L'esame ecocardiografico, nella scansione a quattro camere, evidenzia la presenza di una piccola massa intracardiaca di 21x12 mm, verosimilmente di natura rabdomiomatosa, che interessa la parete del ventricolo sinistro e sembra coinvolgere in minima parte l'atrio sinistro (Figura 1). Con il Color Doppler non si rileva nessuna ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, né rigurgito atrio-ventricolare. La frequenza cardiaca fetale è di 105 battiti al minuto.

Nel sospetto di una possibile sclerosi tuberosa associata, viene effettuata una accurata valutazione della morfologia fetale, per escludere la presenza, in particolare, di tumori viscerali a carico del fegato, dell'encefalo e dei reni.

La coppia, informata della diagnosi di rabdomioma intracardiaco e della possibilità dell'associazione in una elevata percentuale dei casi (50-86%) con la sclerosi tuberosa, decide di continuare la gravidanza.

Parole chiave

Rabdomioma cardiaco
Sclerosi tuberosa
Calcificazioni periventricolari
Risonanza magnetica (RM)
Diagnosi prenatale

Summary

Cardiac multiple rhabdomyoma associated with complex postnatal tuberous sclerosis: prenatal diagnosis and postnatal follow-up

We report a case of cardiac multiple rhabdomyoma, diagnosed in a fetus of 23 weeks of gestation (wg) by grey-scale echocardiography and its postnatal follow-up.

Intracardiac rhabdomyoma is a rare, benign, generally increasing in utero between the second and the third trimester, tumor. It is often (50-86%) associated (like a marker) with tuberous sclerosis (TS). The close sonographic follow-up during the pregnancy until delivery (elective caesarean section at 40 wg) and postnatal several examinations (TR₃-D echocardiography, dermatological, ophthalmological and ultrasonographic examinations) showed no relevant cardiac or widespread problems. Only a genetic molecular probe revealed a TSC₂ gene mutation. Postnatally the intracardiac masses decreased in size. The first clinical and electroencephalographic markers of neurological involvement appeared at 7 month of age and the investigation by magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed the pathognomonic lesions of TS. Now (at 13 months of age) our patient is completely free of cardiac symptoms, but he shows neurological expressions of TS.

Key words

Cardiac rhabdomyoma
Tuberous sclerosis
Periventricular calcifications
Magnetic resonance
Prenatal diagnosis

Viene programmato un controllo ecocardiografico ed ecografico ostetrico ogni 3-4 settimane con l'intento di monitorare la crescita del tumore e l'eventuale comparsa di segni di scompenso cardiaco o di tachiaritmie importanti. A 32 settimane di gestazione si registra un moderato incremento della massa nel ventricolo sinistro che tende ad estendersi in maniera rilevante verso l'atrio omologo, comprimendolo. Non vengono riscontrate ripercussioni sul drenaggio venoso polmonare.

Si rileva inoltre la comparsa di altre tre piccole masse intracardiache, una a livello del setto interventricolare e due in prossimità dell'apice del ventricolo destro (Figura 2). Per l'evoluzione del quadro strutturale cardiaco si decidono controlli ecocardiografici ed ecografici ostetrici più ravvicinati, ogni 2 settimane. Tuttavia non viene registrata alcuna variazione nel numero, nell'incremento di volume delle masse e nell'emodinamica cardiaca fino al termine della gravidanza che si conclude con un taglio cesareo elettivo a 40 settimane e la nascita di un neonato di sesso maschile, di 2886 grammi di peso, con Indice di Apgar di 9/10 al primo minuto e di 10/10 al quinto minuto.

Evoluzione postatale

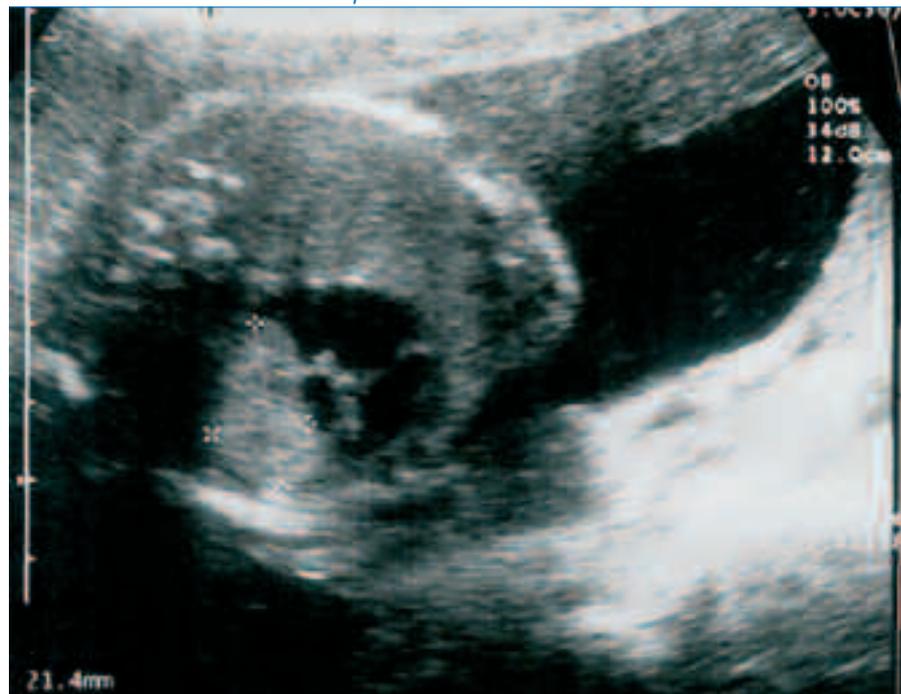
L'ecocardiografia bidimensionale e tridimensionale (RT₃-D) eseguita alla nascita ha confermato la presenza di rabdomiomi multipli che occupano quasi completamente le camere cardiache sinistre con masse multiple estese a sostituire gran parte dello spessore muscolare del ventricolo sinistro ed anche di quello della parete antero-laterale dell'atrio sinistro (Figura 3). Numerosi rabdomiomi vengono inoltre evidenziati nel settore cardiaco destro. Le vene polmonari scaricano con flusso apparentemente libero in atrio sinistro ed uno shunt sx-dx è presente a livello atriale. Tutti gli altri accertamenti strumentali (eco cerebrale, eco addominale, visita oculistica, visita dermatologica) eseguiti alla nascita non hanno rilevato altre anomalie suggestive di sclerosi tuberosa. La valutazione neonatale è risultata nella norma.

È stata effettuata anche un'indagine genetica molecolare che ha confermato la mutazione del gene TSC₂. Il neonato viene dimesso a 10 gg di vita completamente asintomatico, senza terapia farmacologica.

I controlli ecocardiografici successivi hanno mostrato una progressiva riduzione del volume dei rabdomiomi, dovuta alla concomitan-

FIGURA 1. Ecocardiografia fetale a 23 S.G.

In una sezione a 4 camere si evidenzia una massa di 21x12 mm che interessa la parete del ventricolo sinistro e in minima parte l'atrio sinistro



te fisiologica crescita delle cavità cardiache, mentre l'E.C.G. ha evidenziato segni di pre- eccitazione, tipo Wolf-Parkinson-White.

A 7 mesi dalla nascita sono comparsi i primi segni clinici ed elettroencefalografici di interessamento neurologico (Sindrome di West), per cui è stata impostata una terapia anticonvulsiva con miglioramento della sintomatologia. Una RMN cerebrale eseguita all'8° mese (Figura 4), risulta altamente suggestiva di sclerosi tuberosa: presenza di numerosi noduli calcifici (diffuse alterazioni di segnale in sede cortico-sottocorticale in entrambi gli emisferi cerebrali ed anche a livello della sostanza bianca). Molti di questi sono localizzati in sede subependimale in corrispondenza della regione trigonale di entrambi i ventricoli ed assieme ad altre lesioni bilaterali a livello dei forami di Monro verranno confermati più tardi da una TAC cerebrale con e senza mezzo di contrasto eseguita a 12 mesi (presenza di numerose alterazioni cortico-sottocorticali, ipodense, localizzate ad entrambe gli emisferi cerebrali, più evidenti in sede fronto-parietale, da riferirsi a tubercoli). Noduli subependimali calcifici risultano inoltre evidenti a livello di entrambe le cavità ventricolari, prevalentemente in sede frontale (Figura 5).

Attualmente il paziente si presenta del tutto asintomatico dal punto di vista cardiaco e l'ecocardiografia evidenzia ancora la presenza di una piccola massa di 6,7 mm nel versante destro del setto interventricolare ed un'altra di 4,8 mm sul versante sinistro dello stesso. Dal punto di vista neurologico invece è emerso un lieve ritardo psico-motorio e del linguaggio. Soddisfacente risulta il controllo farmacologico delle crisi epilettiche.

DISCUSSIONE

La prima diagnosi prenatale di rhabdomioma cardiaco è stata effettuata da De Vore e coll. nel 1982 (4). In seguito, grazie anche all'introduzione dell'ecocardiografia fetale, sono stati pubblicati numerosi lavori sull'argomento per cui oggi tale diagnosi è ben conosciuta.

Il rhabdomioma cardiaco è una lesione molto rara caratterizzata da masse esogene all'interno di una o di tutte e quattro le camere cardiache. Tali masse possono originarsi dalla parete muscolare ventricolare o del setto in-

terventricolare ed essere singole o multiple: in qualche caso infiltrano il miocardio e simulano l'ipertrofia ventricolare. La maggior parte dei rhabdomiomi cardiaci si sviluppa e

si può evidenziare ecograficamente nel corso del II-III trimestre di gravidanza o dopo la nascita: sono state segnalate tuttavia, anche se in pochissimi casi, diagnosi effettuate in-

FIGURA 2. Ecocardiografia fetale a 32 S.G.

Moderato incremento della massa del ventricolo sinistro che si estende in modo rilevante verso l'atrio sinistro. Altre tre masserelle interessano il setto interventricolare e l'apice del ventricolo destro

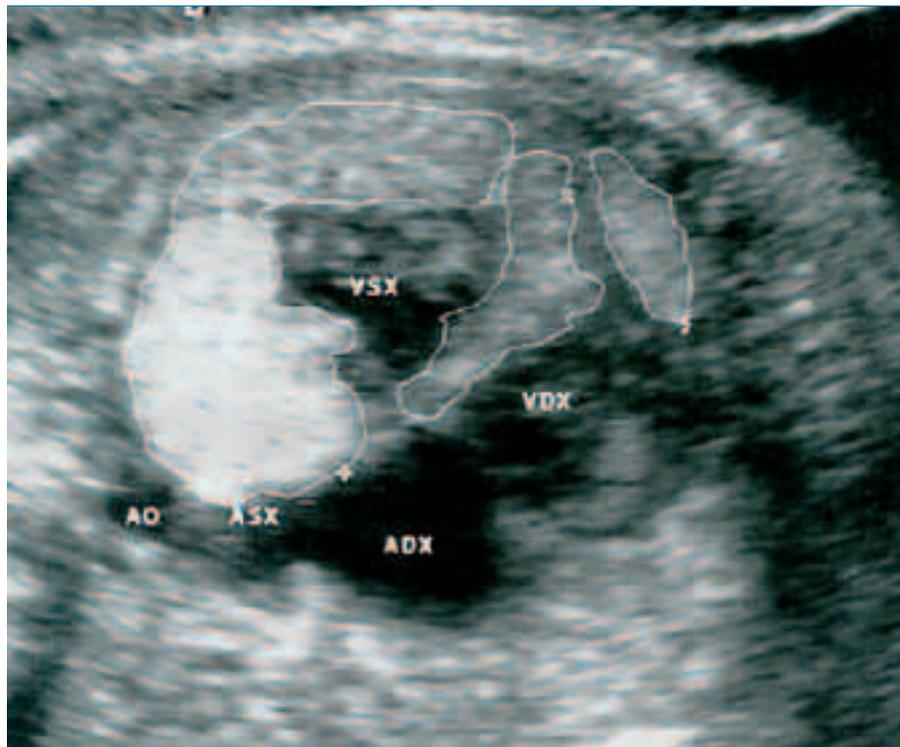


FIGURA 3. Ecocardiografia postnatale

Si conferma la presenza di masse multiple (rhabdomioma) che occupano le cavità cardiache sinistre e parte di quelle destre

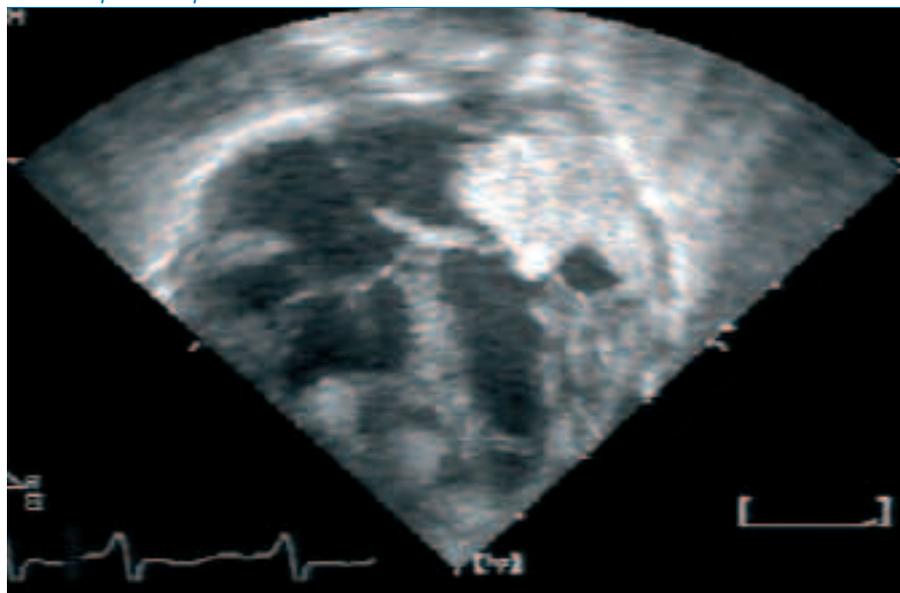
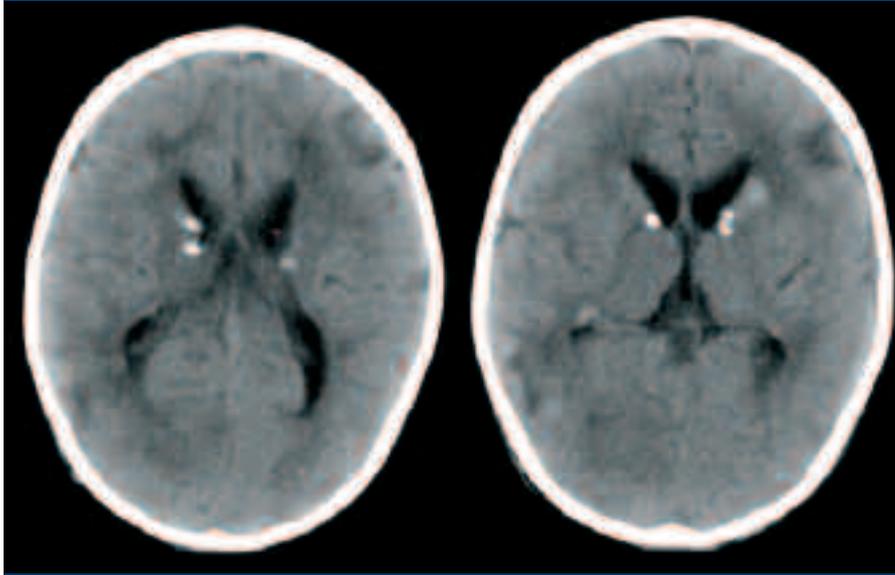


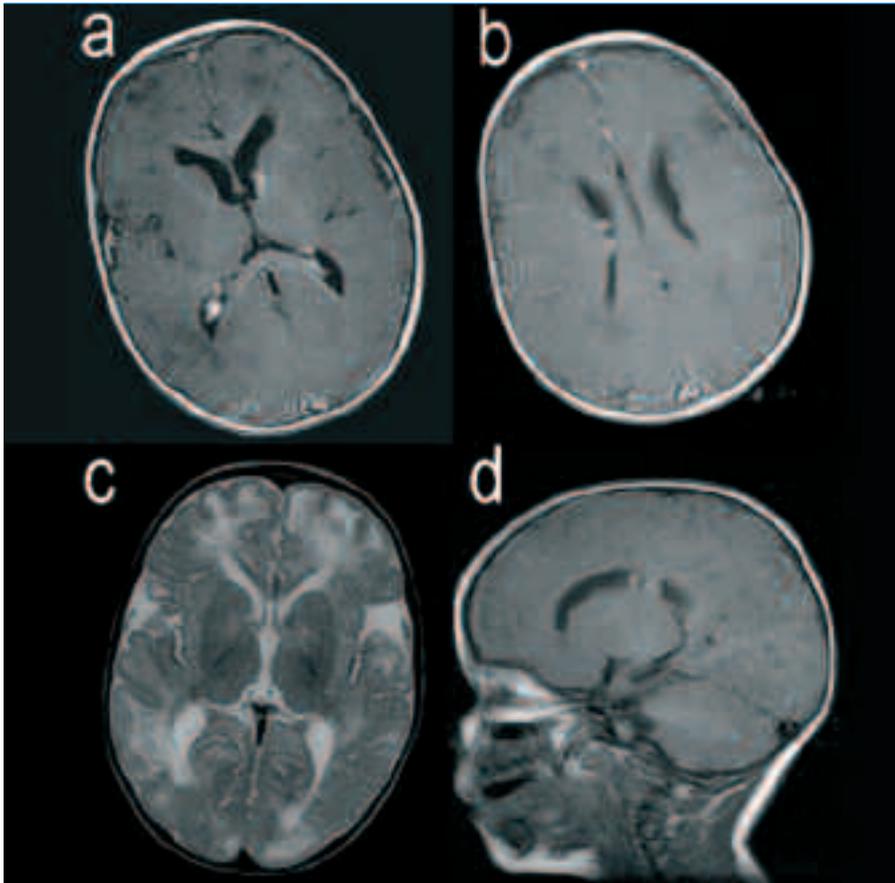
FIGURA 4. TAC senza MDC

Piccoli noduli calcifici subependimali e anomalie diffuse della sostanza bianca e della corteccia suggestivi di sclerosi tuberosa

**FIGURA 5.**

RM assiale post GAD (a e b) e sagittale T1 senza MDC (d): evidenti nodi subependimali di cui uno a livello del forame di Monro a sx.

RM assiale T2 (c): alterazioni diffuse della sostanza bianca e displasia corticale transmantellare, riferibili a tuber corticali



torno alla 20^a settimana.

La crescita delle masse tumorali appare spesso bifasica: tendono a crescere da pochi millimetri ad alcuni centimetri fino alla 32^a-40^a settimana di gestazione per poi regredire spontaneamente durante il primo anno di vita, probabilmente in seguito a variazioni ormonali post natali.

Alterazioni emodinamiche dovute a compressione od ostruzione intracardiaca sono state descritte in casi di tumori molto voluminosi ed hanno indotto tachicardia sopraventricolare, versamento pericardico, idropie e frequentemente morte endouterina o neonatale.

Se alla nascita la funzione cardiaca è normale non occorre intervenire chirurgicamente: è sufficiente un monitoraggio ecocardiografico.

Nel 50-86% dei casi, come abbiamo visto, il rhabdomioma cardiaco è associato alla sclerosi tuberosa (5). Quest'ultima è una condizione autosomica dominante con una penetranza del 90-95% e con espressione e severità variabili (6). I geni sono localizzati sul cromosoma 9q34 (TSC₁) (7) e sul cromosoma 16p13 (TSC₂) (8). Ha un'incidenza di 1:6000 nella popolazione generale e di 1:4300 nei ragazzi al di sotto dei 5 anni, ma si ritiene che la sua reale diffusione possa essere più elevata a causa dell'alto numero di casi di modesta entità o asintomatici non diagnosticati (9). In circa l'80% dei casi è il risultato di una mutazione *de novo*.

Comunque pur considerando il rhabdomioma cardiaco un marker della sclerosi tuberosa, si è visto che non tutti i feti con rhabdomioma cardiaco andranno necessariamente incontro a sclerosi tuberosa e diversi studi con follow-up a lungo termine hanno dimostrato come il rhabdomioma cardiaco può essere anche un fenomeno isolato.

La sclerosi tuberosa è caratterizzata dallo sviluppo di lesioni amartomatose che coinvolgono molti tessuti ed in particolare cervello, cute, reni, cuore.

Ritardo mentale ed epilessia sono presenti in circa il 30% dei casi (10). Poco si sa sul decorso intrauterino della malattia ed a quale età fetale possono comparire le calcificazioni e le cisti cerebrali e renali (non sempre evidenziabili con gli ultrasuoni). Alcuni Autori (11,12,13) grazie alla RM sono riusciti ad evi-

denziare noduli sottoependimali periventricolari e tubercoli corticali in feti con rhabdomiomi cardiaci.

Non è ancora disponibile una diagnosi genetica mediante DNA per l'elevata frequenza di mutazioni (in circa l'80% dei casi), così come non è possibile la diagnosi ecografica prenatale della sclerosi tuberosa. La conferma di un eventuale sospetto non si avrà che alla comparsa dei classici segni neurocutanei e renali, a circa un anno di vita.

CONCLUSIONI

La diagnosi prenatale di rhabdomioma cardiaco dovrebbe sempre far sorgere il sospetto

di una eventuale associazione con la sclerosi tuberosa: la coppia, adeguatamente informata, valuterà l'opportunità di proseguire o meno con la gravidanza, consapevole della possibilità di rilevanti danni intracardiaci e di una prognosi ancora più severa per il neonato qualora si sviluppasse la patologia cerebrale. Se la coppia non desidera interrompere la gravidanza la condotta ostetrica prevede l'effettuazione del cariotipo fetale, il monitoraggio ogni 2-3 settimane dell'anomalia cardiaca, un taglio cesareo elettivo preferibilmente a termine in un centro di III livello ed un continuo ed accurato follow-up neonatale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kagan KO, Schmidt M, Kuhn U, Kimmig R. Ventricular outflow obstruction, valve aplasia, bradyarrhythmia, pulmonary hypoplasia and non-immune fetal hydrops because of a large rhabdomyoma in a case of unknown tuberous sclerosis: a prenatal diagnosed cardiac rhabdomyoma with multiple symptoms. *BJOG* 2004; December, vol.III, pp. 1478-1480
2. Krapp M, Baschat A, 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: 610-613
3. Paladini D, Palmieri S, Russo MG, Pacileo G. Cardiac multiple rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 84-85
4. De Vore GR, Hakim S, Kleinman CS, Hobbins JC. The in utero diagnosis of an interventricular septal cardiac rhabdomyoma by means of realtime-directed, M-mode echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143: 967-9
5. Groves MM, Fagg NLK, Cook AC, Allan LD. Cardiac tumors in intrauterine life. *Arch Dis Child* 1992; 67:1189-1192
6. Hunt A, Lindenbaum RH. Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. *J med Genet* 1984; 21: 272-277
7. Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, Yates JRW, Osborne JP. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; 1:659-661
8. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJM, Short MP, Dumars K, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nature Genet* 1992; 2:37-41
9. Wiederholt WC, Gomez MR, Kurland LT. Incidence and prevalence of tuberous sclerosis. *Neurology* 1985; 35:600-603
10. Paladini D, Palmieri S, Russo MG, Pacileo G. Cardiac multiple rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 84-85
11. Werner H, Mirlesse V, Jacquemard F, Sonigo P, Delezoide AL, Gonzales M, Brunelle F, Fermont L, Daffos F. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis. Use of resonance imaging and its implications for prognosis. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1151-1154
12. Mirlesse V, Wener H, Jacquemard F, Perrotez C, Daffos F, Sonigo P, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in antenatal diagnosis of tuberous sclerosis (letter). *Lancet* 1992; 340: 1163
13. 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