

NEUROFIBROMATOSI

Andrea Mantegna,
La camera degli sposi,
affresco
Castello di San Giorgio,
Mantova

Nel tondo giallo
il particolare della
domestica
con i sintomi della
neurofibromatosi di tipo 1



Il ginecologo e la neurofibromatosi tipo 1

La presa in carico della donna con neurofibromatosi tipo 1 (NF1) da parte del ginecologo necessita della conoscenza della storia naturale della malattia e delle specifiche problematiche della malattia nel contesto di un trattamento pluridisciplinare

Questa revisione della letteratura discute gli aspetti attuali della consulenza ginecologica nella paziente affetta da NF1

FRANCO PEPE,
CLAUDIA MININNI,
ELISA ZAMBROTTA,
FRANCESCA BICA,
GIULIO INSALACO,
LUISA DI GREGORIO,
LUDOVICA PEPE
Uoc Ostetricia e
Ginecologia, Ospedale San
Marco, Catania, Italia

ANTONINO RANDAZZO,
Uoc Anestesia e
Rianimazione, Ospedale
San Marco, Catania, Italia

RAFFAELE FALSAPERLA,
Uoc Neonatologia,
Ospedale San Marco,
Catania, Italia

PIETRO MARCHESI, Uoc
Pediatria, Ospedale Santa
Chiara, Pisa, Italia

DUE FATTORI HANNO FAVORITO la riproduzione nei pazienti con NF1 e precisamente il miglioramento della qualità della vita (QoL) ed i progressi della chirurgia. La QoL è migliorata grazie alla maggiore consapevolezza di medici e dei pazienti della malattia e i progressi della chirurgia ricostruttiva ed estetica. La sopravvivenza media è di 71,5 anni e le donne vivono circa 7,4 anni in più degli uomini (Evans et al 2002). Le più frequenti cause di morte sono rappresentate dalle complicanze da anomalie dei vasi cerebrali o di altri distretti vascolari e dalla degenerazione maligna dei neurofibromi plessiformi. Sono rilevanti tuttavia anche le complicanze da ipertensione arteriosa, feocromocitoma (Fcc)/paragangliocitoma (Pgc), effetti compressivi della crescita di neurofibromi plessiformi in aree dove la reseccabilità completa è difficile od impossibile. Nel contesto dell'equipe pluridisciplinare la consulenza del ginecologo è incentrata su alcuni argomenti con il fine di ac-

crescere la consapevolezza sulla malattia e sui progressi della medicina nello studio della malattia:

- **LA VALUTAZIONE** dello sviluppo puberale e le possibili lesioni a carico della via genitale
- **GLI EFFETTI** della malattia sulla vita sessuale e quale contraccezione fare uso.
- **LE SCELTE** riproduttive in accordo con il genetista
- **IL MANAGEMENT** della gravidanza, del parto e del puerperio
- **LE MANIFESTAZIONI** della malattia sul feto e sul neonato affetti.

Lo scopo di questo articolo è descrivere l'effetto della gravidanza sulla NF1, le scelte riproduttive possibili, il decorso della gravidanza e del parto e l'outcome neonatale.

Sviluppo sessuale e pubertà

I NEUROFIBROMI, soprattutto se plessiformi, possono alterare il pattern anatomico di crescita di tessuti ed organi, causare sintomatologia dolorosa e di rado rappresentare il primo segno di malattia. A carico dell'apparato genitale descritti edema o tumefazione dei genitali esterni compreso monte di Venere (Garg et al 2015), clitoromegalia e più di rado lesioni diffusamente infiltranti l'utero (Shahzad et al 2014), le tube (Czuczwar et al 2016) o la vescica (Gordon et al 1996). Descritta una donna in postmenopausa con una voluminosa massa vaginale causa di sanguinamento (Sharma et al 2004). La lesione neurofibromatosi

eccezionalmente si è manifestato come tumefazioni mammarie anche bilaterali. Di rado la lesione ai genitali esterni è maligna e rapidamente progressiva, solitamente con prognosi sfavorevole. La sintomatologia dolorosa pelvi-genitale può essere dovuta all'infiltrazione/ compressione di nervi, quali l'otturatorio o lo sciatico o del parenchima degli organi (Temelkova et al 2019). La pubertà precoce è possibile nelle pazienti con glioma ottico.

La fertilità non sembra ridotta nelle pazienti con NF1 ed è principalmente condizionata da fattori legati alla QoL e alle scelte riproduttive individuali e di coppia. Lo score medio della QoL è significativamente inferiore nei pazienti adulti con NF1 a confronto con il gruppo di controllo, con effetto sullo stato di salute in generale, sulle funzioni corporee, sul dolore corporeo, sullo stato mentale e sulle relazioni sociali (Sanagoo et al 2019). Gli effetti sono evidenti sin dall'adolescenza momento in cui si manifestano sentimenti di solitudine e carenza nelle relazioni affettive e sociali, depressione con conseguenze sulle abilità cognitive (Ejerskov et al 2015), sull'immagine corporea e sull'orientamento sessuale (Sbidian et al 2016). Effetto rilevante hanno la severità della NF1, la numerosità dei neurofibromi, soprattutto se disfiguranti e l'imprevedibilità dell'evoluzione della malattia. I disturbi del sonno, dolori a partenza dai neurofibromi plessiformi, presenti sin dall'adolescenza e l'accelerazione dell'invecchiamento indotto dalla malattia sono ulteriori condizioni con effetto negativo sulla QoL.

Sono necessari interventi mirati su famiglia, scuo-

la, ambiente di lavoro favorendo un'efficace interazione con il personale medico anche per rimuovere stigma e sofferenza (Ferner et al 2007). Necessari anche interventi sulla classe medica motivati dalla scarsa consapevolezza della malattia poiché spesso gli operatori sanitari hanno dimostrato di non avere adeguate conoscenze della storia naturale della malattia e di confonderla con la sindrome Proteus.

Le scelte riproduttive

LE SCELTE RIPRODUTTIVE nella coppia con NF1 si sono ampliate grazie ai progressi della biologia molecolare e della diagnosi prenatale e preimpianto. Deve tener conto di alcune nozioni basilari: la NF1 è autosomica dominante; la prole di un affetto ha la probabilità del 50% di ereditare il gene della malattia la cui penetranza è del 100%; metà degli affetti presenta una variante patogenetica de novo; l'80% circa delle mutazioni è di origine paterna e tutte le microdelezioni sono di origine materna (Ferner et al 2007); la severità della malattia non è diversa nei pazienti con mutazione familiare a confronto con quelli con mutazione de novo; probabilmente per effetto di modificazioni epigenetiche le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili anche nell'ambito della stessa famiglia (Ferner et al 2007); solo nel 5% dei pazienti con NF1 è possibile rilevare una correlazione genotipo-fenotipo con la l'evidente difficoltà nel predire l'outcome clinico della malattia nel singolo caso (Terzi et al 2009). La coppia può decidere di rinunciare alla procreazione, optare per l'adozione di gameti, l'adozione, la diagnosi preimpianto, la diagnosi prenatale e l'interruzione di gravidanza del feto affetto o l'accettazione della gravidanza del feto affetto. Vanno altresì dettagliatamente discussi gli aspetti legati alla legislazione dei singoli stati ed alla politica sanitaria in relazione alla diagnosi preimpianto. La gravidanza andrebbe comunque programmata e preceduta da una consulenza pluridisciplinare sullo stato di salute del paziente e sulle possibili complicanze in gravidanza, compresa l'imprevedibilità di alcune complicazioni.

La gravidanza

LA NF1 È DIAGNOSTICATA in 1:3.000 nati ed ha prevalenza 1:5.000 nella popolazione generale (Crowe et al 1956). È rilevata in 1:2.434-18.500 parti (Isikoglu et al 2002). Non eccezionalmente la malattia è diagnosticata per la prima volta in gravidanza per la comparsa di neurofibromi multipli, poiché periodi di rapida crescita sono rappresentati dalla pubertà e dalla gravidanza, sebbene con variazioni significative tra individui e tra diverse parti del corpo (Huson et al 1988). Alcuni aspetti vanno considerati: il manifestarsi di complicanze specifiche della malattia in coincidenza con la gravidanza, la presenza e la crescita di neurofibromi in sedi causa di possibili complicanze e le complicanze ostetriche legate alla NF1. Il numero dei neurofibromi varia notevolmente da paziente a paziente e possono essere anche centinaia. Il 5-10% dei pazienti ha neurofibromi nel cavo fare e nelle vie aeree ed il 40% circa a sede spinale, lateralmente ai foramina intervertebrali, se ricercati con la risonanza magnetica e sono spes-

Nell'affresco "La Camera degli Sposi" di Andrea Mantegna un particolare sembra far pensare che l'artista abbia ritratto in una domestica affetta da nanismo i sintomi della neurofibromatosi di tipo 1

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30210-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30210-1)



La neurofibromatosi

La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia sistemica autosomica dominante con effetti sui tessuti ectodermici e mesodermici.

I progressi nel management della malattia, un uso più diffuso della chirurgia ricostruttiva ed estetica, i progressi della biologia molecolare e conseguentemente delle opzioni di diagnosi prenatale hanno permesso la riproduzione in un numero maggiore di affetti rispetto al passato.



so asintomatici. I dati clinici sulla storia naturale dei neurofibromi indicano, schematizzando:

- il 50% dei neurofibromi aumenta di dimensioni in gravidanza ed il 60% appare ex novo in gravidanza - la diagnosi di NF1 può essere posta per la prima volta in gravidanza a seguito della comparsa di neurofibromi multipli (Xiong et al 2015), motivo per cui è utile la valutazione delle modificazioni corporee (cute, ect) delle gravide
- i neurofibromi giganti a rapida crescita, solitamente plessiformi, sono eccezionali (Isikoglu et al 2002). Le forme giganti ai genitali, soprattutto se ampiamente infiltranti, sono state descritte soprattutto nel passato perché attualmente si tende a trattare precocemente le forme che tendono a crescere rapidamente di dimensioni, ma la resecabilità non sempre può essere completa
- l'aumento di dimensione dei neurofibromi accresce il rischio di sintomi da compressione a carico degli organi circostanti, dipendentemente dalla localizzazione. Possono essere causa di serie complicanze quelli a sede cerebrale, nella via digestiva alta e aerea e nelle guaine di rivestimento delle radici dei nervi spinali
- la comparsa di sintomi da compressione è imprevedibile, poiché possono comparire sintomi gravi in puerperio in pazienti che hanno avuto gravidanze e parto normali (Dham et al 2012); per questo motivo non vanno trascura-

“
La gravidanza andrebbe comunque programmata e preceduta da una consulenza pluridisciplinare sullo stato di salute del paziente e sulle possibili complicanze in gravidanza, compresa l'imprevedibilità di alcune complicazioni

ti sintomi lievi o atipici soprattutto a carico del sistema nervoso

- il 22% dei neurofibromi può presentare regressione parziale dopo il parto (Cesaretti et al 2013); un insieme di dati indica la suscettibilità dei neurofibromi agli ormoni della gravidanza
- gli Shawannomi maligni sono rari, ma se diagnosticati all'inizio della gravidanza, hanno bassa probabilità che la gravidanza giunga a termine e la valutazione delle condizioni di salute della paziente potrebbe avere la priorità nel management (Kellog e Watson 2010)
- la contraccezione ormonale in puerperio non è controindicata poiché non sembra aumentare le dimensioni dei neurofibromi (Lammert et al 2005).

Le complicanze dovute a patologie della NF1 che si manifestano in gravidanza sono complessivamente rare e dovute a complicanze da ipertensione essenziale, preesistente o indotta dalla gravidanza, da coartazione aortica o secrezione di catecolamine da Fcc/Pgc. L'ipertensione si può associare a preeclampsia ed eclampsia, motivo per cui la diagnosi differenziale, sebbene talvolta difficile, è necessaria. Nell'ipertensione parossistica e non responsiva alla terapia medica va sospettata la secrezione di catecolamine da Fcc/Pgc., condizione associata a morte sino al al 50% dei feti e sino al 2-4% delle madri, se la diagnosi è posta prima del parto e sino al 14-25% se peripartum (Londhey et al 2010). La secrezione cateco-

NEUROFIBROMATOSI



La mortalità materna è rara e sovrapponibile alla popolazione di gravide in generale e riportata prevalentemente nei casi complicati da eclampsia e Fcc/Pgc



laminergica può causare instabilità pressoria, ed ipotensione acuta o shock (Foo et al 2010), il cui trattamento richiede terapia specifica e, se manifesta durante l'intervento chirurgico, vi è elevata probabilità di ipotensione intra o postoperatoria persistente con exitus della paziente. Il rischio di rottura vascolare (ad esempio di vasi cerebrali), anche con emorragie fatali, è aumentato nel corso della gravidanza per fattori precipitanti quali l'ipertensione. L'emorragia fatale può rappresentare il primo sintomo della malattia (Parashi et al 2013) ed il rischio di dissezione vasale è maggiore nel terzo trimestre o dopo il parto (Doshi et al 2009). Sono quindi importanti:

- **IL MONITORAGGIO** della pressione arteriosa ed un adeguato trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza
- **DISTINGUERE** le varie forme di ipertensione, la preeclampsia e la preeclampsia sovrapposta all'ipertensione
- **PORRE UN'ATTENTA** valutazione multidisciplinare all'eclampsia perché è la condizione nella quale sono stati descritti casi di morte materna (Agarwal et al 2003)
- **LE CRISI IPERTENSIVE** da Fcc/Pgc. vanno diagnosticate e trattate appropriatamente. Il dosaggio della metanefrina libera nel plasma o nelle urine potrebbe essere effettuato ogni 1 o 2 anni nei soggetti con NF1 e prima di un intervento chirurgico. È quindi ipotizzabile l'utilità, data l'elevata probabilità di taglio cesareo durante il parto, della determinazione della metanefrina prima della gravidanza (Petr e Else et al 2018)
- **LA TERAPIA DELLA CRISI IPERTENSIVA** da Fcc/Pgc. necessita della somministrazione di alfa-antagonista fenoxibenzamina alcuni giorni prima di qualsiasi chirurgia, mentre la terapia con beta-bloccante va iniziata dopo l'inizio della terapia con alfa bloccante; ciò implica la diagnosi etipatogenetica della crisi ipertensiva
- **NEL CORSO DELL'ANESTESIA** generale vanno identificati i fattori che aggravano il rischio anestesiológico, dell'intubazione e dell'assistenza ventilatoria ed in particolare evitate le manovre che possano aumentare la pressione intracranica

Decorso della gravidanza e assistenza al parto

LA MAGGIOR PARTE delle casistiche in gravide con NF1 è ottenuta da centri di riferimento con buona prognosi per madre e feto, ma numerosi case report descrivono eventi eccezionali o rari, spesso con esiti sfavorevoli per la madre e/od il feto, sovrastimando probabilmente gli eventi avversi nelle pazienti con NF1. La mortalità materna è rara e sovrapponibile alla popolazione di gravide in generale e riportata prevalentemente nei casi complicati da eclampsia e Fcc/Pgc. L'ipertensione materna può causare compromissione utero-placentare i cui effetti si associano alle anomalie vasali endoteliali indotte dalla NF1, ischemia da furto di sangue (da parte di neurofibromi voluminosi pelvici) e vasospasmi, condizioni di rischio per ematoma retroplacentare, oligoidramnios, IUGR (Blickstein et al 1987), oligoidramnios associato a Iugr (Belton et al 1984), morte endouterina del feto e natimortalità. È incerta una maggiore incidenza di morte in utero, ma è significativa nelle pazienti con secrezione parossistica di catecolamine da Fcc.

Il parto può avvenire per via vaginale secondo le abituali indicazioni ostetriche, ma la frequenza di taglio cesareo è maggiore a confronto con la popolazione generale in relazione a più fattori:

- **SCELTA DELL'OSTETRICO E DELLA GRAVIDA** in conseguenza della scelta della coppia e della severità della malattia
- **MACROCRANIA FETALE**, presente sino al 50% dei nati affetti (Cesaretti et al 2013) eccezionalmente per travaglio ostruito, condizione descritta quasi esclusivamente nella letteratura non recente, quando la terapia chirurgica non era ampiamente praticata (Griffiths e Theron 1978, Faucheron et al 2013).

Oggetto di peculiari considerazioni è l'anestesia nella paziente con NF1, a causa di specifiche complicanze. La storia clinica e l'esame obiettivo devono evidenziare le condizioni che possono accrescere i rischi dell'anestesia generale (ad esempio, epilessia, ipertensione arteriosa, etc), e va ricordato che i pazienti possono essere portatori di numerose patologie non diagnosticate quali lesioni vascolari, neurofibromi delle guaine di rivestimento delle radici dei nervi spinali, che devono essere sospettate prontamente all'insorgenza di sintomi atipici e complicanze. Vanno definiti la pervietà delle vie respiratorie e il grado secon-



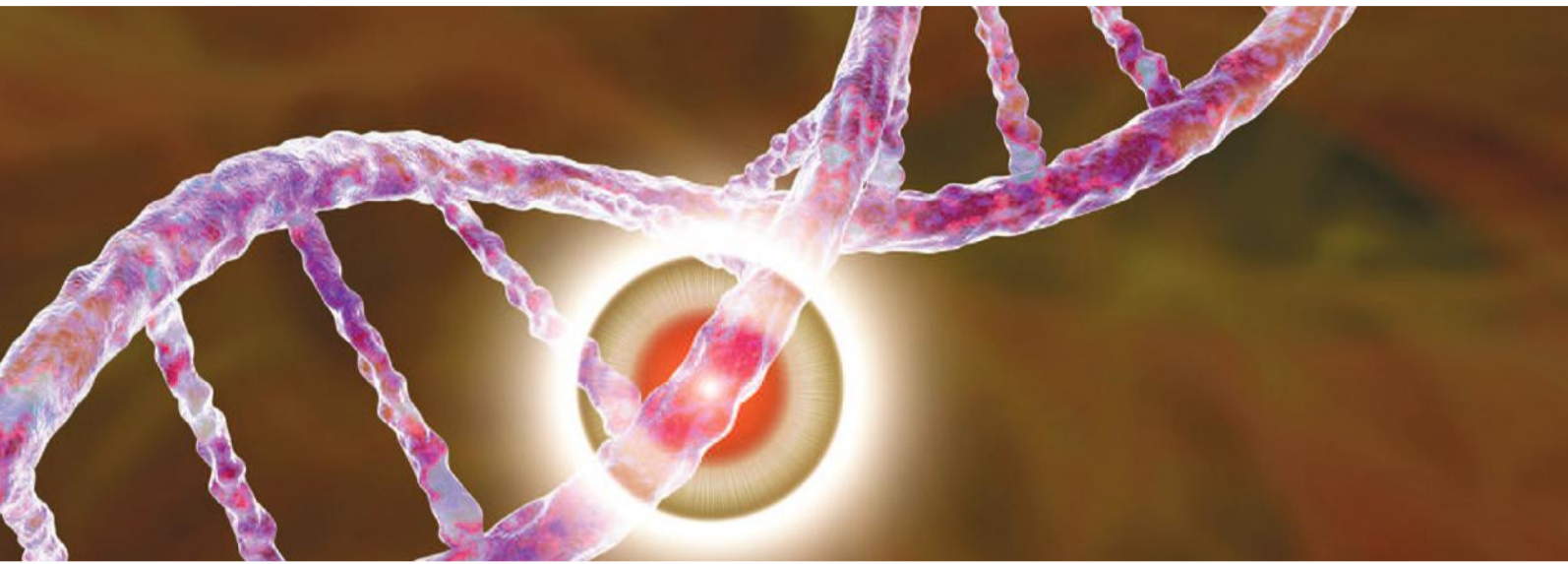
Alcuni Autori propongono l'esecuzione della risonanza magnetica in prossimità del parto per evidenziare i non rari neurofibromi asintomatici

do Cormack & Lehane e la classe secondo Mallappati poiché le patologie a carico del cavo orale e delle vie aeree rendono rischiosa ed in qualche caso impossibile l'intubazione (Fotaki et al 2002). Il 5% dei pazienti con NF1 ha difatti neurofibromi nella laringe posteriore e/o nella faringe, anomalie della fronte e della mandibola, macrocefalia, anomalie severe della gabbia toracica e/o della colonna vertebrale ed instabilità cervicale silente che possono essere causa di gravi complicanze. Second Richardson et al (1999) il rischio di una risposta anomala ai bloccati neuromuscolari non depolarizzanti è basso e consigliano di non modificare né la dose né la scelta della succinilcolina né dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, ma è un argomento dibattuto in letteratura. L'anestesia generale dopo il fallimento di quella locoregionale è un evento che impone, soprattutto se in urgenza, una notevole competenza con anestesista esperto e disponibilità del fibroscopio (Esler et al 2001). L'anestesia locoregionale può essere impossibile per la presenza di neurofibromi nelle guaine di rivestimento delle radici dei nervi spinali, sebbene a volte sia presente uno spazio mediano attraverso il quale inserire l'ago (Hirsch et al 2011), ma la puntura accidentale del neurofibroma può essere causa di emorragie con compressione midollare (Youngs et Human 2002). Per questo motivo alcuni AA propongono l'esecuzione della risonanza magnetica in prossimità del parto per evidenziare i non rari neurofibromi asintomatici. È possibile la distribuzione a chiazze di leopardo dell'anestetico nello spazio epidurale o il fallimento dell'anestesia per ectasia durale.

Riassumendo, l'anestesia generale è particolarmente rischiosa a confronto con quella locoregionale, soprattutto se in urgenza; in non pochi casi l'anestesia locoregionale è stata condotta con successo. È indispensabile la valutazione caso per caso da parte di un'equipe esperta in centro di riferimento.

Il feto ed il neonato affetti da NF1

NELLO STUDIO RETROSPETTIVO nel registro di popolazione finlandese è descritto un aumento significativo di quasi tre volte delle anomalie congenite maggiori (OR 2.78, 95% IC 1.71-4.54) ed in particolare del sistema circolatorio, renale, muscoloscheletrico, dell'occhio, dell'orecchio, del collo e della testa (Leppavirta et al 2018). La ma-



Per saperne di più

crocefalia spesso è senza idrocefalo. Le forme neonatali diffuse di NF1 sono molto rare e si associano solitamente a prognosi sfavorevole (Freusd et al 1987). Descritti feti con Iugr, idrocefalo, macrocefalia, neurofibromi a varia sede anomalie cardiache e craniali (McEwing et al 2006), displasia rhabdomyomatosa del polmone (Hatanaka et al 2014), massa retrofaringea associata a neurofibroma plessiforme spinale (Sadhukhan et al 2017), pseudoartrosi fibulare con incurvamento della tibia (Sanchez et al 1981) e glaucoma congenito (Li et al 2015). Secondo Ritter et al (2019) la cardiopatia fetale può rappresentare una manifestazione della NF1 in utero e consigliano di includere la NF1 nella diagnosi differenziale dei feti con miocardiopatia, pur in assenza di storia familiare della malattia. Questi dati indicano la necessità dello studio ecografico dettagliato dell'anatomia fetale con ricerca del ritardo di crescita e di anomalie, esami che va ripetuto nel corso della gravidanza.

Conclusione

L'EQUIPE PLURIDISCIPLINARE nella consulenza alle pazienti con NF1 deve manifestare una bassa soglia di intervento ed indagare anche sintomi neurologici sfumati od atipici soprattutto di nuova insorgenza. È nota la possibile rapida ed improvvisa crescita dei neurofibromi con comparsa di repentini e severi sintomi. Le crisi ipertensive capricciose non responsive alla consueta terapia necessitano della ricerca del Fcc.

IN PROGRAMMAZIONE all'anestesia locoregionale sembra opportuno effettuare la RM in prossimità del parto per escludere i non rari neurofibromi asintomatici delle radici delle guaine di rivestimento dei nervi spinali.

IL FETO VA MONITORATO per evidenziare eventuali restrizioni della crescita. Il timing del parto è determinato dalle condizioni cliniche della donna (eventuali complicanze) od ostetriche e le modalità sono secondo indicazione ostetrica.

LA CONTRACCEZIONE ORMONALE non è controindicata poiché non sembra determinare aumento delle dimensioni dei neurofibromi (Lammert et al 2005).

- Evans DG, Baser ME, McGaughan J et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311-314
- Garg C, Agarwal A, Agrawal R, Kumar P: Neurofibroma at unusual locations: report or two cases in teenage girls. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015 Apr. Vol-9(4):ED03-ED04
- Shahzad R, Younas F: Plexiform neurofibroma of uterus: a rare manifestation of neurofibromatosis 1. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; (Suppl 1):S22-23
- Czuczwar P1, Stepniak A2, Szkodziak P2 et al: Unusual location of a plexiform neurofibroma in the fallopian tube: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:1618-1622
- Gordon MD, Weilert M, Ireland K: Plexiform neurofibromatosis involving the uterine cervix, endometrium, myometrium, and ovary. *Obstet Gynecol* 1996;88:699-701
- Sharma C, Shekhar S, Sharma M et al: Prepubertal isolated plexiform neurofibroma of labium major with clitoral involvement. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1000
- Temelkova I, Tchernerv G: Giant pelvic neurofibroma in patient with plexiform sciatic neurofibroma and neurofibromatosis type 1. *Macedonian Journal of Medical Science* 2019;7:1346-1349
- Sanagoo A, Jouybary F, Koohi F, Sayehmiri F: Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Neurology* (2019) 19:123
- Ejerskov C, Lasgaard M, Ostergaard JR: Teenagers and young adults with neurofibromatosis type 1 are more likely to experience loneliness than siblings without the illness. *Acta Paediatr* 2015;104:604-609
- Sbidian E, Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkensen P: Neurofibromatosis type 1: neurofibromas and sex. *Br J Dermatol* 2016;174:402-404
- Ferner RE, Huson SM, Evans DG et al: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics.* 2007;44:81-88
- Terzi YK, Oguzkan-Balci S, Anlar B et al: Reproductive decisions after prenatal diagnosis in neurofibromatosis type 1: importance of genetic counseling. *Genet Couns.* 2009;20:195-202
- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV: A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield, IL: Charles C Thomas. 1956; p.181
- Isikoglu M, Has R, Korkmaz D, Bebek N: Plexiform neurofibroma during and after pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 267:41-42
- Huson SM, Harper PS, Compson DA: Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east wales. *Brain* 1988;111(Pt 6):1355-1381
- Xiong M, Gilchrist BA and Obayan OK: Eruptive neurofibromas in pregnancy. *JAAD Case Reports.* 2015; 1:23-4.
- Dham BS, Kwa DM, Campellone JV: Postpartum paraparesis from spinal neurofibroma. *The Spine Journal.* 2012; e5-e8
- Cesaretti C, Melloni G, Quagliariini D et al: Neurofibromatosis Type 1 and Pregnancy: maternal complications and attitudes about prenatal diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2013; 161:386-88
- Kellogg A, Watson WJ. Malignant schwannoma in pregnancy: a case report and literature review. *Am J Perinatol.* 2010;27:201-204
- Lammert M, Mautner VF, Kluwe L: Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? A survey on 59 NF1 patients. *BMC Cancer.* 2005;5:16
- Agarwal U, Dahiya P, Sangwan K: Recent onset neurofibromatosis complicating eclampsia with maternal death: a case report. *Archives of Gynaecology and Obstetrics.* 2003;268:241-242
- Londhey VA, Kulkarni VK: Pheochromocytoma presenting as hypertension in pregnancy. *J Assoc Physicians India* 2010;58:629
- Doshi HM, Robinson S, Chalhoub T et al: Massive spontaneous hemothorax during the immediate post-partum period. *Tex Heart Ins J* 2009; 36:247-249.
- Petr EJ, Else T: Pheochromocytoma and paraganglioma in neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clinical Diabetes and Endocrinology* (2018) 4:15
- Griffiths ML, Theron EJ: Obstructed labour from pelvic neurofibroma. *S Afr Med J* 1978;53:781
- Faucheron JL, Trilling B: Surgery for a large obstructive pelvic tumor associated with neurofibromatosis. *Colorectal Dis* 2013;15:1316-1327
- Fotaki P, Michailidis E, Vitoratos N et al: Von Recklinghausen's disease and pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2002;42:15-16
- Richardson MG, Setty GK, Rawoot SA: Response to nondepolarizing neuromuscular blockers and succinylcholine in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Anesth Analg* 1996;82:382-385
- Esler MD, Durbridge J, Kirby S. Epidural haematoma after dural puncture in a parturient with neurofibromatosis. *Br J Anaesth.* 2001;87:932-934
- Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ: Neurofibromatosis: clinical presentations and anesthetic implications. *Br J Anaesth.* 2001;86:555-564
- Sakai t, Vallejo MC, Shannon KT: A parturient with neurofibromatosis type 2: anesthetic and obstetric considerations for delivery. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:332-335
- Leppavirta J, Kallionpaa RA, Uusitalo E et al: Congenital anomalies in neurofibromatosis 1: A retrospective register based total population study. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 2018;13:15
- Freud E, AJ Mares, J Bar-Ziv et al: Congenital disseminated neurofibromatosis: A «Benign» Diagnosis with Malignant Prognosis. *Z Kinderchir.* 1987;42:378-380
- McEwing RL, Joelle R, Mohlo M et al: Prenatal diagnosis of neurofibromatosis type 1: sonographic and MRI findings. *Prenat Diagn.* 2006; 26(12):1110-1114
- Hatanaka K, Yoshioka T, Tasaki T, Tanimoto A: Pulmonary rhabdomyomatous dysplasia of the newborn in neurofibromatosis type 1. *Pathol Res Pract.* 2014;210:318-320
- Sadhukhan M, B Conry, Bim Bhaduri: Extensive Retropharyngeal and spinal plexiform neurofibromas in a neonate with type 1-neurofibromatosis. *Indian J Pediatr.* 2017;84:645-646
- Sanchez JL, Badia, MT Garcia Munoz et al: Neonatal neurofibromatosis (author's transl). *An Esp Pediatr.* 1981 Apr; 14:267-271
- Li H, Liu T, Chen X, Xie Lz: A rare case of primary congenital glaucoma in combination with neurofibromatosis 1: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2015;29:149
- Ritter A, Cuddapah S, Degenhardt K et al: Fetal cardiomyopathy in neurofibromatosis type I: Novel phenotype and review of literature. *Am J Med Genet A.* 2019. PMID:30919579.