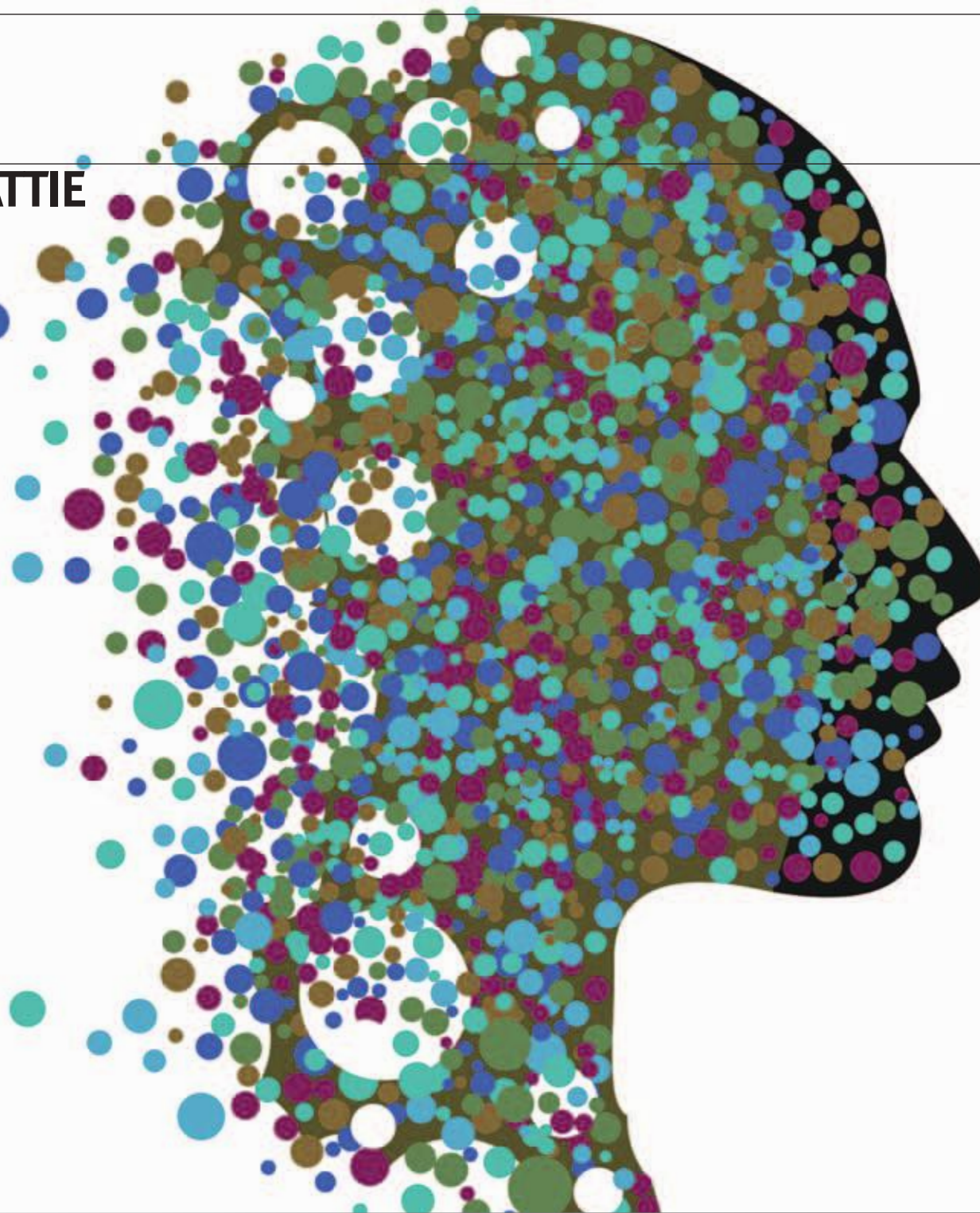


MALATTIE RARE



Complesso Sclerosi Tuberosa materna e fetale. Cosa deve sapere il ginecologo

La Sclerosi Tuberosa o complesso sclerosi tuberosa (TSC), termine che sottolinea il coinvolgimento di più sistemi ed organi, è una rara malattia genetica multisistemica diagnosticata in tutti i paesi nel mondo ove colpisce un milione circa di individui con incidenza di 1 caso su 6.000-10.000 nati. In Europa ha prevalenza 1:11.500-25.000. In Italia si stima che possano essere affette 5.000 persone



FRANCO PEPE
Specialista in ginecologia ed ostetricia e genetica medica, Catania

INTRODUZIONE

La malattia è stata descritta nel 19° secolo da Virchow e Von Recklinghausen che identificarono amartomi nel cervello e nel cuore di soggetti affetti da convulsioni e ritardo mentale sottoposti ad autopsie. È stata nota come epilezia o facomatosi di Pringle-Bourneville. Con i recenti studi molecolari lo spettro fenotipo si è esteso con individui con pochi sintomi e nel 25% senza epilessia e nel 50% dei casi senza ritardo mentale. La malattia è caratterizzata da amartomi localizzati prevalentemente nel cervello, cute, reni, cuore e polmoni. A differenza degli amartomi, le amarti non hanno la potenzialità di crescere. Le manifestazioni a carico del SNC comprendono epilessia, difficoltà di apprendimento, problemi comportamentali ed autismo; quelle renali angiomiolipoma (AML), semplici cisti ed il rene policistico, patologie che possono condurre all'insufficienza renale, ma sono descritti anche carcinomi renali. La linfangioleiomiomatosi (LFM) si manifesta in donne non giovani ed ha prognosi sfavorevole. Le lesioni cutanee includono le macule melanocitiche, gli angiomiomi facciali e le placche di tessuto connettivo.

L'INTERESSE DEL GINECOLOGO NEI CONFRONTI DELLA TSC DERIVA DA PIÙ FATTORI:

- **L'AMPIO** spettro di malattia e la scarsa consapevolezza della malattia per cui la diagnosi può essere posta per la prima volta in gravidanza
- **LA COMPLESSITÀ** della consulenza genetica
- **LA SPECIFICITÀ** di alcune complicanze materne legate alla malattia e la necessaria accortezza nelle modalità di trattamento
- **L'ASSOCIAZIONE** con il rhabdomioma cardiaco prevalentemente diagnosticato in utero o nel neonato
- **LA COMPLESSITÀ** della consulenza alla gravida che è pluridisciplinare e necessita la conoscenza della storia naturale della malattia e delle sue manifestazioni in utero ed in gravidanza e come trattarle per assicurare il migliore outcome materno e feto-neonatale (Pepe et al 2000).

GENETICA

La malattia è dovuta a mutazioni nei geni TSC1 o TSC2 localizzati rispettivamente in 9q34 e 16p1. Determinano la produzione alterata rispettivamente di amartina e tuberina per inattivazione del pathway mTOR. L'80% circa delle mutazioni sono descritte a carico di TSC2. L'effetto della mutazione è l'incremento della differenziazione, proliferazione e migrazione cellulare non più soggetta a controllo con sviluppo di amartomi. La trasmissione è autosomica dominante con probabilità del 50% di trasmettere la malattia ai figli ad ogni gravidanza ed indipendentemente dal sesso. Il 70-80% sono mutazioni de novo. Una coppia di genitori sani con un figlio/a affetto ha probabilità stimata dell'1% di avere un altro figlio con la stessa mutazione. La penetranza è del 100% con variabilità fenotipica molto ampia. Le mutazioni del gene TSC2 si associano a manifestazioni cliniche più severe perché le convulsioni e la disabilità mentale sono presenti ad una minore età. Alcune manifestazioni, per mutazioni di entrambi i geni, sono correlate all'età ed al sesso. Le mutazioni in TSC1 sono responsabili del 15-30% dei casi familiari e del 10-15% di quelli sporadici; al contrario le mutazioni TSC2 del 75-80% dei casi sporadici. Va comunque ricordato che l'esame genetico non identifica sino al 25% degli affetti, motivo per cui il test genetico negativo non esclude la diagnosi.

Nella consulenza si distinguono quindi due condizioni: quella nella famiglia rischio e quella in cui il rhabdomioma cardiaco nel feto o nel neonato fa sorgere il sospetto di TSC da mutazione de novo.

DIAGNOSI E STORIA NATURALE

La diagnosi nel probando è posta per la presenza di due caratteristiche cliniche maggiori od una maggiore e due o più minori (tabella 1) od il rilievo al test molecolare di una mutazione patogenetica eterozigote nei geni TSC1 e TSC2. La difficoltà nella diagnosi clinica deriva dalla necessaria presenza di più anomalie la cui comparsa varia in relazione all'età. Le macule ipopigmentate cutanee con tipica forma sono rilevabili nel 90% degli individui sin dalla nascita e successivamente presenti in qualsiasi età e sono visibili alla luce di Wood. Gli angiomiomi facciali si rilevano nell'83-90% dei soggetti, appaiono nella prima decade di età intorno ai 3-4 anni e prima dei quattordici; se confluenti possono essere disfiguranti con notevole impatto sulla qualità di vita. Nel 70% circa dei pazienti sono descritti difetti nello smalto, nel 30-50% amartomi retinici ma anche macule ipopigmentate nella retina. I fibromi ungueali

si manifestano nel 23-88% mai al di sotto dei 5 anni di età ed aumentano di dimensioni con l'età. Tra le manifestazioni neurologiche è rilevante l'epilessia (assente nel 25% dei casi) e nel corso della vita sino al 70% degli affetti possono manifestarsi comportamenti aggressivi, ritardo cognitivo (50% circa) e disturbi dello spettro autistico (40% circa) con effetti sulle relazioni sociali, sul completamento del corso di studi e sulla capacità di lavoro. Nell'adulto in generale si ritiene che l'estensione delle lesioni cerebrali nel TSC si correli con i sintomi neurologici e/o psichiatrici. Il danno renale, presente nel 40-80% dei pazienti, rappresenta la seconda causa di morbidità/mortalità in tutte le classi di età ed è la prima causa di morte dopo i 30 anni. L'insufficienza renale è dovuta alle anomalie del rene, soprattutto all'AML, presenti nell'80% degli individui, alle cisti corticali o all'associato rene policistico (2-8% dei casi) che progressivamente sottraggono al parenchima renale tessuto sano; descritti anche lesioni maligne o con potenziale di malignità (carcinoma renale, AML epitelioide). Gli AML possono essere molto voluminosi, multipli e bilaterali. Appaiono nella prima decade di vita ed aumentano di dimensioni durante l'adolescenza e nei primi anni dell'età adulta. Sono più frequenti nei soggetti con mutazioni TSC2, ritardo mentale, amartomi renali, rabdomioma cardiaci e lesioni cutanee. La LFM è una lesione rarissima (1:100.000) nella popolazione generale; si è ritenuto per lungo tempo che fosse presente nell'1-2% delle donne con SCT, ma più recentemente sino al 40% ed ha prognosi non favorevole. Altre manifestazioni sono l'iperplasia polmonare multinodulare e lo pneumotorace spontaneo.

L'AML epatico è descritto nelle femmine ed è asintomatico.

La comparsa di molte manifestazioni di malattia è quindi legata anche all'età ed al sesso. In utero, nell'infanzia e nell'adolescenza si manifesta il rabdomioma cardiaco, così come gli amartomi cerebrali e l'epilessia. L'angiomiolipoma renale (AML) si manifesta sin dalla giovane età e quindi nella donna in epoca fertile, mentre la linfangioleiomatosi polmonare (LAM), è da 5 a 10 volte più frequente nelle donne, prevalentemente adulte ed è per lo più asintomatica.

VITA GINECOLOGICA

Le lesioni cutanee, maggiormente se disfiguranti, pur in assenza di disturbi psichiatrici associati, hanno notevole impatto sull'autostima, sulla capacità di considerarsi partner sessuali desiderabili ed in generale sulle relazioni sociali compreso lo sviluppo di quelle intime e quindi sulla riproduzione. Gli studi sull'argomento sono tuttavia pochi (Gabitzsch et al 2013). Sebbene gli individui con ritardo mentale o disturbi psichiatrici possano non riprodursi, la fertilità non sembra ridotta e la gravidanza è stata descritta prevalentemente in case report a seguito di complicanze ed in poche casistiche osservazionali (Petrikovsky et al 1990, Agrawal et al 2014, Cetin et al 2015). Dalle interviste di 182 donne con STC si rileva che il 31% ha riferito qualche forma di irregolarità mestruale, il 41% aborto ed il 4% menopausa precoce, incidenza maggiore a confronto con la popolazione generale (4% vs 1%) (Gabitzsch et al 2013). Descritte anomalie dell'aspetto dell'utero all'isteropalpingografia così come gravidanza ectopica nel miometrio fundale in paziente con STC trattata con successo con metotrexate, ma quest'ultima associazione sembra casuale (Sharma et al 2021).



“ Il sospetto diagnostico è fortemente stressante per la coppia ed i familiari anche in relazione ai tempi ristretti per possibili scelte da adottare in accordo alle legislazioni nazionali sull'interruzione di gravidanza

SCHELE RIPRODUTTIVE

Nella coppia con anamnesi familiare positiva le scelte più comuni sono l'adozione, la diagnosi preimpianto se la mutazione è conosciuta, la diagnosi prenatale con CVS od amniocentesi od ancora non eseguire alcuna diagnosi prenatale. Per la diagnosi preimpianto è necessaria la pianificazione della gravidanza e la conoscenza della mutazione. Numerosi fattori possono essere rilevanti nella scelta della coppia: la consapevolezza della malattia, la storia personale e familiare, la severità delle manifestazioni di affetti in famiglia, il supporto familiare e sociale, fattori di natura socioculturale quali il reddito, il benessere sociale, il livello di istruzione, il credo religioso, lo stato civile, l'accettazione o meno di interrompere la gravidanza del feto affetto, etc. Non di rado la coppia sceglie di non effettuare la diagnosi prenatale.

Nella coppia a rischio la diagnosi di rabdomioma cardiaco fetale è evidenza di ricorrenza. Se il rabdomioma cardiaco è diagnosticato in una coppia non conosciuta come a rischio, la probabilità che il feto sia affetto da TSC è del 75-80%, certa se sono multipli e si tratta di mutazioni *de novo* se ad una attenta valutazione la coppia ed i familiari non sono affetti dalla malattia. È evidente che la consulenza in quest'ultima circostanza è più complessa in relazione alla necessità di confermare il sospetto diagnostico, di coinvolgere la famiglia, all'epoca di gravidanza in cui la lesione si è manifestata, al tempo necessario per svolgere gli accertamenti anche in relazione alla storia naturale in utero della malattia, alla disponibilità di tutte le competenze necessarie in una coppia *impreparata* all'evento. Il sospetto diagnostico è fortemente stressante per la coppia ed i familiari anche in relazione ai tempi ristretti per possibili scelte da adottare in accordo alle legislazioni nazionali sull'interruzione di gravidanza. In questi casi la conferma prenatale può richiedere lo studio molecolare, sebbene la diagnosi di rabdomioma è fortemente indicativa e di due o più patogenomica di TSC.

LA GRAVIDANZA

La consulenza alla coppia si articola in un approccio empatico multidisciplinare con la collaborazione dei medici che hanno in cura la paziente. È comunque necessario che il ginecologo abbia piena consapevolezza della malattia poiché è sottodiagnosticata anche per l'ampio spettro fenotipo ed alcune diagnosi di TSC sono state poste per la prima volta nella gravida (Caprez et al 2004). L'obiettivo della consulenza è rendere edotta la coppia delle possibili scelte riproduttive e delle complicanze comprese quelle specifiche della malattia in gravidanza. La programmazione della gravidanza permette lo sviluppo della piena consapevolezza sulle scelte riproduttive e congiuntamente la valutazione del benessere della paziente prima dell'evento riproduttivo. Va tenuto a mente nella probabilità di comparsa delle possibili complicanze che gli AML sono frequenti e la LAM è rara nella donna in età fertile e prevalentemente asintomatica. Il ginecologo deve quindi:

- **VALUTARE** quando è stato effettuato il controllo sulle condizioni fisiche di salute della paziente prima della gravidanza (funzione renale, ecografia renale, funzione respiratoria, etc) e contattare il centro di riferimento per le malattie rare che ha in cura la paziente
- **CONTROLLARE** gli esami effettuati prima della gravidanza
- **EFFETTUARE** la revisione degli antiepilettici, se utilizzati, poiché accrescono il rischio di malformazioni fetali, incluso DTN e anomalie cardiache
- **ESCLUDERE** danno d'organo, prevalente a carico del rene; un'iniziale lieve insufficienza renale può divenire significativa nel corso della gravidanza nella quale è anche possibile l'associazione con la preeclampsia
- **VALUTARE** con attenzione la funzione cardiaca; descritte anche morti improvvise da causa cardiaca
- **VALUTARE** la funzione respiratoria che è solitamente normale nella donna in età fertile, ma la comparsa di dispnea in corso di esercizio è campanello di allarme e secondo alcuni AA la LAM peggiora in gravidanza.

“ La difficoltà nella diagnosi clinica deriva dalla necessaria presenza di più anomalie la cui comparsa varia in relazione all'età

MALATTIE RARE



TABELLA 1
Criteria per la diagnosi del Complesso Sclerosi Tuberosa

Fonte:
<https://www.malattiarare.eu/pages/rivista/La-sclerosi-tuberosa-idA63>

TSC definita: devono essere presenti 2 segni maggiori oppure 1 segno maggiore e 2 o più minori. Oppure l'identificazione della mutazione TSC1 o TSC2 nel DNA da tessuto normale.

TSC possibile: devono essere presenti almeno 1 criterio maggiore o 2 o più minori.

A. CRITERI DIAGNOSTICI GENETICI

B. SEGNI MAGGIORI

1. Angiofibromi facciali o placca fibrosa sulla fronte
2. Fibroma ungueale o periungueale non traumatico (>2)
3. Placca zigrinata (nevo del tessuto connettivo)
4. Amartomi retinici multipli nodulari
5. Displasia corticale (include i tuber e le strie radiali di migrazione della s. bianca)
6. Nodulo subependimale
7. Astrocitoma subependimale a cellule giganti
8. Rbdomioma cardiaco (singolo o multiplo)
9. Linfangioleiomiomatosi polmonare e/o angiomiolipoma renale
10. Macchie cutanee ipopigmentate (>3, almeno 5 mm di diametro)

C. SEGNI MINORI

1. Fossette multiple dello smalto dei denti (decidui e/o permanenti) (>3)
2. Fibromi gengivali (>2)
3. Amartoma non renale
4. Chiazza acromica della retina
5. Lesioni cutanee "tipo coriandoli"
6. Cisti renali multiple



“
 L'effetto della mutazione genetica, alla base della malattia, è l'incremento della differenziazione, proliferazione e migrazione cellulare non più soggetta a controllo con sviluppo di amartomi

LE COMPLICANZE MATERNE specifiche della malattia sono molteplici e particolare rilievo è la gravidanza in individui con epilessia intrattabile, stato epilettico, con tumori subependimali (SEGA) associati con idrocefalo, od ancora dispnea od insufficienza respiratoria progressiva da LAM od acuta da pneumotorace. L'AML si riscontra nello 0,3% della popolazione generale ed ancora più raramente nel sesso femminile, ma è diagnosticato con relativa frequenza nei pazienti con TSC. Possono raggiungere notevoli dimensioni ed andare incontro a rottura con emorragia retroperitoneale anche fatale. La crescita in gravidanza dell'AML potrebbe essere favorita dagli estrogeni e dal progesterone e la rottura dell'AML essere correlata oltre che alle dimensioni, soprattutto se >4-6 cm ed alla ricca vascolarizzazione della massa, all'aumento della pressione intraaddominale dovuta all'utero gravido (Liu et al 2020). La comparsa di sintomi di anemia acuta, shock con o senza dolori al fianco deve indurre conseguentemente senza indugio al sospetto di AML rotto (King e Stamilio 2005). In questi casi, così come in altre complicanze il trattamento è personalizzato in relazione alle condizioni cliniche della paziente, all'epoca di gravidanza, alla stabilità cardiocircolatoria ed alla funzione respiratoria (Cleary-Goldman et al 2004, Cetin et al 2015). Sono stati descritti trattamenti endovascolari in gravidanza di AML sanguinanti in grado di arrestare l'emorragia, seguiti dal trattamento definitivo al termine della stessa o successivamente (Gimeno Argente et al 2006). Non sembra che il taglio cesareo elettivo nelle portatrici di AML renale di grosse dimensioni sia in grado di ridurre il rischio di rottura (Cetin et al 2015). Non è evidente una maggiore incidenza di complicanze materne sia renali (57% vs 67%) che pneumotorace (40% vs 38%) nelle donne con TSC che hanno avuto la gravidanza a confronto con

donne con TSC che non hanno avuto la gravidanza in uno studio su 145 donne. Va tuttavia rilevato che nelle gravide la diagnosi di STC era stata posta in media a 16 anni vs 25 ed erano più giovani (35 anni vs 41) (Mitchell et al 2003). L'incidenza di complicanze è stata rilevata nel 43% delle gravidanze in una casistica (King e Stamilio 2005). La preeclampsia, favorita dall'aggravarsi dell'insufficienza renale può complicare una precedente insufficienza renale anche lieve.

TRA LE COMPLICANZE A CARICO DEL FETO vanno ricordati il IUGR, l'oligo/polidramnios, la rottura prematura delle membrane, l'abrupto placentae, l'idrope fetale e la morte endouterina del feto (Petrikovsky et al 1990, Agrawal et al 2014, Cetin et al 2015). Tra le manifestazioni di malattia a carico del feto la più rilevante è il rbdomioma cardiaco. Difatti il segno del feto affetto da TSC è il rbdomioma cardiaco che è possibile diagnosticare nel secondo trimestre per l'elevata sensibilità dell'esame ecografico che lo descrive come una formazione ben distinta, rotonda ed iperecogena (figura 1) (Paladini et al 1996, Allan 2000). Possono essere localizzati nel setto interventricolare, nei due atri e nel miocardio ventricolare e nella metà dei casi sono multipli (Fesslova et al 2015). Possono determinare anomalie del flusso intracardiaco, effetto massa con fenomeni compressivi sugli organi circostanti, dei quali è rilevante quello sui polmoni. Il feto con rbdomioma va monitorato, se la coppia decide di condurre a termine la malattia, valutando nel tempo le dimensioni, la comparsa di nuovi rbdomiomi, lo sviluppo di forme giganti e la comparsa di lesioni cerebrali indicative di tuber. Va comunque sottolineato che l'esame ecografico è molto sensibile per la diagnosi della sede, del numero e delle dimensioni dei rbdomiomi cardiaci ma molto meno nella diagnosi di lesioni cerebrali,

eccetto che per grandi tumori subependimali, sebbene in questi casi sia difficile porre la diagnosi differenziale con l'emorragia subependimale (Levine et al 2000). Per questi motivi le lesioni cerebrali vanno studiate con la risonanza magnetica (RM) (Goes et al 2016). La diagnosi di lesioni cerebrali pone il feto a rischio accresciuto per convulsioni e disabilità intellettiva nella vita postnatale. Nello studio di Saada et al (2009) la valutazione con RM in feti con rbdomioma cardiaco ha permesso di identificare la maggior parte delle lesioni neurologiche indicative di TSC, ma non di determinare l'outcome neurologico. Va tuttavia compreso come utilizzare le ulteriori informazioni della RM nel singolo caso in relazione alle scelte della coppia. Va anche considerato il limite legale per l'interruzione di gravidanza in Italia, sebbene questo limite sia diverso nei vari stati europei e questo dato va comunicato alla coppia. L'epidemia COVID-SARS 2 crea comunque difficoltà gravi, se non insormontabili, nella migrazione sanitaria.

Il 75% circa dei rbdomiomi può regredire entro il primo anno di vita, la maggior parte già in utero anche se di notevoli dimensioni (cosiddetti giganti) motivo per cui la migliore condotta è l'attesa clinica nel feto emodinamicamente stabile (Holley et al 1995, Geiple et al 2001). Difatti l'80% è asintomatico alla nascita. L'indicazione postnatale al trattamento chirurgico si pone in casi selezionati tenendo a mente le difficoltà tecniche di resezione del tumore esteso con coinvolgimento dei vasi maggiori del cuore, condizioni che possono rendere impossibile l'eradicazione (Benyounes et al 2012). È da rilevare tuttavia che sia l'asportazione totale che parziale può essere efficace, poiché anche il tumore residuo può andare incontro a regressione spontanea. La presenza di anomalie del flusso intracardiaco da ostruzione, la distorsione delle valvole cardiache

FIGURA 1
Feto con due raddomiomi cardiaci di cui uno delle dimissioni di mm 37,5 per 34,2 ed un altro di dimensioni inferiori



divenute incontinenti, le brachi/tachicardie, la disfunzione cardiaca e l'idrope fetale rappresentano fattori prognostici negativi ampiamente documentati in letteratura (Paladini et al 1996, Chao et al 2008, Fesslova et al 2015). Le anomalie del ritmo cardiaco, descritte dal 16 al 47% dei feti con raddomioma (Allan 2000), sono per lo più associate ad idrope e morbilità neonatale soprattutto se persistenti (Chao et al 2008, Emmel et al 2004). In uno studio osservazionale su 23 feti la prognosi non è stata diversa tra i neonati con raddomioma singolo o multipli e con o senza scompenso cardiaco congestizio (Niewiadomska-Jarosik et al 2010). Sembra che abbia maggiore rilevanza prognostica l'ostruzione al flusso che le complicazioni derivanti dalla disritmia, possibile causa di morte improvvisa (De Rosa et al 2011). Rilevante la compressione polmonare determinata da raddomiomi giganti alla nascita. Complessivamente il rischio di morte fetale stimato è 4-6% (Chao et al 2008, Isaacs 2004) e la sopravvivenza varia dall'81 al 92% negli affetti. I raddomiomi rappresentano comunque la più frequente causa di exitus nei neonati e nei bambini affetti da TSC di età inferiore ai 10 anni.

Per completezza va segnalato che un raddomioma gigante è stato descritto nel mediastino fetale (Godava et al 2017) e che eccezionalmente sono state descritte lesioni da STC nella milza in feti affetti nati morti.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La terapia con mTOR inibitori quali everolimus e sirolimus si è dimostrata efficace nel trattamento degli amartomi facciali disfiguranti, nel miglioramento della funzione respiratoria nei soggetti affetti da LAM e nella riduzione delle dimensioni di AML asintomatici. Si tratta quindi di un'alternativa efficace alla chirurgia. Questi farmaci sono stati utilizzati in epoca neonatale con

significativa regressione delle dimensioni del raddomioma e di lesioni cerebrali, sebbene in alcuni casi alla sospensione della terapia possa verificarsi un effetto rebound. Questi farmaci sono stati utilizzati con successo anche nei feti con raddomiomi e lesioni cerebrali e numerose gravidanze sono state descritte in trapiantate che hanno fatto uso a scopo immunosoppressivo di mTOR inibitori nel corso dell'intera gestazione. Sono comunque necessari studi collaborativi e la tenuta di un registro sovranazionale sui feti trattati con mTOR inibitori a causa della rarità e della complessità dello spettro fenotipo della TSC.

Conclusione

È importante avere consapevolezza della malattia e conoscere la storia naturale di questa malattia autosomica dominante con penetranza del 100% ma variabile espressività.

La fertilità non sembra ridotta, l'abortività aumentata e la gravidanza è stata descritta in pazienti con spettro fenotipo solitamente non grave senza ritardo mentale.

La gravidanza andrebbe programmata, revisionati i farmaci utilizzati per l'epilessia, discusse attentamente le opzioni riproduttive e la paziente monitorata per diagnosticare tempestivamente eventuali complicanze in grado di minacciare la vita della paziente. Va posta attenzione all'eventuale insufficienza renale anche lieve e sospettata la rottura dell'AML nella paziente emodinamicamente instabile con o senza dolore al fianco.

Il raddomioma cardiaco è la manifestazione più frequente di TSC nel feto affetto.

Il team pluridisciplinare può offrire consulenza e trattamento ottimali.

PER SAPERNE DI PIÙ

Agrawal SN, Kulkarni YA, Deshmukh YR, Jane SD: Tuberos sclerosis in pregnancy. *Our Dermatol Online* 2014;5:160-162

Allan L: Fetal cardiac tumors. In: *Textbook of Fetal Cardiology*, Allan L, Hornberger L, Sharland G (eds). Greenwich Medical Media Limited: London, 2000. Pagg. 358-365

Benyounes N, Fohlen M, Devys J et al: Cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis patients: a case report and review of the literature. *Archives of Cardiovascular Disease* 2012;105:442-445

Caprez C, Walling AD, Reimer CM: Tuberos sclerosis complex in a young woman diagnosed incidentally on the basis of pregnancy ultrasonography. *Southern Medical Journal*, 2004;97; 512-513

Cetin C, Buyukkurt S, Demir C, Evruke C: Renal angiomyolipoma during pregnancy: case report and literature review. *Turk J Obstet Gynecol* 2015;12:118-121

Chao AS, Chao A, Wang TH, et al: Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:289-295

Cleary-Goldman J, Sanghvi AV, Nakhuda GS, Robinson JN: Conservative management of pulmonary

lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complicated by renal angiomyolipomas in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2004;2:132-134

De Rosa G, De Craolis MP, Pardeo M et al: Neonatal emergencies associated with cardiac rhabdomyoma: a 8-years experience. *Fetal Diag Ther* 2011;29:169-177

Fesslova V, Brankovica J, De Luca F, Privitera A, et al: Changed outcomes of fetuses with congenital heart disease: new Italian Multicentre study. *Cardiovasc Med* 2015;16:568-75

Godava M, Filipova H, Dubrava L et al: Single giant mediastinal rhabdomyoma as a sole manifestation of TSC in fetus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017;161:326-329

King JA, Stamilio DM: Maternal and fetal tuberous sclerosis complicating pregnancy: a case report and overview of the literature. *Am J Perinatol* 2005;22:103-108

Levine D, Barnes P, Korf B et al: Tuberos sclerosis in the fetus; second-trimester diagnosis of sub-ependymal tubers with ultrafast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1067-1069

Liu Z, Zou Y, Lv T et al: Spontaneous rupture of enormous renal angiomyolipoma in a pregnant

tuberous sclerosis patient: a rare case. *BMC nephrology* (2020) 21:455

Mitchel AL, Parisi MA, Sybert VP: Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with sclerosis tuberous complex. *Genet Med* 2003;5:154-160

Niewiadomska-Jarosik J, Stanczyk J, Jarosik JK et al: Prenatal diagnosis and follow-up of 23 cases of cardiac tumors. *Prenat Diagn* 2010;30:882-887

Paladini D, Palmieri S, Russo MG, Pacileo G: Rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. *Prenatal Diagnosis Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:84-85

Petrikovsky BM, Vintzileos AM, Cassidy SB, Egan JF: Tuberos sclerosis in pregnancy. *Am J Perinatol* 1990;7:133-135

Saada J, Rabia HS, Fermont L et al: Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2009;34: 155-159

Sharma N, Agustin M, Polonsky A, Bruci L: Ectopic pregnancy of the fundal myometrium in a patient with tuberous sclerosis. *Clin Case Rep* 2021;9:e04303 <https://doi.org/10.1002/ccr3.4303>



Il 75% circa dei raddomiomi può regredire entro il primo anno di vita, la maggior parte già in utero anche se di notevoli dimensioni (cosiddetti giganti) motivo per cui la migliore condotta è l'attesa clinica nel feto emodinamicamente stabile

ARTE IN OSPEDALE

Opera di Giovanale Tresca

