

http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com content&task=view&id=1116&Itemid=218

Medicina Fetale - Gravidanza gemellare

8

<u>Introduzione</u>

Bicoriale

Monocoriale

Monoamniotica

Trigemine e oltre

Gemelli congiunti

Screening delle anomalie cromosomiche nelle gravidanze gemellari

La diagnosi invasiva nelle gravidanze gemellari

L'aborto spontaneo nella gravidanza gemellare

L'interruzione di gravidanza selettiva nelle gemellari

Introduzione

La gravidanza gemellare spontanea è un evento piuttosto raro. La gravidanza gemellare può avvenire per ovulazione multipla (vedi caso A, illustrato successivamente), o per divisione di uno zigote (vedi caso B). I termini utilizzati per definire la gravidanza gemellare si riferiscono al TIPO DI CONCEPIMENTO (zigosità) ed al TIPO DI PLACENTAZIONE (corionicità). CASO A (70% di tutte le gravidanze gemellari).

Se vengono liberati due ovociti che vengono fecondati da due diversi spermatozoi, il risultato sono i gemelli dizigoti, cioè geneticamente diversi. I due zigoti si impiantano nella parete uterina separatamente, e questo determina una gravidanza gemellare bicoriale, cioè con due placente separate. Il tasso di gemelli dizigoti aumenta all'aumentare dell'età materna e in caso di familiarità (sulla linea materna, mentre la linea paterna non modifica il rischio di gemellarità).

CASO B (30% di tutte le gravidanze gemellari)

Se viene liberato un singolo ovocita che viene fecondato da uno spermatozoo, ma successivamente, per cause sconosciute, avviene la divisione dello zigote, si possono avere diverse situazioni a seconda del momento della divisione.

(un terzo dei casi): la divisione tra il primo ed il terzo giorno dopo la

fecondazione dà luogo a due embrioni che si impiantano separatamente, e quindi a una gravidanza gemellare bicoriale (=2 placente) biamniotica (= 2 sacchi amniotici).

(due terzi dei casi): se la divisione avviene tra il quarto e l'ottavo giorno dopo la fecondazione, il risultato è una gravidanza monocoriale (=una placenta) biamniotica (=2 sacchi amniotici).

(1% dei casi): se la divisione avviene tra il 9 e il 12esimo giorno, il risultato è una gravidanza monocoriale (=1 placenta) monoamniotica (=1 sacco amniotico).

(molto raramente): se la divisione avviene dopo il 13esimo giorno, il risultato è una gravidanza monocoriale monoamniotica con gemelli congiunti (cosiddetti siamesi).

Nei casi sopra riportati, i gemelli sono detti monozigoti e sono geneticamente identici. L'evento della divisione dello zigote è del tutto casuale, e non è legato a familiarità. Chi ha avuto una gravidanza con gemelli monocoriali ha probabilità estremamente basse di avere successive gravidanze gemellari. La gravidanza gemellare DIZIGOTICA (2/3 dei casi) e'sempre bicoriale biamniotica. La gravidanza gemellare MONOZIGOTICA (1/3 dei casi) può essere bicoriale biamniotica o monocoriale biamniotica o monocoriale monoamniotica. Se i gemelli bicoriali sono di sesso discordante (cioè un maschio e una femmina), allora siamo certi che sono diversi geneticamente. Ma se sono di sesso concordante (due maschi o due femmine), allora c'è la possibilità che ci troviamo nel caso B, con divisione dello zigote nei primi 3 giorni dopo il concepimento.

Da studi sui neonati, si è visto che il 20% dei gemelli di sesso concordante sono monozigoti, cioè identici geneticamente. Dal punto di vista pratico, comunque, questo non ha importanza. Il fattore più importante nell'identificare il rischio in una gravidanza gemellare è il numero di placente (detto corionicità). La diagnosi di corionicità è importante per la stratificazione del rischio perinatale e la programmazione della sorveglianza ostetrica. Le gravidanze gemellari monocoriali hanno un rischio di complicanze maggiori rispetto a quelle bicoriali. La definizione della corionicità deve essere fatta con l'ecografia del primo trimestre.

Placentazione Bicoriale

Rappresenta il caso più frequente. Circa 1 su 80 parti sono di gravidanze gemellari, anche se la frequenza sta aumentando, soprattutto grazie alle metodiche di fecondazione assistita.

Come spiegato sopra, in questo tipo di gravidanza ci sono due placente separate e due sacchi amniotici.

La gravidanza gemellare è per definizione una gravidanza a rischio in quanto l'utero non è fatto per ospitare due feti.

I rischi della gravidanza gemellare in genere si distinguono in rischi materni

diabete gestazionale ipertensione indotta dalla gravidanza

rischi fetali

aborto spontaneo

<u>ritardo di crescita intrauterino</u> <u>parto pretermine</u>

La comparsa di queste patologie della gravidanza può influenzare negativamente l'esito della stessa; ma occorre ricordare che il problema più importante nelle gravidanze multiple resta comunque il parto pretermine. Per questo all'ecografia alla 20-24 settimane si associa sempre la misurazione della cervice uterina.

Placentazione Monocoriale

La gravidanza gemellare monocoriale biamniotica ha una frequenza di 1 su 400 parti. Come spiegato sopra, i due feti, geneticamente identici, condividono la placenta, ma si trovano in sacchi amniotici separati.

I rischi di questo tipo di gravidanza sono maggiori rispetto alla gravidanza bicoriale:

aborto spontaneo

<u>ritardo di crescita</u> (ovvero discordanza tra i due feti di più del 20-25% del peso stimato) nel 25% circa dei casi

trasfusione feto-fetale: nel 15% dei casi

parto pretermine

maggior rischio di malformazioni, soprattutto cardiache. Per questo a tutti i gemelli monocoriali è bene richiedere l'<u>ecocardiogramma fetale</u>, come da linee guida SIEOG 2006.

I casi di ritardo di crescita vengono gestiti solitamente mediante un monitoraggio ecografico più frequente, allo scopo di identificare le situazioni maggiormente a rischio, che richiedano un anticipo del parto o altri tipi di intervento.

La sindrome da trasfusione feto-fetale (TTTS, dall'inglese twin to twin transfusion syndrome): è un evento raro (15% dei casi), ma potenzialmente Se lasciata non trattata, la mortalità raggiunge l'80-90%. I gemelli monocoriali condividono la circolazione placentare, infatti nella placenta esistono connessioni vascolari, dette anastomosi, che mettono in comunicazione le circolazioni dei 2 feti. Normalmente questo sistema di scambio di sangue è bilanciato (cioè avviene in modo bidirezionale, ad esempio dal feto A al feto B ed in equal misura dal feto B al feto A), ma ci sono casi in cui il sangue va in misura maggiore da un gemello verso l'altro. Il gemello che riceve più sangue (detto appunto "ricevente"), ha un sovraccarico di liquidi e produce più urina. Questo è causa dell'aumento del liquido amniotico nel suo sacco (polidramnios). Il gemello donatore produce meno urina, e il suo sacco amniotico tende a diventare più piccolo (oligoidramnios). La sindrome da trasfusione feto-fetale non può essere prevenuta e non è una condizione che insorge su base genetica o ereditaria.

I problemi che possono derivare dalla TTTS sono soprattutto due:

l'aumento eccessivo del liquido amniotico determina una sovradistensione uterina, che può provocare attività contrattile, e quindi rischio di parto pretermine.

il ricevente si trova a far fronte all'aumento del volume sanguigno, e questo può avere come conseguenza l'affaticamento del cuore, specialmente nei casi cronici ed a insorgenza più precoce. Inoltre, la crescita del donatore, che si trova con una quantità di sangue inferiore alla norma, può rallentare. La diagnosi della TTTS può essere fatta solamente con l'ecografia. Ci sono dei sintomi che, però, possono suggerire la possibile insorgenza di una TTTS: rapido aumento delle dimensioni dell'utero, presenza di attività contrattile e difficoltà a respirare.

La trasfusione feto-fetale rappresenta quindi una condizione clinica molto delicata, che deve essere gestita da centri di III livello con particolare esperienza in questo campo. Le possibilità terapeutiche comprendono l'amnioriduzione (cioè l'aspirazione del liquido in eccesso nel sacco amniotico del ricevente, per mezzo di un ago introdotto attraverso la parete addominale materna) e la coagulazione laser delle anastomosi placentari, una metodica più complessa, che è disponibile solo in pochi centri al mondo. La scelta della terapia dipende dall'epoca di insorgenza (più è precoce, più è grave), e dallo stadio della malattia, classificato dal gruppo di Quintero di Miami:

stadio	anomalia riscontrata
1	polidramnios nel ricevente, oligodramnios nel donatore
2	vescica non visualizzata nel donatore
3	alterazioni flussimetriche
4	idrope (eccesso di liquidi nei tessuti fetali)
5	orte intrauterina di uno o entrambi i gemelli

È molto importante quindi la diagnosi precoce, che viene effettuata mediante controlli ecografici più frequenti rispetto a quelli richiesti per una gravidanza gemellare bicoriale: identificare i casi a maggior rischio è utile non solo per la scelta del tipo di terapia, ma anche per definire la prognosi nei singoli casi. La gravidanza gemellare monocoriale, in considerazione del rischio elevato di complicanze, deve essere attentamente monitorata mediante controlli ecografici (solitamente uno ogni due settimane a partire da 15-16 settimane di gravidanza).

Modalità dell'espletamento del parto nelle gravidanze monocoriali La gravidanza monocoriale di per sé non è un'indicazione all'espletamento del parto mediante taglio cesareo, ma bisogna ricordare che esiste un rischio di circa 1:350 di trasfusione feto fetale in travaglio con morte improvvisa dei due feti. È quindi più prudente espletare il parto mediante taglio cesareo, anche se non esiste indicazione assoluta.

Monoamniotica

La gravidanza monocoriale (=1 placenta) monoamniotica (=1 sacco amniotico) è un evento piuttosto raro, che avviene in circa 1 su 100 gravidanze monocoriali.

I due feti si trovano nello stesso sacco amniotico. Questo comporta la presenza di attorcigliamento dei cordoni e nodi tra i due funicoli, che si riscontrano già a partire dal primo trimestre in oltre l'80% dei casi. Questo può spiegare l'alta percentuale di mortalità riportata in letteratura per questo tipo di gemelli (fino al 50% di morti in utero), attribuita all'improvviso stringimento del nodo. Questo evento non è prevedibile e non è prevenibile. Tuttavia in letteratura

sono riportati buoni esiti della gravidanza, soprattutto in quei casi sottoposti a monitoraggio ecografico intensivo, con parto elettivo a 32 settimane. Nella gravidanza monoamniotica la trasfusione feto-fetale è un'evenienza molto rara. Questo è stato attribuito alla particolare vicinanza dei cordoni ombelicali dei due feti, con la presenza di anastomosi a flusso bidirezionale (dette anastomosi arterio-arteriose).

Trigemine e oltre

Le gravidanze trigemine e di ordine superiore sono più frequentemente il risultato di tecniche di fecondazione assistita. Infatti, solo il 20% derivano da concepimento spontaneo.

I problemi fetali nelle gravidanze trigemine comprendono:

aborto spontaneo

<u>ritardo di crescita</u> di uno o più feti

trasfusione feto-fetale (nei casi con coppia di gemelli monocoriali nel contesto in una gravidanza di ordine superiore)

parto pretemine

Di queste problematiche, la più importante è sicuramente la prematurità. Infatti l'utero risulta sovradisteso, e questo può scatenare attività contrattile: nelle trigemine l'epoca gestazionale media del parto è di 33 settimane, e nel 13% dei casi il parto avviene prima delle 28 settimane. L'epoca gestazionale media a cui arrivano le gravidanze quadrigemine è di 30 settimane.

L'embrioriduzione (cioè la riduzione del numero di embrioni), generalmente effettuata al primo trimestre, ha lo scopo di migliorare l'outcome della gravidanza, diminuendo soprattutto i rischi legati alla prematurità. Ad esempio riducendo una gravidanza trigemina da 3 a 2 embrioni, l'esito della gravidanza stessa diventa paragonabile a quello di una gravidanza gemellare. Ma esiste un rischio (variabile da 5 all' 8%) di perdere tutta la gravidanza come risultato della procedura di feticidio. Inoltre, con il miglioramento dell'assistenza neonatologica, il vantaggio di effettuare l'embrioriduzione viene messo sempre più in discussione, soprattutto per le gravidanze trigemine. Al contrario per le gravidanze con un numero di embrioni pari o superiore a quattro, i rischi di prematurità e di aborto spontaneo sono ben superiori ai rischi legati alla procedura di embrioriduzione.

Gemelli congiunti

I gemelli congiunti (generalmente noti come "siamesi"), sono due feti che hanno a comune alcuni organi o tessuti.

Si tratta di un evento molto raro, circa 1 su 100.000 parti.

La gravidanza è monocoriale e monoamniotica, ed origina dalla divisione dell'embrione in una fase tardiva di sviluppo.

Esistono vari tipi di gemelli congiunti, a seconda del punto di unione:

toraco-onfalopaghi: il tipo più frequente, con unione a livello del torace e della parete addominale anteriore ischiopaghi: unione a livello anteriore del bacino pigopaghi: unione a livello del sacro craniopaghi: unione a livello del cranio

parapaghi: fusione laterale

La prognosi dipende dalle strutture in comune. Ad esempio in caso di gravi malformazioni associate o nei casi in cui c'è la condivisione di strutture vitali, ad esempio il cuore, la prognosi è solitamente infausta. In casi selezionati, con minima condivisione di organi e tessuti, la prognosi può essere favorevole.

Screening delle anomalie cromosomiche nelle gravidanze gemellari

Nelle gravidanze gemellari può essere esguito, come nelle gravidanze singole, il test combinato.

Nella gravidanza con gemelli dizigoti (cioè geneticamente diversi), ogni feto ha un rischio individuale di sindrome di Down, ad esempio un feto può essere sano e l'altro avere la sindrome di Down. Le due probabilità sono eventi indipendenti, quindi il rischio globale, che uno dei due abbia la sindrome di Down, è doppio rispetto a una gravidanza singola. Ad esempio, se ognuno dei due feti ha un rischio di 1 su 100 di essere Down, il rischio globale che uno dei due sia Down è 1/100 + 1/100, ovvero 1 su 50 (o 2%). Il rischio che entrambi siano Down è 1/100 X 1/100, ossia 1 su 10.000 (cioè è un evento estremamente raro).

Nella gravidanza con gemelli monozigoti (cioè geneticamente identici), il rischio è identico per entrambi, cioè o sono entrambi sani o sono entrambi affetti dalla sindrome di Down. Il rischio globale è perciò identico rispetto a quello di una gravidanza singola, quindi se ogni feto ha un rischio di 1 su 100, il rischio globale rimane 1 su 100. Sono molto rare le eccezioni a questa regola: infatti solo in casi eccezionali può avvenire che i gemelli monozigoti siano diversi geneticamente per errori che avvengono dopo la divisione dello zigote.

Nella pratica clinica, noi non conosciamo la genetica dei due feti, e consideriamo tutti i gemelli bicoriali come se fossero dizigoti, e quindi con due rischi indipendenti.

Torna inizio

Diagnosi prenatale invasiva nelle gravidanze gemellari

I gemelli monocoriali sono sempre monozigoti (identici), i gemelli bicoriali possono essere mono o dizigoti, ma vengono sempre considerati dizigoti ai fini del calcolo del rischio di anomalie cromosomiche.

La diagnosi prenatale invasiva può essere effettuata tramite amniocentesi o villocentesi: la villocentesi è un prelievo dei villi coriali che sono le strutture che costituiscono la placenta, l'amniocentesi è un prelievo di liquido amniotico. Nelle gravidanze bicoriali si può effettuare sia la villocentesi che l'amniocentesi. I prelievi saranno due, uno per ogni feto. Il rischio di aborto è di poco superiore al prelievo singolo (compreso tra 1 e 2%). La villocentesi nelle gravidanze multiple presuppone un livello di esperienza tale, per cui solo operatori che lavorano in centri di terzo livello dovrebbero eseguirle. Infatti esiste un piccolo rischio (1%) che ci sia contaminazione tra i prelievi dei due feti (in pratica l'ago può "pescare" villi anche dalla placenta dell'altro feto). Nelle gravidanze monocoriali, se partiamo dal presupposto che i gemelli siano

identici, teoricamente dovremmo fare un prelievo solo. In realtà esistono rari casi in cui i cariotipi dei due gemelli sono diversi. Per questo nelle gravidanze gemellari monocoriali si devono spiegare alla pziente tutte le implicazioni delle due scelte di eseguire uno o due prelievi. Torna inizio

L'aborto spontaneo nella gravidanza gemellare

L'aborto nella gravidanza gemellare è un fenomeno che si realizza più frequentemente nel corso delle prime settimane di gestazione. La camera gestazionale con il piccolo embrione viene riassorbita, per cui si parla di "vanishing twin", cioè di gemello che scompare. Nella grande maggioranza dei casi la gravidanza va avanti come singola, senza problemi particolari per l'embrione restante, sia nel caso di gemelli bicoriali, che nel caso di gemelli monocoriali.

Diversamente, se la morte in utero avviene nel corso del secondo/terzo trimestre, ci possono essere dei problemi, soprattutto nel caso di gemelli monocoriali. Infatti i gemelli monocoriali, come spiegato sopra, condividono la placenta e sono collegati tra loro da anastomosi vascolari. La morte di un gemello crea un sequestro di sangue verso il suo territorio placentare, per cui il gemello restante può andare incontro a una emorragia acuta, che comporta in circa la metà dei casi morte o danno cerebrale da ipovolemia (riduzione della massa ematica, con riduzione dell'apporto di ossigeno al cervello). Nella restante metà dei casi il secondo gemello sopravvive senza complicanze neurologiche. Per valutare l'eventuale danno cerebrale di solito si richiede risonanza magnetica fetale, da eseguire generalmente a 4-6 settimane dall'evento. Una delle cause principali di morte in utero nelle gravidanze monocoriali è rappresentata dalla sindrome della trasfusione feto-fetale. Nelle gravidanze bicoriali, il problema dell'emorragia non esiste, infatti ogni gemello ha il suo territorio placentare. Possibili rischi legati alla morte in utero di un gemello nella gravidanza bicoriale sono dovuti principalmente alla prematurità: infatti la presenza di tessuto fetale e placentare in necrosi, determina il rilascio di sostanze che attivano le contrazioni uterine. E' importante poi ricordare che la letteratura attualmente disponibile ci dice che la morte di uno dei feti non è un'indicazione ad anticipare il parto, ad eccezione delle epoche gestazionali più avanzate, quando ormai non c'è alcun vantaggio nel proseguimento della gravidanza stessa. I casi di coagulopatia materna da morte in utero riportati in letteratura sono talmente rari, che non dovrebbe essere questa l'indicazione al parto, soprattutto alle epoche gestazionali più precoci, quando i rischi della prematurità sono ben superiori. Il management dei singoli casi deve essere gestito da un team ostetrico esperto nel settore, meglio se all'interno di un ospedale di terzo livello.

L'interruzione di gravidanza selettiva nelle gemellari

Esistono casi in cui, purtroppo, uno dei gemelli ha un problema serio: può trattarsi di una malformazione o di anomalie dei cromosomi quali la sindrome di Down. In questi casi si offre la interruzione selettiva del feto affetto, una decisione sempre drammatica da parte della famiglia. L'interruzione può essere effettuata entro l'epoca gestazionale di legge (24°)

settimana), e si svolge secondo modalità che sono diverse a seconda del tipo di gravidanza gemellare:

nella gravidanza bicoriale essa consiste nell'iniezione intracardiaca di cloruro di potassio: un metodo rapido, che nel giro di pochi secondi porta ad asistolia (=assenza di attività cardiaca)

nella gravidanza monocoriale tale metodo non può essere impiegato, poichè porterebbe al passaggio della sostanza letale nel circolo anche dell'altro gemello. Pertanto si devono utilizzare metodi che portano all'occlusione del cordone del gemello affetto, isolando quindi le due circolazioni.