



GESTIONE DELLA GRAVIDANZA MULTIPLA

RACCOMANDAZIONI



GESTIONE DELLA GRAVIDANZA MULTIPLA

Raccomandazioni



Direttivo Sigo

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
VICE PRESIDENTE
CONSIGLIERI**

**TESORIERE
SEGRETARIO**

**Paolo Scollo
Nicola Surico
Mauro Busacca
Giuseppe De Placido
Valeria Dubini
Emilio Stola
Pier Luigi Venturini
Sandro Massimo Viglino
Enrico Vizza**



Direttivo Aogoi

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
VICE PRESIDENTE**

**SEGRETARIO
TESORIERE
CONSIGLIERI**

**Vito Trojano
Giovann Monni
Sandro Massimo Viglino
Elsa Viora
Antonio Chiàntera
Carlo Maria Stigliano
Luigi Alio
Pasquale Pirillo
Maurizio Silvestri**



Direttivo Agui

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
SEGRETARIO
TESORIERE
CONSIGLIERI**

**Nicola Colacurci
Massimo Moscarini
Fabio Parazzini
Francesco Maria Primiero
Sandro Gerli
Roberto Marci
Anna Maria Paoletti
Antonio Perino**



Direttivo Fondazione

**PRESIDENTE
VICE PRESIDENTE
CONSIGLIERI**

**Fabio Sirimarco
Yoram Jacob Meir
Cristofaro De Stefano
Fabio Parazzini
Franco Antonio Ragusa
Anita Regalia
Enrico Vizza**

La Fondazione Confalonieri Ragonese vuole essere un luogo nel quale sviluppare un percorso di valorizzazione del pensiero ginecologico, attraverso la sintesi delle conoscenze in materia scientifica, assistenziale e legislativa. Tale attività si esprimerà con la produzione costantemente aggiornata di documenti che possano supportare i professionisti nel loro agire e contestualmente orientare le Istituzioni per le scelte che sono chiamate a compiere in campo normativo.

L'obiettivo che la Fondazione si prefigge è quello di ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici elaborati dalle Società Scientifiche SIGO-AOGOI-AGUI, senza trascurare l'eventualità che Istituzioni pubbliche e Aziende private possano commissionare studi su tematiche specifiche.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Dichiarazioni:** indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.
2. **Opinioni:** documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.
3. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni, allo scopo di fornire al professionista ed alle Istituzioni raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti e non devono condurre ad un comportamento clinico obbligatorio; devono piuttosto, attraverso lo studio sistematico della produzione scientifica esistente, fornire un supporto decisionale a scelte che comunque tengano conto delle condizioni e necessità del paziente, del contesto nel quale si opera e delle risorse disponibili.

Il Presidente
Fabio Sirimarco

ESTENSORI

NICOLA CHIANCHIANO
MARIAROSARIA DI TOMMASO
GIOVANNI B. LA SALA
ANNA MARIA MARCONI
ANTONIO RAGUSA
NICOLA RIZZO
TAMARA STAMPALJJA
ALESSANDRO SVELATO
BIANIAMINO TORMETTINO
PATRIZIA VERGANI

COLLABORATORI

PIETRO ALIMONDI
MARIA ELENA BUCALO
GIUSEPPE CANZONE
GIANCARLO CONOSCENTI
MARZIA MONTESANO
STEFANO PALOMBA
GIULIANA SIMONAZZI

FACILITATORE

ANTONIO RAGUSA

REVISORI

PAOLO SCOLLO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
VITO TROJANO – Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani
NICOLA COLACURCI – Associazione Ginecologi Universitari Italiani

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

FABIO SIRIMARCO – Fondazione Confalonieri Ragonese

INDICE

1.Prevenzione delle gravidanze multiple

- 1.1 Fecondazione assistita e gravidanza multipla
- 1.2 Riduzione embrionaria o fetale (embryo-fetal reduction)

2.Diagnosi di corionicità

- 2.1 Epoca gestazionale e tecnica per la corretta diagnosi di corionicità
- 2.2 Diagnosi di corionicità e amnioticità

3.Screening ecografico e diagnosi prenatale invasiva

- 3.1 Screening combinato del I trimestre nella gravidanza multipla
- 3.2 Diagnosi prenatale invasiva nella gravidanza multipla

4.Gestione della gravidanza multipla

- 4.1 Gestione clinica della gravidanza multipla non complicata
 - 4.1.1 Frequenza dei controlli
 - 4.1.2 Indagini specifiche
 - 4.1.3 Sorveglianza antepartale
- 4.2 Interventi profilattici nella gestione della gravidanza multipla
 - 4.2.1 Cerchiaggio profilattico
 - 4.2.2 Ospedalizzazione e *bed rest*
 - 4.2.3 Tocolisi profilattica
 - 4.2.4 Pessario profilattico
 - 4.2.5 Terapia farmacologica con progesterone
 - 4.2.6 Indicazioni all'invio della gravidanza multipla presso un Centro di III livello

5.Complicanze materne e fetali

- 5.1 Complicanze materne
 - 5.1.1 Complicanze ipertensive
 - 5.1.2 Parto pretermine
- 5.2 Complicanze fetali
 - 5.2.1 Malformazioni fetali nella gravidanza multipla
 - 5.2.2 TTTS diagnosi e terapia
 - 5.2.3 IUGR selettivo

6.Tempi e modalità del parto

- 6.1 Timing del parto nella gravidanza multipla: bicoriale, monocoriale, trigemina e oltre
- 6.2 Modalità del parto nella gravidanza multipla
- 6.3 Gravidanza multifetale

7.Gravidanze monoamniotiche ed eventi rari nelle gravidanze multiple

- 7.1 Gravidanza monocoriale monoamniotica
- 7.2 MEF di un gemello
- 7.3 Gemelli congiunti
- 7.4 TRAP, TAPS
- 7.5 Parto differito nella gravidanza multipla.

1. Prevenzione delle gravidanze multiple

1.1 Fecondazione assistita e gravidanza multipla

1.2 Riduzione embrionaria o fetale (embryo-fetal reduction)

1.1 Fecondazione assistita e gravidanza multipla

Si assiste sempre più frequentemente all'evenienza clinica di gravidanze multiple. Tale fenomeno risulta fortemente correlato all'impiego di trattamenti di implementazione della fertilità di coppia. La gravidanza gemellare, soprattutto le multifetali (più di due feti), è associata ad elevati tassi di complicanze materne e fetali (McDonald et al. 2005). Il maggior problema clinico riguarda la prematurità, che come complicanza è più accentuata nelle forme derivanti da tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) rispetto a quelle spontanee di circa il 50% (Kamphius et al. 2014).

I rischi ostetrici correlati alle tecniche di PMA sono significativamente elevati (Pandey et al. 2012) indipendentemente dalla multifetalità (Grady et al. 2012; Pinborg et al. 2013) e sono aumentati nelle pazienti infertili (Messerlian et al. 2013) e in quelle con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (Palomba et al. 2014).

La prevenzione della gravidanza multipla ha un ruolo fondamentale e prioritario proprio per la natura iatrogena delle eventuali complicanze.

La riduzione del rischio di gravidanza multipla nella paziente con infertilità anovulatoria

Il momento fondamentale per la riduzione dei tassi di gravidanza multifetale si identifica nel corretto trattamento della popolazione affetta da infertilità anovulatoria o inspiegata.

Nella paziente obesa e, con minor evidenza nella paziente in sovrappeso, la riduzione del peso corporeo si correla in maniera diretta con i tassi di gravidanza e di nati vivi (Moran et al. 2009). Al momento dati contrastanti riguardano quale sia il primo approccio farmacologico da utilizzare nella paziente anovulatoria. I tassi di gravidanza multipla sono risultati superiori nel gruppo trattato con clomifene rispetto a quello trattato con metformina (Legro et al. 2008) e non statisticamente differenti tra clomifene e letrozolo (Legro et al. 2014).

Una metodica utile per ridurre il tasso di gravidanza multipla è il *drilling* ovarico, tuttavia, la necessità dell'anestesia generale ne limita l'impiego quale prima opzione terapeutica.

Infine, l'impiego di gonadotropine, sebbene caratterizzato da un buon rapporto rischi-benefici quale prima strategia farmacologica nella paziente anovulatoria, andrebbe utilizzato come trattamento di ultima istanza, perché gravato da elevati costi e da un rischio significativo di crescita follicolare e gravidanza multipla (Homburg et al. 2012).

Raccomandazione/i:

- **La perdita di peso con dieta e attività fisica nelle pazienti obese/sovrappeso anovulatorie è la miglior strategia di trattamento (Livello di Evidenza III - Raccomandazione A).**
- **L'impiego di letrozolo e/o metformina è associato a un rischio di gravidanza multipla inferiore all'impiego di clomifene citrato (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).**
- **Il drilling ovarico laparoscopico è associato ad un basso tasso di gravidanza multipla, ma il suo ruolo *evidence-based* riguarda la paziente clomifeno-resistente (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).**

- **L'induzione dell'ovulazione con gonadotropine deve essere considerata l'opzione ultima e deve essere sempre monitorata ecograficamente a causa dell'alto rischio di gravidanza multipla (Livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**

La riduzione del rischio di gravidanza multipla nella paziente sottoposta a stimolazione ovarica controllata per inseminazione intrauterina IUI (intrauterine insemination)

Il rischio di gravidanza multipla in corso di cicli di stimolazione ovarica è più alto di quello associato a cicli di induzione dell'ovulazione con clomifene citrato o fecondazione in vitro (IVF - *In Vitro Fertilization*) con transfer di singolo embrione rispettivamente di circa 5 e 2 volte (Custers et al. 2011).

Raccomandazione/i:

- **Per minimizzare il rischio di gravidanza multipla in corso di IUI, il rapporto rischio-beneficio ottimale si ottiene con due follicoli (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).**

La minimizzazione del rischio di gravidanza multipla nella paziente sottoposta a IVF

In donne con buone potenzialità riproduttive, un ciclo di IVF con transfer di due embrioni incrementa l'*ongoing pregnancy rate* dal 29% al 39% rispetto al transfer di singolo embrione, ma contemporaneamente peggiora l'esito neonatale ottimale, che passa dal 1.4% al 11% per il rischio di parto pretermine legato alla gravidanza gemellare. In donne con scarse potenzialità riproduttive, un ciclo di IVF con transfer di due embrioni incrementa l'*ongoing pregnancy rate* dall'8% all'11% rispetto al transfer di singolo embrione, ma peggiora l'esito neonatale dallo 0.3% al 4% per il rischio di prematurità legato alla gravidanza gemellare (Kamphius et al. 2014). Il numero di embrioni da trasferire andrebbe definito in base a modelli predittivi di successo (Matorras et al. 2014).

Raccomandazione/i:

In donne a buona prognosi:

- **l'unica strategia per minimizzare il rischio di gravidanza multifetale è l'impiego del transfer di un singolo embrione in cicli a fresco, sebbene tale procedura si associ a tassi più bassi di nati vivi rispetto al transfer di due embrioni (Livello di Evidenza I, Raccomandazione A);**
- **non vi sono differenze significative di efficacia tra un transfer di due embrioni a fresco e il transfer di embrione singolo a fresco ripetuto dopo crioconservazione in un ciclo naturale o preparato con ormoni (Livello di Evidenza III - Raccomandazione C);**
- **la ripetizione di transfer embrionari singoli può minimizzare il rischio di gravidanza multipla e le complicanze ostetriche, senza ridurre significativamente l'efficacia della procedura (Livello di Evidenza III - Raccomandazione A).**

1.2 Riduzione embrionaria o fetale (embryo-fetal reduction)

La riduzione embrionaria o fetale è l'interruzione dell'evoluitività di uno o più embrioni in una gravidanza multipla. Essa può essere "selettiva" se utilizzata per interrompere lo sviluppo di uno dei feti affetto da una patologia grave o incurabile (solitamente genetica o malformativa complessa) o "non selettiva" se impiegata in caso di interruzione di un gemello morfologicamente e cariotipicamente normale. La pratica della riduzione embrio-fetale nel tardo primo trimestre, al fine di ridurre le gravidanze multifetali a gravidanze bigemine, è in uso da circa 25 anni, con lo scopo di ridurre gli esiti neonatali sfavorevoli tipici delle gravidanze multifetali. Più recentemente, invece, la riduzione embrio-fetale è stata applicata anche alle gravidanze bigemine al fine di ottenere una gravidanza singola in cui il rischio perinatale dovrebbe essere ottimizzato (Evans et al. 2004).

Limiti e benefici potenziali della riduzione embrio-fetale non selettiva

L'analisi della letteratura riguardante l'embrioiduzione è penalizzata da un errore di fondo. Molti studi includono indistintamente nel gruppo di controllo le gravidanze trigemine tricoriali e monocoriali non sottoposte a riduzione embrionaria, mentre il gruppo sottoposto ad embrioiduzione è formato da gravidanze tricoriali, derivate prevalentemente da tecniche di PMA. La determinazione della corionicità (vedi capitolo 2) risulta fondamentale, non solo nell'assistenza e nella prognosi delle gravidanze multiple ma anche al fine di effettuare una riduzione selettiva (Evans M 1994).

Attualmente non sono disponibili meta-analisi derivate da trials randomizzati controllati (RCT) o singoli RCT che possano suggerire con sufficiente evidenza tale strategia (Dodd et al. 2012). Lo studio delle evidenze sulla riduzione delle gravidanze multifetali risente anche della mancanza di studi prospettici. Studi osservazionali hanno dimostrato una diminuzione del tasso di parto pretermine in gravidanze multifetali sottoposte ad embrioiduzione. È stato infatti osservato un minor tasso di prematurità in caso di embrioiduzione di gravidanze con quattro o più feti, di gravidanze trigemine ridotte a bigemine o a gravidanze singole, o ancora in caso di riduzione della componente monocoriale di una gravidanza trigemina, con un tasso di parto pretermine che però non è in relazione al numero di feti ridotto (Dodd et al. 2012, Stone et al. 2008).

Uno studio sulla embrioiduzione selettiva per malformazioni congenite, che ha compreso 402 gravidanze multiple, che avevano eseguito una embrioiduzione a causa della presenza di malformazioni, riporta un progressivo aumento della perdita fetale, in relazione all'età gestazionale in cui l'embrioiduzione era eseguita: 5,4%, 8,7%, 6,8% e 9,1% rispettivamente, per le procedure effettuate tra la 9^a e la 12^a, tra la 13^a e la 18^a, tra la 19^a e la 24^a e oltre la 25^a settimana, tuttavia il dato non è statisticamente significativo (Evans M 1994).

Nonostante siano chiari i benefici dell'embrioiduzione nelle gravidanze multifetali, non sono presenti prove esaustive sul numero finale di embrioni a cui la gravidanza deve essere ridotta (da uno a tre). Nella decisione sul numero di feti a cui ridurre la gravidanza, grava la consapevolezza che tale numero è direttamente correlato al tasso di complicanze post procedura. Infatti, il tasso di perdita della gravidanza in toto è del 2.1-5.8% in caso di gravidanza bigemina, e raggiunge 11-16% in caso di cinque o più feti (Dodd et al. 2012, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine 2012).

La procedura di riduzione embrio-fetale in caso di gravidanza bigemina è un'opzione sperimentale da considerare solo in caso di pazienti ad alto rischio di complicanze ostetriche e, in particolar modo, di parto pretermine come nel caso di età avanzata, di pazienti con pregressi parti pretermine o con malformazioni uterine (Evans et al. 2014).

Gli esiti della riduzione fetale nelle gravidanze gemellari variano in base alla corionicità e all'età gestazionale in cui è effettuata. Una metanalisi di 11 studi osservazionali evidenzia che, indipendentemente dalla corionicità, il rischio di aborto prima della 24^a settimana non dipende dall'effettuazione o meno della procedura di embrioiduzione (7% vs. 7.4%; OR 0.95, 95% CI 0.66–1.4). Il rischio di parto pretermine prima della 28⁺⁰ settimana (2.9% vs. 9.8%; OR 0.30, 95% CI 0.18–0.5) e prima della 32.0 settimana (8.9% vs. 25.1%; OR 0.36, 95% CI, 0.27–0.46) è invece aumentato in caso di embrioiduzione (Wimalasundera 2010, Evans 2001).

Le gravidanze multiple con componente monocoriale sono associate a complicanze maggiori dovute a possibili connessioni vascolari placentari, quali *Twin Twin Transfusion Syndrome*, *Twin Reversal Arterial Perfusion Sequence*, morte in utero di uno dei feti (vedi capitolo 7). L'embrioiduzione della componente monocoriale è associata ad un tasso di complicazioni post procedura superiore rispetto alle gravidanze senza componente monocoriale (23% vs 3-8%), con analoghi esiti ostetrici e senza osservare condizioni sfavorevoli dovute a connessioni vascolari placentari (Alphathanasiadis et al. 2005). La selezione di un solo gemello monocoriale, rispetto ad entrambi, presenta rischi maggiori di aborto tardivo, parto pretermine e basso peso alla nascita (Li et al. 2012, De Catte et al. 2002).

Raccomandazione/i:

- **I medici dovrebbero informare la coppia circa i rischi e i benefici dell'embrioiduzione (Livello di Evidenza VI).**
- **L'embrioiduzione nelle gravidanze multifetali, indipendentemente dalla corionicità, sembra diminuire i rischi di prematurità e morbilità perinatale del feto rimanente (Livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**
- **La riduzione selettiva di un feto della componente monocoriale di una gravidanza multifetale previene le potenziali complicanze che derivano dalle connessioni vascolari placentari (Livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**

Timing e modalità di esecuzione dell'embrioiduzione

L'embrioiduzione dovrebbe essere effettuata tra l'11⁺⁰ e la 14⁺⁰ settimana di gestazione, mediante iniezione intracardiaca di cloruro di potassio (KCl) utilizzando un ago di 20 o 22-gauge. Sotto guida ecografica, con una sonda trans addominale, l'ago è introdotto all'interno del cuore o del torace fetale prima di iniettare il cloruro di potassio (20 mEq di KCl diluiti in 10 ml). In assenza di ulteriori fattori, il feto da ridurre è quello più lontano dalla cervice (Evans et al. 2004). La scelta del *timing* della embrioiduzione deve prendere in considerazione il tipo di corionicità, il superamento del periodo critico di rischio di abortività spontanea e la diagnosi di anomalie genetiche e/o malformative; in quest'ultimo caso la riduzione selettiva può essere eseguita in epoche gestazionali superiori a quella dell'embrioiduzione. Nelle gravidanze monocoriali la scelta della modalità con cui effettuare la riduzione selettiva dipende da fattori tecnici, ma si associa a rischi notevolmente superiori se effettuata dopo la 18⁺⁰ settimane di gestazione.

Com'è noto (vedi capitolo 7) la morte intrauterina di un feto in una gravidanza multipla monocoriale, ha profonde conseguenze per il gemello sopravvissuto, tra cui un rischio del 30-50% di morte e il rischio di gravi lesioni neurologiche che può arrivare anche al 24% nei gemelli monocoriali che sopravvivono. Pertanto, nella gravidanza monocoriale la terminazione selettiva mediante l'iniezione di cloruro di potassio è controindicata per la presenza di anastomosi vascolari placentari. Tra i possibili rischi i più importanti riguardano il trasporto del cloruro di potassio al secondo gemello con possibile morte fetale oppure modificazioni emodinamiche acute nel secondo gemello, in seguito alla morte del gemello sottoposto alla terminazione selettiva, con possibile danno cerebrale o morte. Per questo motivo, nelle gravidanze monocoriali, vengono eseguite tecniche alternative quali l'occlusione del cordone ombelicale. Quest'ultima può essere eseguita in diversi modi: con pinza bipolare, laser o foto coagulazione, ablazione con radiofrequenza o legatura con sutura. Al momento attuale non ci sono evidenze chiare sulla supremazia di un metodo rispetto all'altro, anche se alcuni fattori possono influenzare la scelta (esperienza del centro, la lunghezza o lo spessore del cordone ombelicale, la quantità del liquido amniotico, ecc). Una recente metanalisi di studi di coorte ha messo a confronto le due tecniche più frequentemente utilizzate, l'occlusione con pinza bipolare e l'ablazione con radiofrequenza (Gaerty et al. 2015). Tranne che per il tasso di pPROM che era meno frequente nel caso di ablazione con radiofrequenza rispetto all'occlusione del cordone con pinza bipolare (28.2% vs 17.7%; IRR [incidence risk ratio] 0.63, 95%CI 0.43-0.91, p=0.01) non c'erano altre differenze statisticamente significative per i seguenti esiti: morte del co-gemello (14.7% vs. 10.6%; IRR 1.38, 95%CI 0.93-2.05, p=0.11), tasso di nati vivi (81.3% vs 86.7%; IRR 0.93, 95%CI 0.80-1.09, p=0.41), tasso di morti neonatali (4.5% vs 8.1%; IRR 0.56, 95%CI 0.30-1.04, p=0.07), parto prima delle 32 settimane (23.7% vs 28.6%; IRR 0.83, 95%CI 0.59-1.15, p=0.26), parto prima delle 28 settimane (13.7% vs 13.9%; IRR 0.99, 95%CI 0.61-1.61, p=0.96), aborto o parto prima delle 24 settimane (5.3% vs 3.1%; IRR 1.67, 95%CI 0.61-4.63, p=0.32) ed epoca gestazionale al parto (34.7±1.7 vs 35.1±1.6). Tuttavia, gli autori della metanalisi sottolineano come il tasso di nati vivi era superiore nel gruppo dell'occlusione con la pinza bipolare anche se non statisticamente significativo. L'esito della procedura, in termini di sopravvivenza del gemello, dipende in parte anche dall'indicazione e in circa 3% dei casi la procedura potrebbe fallire per difficoltà tecniche o complicanze (Rossi et al. 2009). Infine, una seconda metanalisi che aveva compreso tutte le tecniche di occlusione del cordone ha riportato che circa il 7% dei nati vivi andrà incontro ad una morbilità neonatale da lesione neurologica o secondaria alla prematurità (Rossi et al. 2009).

Raccomandazione/i:

- Il timing ideale della procedura di riduzione embrio-fetale è tra 11⁺⁰ e la 14⁺⁰ settimane di gestazione. È possibile effettuare, in accordo con i riferimenti di legge, una riduzione selettiva dei feti anche in epoche gestazionali superiori.

Bibliografia

- Alphathanasiadis AP, Zafrakas M, Tarlatzis BC, Vaitis V, Mikos T, Bontis J. Multifetal pregnancy reduction in pregnancies with a monochorionic component. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 474-6.
- Custers IM, König TE, Broekmans FJ, Hompes PG, Kaaijk E, Oosterhuis J et al. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2011; 96(5): 1107-11.
- De Catte L, Camus M, Foulon W. Monochorionic high-order multiple pregnancies and multifetal pregnancy reduction. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 561-6.
- Dodd JM, Crowther CA. Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD003932.
- Evans MI, Andriole S, Britt DW. Fetal reduction: 25 years' experience. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(2): 69-82.
- Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA et al. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2): 97-103.
- Evans MI, Dommergues M, Timor-Tritsch I, Zador IE, Wapner RJ, Lynch L et al. Transabdominal versus transcervical and transvaginal multifetal pregnancy reduction: international collaborative experience of more than one thousand cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 902-9.
- Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, Britt DW, Fletcher JC. Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration? *Obstet Gynecol* 2004; 104(1): 102-9.
- Gaerty K, Greer RM, Kumar S. Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(5): 637-43.
- Geipel A, Berg C, Katalinic A, Plath H, Hansmann M, Smrcek J et al. Targeted first-trimester prenatal diagnosis before fetal reduction in triplet gestations and subsequent outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 724-9.
- Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 324-31.
- Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012; 27(2): 468-73.
- Kamphuis E, van Wely M, Repping S, van der Veen F, de Groot C, Hompes P et al. Should the individual preterm birth risk be incorporated into the embryo transfer policy in in vitro fertilization? A decision analysis. *BJOG* 2015; 122(6): 825-33.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 551-66.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P et al. Letrozole

versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(2): 119-29.

- Li R, Chen X, Yang S, Yang R, Ma C, Liu P et al. Retain singleton or twins? Multifetal pregnancy reduction strategies in triplet pregnancies with monochorionic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167(2): 146-8.
- Matorras R, Otero B, Mendoza R, Expósito A, De Pablo JL, Larreategui Z et al. Quality of additional embryos transferred on pregnancy outcomes in IVF: predictions using a mathematical approach. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(2): 200-8.
- McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(1): 141-52.
- Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28(1): 125-37.
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92(6): 1966-82.
- Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster W, La Sala GB, Fauser BCJ. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: new pathophysiological insights. *Hum Reprod Update*. 2015. pii: dmV029.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(5): 485-503.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(2): 87-104.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 97(4): 825-34.
- Programma Nazionale per le Linee-guida. Manuale metodologico: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica. Istituto Superiore della Sanità. Maggio 2002. http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG. Consultato settembre 2015.
- Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 123-9.
- Stone J, Ferrara L, Kamrath J, Getrajdman J, Berkowitz R, Moshier E et al. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4): 406.e1-4.
- Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(6): 327-35.

2 Diagnosi di corionicità

2.1 Epoca gestazionale e tecnica per la corretta diagnosi di corionicità

2.2 Diagnosi di corionicità e amnioticità

2.1 Epoca gestazionale e tecnica per la corretta diagnosi di corionicità

Ogni gravidanza gemellare deve essere valutata ecograficamente per la sua corionicità e amnioticità. Tale valutazione è eseguita con maggiore precisione e attendibilità entro le 14⁺⁰ settimane di gestazione, il periodo migliore è tra le 11⁺⁰ e le 13⁺⁶ settimane, quando il CRL misura 45-84 mm. La sensibilità e la specificità della diagnosi sono rispettivamente del 90% e del 99% entro le 14 settimane, dell'88% e 95% dopo le 14.0 settimane.

Dopo le 13⁺⁶ settimane per determinare la corionicità deve essere inclusa la valutazione del numero e della posizione delle placente e l'eventuale discordanza di sesso dei gemelli.

Se non è possibile fare una diagnosi di corionicità, meglio gestire la gravidanza come se fosse una gravidanza monooriale.

2.2 Diagnosi di corionicità e amnioticità

La gravidanza dizigotica si riteneva fosse solo bicoriale biamniotica. Di fatto nelle gravidanze ottenute da PMA si riscontra un fenomeno di fusione delle morule nello stadio avanzato con successivo sviluppo di un'unica placenta (circa 4,5% dei casi) (Ekelund et al. 2008, Miura et al. 2005, Yoon et al. 2005, Souter et al. 2003, Quintero et al. 2003).

Il quadro ecografico nel I trimestre, preferibilmente dopo le 6⁺⁶ settimane, quando è più semplice distinguere la membrana amniotica dal celoma extraembrionale, è caratterizzato da due differenti placente e da due differenti sacchi amniotici, ognuno delimitato da un proprio corion e da una propria membrana amniotica. Se le due placente sono totalmente separate, la diagnosi di corionicità è semplice, poiché si distinguono due distinti piatti placentari. Se invece le due placente sono contigue offrendo l'immagine di una singola massa placentare, la diagnosi può risultare più indaginosa. In tal caso occorre ricercare il cosiddetto "segno lambda" (o "twin peak sign"), in quanto i due corion, nel punto di incontro delle due placente, si sollevano dal proprio piatto placentare per delimitare la propria camera gestazionale, formando uno spazio triangolare in cui si addentra il mesoderma coriale ed un setto spesso tra le due camere gestazionali, con tipico aspetto a lambda (Fig.1) (Khalil et al. 2015, SIEOG 2015). Tale setto, che nel I trimestre può avere uno spessore anche di un centimetro, si assottiglia progressivamente con il progredire dell'età gestazionale, trasformandosi in una membrana più sottile, anche inferiore a 2 mm di spessore, nel II trimestre.



Figura 1. Segno lambda.

Il 70% delle gravidanze monozigotiche è invece monocoriale-biamniotica. In questo caso ecograficamente, nelle fasi precoci, si reperta un'unica camera gestazionale con all'interno due distinte membrane amniotiche. Le due membrane amniotiche appaiate senza interposizione di corion costituiscono una membrana divisoria molto sottile, spesso difficilmente rilevabile ecograficamente, che si congiunge con il corion ad angolo retto, dando luogo al cosiddetto segno T "*T sign*" (Fig.2) (Khalil et al. 2015, SIEOG 2015).

L'1% delle gravidanze monozigotiche è invece monocoriale-monoamniotica. Una gravidanza monocoriale-monoamniotica deve essere sospettata se non si riesce a visualizzare la membrana amniotica tra i due gemelli, anche se questo reperto si può avere anche in una gravidanza monocoriale-biamniotica, con setto talmente sottile da non poter essere visualizzato ecograficamente, oppure anche in caso di gemellarità monocoriale-biamniotica o bicoriale-biamniotica con severo oligo/anidramnios di un gemello.



Figura 2. Segno T

La diagnosi di corionicità entro le 14⁺⁰ settimane si basa sulla valutazione di:

1. Numero di masse placentari
2. Presenza del segno "lambda" o "T"

Raccomandazioni

3. Spessore delle membrane

4. Eventuale discordanza del sesso fetale, reperto evidenziabile solo dopo la 14⁺⁰ settimana.

Fondamentale, nel caso delle gravidanze multiple, è la valutazione della corretta epoca gestazionale. La datazione si basa sulla misurazione del CRL dei feti, effettuata in scansione sagittale e in posizione neutra, utilizzando le stesse curve biometriche della gravidanza singola. La ridatazione ecografica deve essere effettuata se il valore biometrico del feto con CRL maggiore non è compreso nei limiti di normalità delle curve di riferimento, e la differenza tra epoca gestazionale ed epoca di amenorrea è uguale o superiore ad una settimana. Si preferisce utilizzare il feto con CRL maggiore, per evitare il rischio di basarsi sul feto più piccolo, che potrebbe essere affetto da una precoce forma di patologia della crescita fetale. In caso di gravidanza ottenuta mediante tecniche di PMA, l'epoca gestazionale è definita sempre dalla data del prelievo ovocitario. In ultimo, deve essere effettuata la nomenclatura dei feti "labeling" definendo ciascun gemello in maniera univoca. Tale determinazione si basa sulla valutazione dei seguenti parametri: posizione reciproca dei feti, rapporto con il canale cervicale, posizione rispetto alla placenta, caratteristiche. Quanto a rapporto con il canale cervicale viene definito feto A (si preferisce utilizzare A, B, etc e non la numerazione) il feto la cui camera gestazionale è più proximale all'orificio uterino interno; in epoche gestazionali più avanzate, la posizione del feto deve essere descritta anche rispetto all'addome materno. Quanto scritto sopra deve essere relazionato e documentato iconograficamente, poiché si tratta di informazioni fondamentali per il proseguimento della gravidanza.

Raccomandazione/i:

- **In tutti i casi di gravidanza gemellare dovrebbe essere effettuata un'ecografia tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane di gestazione al fine di valutare: vitalità, corionicità, posizione ed epoca gestazionale (Livello di Evidenza II - Raccomandazione A).**
- **È opportuno allegare al referto ecografico la documentazione iconografica della corionicità.**
- **In caso di dubbia corionicità inviare presso centro di riferimento entro la 14⁺⁰ settimana di gestazione (Livello di Evidenza II - Raccomandazione C).**
- **La datazione si basa sulla misurazione del CRL dei feti, effettuata in scansione sagittale e in posizione neutra, utilizzando le stesse curve biometriche della gravidanza singola (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).**
- **In caso di gravidanza ottenuta mediante tecniche di PMA, l'epoca gestazionale è definita sempre dalla data del prelievo ovocitario (Livello di Evidenza II - Raccomandazione A).**
- **Deve essere effettuata la nomenclatura dei feti "labeling" definendo ciascun gemello in maniera univoca. Tale determinazione si basa sulla valutazione dei seguenti parametri: posizione reciproca dei feti, rapporto con il canale cervicale, posizione rispetto alla placenta, caratteristiche ecografiche (Livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**

Bibliografia

- Ekelund CK, Skibsted L, Sogaard K, Main KM, Dziegiel MH, Schwartz M et al. Dizygotic monochorionic twin pregnancy conceived following intracytoplasmic sperm injection treatment and complicated by twin-twin transfusion syndrome and blood chimerism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(6): 832-4.
- Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K et al. ISUOG Practice Guidelines: The Role of Ultrasound in Twin Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 (in Press)
- Miura K, Niikawa N. Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted

- reproductive technology? J Hum Genet 2005; 50(1): 1-6.
- Quintero RA, Mueller OT, Martínez JM, Arroyo J, Gilbert-Barness E, Hilbelink D et al. Twin-twin transfusion syndrome in a dizygotic monochorionic-diamniotic twin pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 14(4): 279-81.
 - SIEOG "Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica". Linee guida 2015
 - Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC et al. A report of dizygous monochorionic twins. N Engl J Med 2003; 349(2): 154-8.
 - Yoon G, Beischel LS, Johnson JP, Jones MC. Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation. J Pediatr 2005; 146(4): 565-7.

3 Screening ecografico e diagnosi prenatale invasiva

3.1 Screening combinato del I trimestre nella gravidanza multipla

3.2 Diagnosi prenatale invasiva nella gravidanza multipla

3.1 Screening combinato del I trimestre nella gravidanza multipla

Le gravidanze multifetali hanno un rischio aumentato di anomalie morfologiche e aneuploidie. Il *counseling* relativo ai test di screening e ai test diagnostici per le aneuploidie è notevolmente complesso a causa di alcuni fattori peculiari della gemellarità quali la zigosità e la corionicità, l'abilità tecnica dell'operatore, la fattibilità del prelievo, le modalità con cui la gravidanza è stata ottenuta (PMA) e le possibili implicazioni in caso di riscontro di un'anomalia cromosomica a carico di uno dei gemelli.

I gemelli dizigoti derivano dalla fecondazione di due ovociti: ciascun feto, quindi, ha il suo rischio specifico di anomalia cromosomica; per tale motivazione, il rischio complessivo per la singola paziente raddoppia. Questo tipo di fecondazione darà origine ad una gravidanza bicoriale-biamniotica, tranne alcune eccezioni che verranno esaminate in seguito. Viceversa, i gemelli monozigoti derivano dalla fecondazione di un unico ovocita e successiva divisione dello zigote. Il timing in cui avverrà la divisione dello zigote determinerà il tipo di placentazione, ossia la corionicità: gravidanza bicoriale-biamniotica, monocoriale-biamniotica o monocoriale-monoamniotica fino ai gemelli congiunti. Pertanto teoricamente, i gemelli monocoriali dovrebbero essere "identici" e avere lo stesso rischio di aneuploidia. Tuttavia non mancano le eccezioni: nei monozigoti sono stati descritti casi di eterocariotipia da mosaicismo fetale insorto dopo la divisione dello zigote (O'Donnell et al. 2004; Nieuwint et al. 1999; Rogers et al. 1982), mentre l'altra eccezione è rappresentata dalla gravidanza dizigote con placentazione monocoriale (Ekelund et al. 2008; Miura et al. 2005; Yoon et al. 2005; Souter et al. 2003; Quintero et al. 2003). Si può affermare che con l'ausilio dell'ecografia del primo trimestre, presenza del segno Lambda o T (vedi capitolo 2) è possibile determinare con accuratezza la corionicità (il tipo di placentazione), ma non la zigosità (il patrimonio genetico) dei gemelli: è importante che questo messaggio sia trasmesso nel corso del *counseling*, soprattutto in caso di gravidanze ottenute con l'ausilio di tecniche di PMA. Inoltre, durante il counselling è fondamentale illustrare alla paziente/coppia lo scopo dei test disponibili (valutazione del rischio per le più frequenti aneuploidie o determinazione del cariotipo o, in casi particolari, cariotipizzazione molecolare), l'accuratezza e i limiti di tali test, le possibili complicazioni e rischi, le difficoltà tecniche, i tempi di risposta, le implicazioni in caso di riscontro di un'anomalia cromosomica l'eventuale, conseguente, procedura di terminazione selettiva del gemello affetto (vedi capitolo 1). Per la complessità informativa e tecnica è indicato che questo tipo di counselling e procedure vengano eseguiti in Centri di riferimento.

Screening combinato del I trimestre

Lo screening combinato del I trimestre, misurazione della translucenza nucale e dosaggio biochimico di PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein-A) e free-beta-HCG (Human Chorionic Gonadotropin) nel sangue materno, ha nella gravidanza gemellare una *performance* inferiore rispetto alla

gravidanza singola, ma è comunque efficace. Una recente meta-analisi ha riportato una sensibilità del test combinato per le gravidanze gemellari, indipendentemente dalla corionicità, dell'89% (95%CI: 80-95) e una specificità del 95% (95%CI: 93-96) con un tasso del 5.4% di falsi positivi (95%CI: 4.3-6.7). Uno dei motivi principali della riduzione della performance del test combinato nelle gravidanze gemellari è la difficile interpretazione della componente biochimica, in quanto ciascun gemello contribuisce in parte variabile alla concentrazione degli analiti senza la possibilità di determinarne la concentrazione individuale. Infatti, nei gemelli discordanti per l'anomalia cromosomica, gli analiti biochimici del feto affetto potrebbero essere alterati da quelli del feto non-afetto. Per ovviare parzialmente a questo problema, il calcolo dei multipli della mediana (MoM) andrebbe aggiustato per la gemellarità e la lunghezza cranio caudale dei feti, assumendo che ciascun gemello contribuisca in parte equa alle concentrazioni degli analiti nel sangue materno. Il calcolo delle MoM andrebbe inoltre aggiustato per il tipo di gemellarità.

In definitiva l'aggiunta della biochimica riduce il tasso di falsi positivi che sarebbe più alto che nelle singole, in quanto la NT è più elevata specialmente nelle gravidanze monocoriali (Madsen et al. 2011).

Similmente a quanto accade per le gravidanze singole, anche le tecniche di PMA influenzano la concentrazione degli analiti biochimici, per cui anche questo fattore andrebbe inserito nel calcolo del rischio come un fattore di correzione delle MoM (Maymon et al. 2005). Infine, nel caso di *vanishing twin* (aborto precoce di un gemello) in cui sia stato visualizzato il polo embrionale, è sconsigliabile eseguire la biochimica materna in quanto la componente biochimica del *vanishing twin* aumenta i falsi negativi (Spencer et al. 2010; Chasen et al. 2006). Ciò è soprattutto vero dopo le 8-9 settimane. Viceversa prima di tale epoca nel computo del rischio può essere inserita anche la componente biochimica. Lo stesso vale nel caso di una gravidanza trigemina in cui uno dei feti è andato incontro al fenomeno del *vanishing twin* (Krantz et al. 2011).

Nelle gravidanze bicoriali (dizigoti) la misurazione della translucenza nucale, o di altri marcatori ecografici di II livello, indica il rischio di aneuploidia o di altre problematiche fetto-specifiche. In questo contesto, la capacità identificativa della misurazione della translucenza nucale associata all'età materna è sovrapponibile a quella della gravidanza singola (75-80%), ma con il 5% di falsi positivi per ciascun feto (Sebire et al. 1996).

Nelle gravidanze monocoriali il rischio di aneuploidia è teoricamente uguale, specifico per quella gravidanza. Per questo motivo è utilizzata la media delle misurazioni della translucenza nucale dei due gemelli nel calcolo del rischio. Tuttavia, la discrepanza di translucenze nucleari (maggiori del 20%) deve essere interpretata con cautela in quanto alcuni studi hanno suggerito che questo riscontro si associa ad un aumentato rischio di esiti avversi: trasfusione fetto fetale, aborto spontaneo o morte endouterina di uno dei due gemelli, non legato al rischio di aneuploidia (Kagan et al. 2007; Sebire et al. 1997). Nelle gravidanze multifetali (maggiore di due feti) l'interpretazione della biochimica materna è ancora più complessa. In questi casi è ragionevole offrire lo screening tramite la sola misurazione della translucenza nucale. Alcuni studi suggeriscono che l'aggiunta della misurazione dell'osso nasale porterebbe ad una riduzione dei falsi positivi da 11.7% a 7.4% (Krantz et al. 2011).

La ricerca del DNA fetale su sangue materno o *non-invasive prenatal testing* (NIPT) è un test di screening non-invasivo per le cromosomopatie più frequenti, che ha dimostrato la sua superiorità rispetto al test combinato nelle gravidanze singole (Gill et al. 2014). I dati sono incoraggianti anche per un suo utilizzo nelle gravidanze gemellari. Una recente meta-analisi ha riportato una sensibilità per la trisomia 21 del 94.4% (95%CI: 74.2-99.0) per un tasso di falsi positivi pari a 0 (95%CI: 0.0-1.8) (Gill et al. 2014). Tuttavia, la casistica è ancora limitata e prima di una sua introduzione nella pratica clinica sono necessari ulteriori studi clinici.

Raccomandazione/i:

- **Dopo avere eseguito la diagnosi di corionicità si deve spiegare alla paziente che non sempre è possibile determinare la zigosità, soprattutto nelle gravidanze provenienti da PMA (Livello di**

Evidenza V - Raccomandazione A).

- **Prima del test di screening o della procedura invasiva è indicato un *counseling* in cui si spieghi alla paziente/coppia lo scopo degli esami proposti, l'accuratezza e i limiti, le complicazioni e i rischi, i tempi di risposta e le possibili implicazioni cliniche di ogni gesto clinico (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).**
- **Il test combinato del I trimestre ha una performance inferiore rispetto allo screening nella gravidanza singola, ma risulta comunque efficace con una capacità identificativa di circa l'89% e 5.4% di falsi positivi (Livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**
- **I multipli della mediana degli analiti biochimici nel sangue materno (PAPP-A e free beta hCG) andrebbero aggiustati per la gemellarità, il tipo di gemellarità e il tipo di concepimento (PMA) (Livello di Evidenza III - Raccomandazione A).**
- **Nel caso di *vanishing twin* avvenuto dopo le 8-9 settimane, con polo embrionale visualizzato è sconsigliata l'esecuzione del test biochimico. Il calcolo del rischio deve basarsi sull'età materna e sulla misura della translucenza nucale (eventualmente possono essere utilizzati altri marcatori ecografici di II livello) (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione B).**
- **Nelle gravidanze multifetali, con un numero di feti superiore a due è sconsigliata l'esecuzione del test biochimico e il calcolo del rischio deve essere eseguito basandosi sull'età materna e sulla misura della translucenza nucale di ciascun feto (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).**
- **Al momento attuale non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di NIPT nelle gravidanze gemellari (Livello di Evidenza III - Raccomandazione D).**

3.2 Diagnosi prenatale invasiva nella gravidanza multipla

Le procedure invasive nelle gravidanze multiple presentano problematiche aggiuntive rispetto a quanto previsto per la gravidanza singola (Vink et al. 2012).

Il rischio di errori di campionamento per contaminazione crociata o del campionamento dello stesso gemello, sembra essere più frequente nel caso della villocentesi (circa 1%) con un rischio più elevato nel caso di un numero di feti superiore a due. Tuttavia, questo rischio deve essere paragonato al vantaggio offerto dalla villocentesi di fornire precocemente l'esito, con i conseguenti vantaggi di natura clinica (terminazione selettiva con minor rischio) e psicologica per la coppia (Agarwal et al. 2012, Eddleman et al. 2000)

Procedura

Fondamentale è la consulenza preesame, eseguita da personale esperto, essa deve essere particolarmente dedicata all'informazione della coppia riguardo alla possibilità che uno solo dei feti sia affetto e alle possibili conseguenti tecniche di riduzione selettiva della gravidanza, nonché alla possibilità di contaminazione tra i campioni prelevati e alle possibilità di eterocariotipia nelle gravidanze monocoriali.

L'esame ecografico preliminare all'esecuzione della tecnica invasiva deve necessariamente comprendere la corretta definizione della corionicità, della datazione della gravidanza e la identificazione precisa dei feti e delle rispettive placente, identificando, quando possibile, il sesso fetale, al fine di determinare una vera e propria mappatura (vedi capitolo 2) della loro posizione in modo da rendere inconfondibile l'attribuzione dei diversi prelievi e il loro riconoscimento nelle fasi successive (Antsaklis et al. 2002).

Pertanto è opportuno che la procedura sia eseguita da un operatore con un alto livello di esperienza in ecografia ostetrica e nello studio delle gravidanze gemellari, preferibilmente, ma non obbligatoriamente, dallo stesso operatore che procederà all'eventuale riduzione selettiva in caso di risultato discordante, al fine di ridurre al minimo le possibilità di errore (RCOG 2010).

Prelievo di villi coriali

La tecnica utilizzata è identica a quella impiegata nella gravidanza singola, utilizzando la via transaddominale in quanto gravata da minori complicanze rispetto a quella transcervicale

Gravidanza Bicoriale

La maggior parte dei lavori presenti in letteratura riportano una tecnica che prevede l'esecuzione di due prelievi separati da due diverse inserzioni, anche se sono riportate serie che utilizzano una sola inserzione, senza per questo andare incontro ad un sensibile aumento di complicanze (Yukobowich et al. 2001).

Il rischio di perdita fetale non aumenta in modo significativo con l'aumentare del numero di inserzioni (Palle et al. 1983), l'utilizzo di una singola inserzione aumenta però il rischio di contaminazione crociata (Agarwal et al. 2012) per cui può essere ritenuta tecnica di scelta la via transaddominale a mano libera con doppia inserzione (Monni et al. 1993). Nel caso di un dubbio campionamento, la conferma di sessi discordanti sull'esame citogenetico o l'analisi dei polimorfismi su DNA, possono confermare un corretto e distinto campionamento dei due gemelli, tenendo conto però che circa il 10% delle gravidanze bicoriali sono monozigoti. Se il dubbio di un corretto campionamento persiste è raccomandabile eseguire l'amniocentesi di conferma. Secondo alcune segnalazioni, quest'ultima si rende necessaria fino al 6% dei casi (Pergament et al. 1992, Wapner et al. 1993).

L'incidenza di abortività legata alla procedura invasiva è più alta che nella gravidanza singola e diversi lavori riportano percentuali di perdita fetale che vanno dall'1,8 al 4% (De Catte et al. 2000, Taylor et al. 2000).

In caso di risultato discrepante, appare indispensabile poter ricorrere ad una riduzione selettiva in epoca più precoce possibile, in quanto questa è gravata da una percentuale di perdita della gravidanza minore, per cui il prelievo dei villi coriali è da considerare la tecnica di scelta per lo studio delle patologie genetiche nelle gravidanze gemellari bicoriali, fatta eccezione per particolari situazioni di difficoltà tecnica in cui potrà essere opportuno ricorrere all'amniocentesi (Vink et al. 2012).

Gravidanza monocoriale

In questi casi, data la monozigosità, è sufficiente effettuare un singolo prelievo, riservando la tecnica del doppio prelievo ai casi di discordanza ecografica tra i due feti (discrepanza di CRL maggiore del 10%, NT elevata o anomalie ecografiche in uno dei due).

Appare ancora controverso se tale tecnica debba essere applicata sistematicamente nel caso di gravidanza monocoriale, considerata la rara possibilità di eterocariotipia, tanto che alcuni autori preferiscono ricorrere alla determinazione del cariotipo tramite prelievo di liquido amniotico a 15-16 settimane (Choi et al. 2013).

Prelievo di liquido amniotico

La tecnica utilizzata è identica a quella impiegata nella gravidanza singola, con la possibilità di ricorrere ad un'inserzione doppia o singola.

Gravidanza Bicoriale

La tecnica più diffusa prevede due inserzioni differenziate con due diversi aghi, eseguendo la seconda procedura ad una distanza elevata dalla prima, dopo aver identificato in modo chiaro il setto interamniotico.

In alcune condizioni, come la disposizione favorente del setto interamniotico e la posizione dei feti distanti tra loro, può essere utilizzata la tecnica con un singolo ingresso dell'ago, che dopo il primo prelievo viene fatto avanzare attraverso il setto interamniotico nel secondo sacco (Weisz et al. 2005). Questa tecnica

è però gravata da un'elevata percentuale di fallimenti del passaggio transmembrana e di contaminazione del secondo prelievo (Sebire et al. 1996).

L'introduzione di una piccola quantità di colorante (2-3 mL di indaco carminio) nel primo sacco dopo il prelievo del liquido amniotico, per avere la certezza di non campionare due volte lo stesso sacco, nella pratica clinica sta rapidamente scomparendo ed è ormai da riservare ai soli casi in cui non si abbia una chiara visualizzazione ecografica del setto interamniotico. (Nicolini et al. 1990). Il rischio di abortività da amniocentesi, nella gravidanza gemellare bicoriale non si discosta da quello della gravidanza singola, essendo calcolabile intorno al 1%, una volta sottratto il rischio di base (Cahill et al. 2009).

Gravidanza monocoriale

La tecnica con singolo ingresso è del tutto sconsigliabile in caso di monocorionicità, per il rischio di creare una gravidanza pseudo monoamniotica iatrogena (Gagnon et al. 2014) per cui si rende necessario effettuare sempre due prelievi separati. Il rischio di perdita fetale dopo amniocentesi in questo tipo di gravidanza non è chiaramente riportato in letteratura ed appare essere più basso rispetto a quello riferito per le gravidanze bicoriali (Millaire et al. 2006).

Raccomandazione/i:

- **La diagnosi prenatale invasiva dovrebbe essere effettuata da un operatore esperto (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).**
- **Nelle gravidanze gemellari bicoriali è possibile un risultato discrepante, che può richiedere una riduzione selettiva, per questo il prelievo dei villi coriali è da considerare la tecnica di scelta. Infatti l'embrio/feto riduzione in epoca più precoce è gravata da una minor percentuale di perdita della gravidanza (Livello di Evidenza III - Raccomandazione A).**
- **Nel caso di gravidanza bicoriale biamniotica, sia per la villocentesi che per l'amniocentesi, è raccomandata la tecnica della doppia puntura (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).**
- **Nel caso di gravidanza monocoriale per l'amniocentesi è raccomandato il doppio prelievo (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).**
- **Qualora l'operatore scelga di utilizzare un colorante per l'esecuzione dell'amniocentesi, è indicato l'utilizzo di indaco-carminio; è invece sconsigliato l'utilizzo di blue di metilene (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).**
- **La miglior stima disponibile, basata su studi caso-controllo, del rischio di perdita della gravidanza dovuto all'amniocentesi nella gravidanza gemellare è di circa 1% (Livello di Evidenza III).**
- **A causa dell'elevata eterogeneità degli studi per la villocentesi, non è possibile stimare con precisione il rischio di perdita fetale, sebbene non sembri essere molto diverso da quello post-amniocentesi (Livello di Evidenza III).**
- **Non sembra esserci una differenza significativa in termini di perdita della gravidanza, tra tecnica con puntura singola vs puntura doppia, anche se la numerosità del campione degli studi è ancora insufficiente per raggiungere la significatività statistica (Livello di Evidenza IV).**
- **Il rischio di errori di campionamento sembra essere più elevato nella villocentesi rispetto l'amniocentesi (circa 1%) (Livello di Evidenza III).**
- **Il Prelievo di villi coriali deve essere effettuato con tecnica identica a quella impiegata nella gravidanza singola, utilizzando la via transaddominale, gravata da minori complicanze rispetto a quella transcervicale (Livello di Evidenza IIb - Raccomandazione C).**

Bibliografia

- Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villous sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(2): 128-34.

Raccomandazioni

- Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Kavalakis Y, Michalas S. Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(5): 476-81.
- Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 257.e1-6.
- Chasen ST, Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA. Does a "vanishing twin" affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1): 236-9.
- Choi SA, Ko JM, Shin CH, Yang SW, Choi JS, Oh SK. Monozygotic twin discordant for Down syndrome: mos 47, XX, + 21/46, XX and 46, XX. *Eur J Pediatr* 2013; 172(8): 1117-20.
- De Catte L, Liebaers I, Foulon W. Outcome of twin gestations after first trimester chorionic villous sampling. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5Pt1): 714-20.
- Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Chorionic villus sampling before multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5): 1078-81.
- Ekelund CK, Skibsted L, Sogaard K, Mains KM, Dziegiel MH, Schwartz M et al. Dizygotic monochorionic twin pregnancy conceived following intracytoplasmic sperm injection treatment and complicated by twin-twin transfusion syndrome and blood chimerism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(6): 832-4.
- Gagnon A, Audibert F. Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(2): 285-94.
- Gill MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 156-73.
- Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(5): 527-32.
- Krantz DA, Hallahan TW, He K, Sherwin JE, Evans MI. First-trimester screening in triplets. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(4): 364.e1-5.
- Madsen HN, Ball S, Wright D, Topping N, Peterson OB, Nikolaides KH et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(1): 38-47.
- Maymon R, Neeman O, Shulman A, Rosen H, Herman A. Current concepts of Down syndrome screening tests in assisted reproduction twin pregnancies: another double trouble. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 746-50.
- Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(6): 512-8.
- Miura K, Niikawa N. Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet* 2005; 50(1): 1-6.
- Monni G, Ibba RM, Lai R, Cau G, Mura S, Olla G et al. Early transabdominal Chorionic villous sampling in couples at high genetic risk. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1Pt1): 170-3.
- Nicolini U, Monni G. Intestinal obstruction in babies exposed in utero to methylene blue. *Lancet* 1990; 336(8725): 1258-9.
- Nieuwint A, Van Zalen-Sprock R, Hummel P, Pals G, Van Vugt J, Van Der Harten H et al. 'Identical' twins with discordant karyotypes. *Prenat Diagn* 1999; 19(1): 72-6.
- O'Donnell CP, Pertile MD, Sheffield LJ, Sampson A. Monozygotic twins with discordant karyotypes: a case report. *J Pediatr* 2004; 145(3): 406-8.
- Palle C, Andersen JW, Tabor A, Lauritsen JB, Phipps J. Increased risk of abortion after genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 1983; 3(2): 83-9.

- Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; 12(5): 377-84.
- Quintero RA, Mueller OT, Martínez JM, Arroyo J, Gilbert-Barness E, Hilbelink D et al. Twin-twin transfusion syndrome in a dizygotic monochorionic-diamniotic twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(4): 279-81.
- RCOG 2010. Amniocentesis and Chorionic villus sampling. RCOG Green-top Guideline n.8; June 2010.
- Rogers JG, Voullaire L, Gold H. Monozygotic twins discordant for trisomy 21. *Am J Med Genet* 1982; 11(2): 143-6.
- Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(2): 86-9.
- Sebire NJ, Noble PL, Odibo A, Malligiannis P, Nicolaides KH. Single uterine entry for genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(1): 26-31.
- Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(10): 999-1003.
- Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC et al. A report of dizygous monochorionic twins. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 154-8.
- Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2010; 30(3): 235-40.
- Taylor MJ, Fisk NM. Prenatal diagnosis in multiple pregnancy. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(4): 663-75.
- Vink J, Wapner R, D'Alton ME. Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol* 2012; 36(3): 169-74.
- Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; 82(1): 49-56.
- Weisz B, Rodeck CH. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 751-8.
- Yoon G, Beischel LS, Johnson JP, Jones MC. Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation. *J Pediatr* 2005; 146(4): 565-7.
- Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Lavy Y, Granat M, Yagel S. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis (1). *Obstet Gynecol* 2001; 98(2): 231-4.

4 Gestione della gravidanza multipla

4.1 Gestione clinica della gravidanza multipla non complicata

4.1.1 Frequenza dei controlli

4.1.2 Indagini specifiche

4.1.3 Sorveglianza antepartale

4.2 Interventi profilattici nella gestione della gravidanza multipla

4.2.1 Cerchiaggio profilattico

4.2.2 Ospedalizzazione e *bed rest*

4.2.3 Tocolisi profilattica

4.2.4 Pessario profilattico

4.2.5 Terapia farmacologica con progesterone

4.2.6 Indicazioni all'invio della gravidanza multipla presso un Centro di III livello

4.1 Gestione clinica della gravidanza multipla non complicata

La gravidanza multipla è per definizione una gravidanza a rischio con caratteristiche di morbilità che variano in relazione al numero dei feti, alla corionicità e all'amnioticità. Da questa premessa nasce la specificità nella gestione clinica di questa tipologia di gravidanza. L'adozione di un intervento nutrizionale specifico per la gravidanza multipla sembra efficace nel ridurre gli esiti avversi; come per la gravidanza singola, l'aumento di peso raccomandato dovrebbe essere basato sull'indice di massa corporea (BMI) pre-gravidanza (Tab.1).

Tab 1 Alimentazione & gemellarità	Sottopeso <18.5 kg/m ²	Normopeso 18.5-24.9 kg/m ²	Sovrappeso 25-29.9 kg/m ²	Obese ≥ 30 kg/m ²
Calorie giornaliere	4000	3000-3500	3250	2700-3000
Proteine g	200	175	163	150
Carboidrati g	400	350	325	300
Grassi g	178	156	144	133
Aumento di peso kg		17-25	14-23	11-19

Nella tabella 2 sono riportate alcune raccomandazioni nutrizionali nei tre trimestri di gravidanza:

Tab2 Principali nutrienti	Primo trimestre	Secondo trimestre	Terzo trimestre
Ferro mg	30	60	60
Calcio mg	1500	2500	2500
Vitamina D IU	1000	1000	1000
Magnesio mg	400	800	800
Zinco mg	15	30	30
DHA/EPA mg	300-500	300-500	300-500
Acido folico mg	1	1	1

Numerosi studi hanno dimostrato che un aumento di peso non adeguato (<4.3 kg) nelle prime 24 settimane di gravidanza si associa ad un rischio aumentato di *small for gestational age* alla nascita. Nelle donne con BMI normale in cui entrambi i gemelli pesavano ≥2500 grammi alla nascita, l'aumento di peso a 24 settimane era di 11 kg circa mentre a termine era di 20 chili circa. Una sana ed adeguata alimentazione contribuisce al buon esito della gravidanza; nella gravidanza gemellare, dove le esigenze sono maggiori, la consulenza in relazione a quantità e qualità dei macro e micronutrienti è fondamentale. L'intervento nutrizionale infatti, seppur non riduca del tutto la morbilità perinatale associata, migliora significativamente gli esiti di queste gravidanze e, pertanto, dovrebbe essere incluso nel programma assistenziale (Goodnight et al. 2009, Luke 2015).

4.1.1 Frequenza dei controlli

Il monitoraggio clinico della gravidanza multipla deve essere effettuato da un ostetrico ginecologo con buona conoscenza delle peculiarità di questa tipologia di gravidanza. Per le gravidanze bicoriali biamniotiche "BCBA" è raccomandato il controllo clinico mensile che nel terzo trimestre, a causa dell'aumento di rischio delle complicanze ostetriche, deve essere più ravvicinato (Picone 2009). Analogamente, anche l'esame ecografico con inclusa la stima dei pesi fetali è raccomandato con frequenza mensile, che deve essere intensificata qualora emerga una discrepanza di crescita tra i due gemelli che ecceda del 20-25% (Picone 2009).

In caso di gravidanza monocoriale biamniotica "MCBA" e ancor più, in caso di gravidanza monocoriale monoamniotica (MCMA), per l'aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale, nonché per la relativa rarità di queste tipologie di gravidanza, la valutazione sia clinica che ecografica dovrebbe essere effettuata presso ambulatori dedicati o da personale che lavora in stretta collaborazione con questi ultimi

(Salomon et al. 2009, Winer et al. 2009). In caso di dubbi o complicazioni la paziente deve essere inviata presso un centro di riferimento. Sono raccomandati valutazione clinica mensile, che deve intensificarsi nel terzo trimestre, e l'esame ecografico quindicennale.

Raccomandazione/i:

- **Per le gravidanze BCBA e MCBA non complicate, è raccomandata la valutazione clinica mensile, che deve intensificarsi nel terzo trimestre (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione B).**
- **Nelle gravidanza BCBA non complicata, dopo la 20^a settimana i controlli ecografici sono raccomandati ogni 4-6 settimane. (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione B).**
- **Nelle gravidanza MCBA non complicata, dopo la 16^a settimana i controlli ecografici sono raccomandati ogni due settimane (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).**

4.1.2 Indagini specifiche

In occasione del primo controllo deve essere effettuato un "counseling" adeguato con dettagliate indicazioni relative sia alle possibili complicanze di quella specifica tipologia di gravidanza multipla che alla modalità di controllo che verrà impiegata: esami da effettuare e frequenza dei controlli. In particolare per la gravidanza MCBA deve essere ben esplicitato che l'incidenza di morte fetale è maggiore rispetto alla gravidanza BCBA, soprattutto nel secondo trimestre ed esiste un rischio di danno cerebrale nel gemello superstite. Analogamente va precisato che la gravidanza trigemina con due gemelli monocoriali presenta un rischio aumentato rispetto alla gravidanza trigemina tricorialetriamniotica. Come già detto, in occasione del primo controllo deve essere valutato il BMI, per le pazienti con BMI compreso tra 19 e 25 l'incremento ponderale suggerito è di 17-25 kg (Goodnight et al. 2009, Luke 2015, Vayssière et al. 2011). Per le pazienti con BMI diverso, la crescita ponderale dovrebbe essere raccomandata secondo le indicazioni dell' "Institute of Medicine Weight Gain During Pregnancy" (Institute of Medicine: Division of Behavioral and Social Sciences and Education 2009). L'esecuzione dell'emocromo a 20-24 settimane è indicato per identificare le pazienti che necessitano di acido folico e di ferro, per la maggiore incidenza di anemia nelle gravidanze multiple. Indicata è anche la ripetizione dell'emocromo a 28 settimane.

Sebbene le evidenze che suggeriscano che la gravidanza multipla sia un fattore di rischio per l'insorgenza del diabete gestazionale siano limitate, l'indicazione alla esecuzione della curva glicemica, nella gravidanza multipla segue gli stessi criteri della gravidanza singola (Samuel et al. 2011, NICE 2013). Complicanze mediche della gravidanza quali iperemesi, diabete gestazionale, ipertensione, anemia, emorragia al parto e depressione post parto, sono più frequenti in corso di gravidanza multipla. Il trattamento di queste complicanze segue le stesse strategie che si adottano per la gravidanza singola (Schwartz et al. 1999, Sibai et al. 2000, Sheard et al. 2007, Bailit 2005, Giles W 2003).

Raccomandazione/i:

- **In caso di gravidanza multipla non complicata è importante effettuare, in occasione della prima valutazione, un counseling appropriato in termini di complicanze correlate e delle modalità di sorveglianza (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione B).**
- **Nel corso della gravidanza è indicata l'esecuzione della curva da carico di glucosio (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).**

4.1.3 Sorveglianza durante la gravidanza

Il monitoraggio cardiocografico durante la gravidanza, così come la Doppler flussimetria dell'arteria ombelicale in pazienti con gravidanza BCBA non complicata, non si associa ad alcun miglioramento dell'esito (Giles W 2003). Pertanto la sorveglianza è riservata ai casi che presentano

Raccomandazioni

complicanze materne o fetali che richiedano tali interventi, quali il ritardo di crescita intrauterino.

In caso di gravidanza MCBA il monitoraggio antepartum è raccomandato dopo la 36^a settimana, se il parto avviene oltre quest'epoca (Vayssière et al. 2011).

La gravidanza MCMA è associata ad un elevatissimo rischio di mortalità legato alla quasi costante presenza dell'attorcigliamento dei cordoni; il monitoraggio ostetrico deve essere intensificato a partire dalla 28^a-30^a settimana con somministrazione di corticosteroidi in previsione del parto da programmare tra la 32^a settimana e la 34^a settimana (ACOG 2014). Sebbene in molti centri sia prevista l'ospedalizzazione per questa tipologia di gravidanza, con monitoraggio cardiocografico quotidiano e controlli ravvicinati della crescita fetale, a tutt'oggi il trattamento ottimale non è ancora del tutto chiaro (Baxi et al. 2010, DeFalco et al. 2006, Ezra et al. 2006). Va comunque ricordato che il monitoraggio cardiocografico, sebbene ripetuto, non ha valore predittivo nell'insorgenza di un evento acuto.

Raccomandazione/i:

- Il monitoraggio cardiocograficoantepartum nelle gravidanze BCBA non complicate non è indicato (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione D).
- Il monitoraggio cardiocograficoantepartum nelle gravidanze MCBA non complicate è indicato a partire dalla 36^a settimana (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).
- Il monitoraggio cardiocograficoantepartum nelle gravidanza MCMA può essere indicato a partire dalla 28^a settimana (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).

4.2 Interventi profilattici nella gestione della gravidanza multipla

Il parto pretermine spontaneo è una delle complicanze della gravidanza multipla verosimilmente legata alla sovradistensione dell'utero. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dalla positività della storia ostetrica e dalla cervicometria ridotta. L'induzione routinaria della maturità polmonare con cortisonici non deve essere effettuata. Gli interventi profilattici proposti sono molteplici, ma nessuno si è rivelato efficace.

4.2.1 Cerchiaggio profilattico

L'apposizione del cerchiaggio profilattico nella gravidanza multipla con anamnesi negativa per insufficienza cervicale, non si è rivelata di alcuna efficacia (Dor et al. 1982, Rebarber et al. 2005, Moragianni et al. 2011, Saccone et al. 2015). L'apposizione del cerchiaggio in corso di gravidanza gemellare con cervicometria ridotta, comporta un raddoppio dell'incidenza del parto pretermine come emerge fondamentalmente da dati ottenuti da studi randomizzati con una numerosità limitata, che dimostrerebbero un rischio aumentato nel gruppo con cerchiaggio apposto su cervicometria ≤ 25 mm (Berghella et al. 2005, Roman et al. 2013). Tuttavia coorti retrospettive segnalano che in un sottogruppo di donne con cervice ≤ 15 mm il cerchiaggio potrebbe essere considerato perchè ridurrebbe la prematurità severa (Roman et al. 2015). Allo stato attuale comunque, anche in casi di cervicometria ≤ 15 mm, i dati sono insufficienti per raccomandarne l'uso.

Raccomandazione/i:

- Il cerchiaggio profilattico in donne con gravidanza multipla dovrebbe essere evitato, esso può essere eseguito in caso di cervicometria ≤ 15 mm. (Livello di Evidenza I - Raccomandazione D).

4.2.2 Ospedalizzazione e bed rest

L'impiego del "bed rest" (riposo a letto) con o senza ospedalizzazione è stato frequentemente raccomandato nella gravidanza multipla anche non complicata, tuttavia per entrambi questi interventi, non esiste alcuna evidenza della loro efficacia come ben dimostrato anche da una revisione Cochrane (Crowther et al. 2010). Entrambi non sono raccomandati, non solo per la mancanza di efficacia, ma anche per il rischio trombotico associato al bed rest prolungato in gravidanza.

Raccomandazione/i:

- **L'ospedalizzazione profilattica e il bed rest non sono raccomandati. (Livello di Evidenza I - Raccomandazione D).**

4.2.3 Tocolisi Profilattica

Nelle pazienti con gravidanza multipla l'impiego dei tocolitici profilattici per il parto pretermine non ha ridotto il rischio di parto pretermine e non ha migliorato gli esiti neonatali (Cetrulo et al. 1976, O'Leary 1986, Ashworth et al. 1990). L'impiego di betamimetici si associa a complicanze materne quali diabete gestazionale, edema polmonare fino alla morte materna e a complicanze a carico del cuore fetale (Yamasmit et al. 2012, Fletcher et al. 1991, Gabriel et al. 1994). La somministrazione di steroidi segue gli stessi criteri della gravidanza singola (American Academy of Pediatrics & American College Obstetricians Gynecologists 2012).

Raccomandazione/i:

- **L'impiego della tocolisi profilattica non è raccomandato (Livello di Evidenza I - Raccomandazione C).**
- **In caso si sospetti il parto pretermine, anche nella gravidanza multipla è indicata la somministrazione di steroidi tra 24 e 34 settimane di gestazione (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).**

4.2.4 Pessario profilattico

L'impiego profilattico del pessario nelle gravidanze multiple non selezionate, non riduce la frequenza del parto pretermine spontaneo e la morbilità perinatale (Nicolaidis et al. 2015).

Raccomandazione/i:

- **L'impiego del pessario profilattico nel secondo trimestre in pazienti con cervicometria normale e non ridotta sotto il 25° centile, non è raccomandato (Livello di Evidenza I - Raccomandazione D).**

4.2.5 Terapia farmacologica con progesterone

Il trattamento con progestinico non riduce l'incidenza di parto spontaneo pretermine nelle gravidanze multiple non selezionate e pertanto non è raccomandato (Rouse et al. 2007, Norman et al. 2009). La somministrazione di 17 α -hydroxypro- progesterone caproato in donne con gravidanze trigemine, non ha ridotto la morbilità neonatale, né ha prolungato la gestazione (Caritis et al. 2009) in uno studio su un campione analogo si è riscontrato un aumento significativo di perdita fetale nel corso del II trimestre (Combs et al. 2010). Anche in donne con gravidanza multipla selezionate sulla base della cervicometria ridotta i dati sono insufficienti per raccomandarne l'uso (Senat et al. 2013).

Raccomandazione/i:

- **Il trattamento con Progesterone non riduce l'incidenza del parto pretermine spontaneo, nella popolazione non selezionata con gravidanza multipla, pertanto esso non è raccomandato**

(Livello di Evidenza I - Raccomandazione D).

4.2.6 Indicazioni all'invio della gravidanza multipla presso un Centro di riferimento

Le gravidanze multiple che devono essere inviate a un centro di riferimento sono:

- a) MCMA sia nella variante gemellare che trigemina;
- b) MCBA;
- c) trigemine;
- d) BCBA complicata da uno o più delle seguenti patologie: crescita fetale discordante, anomalie fetali, morte in utero di un gemello;
- e) gravidanze multiple identificate ad alto rischio per sindrome di Down (Samuel et al. 2011, Rouse et al. 2007).

Bibliografia

- American Academy of Pediatrics & American College Obstetricians Gynecologists: Guidelines for perinatal care. 7th edition, 240-241, 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 123(5): 1118-32.
- Ashworth MF, Spooner SF, Verkuyl DA, Waterman R, Ashurst HM. Failure to prevent preterm labour and delivery in twin pregnancy using prophylactic oral salbutamol. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10): 878-82.
- Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 811-4.
- Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(6): 506-10.
- Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 181-9.
- Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 285-92.
- Cetrulo CL, Freeman RK. Ritodrine HCL for the prevention of premature labor in twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol* 1976; 25: 321-4.
- Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 248.e1-9.
- Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD000110.
- DeFalco LM, Sciscione AC, Megerian G, Tolosa J, Macones G, O'Shea A, et al. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol* 2006; 23(4): 205-11.
- Dor J, Shalev J, Mashiach S, Blankstein J, Serr DM. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 13(1): 55-60.
- Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, Nadjari M, Eisenberg VH, Samueloff A, et al. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol*

- Scand 2005; 84(5): 432–5.
- Fletcher SE, Fyfe DA, Case CL, Wiles HB, Upshur JK, Newman RB. Myocardial necrosis in a newborn after long-term maternal subcutaneous terbutaline infusion for suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Pt 1): 1401-4.
 - Gabriel R, Harika G, Saniez D, Durot S, Quereux C, Wahl P. Prolonged intravenous ritodrine therapy: a comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57(2): 65–71.
 - Giles W, Bisits A, O’Callaghan S, Gill A. The Doppler assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG* 2003; 110(6): 593–7.
 - Goodnight W, Newman R; Society of Maternal-Fetal Medicine. Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2009; 114(5): 1121-34.
 - Institute of Medicine: Division of Behavioral and Social Sciences and Education: Weight gain during pregnancy: Reexamining the Guidelines. Rasmussen KM & Yaktine AL Eds The National Academies Press (2009).
 - Luke B. Nutrition for Multiples. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58(3): 585-610.
 - Moragianni VA, Aronis KN, Craparo FJ. Biweekly ultrasound assessment of cervical shortening in triplet pregnancies and the effect of cerclage placement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(5): 617–8.
 - NICE Clinical Guidelines: Evidence updated 37 march 2013: Multiple pregnancy.
 - Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015 (in press).
 - Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9680): 2034-40.
 - O’Leary JA. Prophylactic tocolysis of twins. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(4): 904–5.
 - Picone O. Management of uncomplicated dichorionic twin pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; 38(8 Suppl): S51-5.
 - Rebarber A, Roman AS, Istwan N, Rhea D, Stanziano G. Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1193-6.
 - Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(6): 788.e1-6.
 - Roman AS, Saltzman DH, Fox N, Klausner CK, Istwan N, Rhea D, et al. Prophylactic cerclage in the management of twin pregnancies. *Am J Perinatol* 2013; 30(9): 751–4.
 - Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 454-61.
 - Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(4): 352–8.
 - Salomon LJ, Stirnemann J, Bernard JP, Essaoui M, Chalouhi G, El Sabbagh A et al. Prenatal management of uncomplicated monochorionic diamniotic pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; 38(8 Suppl): S45-50.
 - Samuel A, Simhan HR. Clinical indications for abnormal early gestational 50-g glucose tolerance testing. *Am J Perinatol* 2011; 28(6): 485-8.
 - Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 912–4.
 - Senat MV, Porcher R, Winer N, Vayssière C, Deruelle P, Capelle M et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3): 194.e1-8.

- Sheard C, Cox S, Oates M, Ndukwe G, Glazebrook C. Impact of a multiple, IVF birth on post-partum mental health: a composite analysis. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 2058–65.
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 938–42.
- Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(1): 12-7.
- Winer N, Caroit Y, Le Vaillant C, Philippe HJ. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009; 38:84–8.
- Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004733.

5. Complicanze materne e fetali

5.1 Complicanze materne

5.1.1 Complicanze ipertensive

5.1.2 Parto pretermine

5.2 Complicanze fetali

5.2.1 Malformazioni fetali nella gravidanza multipla

5.2.2 TTTS diagnosi e terapia

5.2.3 IUGR selettivo

5.1 Complicanze materne

5.1.1 Complicanze ipertensive

La gravidanza multipla rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dei disordini ipertensivi (Mackay et al. 2001). Tale aumentato rischio potrebbe essere correlato al numero maggiore di feti (Sparks et al. 2013). Le gravidanze quadrigemine non sembrano, tuttavia, presentare un rischio ulteriormente aumentato sia nelle forme di ipertensione moderata sia nelle forme severe.

Un altro fattore coinvolto nell'aumentare il rischio di disordini ipertensivi nelle gravidanze multiple potrebbe essere la modalità di concepimento. Uno studio (Day et al. 2005) ha dimostrato che il rischio di preeclampsia moderata e severa è circa il doppio in caso di concepimento non spontaneo, aggiustando l'analisi sia per età materna sia per parità. Per quanto concerne la diagnosi e il trattamento dei disordini ipertensivi, si rimanda alle linee guida della gravidanza singola (AIPE 2013).

5.1.2 Parto pretermine

Il tasso di parto pretermine nella gravidanza gemellare prima della 37^a, 34^a e 32^a settimanarisulta essere rispettivamente del 41%, 13% e 7% (Martin et al. 2012). Una quota dei parti pretermine nelle gravidanze multiple è iatrogena(per sindrome da trasfusione fetto-fetale, restrizione della crescita fetale intrauterina, disordini ipertensivi). Tuttavia, si stima che circa nel 70% dei casi il parto pretermine sia

spontaneo, spesso in seguito alla rottura delle membrane (Rouse et al. 2007). Il meccanismo del parto pretermine nelle gravidanze multiple non è ancora oggi chiaro: la sovraddistensione uterina legata al sovrappiombamento del viscere continua ad essere considerata una delle cause più importanti. L'epoca gestazionale media al parto, infatti, diminuisce all'aumentare del numero di feti: 35⁺³ settimane in caso di gravidanze bigemine, 32⁺² settimane in caso di gravidanze trigemine e 29⁺⁰ in caso di gravidanze quadrigemine. La modalità di insorgenza della gravidanza sembra influenzare il rischio di parto pretermine nelle gravidanze gemellari. La fecondazione in vitro è considerata un fattore di rischio indipendente per parto pretermine prima della 32^a settimana (Li et al. 2015).

Identificazione delle gravidanze a rischio di parto pretermine

Misurazione ecografica della lunghezza cervicale

La valutazione ecografica della lunghezza cervicale è un metodo efficace per predire il parto pretermine in pazienti asintomatiche con gravidanza singola e nelle pazienti con pregresso parto pretermine. Una review sistematica della letteratura che ha valutato se tale metodica possa trovare applicazione anche nelle gravidanze gemellari, ha osservato una limitata accuratezza predittiva, sia per quanto riguarda il parto prima di 34⁺⁰ settimane che per quello prima di 37⁺ settimane nelle pazienti sintomatiche e una miglior accuratezza in quelle asintomatiche (Conde-Agudelo et al. 2010).

Test biochimici: fibronectina fetale cervicovaginale

Il test alla fibronectina fetale cervico-vaginale sembra essere accurato nel predire il parto entro sette giorni dal momento della misurazione (sens: 87%, spec.:78%, VPP: 3.9, VVN: 0.2) (Conde-Agudelo et al. 2014). Non c'è evidenza che la combinazione del test alla fibronectina con la cervicometria aumenti l'accuratezza predittiva, in caso di pazienti con minaccia di parto pretermine (Conde-Agudelo et al. 2014).

Raccomandazione/i:

- **Vi sono evidenze che la cervicometria ecografica può avere un ruolo nel predire il parto pretermine nelle gravidanze multiple, ma non essendo disponibile un trattamento terapeutico sicuramente efficace essa è ancora in discussione nell'utilizzo come pratica clinica corrente (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione B).**
- **Il test biochimico mediante fibronectina fetale ha un ruolo nella predizione del parto pretermine anche nella gravidanza multipla, ma essendo ancora discusso il ruolo terapeutico del cerchiaggio e di altre terapie mediche, tale metodica non trova applicazione come metodo di screening generalizzato (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).**

5.2 Complicanze fetali

5.2.1 Malformazioni fetali nella gravidanza multipla

La gravidanza multipla è associata ad aumentato rischio d'insorgenza di anomalie congenite rispetto alla gravidanza singola (Mastroiacovo et al. 1999). In particolare è ormai noto come i gemelli monozigoti presentino un rischio doppio di anomalie congenite rispetto ai dizigoti, la cui prevalenza ammonta a circa al 2-3%, pari a quella delle gravidanze singole (Hardin et al. 2009). Una malformazione può interessare entrambi i gemelli solo nel 15% dei casi, anche se, nel caso di discordanza tra i feti riguardo all'anomalia, va sottolineata come la probabilità di esito sfavorevole nel gemello sano sia aumentata. La presenza di un co-gemello affetto da un'anomalia aumenta significativamente il rischio di: parto pretermine prima di 32⁺⁰ settimane (OR=1,85; 95% CI: 1,65-2,07), di basso peso alla nascita inferiore a 1.500 gr (OR=1,88; 95% CI: 1,67-2,12), di feto SGA (OR=1,21; 95% CI: 1,07-1,36), di morte fetale (OR=3,75; 95% CI: 2,61-5,38) di morte neonatale (OR=2,08; 95% CI: 1,47-2,94) e di morte infantile (OR=1,97; 95% CI: 1,49-

2,61) (Sun et al. 2009). Nel caso di gravidanza gemellare complicata da malformazione di un co-gemello, la gestione della stessa è molto variabile, da un atteggiamento conservativo fino alla riduzione selettiva del feto affetto.

Le malformazioni più comuni nelle gravidanze multiple sono quelle di natura cardiaca con un'incidenza pari al 3,8%. (Herskind et al. 2013). Precedenti studi hanno dimostrato come tali anomalie siano più frequenti nelle gravidanze monocoriali biamniotiche rispetto alla popolazione generale, tanto da giustificare un adeguato monitoraggio ecografico prenatale mediante ecocardiografia fetale ed un'accurata valutazione globale cardiaca post natale (Manning 2008, Machin 1996, Karatza et al. 2002).

Raccomandazione/i:

- In caso di gravidanza multipla è suggerito un dettagliato studio dell'anatomia fetale al momento dell'ecografia del II trimestre (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione B).
- In caso di gravidanza gemellare monocoriale è prevista l'effettuazione di un ecocardiografia fetale routinaria (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione B).
- In caso di gravidanza gemellare bicoriale non è prevista l'effettuazione di un ecocardiografia fetale routinaria (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).

5.2.2 TTTS diagnosi e terapia

La TTTS di solito si presenta nel secondo trimestre, in caso di monocorionicità ed è una condizione dinamica che può rimanere stabile, occasionalmente regredire spontaneamente, oppure evolvere velocemente. Non ci sono trials randomizzati sulla frequenza ottimale per eseguire ecografie: è stato proposto il monitoraggio ogni due settimane cominciando dalla 16^a settimana fino a termine di gravidanza (Lewi et al. 2010, Nikkels et al. 2008, Sueters et al. 2006, SMFM 2013). La valutazione ecografica dovrebbe comprendere la biometria fetale, la visualizzazione del riempimento vescicale in entrambi i feti, la misurazione del liquido amniotico (falda massima), la valutazione della flussimetria Doppler in arteria ombelicale e nel dotto venoso e la valutazione della velocità di picco sistolico in arteria cerebrale media in entrambi i gemelli.

Raccomandazione/i:

- È indicato un monitoraggio ecografico seriato ogni due settimane, tale frequenza dovrebbe tuttavia essere attentamente personalizzata (Livello di Evidenza I - Raccomandazione B).

La diagnosi ecografica si effettua durante il secondo trimestre di gravidanza per l'associazione di polidramnios in un gemello (ricevente) e oligoidramnios nell'altro (donatore), inoltre nella metà dei casi vi è discordanza di peso. Nella tabella 1 è riportata la classificazione di Quintero su cui si basa per la diagnosi:

Stadio 1	Ricevente: polidramnios con massima falda ≥ 8 cm prima di 20 settimane (o ≥ 10 cm dopo 20 settimane) Donatore: oligoidramnios con massima falda ≤ 2 cm
Stadio 2	Stadio 1 + vescica del donatore non visualizzabile per tutta la durata dell'esame
Stadio 3	Stadio 2 + velocimetria Doppler alterata con inversione o assenza del flusso telediastolico in arteria ombelicale e/o "reverse flow" nel dotto venoso e/o flusso pulsatile nella vena ombelicale, in uno o entrambi i gemelli
Stadio 4	Ascite, versamento pericardico, pleurico o anasarca

Stadio 5	Morte in utero di uno o entrambi i gemelli
----------	--

Lo stadio 5 è associato a possibili gravi esiti neurologici nel gemello vivo che andranno valutati con ecografia dell'encefalo e risonanza magnetica alla nascita.

Trattamento

Le opzioni includono la condotta d'attesa, l'ablazione laser delle anastomosi in fetoscopia, l'amnioriduzione, la settostomia e la riduzione selettiva mediante coagulazione del cordone (Roberts et al. 2008).

La condotta d'attesa è indicata in epoca gestazionale avanzata e negli stadi precoci.

L'ablazione laser è il trattamento di prima scelta nella TTTS dopo la 16^a e prima della 26^a settimane di gestazione (Senat et al. 2004, Bebbington 2010, Quintero et al. 2000, Quintero et al. 2003). Il tasso di sopravvivenza di almeno un gemello varia tra il 65% e l'85% e il tasso di sopravvivenza di entrambi tra il 35% e il 50%. La maggior parte dei centri sono d'accordo sul limite di 26 settimane di epoca gestazionale per il trattamento laser, anche se a volte la TTTS può svilupparsi più tardivamente.

L'amnioriduzione consiste nel drenaggio di liquido amniotico dalla sacca del gemello che presenta polidramnios, le indicazioni sono gli stadi precoci ad epoche gestazionali successive alla 26 settimana (Senat et al. 2004).

Raccomandazione/i:

- **In caso di TTTS severa diagnosticata prima delle 26 settimane di gestazione il trattamento di scelta è la laser coagulazione in fetoscopia (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).**
- **In caso di morte di un gemello la gestione clinica della gravidanza deve essere demandata al centro di riferimento di medicina fetale (Livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**

Gestione

E' importante indirizzare la coppia in un centro con esperienza nel management della TTTS, che possa eseguire il trattamento laser per stadi > 1.

Timing del parto

Le gravidanze complicate da TTTS sono gravate da pPROM e parto pretermine. Ritardare il parto a 34-36 settimane può essere ragionevole in caso di trattamento laser eseguito con successo.

5.2.3 IUGR selettivo

Esistono diverse definizioni di restrizione selettiva della crescita intrauterina (sIUGR). Il sIUGR è presente in circa il 10-15% delle gravidanze moncoriali (Sebire et al. 1997, Lewi et al. 2007); questa condizione si correla con un aumento del rischio di morbidità e mortalità perinatale oltre che con il rischio di danni neurologici in entrambi i feti (Gratacós et al. 2004, Ishii et al. 2009). Non esiste un consenso unanime sulla appropriata definizione di restrizione della crescita, che consentirebbe una più razionale gestione della gravidanza e dei tempi del parto. Nella pratica clinica, le definizioni più utilizzate si riferiscono al peso stimato \leq al 10° percentile in un gemello, alla differenza di peso tra i due gemelli \geq 25%, o alla differenza tra le due circonferenze addominali maggiore del 10%, in assenza di altre complicanze come la TTTS (Sueters et al. 2014). Si ritiene che la deviazione dal normale *pattern* di crescita possa essere considerata tale dopo due rilievi successivi, a distanza di una, o meglio, due settimane (Sueters et al. 2014). In presenza di restrizione selettiva è opportuno un monitoraggio più stretto ed individualizzato, sorvegliando le condizioni del feto IUGR con la flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale. La stratificazione del rischio in base alla velocimetria Doppler (Tipo I, diastole presente; Tipo II, diastole assente/reverse; Tipo

III, intermittente) (Gratacós et al. 2007) proposta in letteratura, necessità di validazione con studi prospettici. La gravidanza gemellare moncoriale complicata da sIUGR dovrebbe essere monitorata in un centro esperto, per una sorveglianza ecografica altamente individualizzata basata su parametri funzionali multipli come per i feti IUGR singoli, in modo da poter gestire tempestivamente l'eventuale deterioramento.

Raccomandazione/i:

- **Le definizioni di sIUGR si riferiscono al peso stimato \leq al 10° percentile in un gemello, alla differenza di peso tra i due gemelli \geq 25%, o alla differenza tra le due circonferenze addominali maggiore del 10%, in assenza di altre complicanze, come la sindrome da trasfusione fetto-fetale (Livello di Evidenza III – Raccomandazione B).**
- **Si ritiene che la deviazione dal normale pattern di crescita sia considerato tale dopo due rilievi successivi, a distanza di una o (meglio) due settimane. (Livello di Evidenza IV- Raccomandazione C).**
- **La gravidanza gemellare moncoriale complicata da restrizione selettiva della crescita dovrebbe essere monitorata in un centro esperto, con una sorveglianza clinico-ecografica altamente individualizzata. (Livello di Evidenza II- Raccomandazione C).**

Bibliografia

- AIPE “Associazione Italiana PreEclampsia”. Linee guida 2013.
- Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(1): 15–20.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 128.e1-12.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6): 583-95.
- Day MC, Barton JR, O'Brien JM, Istwan NB, Sibai BM. The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1): 927-31.
- Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2): 159-163.
- Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 28-34
- Hardin J, Carmichael SL, Selvin S, Lammer EJ, Shaw GM. Increased prevalence of cardiovascular defects among 56,709 California twin pairs. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(5): 877-86.
- Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital Heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 2013; 128(11): 1182-8.
- Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26(3): 157-161.

- Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88(3): 271-7.
- Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 587.e1-8.
- Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, de Koninck P, Beck V, Medek H et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther*, 2010; 27(3): 121-33.
- Li J, Yang J, Xu WM, Cheng D, Zou YJ. Comparison of the perinatal outcome of twins conceived after assisted reproductive technologies versus those conceived naturally. *J Reprod Med* 2015; 60(1-2): 37-42.
- Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 61(3): 216-28.
- Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 533-8.
- Manning N. The influence of twinning on cardiac development. *Early Hum Dev* 2008; 84(3): 173-179.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief* 2012; (80): 1-8.
- Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J et al. Congenital malformation in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999; 83 (2): 117-24.
- Nikkels PG, Hack KE, Van Gemert MJ. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol* 2008; 61(12): 1247-53
- Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(3): 230-6.
- Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5): 1333-40.
- Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(6): 701-11.
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 454-61.
- Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10): 1203-7.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 136-44.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 3-18.
- Sparks TN, Cheng YW, Phan N, Caughey AB. Does risk of preeclampsia differ by twin chorionicity? *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2013; 26(13): 1273-7.
- Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5): 659-64.
- Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(2): 215-26.
- Sun LM, Chen XK, Wen SW, Fung KF, Yang Q, Walker MC. Perinatal outcomes of normal cotwins in twin pregnancies with one structurally anomalous fetus: a population based retrospective study. *Am J Perinatol* 2009; 26(1): 51-6.

6 Tempi e modalità del parto

6.1 Timing del parto nella gravidanza multipla: bicoriale, monocoriale, trigemina e oltre

6.2 Modalità del parto nella gravidanza multipla

6.3 Gravidanza multifetale

6.1 Timing del parto nella gravidanza multipla: bicoriale, monocoriale, trigemine e oltre

Nella gravidanza multifetale, l'epoca gestazionale media al parto, a causa dell'elevata incidenza di prematurità, è significativamente inferiore rispetto a quella della gravidanza singola. Circa il 60% delle gravidanze multiple partorisce prima della 37^a settimana e l'11% prima della 32^a settimana (NICE 2011, ACOG 2014). Nelle gravidanze gemellari non complicate l'espletamento del parto deve essere considerato dalla 36⁺⁰ settimana alla 37⁺⁰ settimana nelle monocoriali biamniotiche e a 38⁺⁰ settimane nelle bicoriali biamniotiche (NICE 2011, ACOG 2014); al contrario, il proseguimento oltre la 38⁺⁰ settimana aumenta il rischio di morte fetale (NICE 2011, ACOG 2014). Nelle gravidanze monocoriali monoamniotiche non complicate, il parto può essere espletato dalla 32⁺⁰ alla 34⁺⁰ settimana (ACOG 2014).

Nelle gravidanze trigemine, il 75% esita in un parto pretermine spontaneo prima della 35⁺⁰ settimana; il proseguimento della gravidanza oltre la 36⁺⁰ settimana, aumenta il rischio di morte fetale. Pertanto nelle gravidanze trigemine è raccomandato il parto a partire dalla 34⁺⁰ settimana, probabilmente, in questi casi è utile un ciclo di maturazione polmonare fetale con corticosteroidi, ma non esiste una chiara evidenza in letteratura (NICE 2011).

Raccomandazione/i:

Se la gravidanza multipla non è complicata e la datazione ecografica è corretta, al fine di ridurre il rischio di esiti avversi è indicato l'espletamento del parto:

- **Bicoriale/biamniotica a 38⁺⁰ settimane (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B);**
- **Monocoriale/biamniotica dalla 36⁺⁰ alla 37⁺⁰ settimana (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B);**
- **Monocoriale/monoamniotica dalla 32⁺⁰ alla 34⁺⁰ settimane (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C);**
- **Trigemine dalla 34⁺⁰ settimana (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C);**

6.2 Modalità del parto nella gravidanza multipla

La scelta della miglior modalità di parto in una gravidanza gemellare dipende dal tipo di corionicità e amnionicità, dalla presentazione dei feti, dall'epoca gestazionale e dall'esperienza degli operatori coinvolti nel parto (ACOG 2014) oltre che dal peso fetale stimato (Cruikshank et al. 2007).

Un ampio studio randomizzato condotto su gravidanze gemellari sia mono che bicoriali tra 32⁺⁰ e 38⁺⁶ settimane, ha paragonato gli esiti perinatali in donne assegnate al taglio cesareo o al parto vaginale; i criteri di ingresso nello studio erano la presentazione cefalica del primo gemello ed un peso stimato di entrambi compreso tra 1500 e 4000 grammi. I risultati dello studio dimostrano che non vi sono differenze significative in termini di mortalità e morbilità neonatali in relazione alle modalità del parto: taglio cesareo programmato o parto vaginale (Barrette et al. 2013). Anche la gravidanza monocoriale non complicata, in questo come in altri recenti studi (Barrette et al. 2013; Emery et al. 2015), non rappresenta una controindicazione al parto vaginale.

Il taglio cesareo elettivo pertanto, dovrebbe essere riservato ai casi in cui sono presenti le tradizionali indicazioni ostetriche valide per una gravidanza singola, cui vanno aggiunte quelle tipiche della gemellarità

quali: la presenza di gemelli congiunti e la presenza di gemelli monoamniotici.

Per quanto riguarda la presentazione dei gemelli al momento del parto sono possibili tre combinazioni di presentazioni: cefalico-cefalico (42% dei casi circa); cefalico-non cefalico (38% dei casi circa); primo non cefalico (20% dei casi circa).

Nel caso in cui il primo gemello non sia cefalico è preferibile effettuare un taglio cesareo elettivo (ACOG 1999) per evitare l'uncinamento dei gemelli, complicanza drammatica, seppur rarissima, che può verificarsi quando il primo gemello è podalico ed il secondo cefalico.

Le donne in cui entrambi i feti sono cefalici sono candidate al parto vaginale, ma dovrebbero essere informate della possibilità di complicazioni quali la versione spontanea di uno o entrambi i gemelli e la necessità di un parto operativo (Lee 2012).

Dopo l'espulsione del primo gemello, clampato e tagliato il cordone ombelicale è necessario controllare la presentazione del secondo gemello. Infatti in percentuale fino al 20% dei casi il secondo gemello cambia spontaneamente la propria presentazione (Cruikshank et al. 2007) con il rischio di dover eseguire una estrazione podalica o un taglio cesareo. Peraltro, anche quando il secondo gemello rimanga cefalico, la probabilità di effettuare un parto operativo o un taglio cesareo dopo parto vaginale del primo gemello sono del 6.3 e 8.3% rispettivamente, a causa di alterazioni del tracciato cardiocografico o per prolasso di cordone.

Nel caso di inerzia uterina dopo la nascita del primo gemello può essere somministrata ossitocina, secondo i protocolli locali. Una volta che la parte presentata del secondo gemello è impegnata, è possibile praticare l'amnioressi (Ramsey et al. 2003) ed applicare l'elettrodo sullo scalp fetale per un miglior monitoraggio del battito cardiaco;

Non vi è certezza sull'intervallo di tempo che è possibile attendere tra la nascita del primo e del secondo gemello in assenza di complicazioni materne e/o fetali (Ramsey et al. 2003). Per molto tempo si è pensato che 30 minuti fosse il tempo di latenza massimo, ma in presenza di un monitoraggio cardiocografico continuo del secondo gemello normale si può attendere anche più a lungo (Robinson et al. 2004).

Nel caso in cui invece il secondo feto non sia cefalico, la modalità migliore del parto è controversa. La possibilità del parto vaginale è subordinata infatti alla capacità dell'operatore presente al parto di effettuare il rivolgimento interno o l'estrazione podalica del secondo feto e alla presenza di una stima di peso maggiore di 1500 grammi (ACOG 1999). Si tenga presente che la probabilità di taglio cesareo nel secondo gemello è molto elevata, specie quando esso non è cefalico (ACOG 2014; Lee 2012).

Anche il travaglio di prova dopo cesareo non è controindicato nelle gravidanze gemellare con una probabilità di successo fino al 65% dei casi.

L'induzione del travaglio è praticabile senza rischi aggiuntivi rispetto alla gravidanza singola, anche nella gravidanza gemellare sia mono che bicoriale (Taylor et al. 2012).

La progressione della fase attiva del travaglio di parto in una gravidanza gemellare con primo gemello in presentazione cefalica è più lenta che in una gravidanza singola, sia nelle pluripare che nelle nullipare (Leftwich et al. 2013).

In corso del travaglio di parto della gravidanza monocoriale, la possibilità di ricorso al taglio cesareo è del 3-5% in più rispetto alla gravidanza bicoriale per l'evenienza della trasfusione feto-fetale acuta che richiede il ricorso immediato al taglio cesareo.

Seguono le raccomandazioni schematizzate, per l'assistenza del travaglio di una donna con gravidanza gemellare. In molti casi le società scientifiche non si sono espresse con raccomandazioni basate su livelli di evidenza. Pertanto, laddove si tratti di raccomandazioni basate su livelli di evidenza, ciò è specificato; negli altri casi si tratta di raccomandazioni di tipo C.

Raccomandazione/i:

Nell'assistenza al travaglio e parto di una gravidanza gemellare:

- **Controllare ecograficamente al momento del ricovero la presentazione dei feti (Livello di Evidenza II - Raccomandazione A);**
-

Raccomandazioni

- L'anestesia loco-regionale in travaglio dovrebbe essere incoraggiata, anche in relazione all'aumentato rischio di effettuare un parto urgente operativo vaginale o cesareo. La presenza dell'epidurale inoltre, facilita il rivolgimento del secondo gemello non cefalico (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C);
- Durante il travaglio è necessario che la frequenza cardiaca di entrambi i gemelli sia registrata in modo continuativo. (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C);
- Nel caso di gemelli diamniotici entrambi cefalici, non ci sono controindicazioni al parto vaginale ed il taglio cesareo è indicato nel caso di problemi ostetrici, indipendentemente dalla corionicità.
- Nel caso di gravidanza monocoriale è importante informare i genitori della possibilità di TTTS acuta (circa 10%) nel secondo gemello dopo la nascita del primo (Livello di Evidenza II - Raccomandazione A);
- Nel caso di gemelli diamniotici, oltre la 32^a settimana di gestazione, in cui il secondo feto non sia cefalico e con stima del peso maggiore di 1500 g, il parto vaginale è una ragionevole opzione, subordinata al fatto che l'assistenza sia prestata da un ostetrico con esperienza nella versione podalica interna e nell'assistenza al parto podalico vaginale (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B)
- Nelle donne con precedente taglio cesareo e candidate a parto vaginale, il travaglio di prova non è controindicato (Livello di evidenza IV - Raccomandazione B).

6.3 Gravidanza multifetale

Nella gravidanza multifetale, data l'elevata incidenza di malpresentazioni e prematurità, si raccomanda l'esecuzione elettiva di un taglio cesareo. Tuttavia la possibilità che una donna con gravidanza trigemina superi la 37^a settimana è stimata intorno al 10%. La possibilità di un parto vaginale non è da escludere tassativamente. Molti autori quindi concordano con la possibilità del travaglio nelle gravidanze trigemine, non complicate che soddisfino i seguenti requisiti (Ramsey et al. 2003):

- Valutazione ecografica di corionicità, presentazione/situazione e stima del peso dei gemelli. Le gravidanze trigemine totalmente monocoriali o con una coppia di gemelli monocoriali sono più a rischio di complicazioni in gravidanza e in travaglio, di quelle tricoriali (ACOG 2014). In questi casi è preferibile il parto cesareo elettivo (Emery et al. 2015).
- Possibilità di monitorare continuamente e simultaneamente la frequenza cardiaca dei feti: se ciò non è possibile o difficile, si dovrebbe prendere in considerazione l'esecuzione di un taglio cesareo;
- Presentazione cefalica del primo feto;
- Epoca gestazionale \geq 32 settimane;
- Consenso informato della donna;
- Presenza di ostetrici con esperienza di parto vaginale di gravidanze multiple (ACOG 2014).

Le complicanze ostetriche non sembrano essere superiori a quelle della gravidanza gemellare.

Per quanto riguarda le gravidanze con più di tre feti, le difficoltà di monitoraggio della frequenza cardiaca dei feti e l'elevato tasso di prematurità, fanno ritenere l'esecuzione del taglio cesareo, la modalità del parto più sicura (Ramsey et al. 2003).

Bibliografia

- ACOG, Educational Bulletin n 253. Special problems of multiple gestation. Int J Gynaecol Obstet 1999; 64(3): 323-33.

- ACOG, Practice Bulletin n 144. Multifetal gestations: twin, triplet and high order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 123(5): 1118-32.
- Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1295-305.
- Cruikshank DP. Intrapartum management of twin gestation. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1167-76.
- Dodd JM. Evidence-base care of woman with a multiple pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2005; 19(1): 131-53.
- Emery SP, Bahtiyar MO, Dashe JS, Wilkins-Haug LE, Johnson A, Paek BW et al. The North American Fetal Therapy Network consensus statement: prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(1): 118-23.
- Lee YM. Delivery of twins. *Semin Perinatol* 2012; 36(3): 195-200.
- Leftwich HK, Zaki MN, Wilkins I, Hibbard JU. Labor patterns in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(3): 254.e1-5.
- NICE Clinical Guideline Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. September 2011
- Ramsey PS, Repke JT. Intrapartum management of multifetal pregnancies. *Semin Perinatol* 2003; 27(1): 54-72.
- Robinson C, Chauhan SP. Intrapartum management of twins. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47(1): 248-62.
- Taylor M, Rebarber A, Saltzman DH, Klausner CK, Roman AS, Fox NS. Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(2Pt 1): 297-301.

7. Gravidanze monoamniotiche ed eventi rari nelle gravidanze multiple

7.1 Gravidanza monocoriale monoamniotica

7.2 MEF di un gemello

7.3 Gemelli congiunti

7.4 TRAP, TAPS

7.5 Parto differito nella gravidanza multipla

7.1 Gravidanza monocoriale monoamniotica

La gravidanza MCMA è un raro evento (1/8000 gravidanze, 1% di tutte le gravidanze monocoriali) (Hack et al. 2009, Sebire et al. 2000). La sua storia naturale è caratterizzata da un'alta incidenza di perdita fetale entro le 24 settimane di gestazione. Tra le cause di perdita fetale, si segnala l'alta incidenza di malformazioni, prevalentemente a carico di un solo feto (11%-15%), l'abortività spontanea e la trasfusione feto-fetale, presente però con una incidenza minore rispetto alle gravidanze MCBA. Il ruolo dell'intreccio dei cordoni ombelicali (cord entanglement) come causa di perdita fetale è stato di recente ridimensionato. Escludendo le malformazioni, la TRAP-sequence, la TTTS e le anomalie cromosomiche, la mortalità perinatale media è 4.1% (Prefumo et al. 2015, Rossi et al. 2013).

Modalità del monitoraggio

Sia la diagnosi precoce di gravidanza MCMA che il suo monitoraggio intensivo sembrano migliorarne l'esito, riducendo la mortalità al 10-20% (Rodis et al. 1997).

La diagnosi di gravidanza monoamniotica è eseguibile nel primo trimestre (vedi capitolo 2) quando non si identifica la membrana interamniotica in presenza di gravidanza monocoriale (Rodis et al. 1997). Altri segni patognomonicici sono l'evidenziazione dell'intreccio dei cordoni al color Doppler, oppure il

campionamento contemporaneo dei due cordoni ombelicali con un unico volume campione “*galloping horse sign*” (Overton et al. 1999, Lewi 2010).

L’alta incidenza di malformazioni richiede un accurato studio anatomico nel secondo trimestre di gestazione, che comprende anche l’ecocardiografia fetale (Bahtiyar et al. 2007).

Il *timing* del monitoraggio, inizio ed intervallo, è determinato dalla necessità di effettuare la diagnosi precoce della comparsa della trasfusione fetto-fetale e dei disordini della crescita fetale. Non esistendo indicazioni chiare sulle modalità da utilizzare, il monitoraggio può avere le stesse modalità di quello della gravidanza MCBA, iniziando i controlli a partire dalla 16^a settimana ogni due settimane circa (Beasley et al. 1999).

Alcuni Autori suggeriscono il monitoraggio cardiotocografico, associato alla flussimetria Doppler, per l’identificazione tempestiva dei segni di compressione dei cordoni ombelicali, da iniziare ad un’epoca di vitalità del feto (24-28 settimane), senza però definire l’intervallo ottimale dei controlli (Rodis et al. 1997, Beasley et al. 1999, Demaria et al. 2004). È raccomandabile che la gestione delle gravidanze MCMA venga affidata a centri di riferimento (Allen et al. 2001, Demaria et al. 2004, DeFalco et al. 2006, Heyborne et al. 2005, Van Mieghem et al. 2014, RCOG 2008, Pasquini et al. 2006).

Raccomandazione/i:

- **La diagnosi precoce ed il monitoraggio intensivo probabilmente migliorano l’esito della gravidanza MCMA (Livello di Evidenza III - Raccomandazione C).**
- **In prossimità del parto, non vi è evidenza a favore del monitoraggio ambulatoriale o in regime di ricovero e la scelta può essere personalizzata (Livello di Evidenza II - Raccomandazione C).**
- **Le modalità di monitoraggio possono essere le stesse utilizzate per la gravidanza MCBA (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione B).**
- **Dato l’alto rischio malformativo, è indicato eseguire lo studio accurato della anatomia fetale con esami dedicati (ecocardiografia) (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).**
- **E’ raccomandabile l’invio ai centri di riferimento (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione B).**

7.1 MEF di un gemello

La morte in utero di un gemello si verifica nel 2-7% delle gravidanze gemellari ed è più frequente nelle gravidanze monocoriali (Danon et al. 2013, SOCG 2013) nelle quali i potenziali rischi di morte (15%) o di gravi sequele neurologiche (26%) nel gemello superstite sono alti; mentre nelle gravidanze gemellari bicoriali i rischi per il co-gemello appaiono limitati (mortalità 3%, sequele neurologiche 2%) (Hillman et al. 2011).

Nelle gravidanze monocoriali, la presenza di anastomosi placentari che collegano le circolazioni fetali è responsabile dell’improvvisa riduzione delle resistenze vascolari al momento della morte di un gemello con conseguente ipoperfusione, ipotensione e anemia, possibile ipossia tissutale, acidosi e danno a carico del feto superstite, specialmente a livello dell’encefalo (Fusi et al. 1990, D’Alton et al. 1984).

Nei casi di morte in utero di un gemello, l’incidenza del parto prima della 34.0 settimane è compreso tra il 54 e il 68%, indipendentemente dalla corionicità (Hillman et al. 2011).

Il management della morte in utero di un gemello nelle gravidanze gemellari monocoriali è complessa, perché non vi è evidenza che, ad epoche compatibili con la sopravvivenza fetale, un parto immediato alla diagnosi di morte di un gemello possa migliorare la prognosi del co-gemello, e questo perché le modificazioni emodinamiche alla base degli deficit neurologici sembrano avvenire poco prima o al momento del morte del gemello (Senat et al. 2003, Simonazzi et al. 2006). Il parto pretermine è consigliato solo se esistono altre indicazioni ostetriche.

In generale è consigliata una condotta conservativa, con controlli del benessere fetale e della

comparsa o meno di lesioni cerebrali. Nel II-III trimestre l'esame Doppler della velocità di picco in arteria cerebrale media nelle 24 ore successive all'evento è utile per identificare i feti anemici a rischio di esiti sfavorevoli. Le lesioni encefaliche sono, solitamente, visibili all'ecografia solo dopo alcune settimane (Simonazzi et al. 2006). Un aiuto può venire dalla Risonanza Magnetica, eseguita dopo almeno 2-3 settimane dalla morte del gemello (Righini et al. 2007, Hoffmann et al. 2013).

Nella gravidanza bicoriale è necessario indagare le cause materne di morte fetale e verificare il benessere del gemello sopravvissuto, monitorare la crescita fetale e consentire l'espletamento del parto in prossimità del termine di gravidanza (Vayssière et al. 2011).

La coagulazione intravascolare disseminata è un evento raro e non vi è accordo sul monitoraggio degli indici materni di coagulazione, mentre è sicuramente consigliata l'immunoprofilassi anti-D nelle pazienti Rh negative (Romero et al. 1984).

A causa della complessità del management, le pazienti con morte di un gemello dovrebbero essere inviate al centro di riferimento (ACOG 2014, Mutchinick et al. 2011).

Raccomandazione/i:

- **In caso di MEF di un gemello, è consigliata una condotta conservativa, con parto da espletarsi preferibilmente a termine di gestazione, indipendentemente dalla corionicità. (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).**
- **Nelle gravidanze monocoriali, in epoche gestazionali compatibili con la vita, la morte di un gemello non rappresenta un indicazione all'espletamento immediato del parto (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).**
- **In caso di MEF di un gemello, non è necessario monitorare i parametri materni della coagulazione (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C).**
- **In caso di MEF di un gemello è consigliata l'immunoprofilassi anti-D nelle donne con gruppo Rh negativo, non isoimmunizzate (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C).**
- **E' raccomandabile l'invio ai centri di riferimento (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione B).**

7.3 Gemelli congiunti

I gemelli congiunti sono una rara anomalia (1/50.000-1/100.000 nati), che si verifica quando il meccanismo di divisione gemellare avviene nella fase primitiva di sviluppo, intorno al 13°-14° giorno dal concepimento (Kaufman 2004).

La maggior parte dei gemelli congiunti nasce prematuramente, il 35% non sopravvive oltre le 24 ore di vita e il 40% muore in utero.

L'ipotesi diagnostica può essere posta già nel I trimestre in una gravidanza monoamniotica con entrambi i feti insolitamente vicini, il cui rapporto si mantiene costante in tutte le scansioni e la cui separazione dei contorni cutanei appare non chiaramente evidente in maniera persistente, in corrispondenza della stessa sede anatomica. Altri elementi diagnostici ecografici sono la visualizzazione di un solo sacco vitellino, la presenza di un polo fetale con aspetto bifido o di un solo cordone ombelicale con all'interno un numero di vasi superiore a tre.

Il II trimestre rappresenta l'epoca in cui lo studio ecografico consente di fornire le maggiori informazioni in merito alla sede anatomica condivisa dai gemelli ed alla concomitante presenza di eventuali anomalie associate (50% dei casi). La risonanza magnetica permette di definire la diagnosi, mostrando con accuratezza l'anatomia degli organi condivisi dai gemelli (Spitz et al. 2003). L'esatta definizione degli organi condivisi dai feti è determinante per la pianificazione dell'intervento di separazione dei feti (Mackenzie et al. 2002), che ha una percentuale di sopravvivenza intorno al 18%.

Raccomandazione/i:

Raccomandazioni

- **E' raccomandata una valutazione multidisciplinare eseguita presso centri di riferimento, che preveda uno studio accurato dell'anatomia fetale con la diagnostica per immagini ed il counselling adeguato (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).**

7.4 Sequenza anemia-policitemia (TAP-S), Sequenza da perfusione arteriosa retrograda (TRAP-S)

TAP-S

La "twin anemia-polycythemia sequence" (TAPS) è una forma di trasfusione fetto-fetale cronica, caratterizzata da una elevata discordanza dei livelli di emoglobina nei feti, senza discordanza dei volumi di liquido amniotico, che può avvenire sia spontaneamente che dopo il trattamento laser della sindrome da trasfusione fetto-fetale. L'incidenza di TAPS spontanea è compresa tra l'1% e il 5%, mentre l'incidenza delle forme post-laser varia fra il 10% e il 16% (Lopriore et al. 2008, Lopriore et al. 2008, Gucciardo et al. 2010, Slaghekke et al. 2010, Slaghekke et al. 2010).

La valutazione flussimetrica della velocità di picco sistolico in arteria cerebrale media "PSV-MCA" è utilizzata per la diagnosi in epoca prenatale, un valore > 1.5 MoM evidenzia la condizione di anemia, mentre il valore < 0.8 MoM la condizione di policitemia (Slaghekke et al. 2010). In tabella 1 è riportata la stadiazione della TAPS (Slaghekke et al. 2010).

Tabella 1: Stadiazione TAPS

Stadio I	PSV-MCA>1,5 MoM per il feto anemico, PSV-MCA<0,8 MoM per il feto policitemico
Stadio II	Stadio I con PSV-MCA>1,7 MoM per il feto anemico e <0,8 MoM per l'altro
Stadio III	Stadio I o II con anomalie Doppler del feto anemico (velocimetria Doppler con inversione o assenza del flusso telediastolico in arteria ombelicale e/o aumento di pulsatilità o "reverse flow" nel dotto venoso e/o flusso pulsatile nella vena ombelicale)
Stadio IV	Feto anemico in anasarca
Stadio V	Morte fetale in utero di uno o entrambi i gemelli

Gli esiti della TAPS variano dalla nascita di due neonati sani, con eventuali problemi ematologici, fino alla grave morbilità neonatale (idrope fetale, necrosi degli arti, lesioni cerebrali e morte perinatale). Diversi trattamenti sono stati proposti (trasfusione intrauterina, chirurgia laser, taglio cesareo elettivo condotta di attesa, induzione del travaglio), ma il trattamento ottimale rimane poco chiaro, tuttavia l'impiego del laser prima della 26.0 settimane, per la coagulazione delle anastomosi residue, potrebbe migliorare la sopravvivenza fetale rispetto alla condotta di attesa.

Raccomandazione/i:

- **Nelle gravidanze monocoriali è raccomandata la determinazione della velocità di picco sistolico in arteria cerebrale media per la diagnosi ed il monitoraggio della sequenza anemia-policitemia (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).**

TRAP

La "Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence" (TRAP) è una complicanza estremamente rara delle gravidanze gemellari monocoriali (1% delle gravidanze gemellari monocoriali), in cui un feto è perfuso dal

co-gemello mediante anastomosi vascolari placentari (Khanduri et al. 2015, van Gemert et al. 2005, Wong et al. 2005, Lewi et al. 2010).

Varie ipotesi patogenetiche sono state proposte per spiegare l'eziologia della TRAP, ma la teoria più ampiamente accettata è la presenza di anastomosi artero-arteriose tra i gemelli moncoriali, responsabili di una circolazione anomala con conseguente ipossia tissutale nel gemello ricevente, specialmente a carico degli organi che necessitano di alte quantità di ossigeno (estremo cefalico, cuore). La valutazione flussimetrica in arteria ombelicale del gemello acardico rende la diagnosi certa. Il "gemello pompa" frequentemente presenta polidramnios, insufficienza cardiaca e/o idrope. Lo sviluppo di insufficienza cardiaca dipende dalla dimensione del gemello acardico. Dato un rapporto "gemello acardico" rispetto al "gemello pompa" di oltre 0,70 il rischio di insufficienza cardiaca aumenta del 10-30% (Moore et al. 1990). La mortalità perinatale del "gemello pompa" è compresa tra il 35% e il 55% dei casi. Il trattamento prevede diverse strategie (laser-coagulazione del cordone ombelicale, sezione del cordone ombelicale, legatura del cordone ombelicale), buone percentuali di successo sono state recentemente raggiunte con la coagulazione interstiziale con laser o con sonda a radiofrequenza, specialmente se eseguite tra 13 e 16 settimane di gestazione (Pagani et al. 2013) ma anche la conduzione conservativa è una opzione possibile quando il feto acardico è piccolo e comunque inferiore al 50% del gemello pompa.

Raccomandazione/i:

- **Il trattamento della TRAP sequence raggiunge i migliori risultati se eseguito entro 16 settimane (Livello di Evidenza III - Raccomandazione A).**

7.5 Parto differito nella gravidanza multipla

L'insorgenza del travaglio pretermine o della rottura prematura precoce delle membrane nelle gravidanze gemellari può esitare nel parto vaginale abortivo o estremamente pretermine di un solo feto. In questi casi dilazionare intenzionalmente il parto del secondo feto nelle gravidanze bigemine o degli altri cogemelli in quelle con più alto numero di feti, soprattutto se il parto del primo feto è avvenuto prima della 25.0 settimana di gestazione, risponde al razionale di ridurre gli esiti avversi, in considerazione del fatto che, ad epoche gestazionali molto precoci, ogni piccolo incremento in età gestazionale e in peso fetale alla nascita ha un impatto significativo sulla sopravvivenza neonatale e che ogni giorno di vita intrauterina in più migliora del 4% circa il tasso di sopravvivenza neonatale (Berg et al. 2014, Arabin et al. 2009). L'assenza di studi, a causa della rarità della condizione, determina la mancanza di protocolli gestionali cui fare riferimento. Qualora non esistano controindicazioni al proseguimento della gravidanza è utile la legatura alta del cordone ombelicale, più vicino possibile alla cervice, e un'adeguata copertura antibiotica simile a quella che si utilizza nella rottura prematura precoce delle membrane.

Raccomandazione/i:

- **Il parto intenzionalmente differito nella gravidanza multipla è una procedura indicata in casi selezionati e ad epoche gestazionali molto precoci (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).**
- **L'assistenza deve essere individualizzata sulla base dei possibili rischi, delle controindicazioni ed el quadro clinico-laboratoristico (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).**

Bibliografia

- ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 123(5): 1118-32.
- Allen VM, Windrim R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *BJOG* 2001; 108(9): 931-6.
- Arabin B, van Eyck J. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 154.e1-8.

- Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007; 26(11): 1491-8.
- Beasley E, Megerian G, Gerson A, Roberts NS. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(1): 130-4.
- Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A. Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(1): 60-4.
- D'Alton ME, Newton ER, Cetrulo CL. Intrauterine fetal demise in multiple gestation. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1984; 33(1): 43-9.
- Danon D, Sekar R, Hack KE, Fisk NM. Increased stillbirth in uncomplicated monozygotic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 121(6): 1318-26.
- DeFalco LM, Sciscione AC, Megerian G, Tolosa J, Macones G, O'Shea A et al. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol* 2006; 23(4): 205-11.
- Demaria F, Goffinet F, Kayem G, Tsatsaris V, Hessabi M, Cabrol D. Monoamniotic twin pregnancies: antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *BJOG* 2004; 111(1): 22-6.
- Fusi L, Gordon H. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcomes with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(6): 511-6.
- Gucciardo L, Lewi L, Vaast P, Debska M, De Catte L, Van Mieghem T et al. Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenat Diagn* 2010; 30(5): 438-42.
- Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 353-60.
- Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K, Abril D. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 96-101.
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(4): 928-40.
- Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A et al. Diffusion MRI findings in monozygotic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(1): 212-6.
- Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst* 2004; 20(8-9): 508-25.
- Khanduri S, Chhabra S, Raja A, Bhagat S. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: A Rare Entity. *J Clin Imaging Sci* 2015; 5: 9.
- Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaidis KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 213.e1-4.
- Lewi L. Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(2): 139-41.
- Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP et al. Placental characteristics in monozygotic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4): 753-8.
- Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monozygotic twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(4): 231-8.
- Mackenzie TC, Crombleholme TM, Johnson MP, Schnaufer L, Flake AW, Hedrick HL et al. The natural history of prenatally diagnosed conjoined twins. *J Pediatr Surg* 2002; 37(3): 303-9.
- Moore TR, Gale S,esito Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3): 907-12.
- Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G et al. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C(4): 274-87.

- Overton TG, Denbow ML, Duncan KR, Fisk NM. First-trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2): 140-2.
- Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1): 6-14.
- Pasquini L, Wimalasundera RC, Fichera A, Barigye O, Chappell L, Fisk NM: High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5): 681-7.
- Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015; 35(3): 274-80.
- RCOG "Royal College of Obstetricians and Gynaecologist" guideline n° 51. Management of monochorionic twin. 2008.
- Righini A, Kustermann A, Parazzini C, Fogliani R, Ceriani F, Triulzi F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute hypoxic-ischemic cerebral lesions in the survivor of a monochorionic twin pregnancy: case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(4): 453-6.
- Rodis JF, McIlveen PF, Egan JF, Borgida AF, Turner GW, Campbell WA. Monoamniotic twins: Improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1046-9.
- Romero R, Duffy TP, Berkowitz RL, Chang E, Hobbins JC. Prolongation of a preterm pregnancy complicated by death of a single twin in utero and disseminated intravascular coagulation. Effects of treatment with heparin. *N Engl J Med* 1984; 310(12): 772-4.
- Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(2): 131-5.
- Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaidis KH. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(3): 223-5.
- Senat MV, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1320-4.
- Simonazzi G, Segata M, Ghi T, Sandri F, Ancora G, Bernardi B et al. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(5): 517-21.
- Slaghekke F, Favre R, Peters SH, Middeldorp JM, Weingertner AS, van Zwet EW et al. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(3): 304-10.
- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Paskan SA, Middeldorp JM, Klumper FJ et al. Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Diagnostic Criteria, Classification, Perinatal Management and Outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(4): 181-190.
- SOCG, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2013
- Spitz L, Kiely EM. Conjoined twins. *JAMA* 2003; 289(10): 1307-10.
- van Gemert MJ, Umur A, van den Wijngaard JP, VanBavel E, Vandenbussche FP, Nikkels PG. Increasing cardiac output and decreasing oxygenation sequence in pump twins of acardiac twin pregnancies. *Phys Med Biol* 2005; 50(3): N33-42.
- Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(3):498-506.
- Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 156(1): 12-7.
- Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 796-806.

Abbreviazioni

BA: biamniotica
BC: bicoriale
BMI: Body Mass Index
CRL: Crown – rump lenght
FISH: Fluorescente in situ hybridization
HCG: Human Chorionic Gonadotropin
ICSI: Intra-Cytoplasmic Sperm Injection
IRR: Incidence Risk Ratio
IUI: Intra Uterine Insemination
IVF: In Vitro fertilization
LVS: lunghezza vertice-sacro
MA: monoamniotica
MC: monocoriale
MoM: multipli della mediana
NIPT: non-invasive prenatal testing
NT: Nuchal translucency
PAPP-A: Pregnancy-associated Plasma Protein-A
PCOS: Sindrome dell'Ovaio policistico
PMA: Procreazione Medicalmente Assistita
PMA: Procreazione Medicalmente Assistita
pPROM: preterm Premature Rupture Of Membranes
PSV-MCA: Pick Systolic Velocity - Middle Cerebral Artery
RCT: Randomized Controlled Trials
SGA: Small for Gestational Age
sIUGR: selective Intra Uterine Growth Restriction
TAPS: Twin Anemic Policitemic Sequence
TRAP: Twin Reversed Arterial Perfusion
TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome