
DEWHURST

Edited by D. Keith Edmonds

TRATTATO DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Prima edizione italiana

REGIONE VENETO
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PADOVA
Dpt. SALUTE DONNA BAMBINO - SDB
U.O.C. di CLINICA GINECOLOGICA E OSTETRICA
Direttore: Prof. Giovanni B. Nardelli
PD 2832 - C.F. NRDGNN60AD41E5081

Edizione italiana adattata
dal "Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology"

Presentazione di
SERGIO PECORELLI

Coordinata da
ROBERTO ANGIOLI

Disegni di
VITTORIO FORNASARI
DANIELA LUVERO

A CURA DI

F. AGRÒ	G. DE PLACIDO	C. MONTONERI	P. SISMONDI
M. ANCESCHI	S. DESSOLE	M. MOSCARINI	A. SPINILLO
R. ANGIOLI	A. DI LIETO	C. NAPPI	N. SURICO
D. ARDUINI	G. DI RENZO	G. NARDELLI	T. TODROS
A. BACCHI MODENA	L. FEDELE	A. PAOLETTI	A. TRANQUILLI
P. BENEDETTI PANICI	E. FERRAZZI	A. PATELLA	H. VALENSISE
C. BENEDETTO	M. FRANCHI	C. PENNA	A. VOLPE
S. BETTOCCHI	A. GENAZZANI	A. PERINO	P. ZOLA
N. BIGLIA	P. GRECO	F. PETRAGLIA	F. ZULLO
P. BOLIS	S. GUASCHINO	E. PICCIONE	
G. BOLIS	A. LANZONE	G. PIZZI	
M. BUSACCA	G. LOVERRO	F. POLATTI	
M. CANDIANI	D. MARCHESONI	N. RIZZO	
G. CARTA	M. MARCHIONNI	E. SARTORI	
A. CARUSO	P. MARTINELLI	G. SCAMBIA	
D. CASERTA	M. MASSOBRIO	G. SCARSELLI	
P. CHERCHI	P. MASTRANTONIO	S. SCHONAUER	
A. CIANCI	G. MELIS	P. SCOLLO	
E. CICINELLI	G. MELONI	L. SELVAGGI	
N. COLACURCI	R. MILANI	G. SERRA	



Titolo originale:

Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology 7th ed./
edited by D. Keith Edmonds. – 7th ed.

Autore:

Dewhurst's, edited by D. Keith Edmonds

Editore:

Blackwell Publishing

Prima Edizione Inglese	1972
Seconda Edizione Inglese	1976
Terza Edizione Inglese	1981
Quarta Edizione Inglese	1986
Quinta Edizione Inglese	1995
Sesta Edizione Inglese	1999
Settima Edizione Inglese	2010
Prima Edizione Italiana	2012

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by Blackwell Publishing Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali and is not the responsibility of Blackwell Publishing Limited.

No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, Blackwell Publishing Limited.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questo volume può essere riprodotta, usata come raccolta dati, né divulgata in qualsiasi forma, con mezzi elettronici, meccanici, con fotocopie o con registrazioni, senza il permesso scritto della E.M.S.I.

Le copie non firmate dal Professore Roberto Angioli, o non contrassegnate dalla EMSI si ritengono contraffatte.

EMSI*La vostra fonte per i libri e multimediale nelle scienze mediche*

ISBN 978-88-86669-81-8

© 2012 by E.M.S.I. Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali – Roma

Impaginazione e grafica a cura di A. D'Ottavi - E. Proietti

Printed in Italy

Stampa: Arti Grafiche Italo Cernia s.r.l. - 80026 Casoria (NA)

CAPITOLO 25

Gravidanza multipla

Gian Benedetto Melis, Anna Maria Paoletti, Ileana Atzeni

Con il declino della morbidità e mortalità perinatale per altre cause, la gravidanza multipla necessita di un'attenzione speciale da parte degli ostetrici. In primo luogo si è assistito nelle ultime due decadi ad un aumento dell'incidenza, pari al 50%, nei paesi in via di sviluppo. Inoltre, esse contribuiscono in modo sproporzionato all'incremento della morbidità e della mortalità perinatale, dovuti al moltiplicarsi per il numero dei feti dei rischi di una gravidanza singola. Infine, molti problemi materni ed ostetrici si verificano più frequentemente nelle gravidanze multiple e sono numerose le considerazioni da fare sulla gestione intrapartum, come l'eventuale ricorso alle manovre di manipolazione fetale ormai non più praticate per le gravidanze singole.

Mentre in passato veniva enfatizzata la gestione materna, il moderno approccio alla gestione della gravidanza multipla si focalizza sul riconoscimento del rischio fetale stratificato in base alla corionicità, al monitoraggio della crescita e del benessere fetale, valutati con l'ultrasonografia, e alla riduzione dei rischi di parto pretermine. Nel riconoscere la natura specialistica della gestione della gravidanza multipla, il gruppo di studio del Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG) che ha indagato su di essa, ha raccomandato che, come per il diabete, le gravidanze multiple siano gestite in un solo ospedale da un gruppo multidisciplinare di specialisti^[1].

Incidenza

La considerevole variabilità geografica e temporale nell'incidenza delle gravidanze gemellari riflette i fattori che influenzano la gravidanza dizigotica o dei gemelli non identici, che risulta dall'ovulazione multipla. Le gravidanze gemellari hanno un'incidenza di 4 su 1000 nati in Giappone, fino a 54 su 1000 nati in Nigeria e tale evento è comune nelle donne più anziane, presumibilmente in relazione agli elevati livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Ogni anno in Italia si registrano in media 5.600 gravidanze bigemine e 280 trigemine; per cui circa una gravidanza su 94 è gemellare e, di queste, circa un terzo si rivela di tipo monozigote. In particolare, negli ultimi vent'anni, le gravidanze trigemine sono aumentate da 1 ogni 10.000 a 5 ogni 10.000 (dati ISTAT 1991-1996).

La predisposizione familiare all'ovulazione multipla può essere dimostrata ecograficamente^[2], sebbene uno specifico gene debba ancora essere identificato.

Per contro, la gemellarità monozigotica o dei gemelli identici, che risulta da una precoce divisione di una singola blastocisti, si verifica con un'incidenza costante di 3,9/1000 nati. Dal 1980, l'incidenza della gravidanza bigemina nel Regno Unito è aumentata da 9,8 a 14,7/1000 gravidanze, mentre le gravidanze trigemine sono aumentate da 0,14 a 0,45/1000 gravidanze nel 1998, per diminuire a 0,2/1000 gravidanze nel corso 2004 (Fig. 25.1).

L'aumento è largamente correlato alle tecniche di riproduzione medicalmente assistita (PMA), sia con l'induzione dell'ovulazione con antiestrogeni o gonadotropine, sia con l'uso della fecondazione assistita con fertilizzazione in vitro (FIVET). Evitare la gravidanza multipla iatrogena è una priorità clinica e sociale. Perciò, il recente decremento di incidenza della gravidanza trigemina è molto importante, poiché riflette sia il monitoraggio scrupoloso dell'induzione dell'ovulazione, sia l'obbligo previsto dalla legge n. 40, "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 febbraio 2004, all'articolo 14 comma 2 che impone di impiantare un massimo di 3 embrioni^[3].

Recentemente, tuttavia, la Sentenza n° 151/2009 della Corte Costituzionale ha eliminato la rigidità e le direttive sanitarie pre-costituite imposte dalla legge 40, che tende ad omologare tutti i trattamenti di PMA, e ha permesso quindi di impostare un percorso terapeutico personalizzato, che abbia come finalità il massimo dell'efficacia ed il minimo dei rischi per la salute fisica e psichica delle pazienti.

Tale sentenza lascia al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere con la paziente sulle procedure migliori da eseguire per raggiungere l'obiettivo, ovvero, avere un figlio. Le principali linee di innovazione internazionale nel campo della fecondazione assistita raccomandano, infatti, una maggiore personalizzazione delle terapie in base alle caratteristiche della coppia.

Particolare attenzione è attualmente rivolta anche alla prevenzione delle gravidanze bigemine, con il trasferimento di un solo embrione ed una successiva crioconservazione embrionaria, che permette di ottenere la stessa percentuale di gravidanza per ogni ciclo che si avrebbe con il trasferimento di due embrioni^[4]. Va tuttavia sottolineato che la legge italiana sulla PMA vieta la crioconservazione degli embrioni e stabilisce un'eccezione solo per i casi in cui il trasferimento di embrioni "non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore, relativa allo stato di salute della donna, non prevedibile al momento della fecondazione".

È infine ampiamente riconosciuto che la PMA aumenta l'incidenza di gravidanze monozigotiche (MZ) di 2-6 volte, in particolare con il trasferimento di due o più blastocisti.

Morte perinatale

La mortalità perinatale nelle gravidanze bigemine è 4 volte più alta e nelle trigemine 6 volte più alta che nelle gravidanze singole.

I dati del National Collaborative Perinatal Project (NCP), che includono 53.000 coppie di gemelli, evidenziano un tasso di mortalità perinatale del 13.9% (rispetto al 3% delle gravidanze singole).

Le morti perinatali sono particolarmente frequenti soprattutto nelle gravidanze monocoriali (2-3 volte rispetto alle gravidanze bicoriali). I gemelli monocoriali monoamniotici (meno dell'1% di tutti i gemelli monocoriali) hanno una mortalità nell'ordine del 40-50%, che si ritiene sia determinata soprattutto dall'attorcigliamento dei cordoni ombelicali.

Questa elevata mortalità perinatale è attribuibile all'aumentato rischio di prematurità (il 50% dei gemelli nasce prima della 37^a settimana, rispetto all'8.5% dei singoli), di ritardo di crescita intrauterino e di complicazioni specifiche.

La prematurità aumenta il rischio di complicanze neonatali, quali l'emorragia intraventricolare, la sindrome da distress respiratorio, la sepsi, la retinopatia, raggiungendo un'incidenza variabile tra il 10 e il 40% nei nati da gravidanze plurigemellari. Come risultato di questi problemi, il 48% dei gemelli e il 78% dei trigemini richiede lunghi

periodi di ricovero in unità di cura intensiva, che, oltre alle chiare ripercussioni sociali e psicologiche, assumono anche un rilevante aspetto economico.

Uno degli aspetti più temibili e caratteristici della prematurità è la paralisi cerebrale, che ha un'incidenza di 1,6 casi su 1000 per le gravidanze singole, 7-9 su 1000 nelle gravidanze bigemine, 30 su 1000 nelle trigemine e supera i 100 casi su 1000 nelle gravidanze quadrigemine.

Possiamo quindi concludere che la gemellarità continua a rappresentare un fattore di rischio maggiore per l'esito di una gravidanza, dato avvalorato da statistiche risultate omogenee in tutti i paesi del mondo industrializzato: i gemelli rappresentano circa il 2% dei nati, ma contribuiscono a circa il 10% dei decessi perinatali e al 10% circa delle paralisi cerebrali.

Occorre infine sottolineare come questi siano i dati per ogni singolo nato vivo, per cui sarà fondamentale, durante il counseling con i genitori, evidenziare come la loro gravidanza multipla possa essere causa di queste complicanze per ognuno dei feti.

Corionicità e zigosi

Due terzi dei gemelli sono dizigoti (DZ) e un terzo sono monozigoti (MZ). La corionicità, e non la zigosi, determina il grado di rischio perinatale in ogni gravidanza multipla. La mortalità perinatale è 2-3 volte più alta nei gemelli monocoriali (MC) rispetto ai bicoriali (BC)^[8,9]. Similmente i gemelli MC hanno un rischio aumentato di presentare lesioni cerebrali acquisite nella vita prenatale e di handicap a lungo termine^[10,11]. Questo aumento di morbidità e mortalità è attribuibile alle complicanze trasfusionali che possono verificarsi per la presenza di anastomosi vascolari placentari, che connettono i sistemi circolatori in quasi tutte le gravidanze gemellari MC. La relazione tra zigosi e corionicità è evidenziata nella Fig. 25.2. Mentre tutte le gravidanze DZ sono bicoriali, le gravidanze MZ possono assumere quattro configurazioni placentari.

La placentazione dei gemelli monozigoti, che sono identici e hanno sempre lo stesso sesso, dipende dall'epoca alla quale avviene la duplicazione dell'embrione. Se la duplicazione avviene nei primi tre giorni dal concepimento, le cellule dell'embrione non si sono ancora differenziate e il risultato è che i gemelli, come quelli dizigoti, avranno ciascuno una propria placenta e una propria membrana amnio-coriale (gemelli bicoriali biamniotici). Nella maggior parte dei casi, circa i due terzi, la duplicazione dell'embrione avviene tra 4 e 7 giorni dal concepimento, in questo caso, le cellule che formeranno la placenta si sono già ben differenziate e il risultato sono due gemelli che condividono una stessa placenta, ma hanno ciascuno una

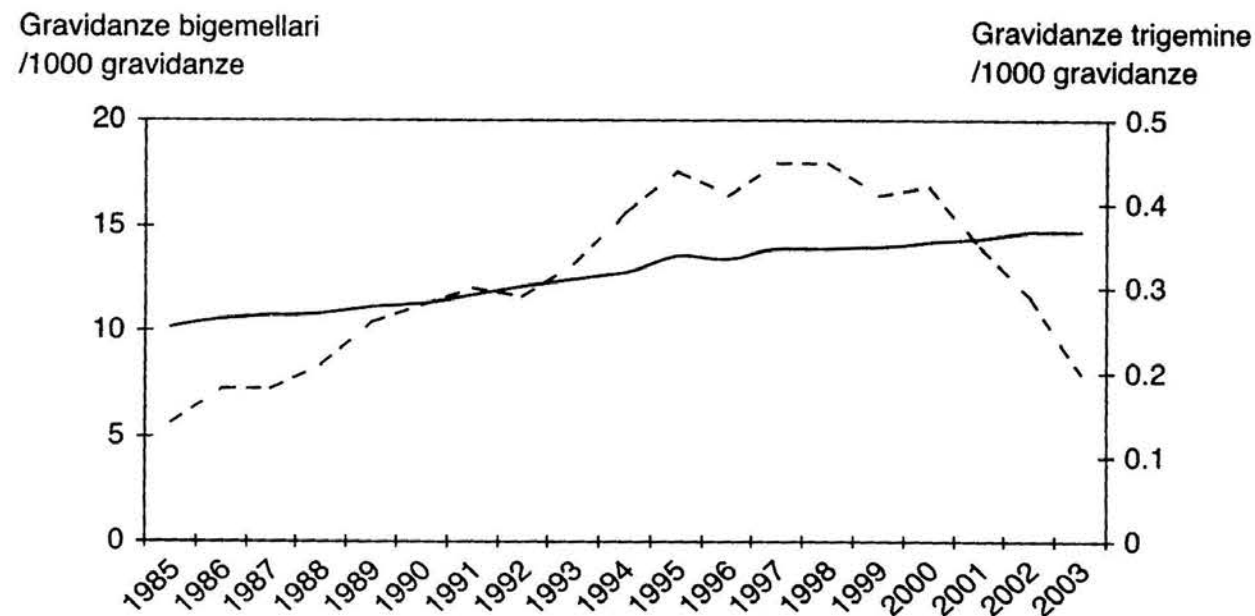


Fig. 25.1 La figura mostra i dati del Regno Unito sull'incidenza di gravidanze bigemine (linea retta, asse sinistro sulla y) e trigemina (linea tratteggiata, asse destro sulla y)/1000 gravidanze, dal 1985 (UK. Ufficio Nazionale di Statistica).

propria cavità amniotica (gemelli monocoriali biamniotici). Se la duplicazione avviene tra 8 e 12 giorni, anche le cellule che formano l'amnios si sono differenziate e il risultato sono due gemelli che condividono la stessa placenta e sono contenuti all'interno di una stessa cavità amniotica (gemelli monocoriali monoamniotici). Infine, se la duplicazione avviene a 12 giorni o più dal concepimento, le cellule fetali sono già parzialmente differenziate e il risultato è quello di due gemelli incompletamente divisi, che per definizione sono anche monocoriali e monoamniotici (gemelli siamesi o congiunti).

Determinazione ultrasonografica della corionicità

La corionicità può essere determinata tramite ultrasuoni con il 100% di accuratezza nel corso del primo trimestre, mediante il conteggio degli strati costituenti le membrane divisorie. Nel corso del primo trimestre un corion spesso è evidente a livello del setto intergemellare di una gravidanza BC, mentre in caso di monocorionicità avremo la presenza di una membrana amniotica sottile nettamente separata dal corion (Fig. 25.3). Un semplice metodo ultrasonografico consiste nell'evidenziare la base placentare della membrana amniotica, la quale assumerà una forma

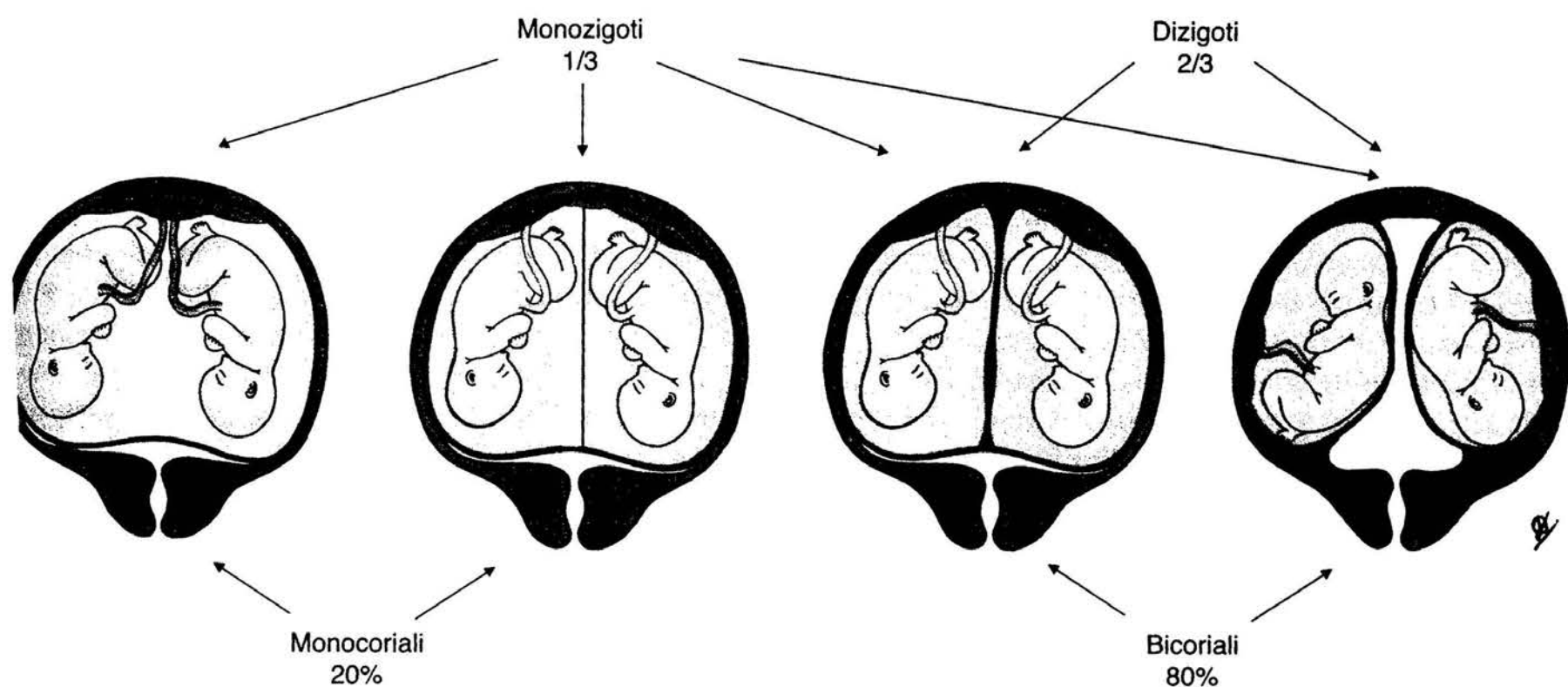


Fig. 25.2 Relazione tra Zigosi e Corionicità, con relative frequenze.

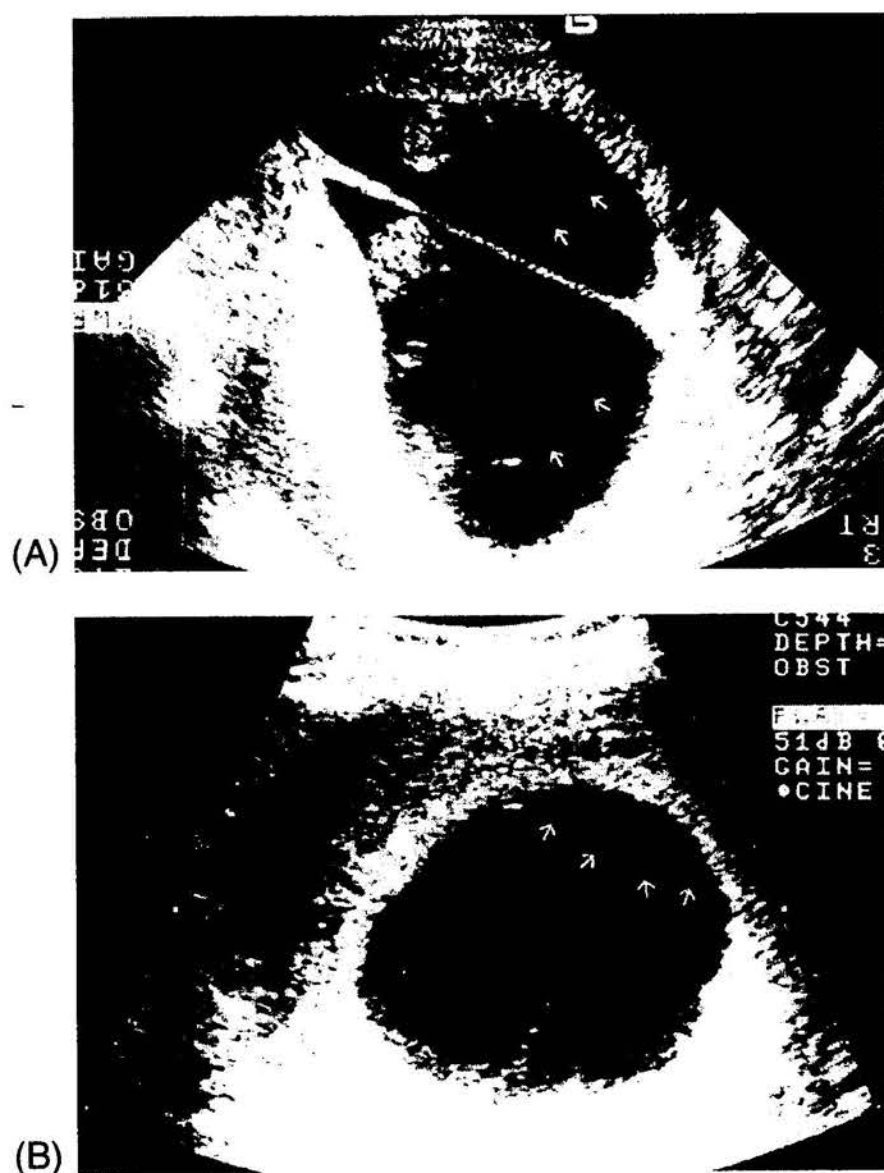


Fig. 25.3 Determinazione di Corionicità nel primo trimestre. (A) Un setto spesso intergemellare, con ciascun sacco amniotico (freccia) identificato separatamente dal corion, indica bicornalità. (B) Un sottile setto intergemellare, che diverge (freccie) in una singola cavità celomatica extraembrionaria, indica l'assenza del corion intermedio e quindi monocorionicità (riprodotta con il permesso di [1]).

di lambda spessa se BC o di una T sottile se MC. Infine, negli stadi iniziali, una singola cavità celomatica extraembrionaria con due sacchi vitellini conferma una placentazione MC biamniotica, mentre una singola cavità celomatica con un solo sacco vitellino e nessun setto divisorio indica monoamnioticità.

Nel secondo trimestre, dopo che il chorion laeve si unisce alle membrane amniotiche, la determinazione della corionicità è accurata solo nell'80-90% dei casi e si basa sull'interpretazione qualitativa della placenta: spessa (BC) o sottile (MC)^[12]. Genitali esterni diversi tra i due feti indicano dizigosi e quindi bicornalità, così come l'evidenza di una lingua di tessuto placentare alla base del setto nota come "twin peak". Per contro, un setto sottile in presenza di gemelli dello stesso sesso, con una singola massa placentare, suggerisce una gravidanza MC. La dimostrazione al color Doppler di un'anastomosi funzionale arteria-ar-

teria è più difficile, ma fornisce la prova definitiva della monocorionicità.

Pertanto, la corionicità dovrebbe essere determinata con gli ultrasuoni in tutte le gravidanze multiple nel corso del I trimestre^[13]. La conoscenza della corionicità è rilevante per: 1) informare i genitori sui rischi prenatali; 2) informare i genitori sul rischio di anomalie genetiche e strutturali dei feti; 3) programmare eventuali esami invasivi e gestire anomalie discordanti; 4) determinare il rischio di sequele in presenza di compromissione fetale; 5) riconoscere e gestire la sindrome da trasfusione fetto-fetale (Twin-to-Twin Transfusion Syndrome, TTTS).

Determinazione della zigosi

I gemelli MC per definizione sono MZ, mentre i gemelli di sesso diverso sono DZ. Nel restante 50% circa di gravidanze gemellari la zigosi non può essere determinata senza l'esame del DNA, che è raramente indicato in utero. Gli studi della zigosi su sangue cordonale non sono praticati routinariamente, in quanto possono essere successivamente eseguiti nei bambini nel corso dell'infanzia. La conoscenza della zigosi non soddisfa solo la curiosità dei genitori, ma è importante per condizionare la cura dei gemelli, il senso d'identità, i rischi genetici e la compatibilità per eventuali trapianti. Raramente si pone l'indicazione allo studio della zigosi in utero mediante raccolta di tessuto fetale; di tali indicazioni le più importanti sono costituite dal valutare il rischio genetico, escludere contaminazioni alla diagnosi prenatale o dimostrare bicornalità in presenza di compromissione fetale.

Rischio di aborto

Le gravidanze gemellari hanno un'elevata incidenza di aborto precoce spontaneo, come suggerito da uno studio secondo cui il 12% dei concepimenti inizia come gemellare^[14]. Studi ecografici e sull'istologia abortiva indicano che le gravidanze gemellari risultano due volte più frequenti nel primo trimestre rispetto a quanto osservato alla nascita. Il riassorbimento di un gemello, ecograficamente vitale nel primo trimestre, noto come fenomeno del "vanishing twin", è stimato verificarsi in oltre il 20% delle gravidanze gemellari^[15]. L'aborto spontaneo nel primo trimestre di uno o più feti è comune nelle gravidanze multiple numerose; infatti circa il 40% di queste gravidanze presentano tre sacche gestazionali in epoca precoce e solo due gemelli alla nascita. Quando un gemello muore in utero nel secondo trimestre, esita in un feto papiraceo e i suoi residui tissutali, stropicciati come carta, potrebbero essere trovati nel contesto degli annessi fetali dopo il parto.

Diagnosi prenatale

Anomalie strutturali

La zigosi, fondamentale per determinare il rischio di anomalie per ogni singolo feto, può essere dedotta definitivamente in caso di monocorionicità (MZ) o di diversi genitali esterni (DZ), mentre nelle gravidanze BC con gemelli dello stesso sesso la possibilità di dizigosi è del 75-80%.

Gemelli MZ hanno un aumento del rischio pari al 50% per le anomalie strutturali fetali. Tali anomalie sono ricercate di routine alla 20^a settimana. In particolare, tali feti hanno una frequenza due volte maggiore di malattie cardiache congenite, così che per una gravidanza gemellare il rischio è aumentato di ben 4 volte. L'ecocardiografia fetale è, per tale motivo, obbligatoria^[16].

Aneuploidie

Le donne con gemelli DZ devono essere informate che il rischio correlato all'età materna di avere un figlio affetto da Sindrome di Down è teoricamente raddoppiato. Le donne con gemelli MZ, invece, hanno normale indice di rischio legato all'età che entrambi i gemelli siano aneuploidi. Tuttavia, alcune evidenze suggeriscono che la Sindrome di Down si verifichi meno frequentemente in caso di gravidanza gemellare^[17,18]. Lo screening su siero non è applicabile nelle gravidanze multiple, perché il tessuto placentare più rappresentato o la produzione ormonale epatica del gemello sano potrebbero mascherare la produzione alterata da parte del gemello malato. Al contrario, la translucenza nucale, sebbene usata raramente da sola nel corso di gravidanze singole per l'elevato rischio di falsi positivi, è prontamente applicabile come marker specifico per ogni feto. Poiché è noto che la percentuale di aumento della plica nucale è doppia nelle gravidanze MC, la media delle misurazioni nei gemelli viene usata per evitare l'elevato rischio di falsi positivi^[19].

Procedure invasive

Le procedure invasive nelle gravidanze bigemine sono complesse e dovrebbero essere eseguite solo nei centri di medicina fetale. Grande attenzione deve essere posta per evitare l'errata classificazione ed identificazione di un feto malato. Sebbene l'esame possa essere facilitato in presenza di sesso diverso dei gemelli o di anomalie strutturali, è una buona pratica clinica identificare la posizione dei feti in utero, la localizzazione placentare, l'inserzione del cordone e il piano del setto divisorio. Questo è un requisito determinante per l'interpretazione di risultati discordanti. Idealmente, nel corso di una procedura molto

invasiva, l'operatore dovrebbe porre grande attenzione per minimizzare le incertezze ed evitare la necessità di effettuare ulteriori esami invasivi di conferma. Nei gemelli MC strutturalmente uguali è sufficiente un'unica indagine per la diagnosi prenatale, a patto che l'operatore sia assolutamente certo della monocorionicità. A parte questa eccezione, è importante assicurarsi sempre che entrambi i feti siano valutati separatamente. Per quanto riguarda l'amniocentesi, il miglior risultato si ottiene effettuando due procedure eco-guidate separate, eseguite il più lontano possibile dal setto divisorio. Tale obiettivo va perseguito anche se si adoperano tecniche che utilizzano una singola via di accesso e che si accompagnano ad un ridotto tasso di complicanze. Nel caso sia necessario eseguire un prelievo di sangue fetale, deve essere utilizzata la vena intraepatica per evitare di confondere le origini cordonali. La maggior parte degli operatori considera controindicato l'esame dei villi coriali (CVS) nei gemelli BC, a causa dell'elevato tasso di contaminazione pari all'1-5%^[20,21].

Il tasso di aborti dopo amniocentesi nelle gravidanze gemellari è risultato più alto che nelle gravidanze singole^[22], sebbene la mancanza di studi randomizzati precluda di determinare con accuratezza il rischio legato alla procedura.

Patologie materne associate

Tutti i normali adattamenti fisiologici, quali l'incremento della gittata cardiaca, del tasso di filtrazione glomerulare e del flusso renale sono aumentati nella gravidanza multipla.

Il numero dei globuli rossi aumenta approssimativamente di 300 ml in più rispetto alle gravidanze singole, ma visto che l'aumento del volume plasmatico è comunque proporzionalmente inferiore all'aumento di un terzo, i valori di emoglobina sono ancora più ridotti.

Le riserve di ferro sono diminuite nel 40% delle donne con gravidanza gemellare, tanto che la supplementazione ematinica (preparati in grado di aiutare la crasi ematica) è raccomandata di routine, anche in considerazione dell'aumentato rischio di emorragia postpartum e da taglio cesareo. L'insorgenza di iperemesi gravidica è molto comune, comunque anche i casi severi rispondono alla terapia steroidea. Tutte le complicanze minori della gravidanza, come dolore alla schiena, edema, vene varicose, reflusso, emorroidi etc, diventano più frequenti, sia per gli effetti meccanici correlati al maggior volume dell'utero, sia per la maggior produzione di ormoni placentari. La maggior parte degli studi riporta un'aumentata incidenza di diabete gestazionale.

La preeclampsia è 2 o 3 volte più comune nelle gravidanze multiple rispetto alle singole e può essere di entità più severa^[24]. Non vi sono, però, evidenze per dimostrare un aumento nelle gravidanze MC rispetto alle BC. Contrariamente agli altri gruppi di gravidanze ad alto rischio, lo screening con il color doppler delle arterie uterine ha una bassa sensibilità.

Dopo il parto, le difficoltà associate alle richieste di due o più bambini sono considerevoli, con depressione, stress e difficoltà di relazione più comuni nelle madri di più figlie che di uno solo^[25]. Le linee guida neonatali dedicate alle gravidanze multiple sottolineano l'importanza di preparare i genitori, non solo alle differenze nell'espletamento del parto e nella gestione prenatale, ma anche alle maggiori richieste durante l'allattamento al seno.

Ritardo di crescita intrauterino

L'ecografia è lo strumento primario per il monitoraggio dell'accrescimento nelle gravidanze multiple. In primo luogo le gravidanze multiple sono ad alto rischio di ritardo di crescita intrauterino (Intrauterine Growth Restriction, IUGR), con un 25% di gemelli piccoli per età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA) alla nascita. Nella maggior parte dei casi il ritardo di crescita interesserà un solo gemello. Non vi è accordo sulla frequenza ideale della valutazione ecografica nella gravidanza gemellare, ma una politica conservativa prevede la valutazione ogni quattro settimane a partire dalle 24 settimane, con ulteriori indagini e/o misurazioni doppler a seconda delle indicazioni. I gemelli MC dovrebbero essere valutati ad intervalli di 15 giorni a partire dalla 16^a settimana, sia per permettere una diagnosi precoce ed un eventuale trattamento della TTTS, sia per prevenire con un parto tempestivo la morte in utero per IUGR di un gemello, o con l'anticipata occlusione del cordone prima della raggiunta vitalità, allo scopo di proteggere la salute dell'altro gemello. È controverso se debbano essere utilizzate le classiche curve biometriche di accrescimento della gravidanza singola o specifiche curve riferite a gravidanza gemellare. La prima opzione sembra la più logica, considerando che le gravidanze gemellari sono ad alto rischio di IUGR e che non vengono usate curve di accrescimento diverse per altre condizioni ad alto rischio, come per la preeclampsia e il diabete. Inoltre, grande attenzione deve essere posta al profilo di crescita e alle condizioni fetali (volume del liquido amniotico, doppler dell'arteria ombelicale). Molti, come indice di IUGR, utilizzano la discordanza percentuale nel peso fetale stimato ($100 \times [\text{peso fetale stimato maggiore} - \text{peso fetale stimato minore}] / \text{peso fetale stimato maggiore}$). Una discordanza > 25-30% può avere un

valore predittivo nei gemelli MC di esito sfavorevole, TTTS e morte fetale^[26], mentre nei gemelli BC è controverso se sia o meno un parametro di determinazione del rischio fetale, indipendente dalla gravità del difetto di crescita^[27,28]. Il principale standard di gestione del feto affetto da IUGR (per esempio espletamento del parto quando i rischi della permanenza in utero sono superiori rispetto a quelli della vita extrauterina) necessita di modifiche in caso di gravidanza gemellare, in considerazione dei rischi per entrambi i gemelli. Mentre l'arresto di crescita fetale a 25 settimane diagnosticato nel feto singolo dallo studio doppler dei vasi fetali potrebbe essere un'indicazione al parto, un difetto di crescita discordante tra gemelli BC potrebbe essere gestito diversamente alla stessa epoca gestazionale: infatti si potrebbe decidere di portare avanti la gravidanza, ponendo il feto affetto ad elevato rischio di morte intrauterina, ma risparmiando, in tal modo, al feto sano i rischi della prematurità iatrogena. Nei gemelli MC prendere la decisione è più difficile. Da una parte, il ritardo di crescita (assenza definitiva delle frequenze diastoliche nell'arteria ombelicale) potrebbe persistere per più settimane senza scompenso^[29]. Dall'altra, il parto o la precoce chiusura del cordone dovrebbero essere effettuati prima della morte intrauterina, per proteggere l'altro gemello dalle sequele della trasfusione feto-fetale acuta. Tale bilancio dei rischi è sempre difficile e la decisione dovrebbe avvenire di comune accordo con i genitori e i neonatologi.

Parto pretermine

È la principale causa di morte neonatale nella gravidanza multipla. Un'età gestazionale media al momento del parto nelle gravidanze bigemine e trigemine, rispettivamente a 37 e 34 settimane, non è molto preoccupante, in termini di sopravvivenza, in rapporto al parto in epoca gestazionale inferiore alle 30 settimane, epoca in cui, invece, la sopravvivenza è solo del 7 e 15%, rispettivamente per la gravidanza trigemina e bigemina. Sebbene la pluralità dei feti aumenti sostanzialmente la possibilità di parto pretermine, una volta giunti in unità neonatale la prognosi individuale per ogni singolo neonato è la stessa o in alcuni casi migliore rispetto a quella di un feto nato da gravidanza singola, a parità di età gestazionale e peso^[28]. I genitori dovrebbero essere informati sui segni e sintomi della minaccia di travaglio pretermine e sulla necessità di un consulto precoce. La gestione del travaglio pretermine nelle gravidanze multiple differisce poco da quella delle gravidanze singole.

Prevenzione

Il travaglio pretermine nella gravidanza multipla, come in caso di polidramnios, è causato dalla sovra-distensione uterina. Di conseguenza, non ci sono misure preventive specifiche, a parte la riduzione fetale nelle gravidanze multiple troppo numerose, procedura eticamente inaccettabile. Sebbene in passato le pazienti siano state ospedalizzate per favorire il riposo a letto, vi sono poche evidenze sulla reale utilità di tale pratica. Inoltre, una meta-analisi, condotta su sei studi randomizzati controllati, suggerisce che il riposo a letto nelle gravidanze gemellari aumenti il rischio di parto pretermine^[30].

Per quanto riguarda invece un eventuale ricorso alla terapia tocolitica, è bene sottolineare che il ricorso alla profilassi non comporta alcun beneficio nelle gravidanze singole, così come nelle gravidanze gemellari, come attestato da studi randomizzati^[31].

Predizione

La determinazione della lunghezza cervicale mediante ecografia transvaginale, per valori inferiori a 25 mm, è in grado di identificare le gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine prima delle 34 settimane^[33].

Infatti, una lunghezza cervicale pari a 20 mm viene riscontrata nell'8% delle gravidanze gemellari a 23 settimane e il 40% di queste partorisce spontaneamente prima di 32 settimane. Una recente metanalisi evidenzia come una lunghezza cervicale < 25mm a 20 - 24 settimane aumenti dal 19% al 48% la probabilità di parto prima delle 34 settimane, mentre un test negativo (canale cervicale > 25mm) riduce leggermente tale rischio (14%)^[34].

Sebbene utile per identificare i casi a rischio, lo screening resta controverso anche in relazione alla mancata evidenza che il cerchiaggio cervicale migliori l'outcome nelle gravidanze gemellari con una cervice corta^[35]. Inoltre l'unico studio randomizzato condotto in tal senso mostra un raddoppiamento delle nascite pretermine.

Management

I β 2-mimetici, dati gli effetti collaterali cardiovascolari ed, in particolare, l'edema polmonare, sono raramente usati per la tocolisi. Sebbene atosiban e nifedipina sembrano ugualmente efficaci nel ritardare il travaglio pretermine^[36], nelle gravidanze gemellari bisogna porre particolare attenzione ai possibili effetti avversi della nifedipina a livello cardiovascolare. Infatti 9 dei 14 casi di edema polmonare acuto riportati in letteratura, associati all'uso di antagonisti dei canali del calcio come tocolitici, sono riferibili a gravidanze gemellari. Pertanto la nifedipina non dovrebbe essere usata nelle gravidanze multiple^[37].

I glucocorticoidi dovrebbero essere usati una volta posta diagnosi di gravidanza multipla a rischio di parto pretermine. Una metanalisi su studi randomizzati suggerisce una tendenza alla riduzione della sindrome da distress respiratorio in caso di parto pretermine, sebbene nel caso gravidanze multiple, così come in altri sottogruppi di gravidanze a rischio, tale riduzione perda significato (OR 0.72, 95% CI 0.35-1.68)^[38]. Questo potrebbe essere dovuto all'esiguità del campione o all'uso di dosi troppo basse per le gravidanze gemellari. Coerentemente con questo, studi retrospettivi suggeriscono che la gravidanza multipla attenua gli effetti benefici degli steroidi somministrati prima della nascita. La possibilità che sia necessaria una dose più alta è da valutare; la profilassi steroidea ripetuta non è comunque raccomandata. Infatti l'assunzione di steroidi ogni due settimane dalla 24^a settimana, non è in grado di ridurre l'incidenza di problemi respiratori nei neonati da gravidanza gemellare^[39]. D'altro canto, vi è la preoccupazione che gli steroidi possano danneggiare la crescita fetale e/o lo sviluppo cerebrale. Si può quindi concludere che attualmente è dimostrata l'efficacia e la sicurezza di un solo trattamento con corticosteroidi.

Complicanze della gemellarità monoorale

La gemellarità monoorale è un'anomalia congenita della placenta, a causa della quale i sistemi vasali dei gemelli comunicano grazie ad anastomosi vascolari placentari. Queste si riscontrano in quasi tutte le placente monoorali. Le anastomosi bidirezionali superficiali arteria-arteria o vena-vena compensano lo squilibrio emodinamico causato dalle più piccole e profonde anastomosi artero-venose unidirezionali. La trasfusione tra gemelli è quindi un evento normale ma, quando non in equilibrio, può provocare numerose complicazioni.

Trasfusione acuta

Quando un gemello MC muore in utero, vi è un rischio empirico del 25% di ischemia, lesioni neurologiche e renali nel gemello sopravvissuto^[40]. Il meccanismo eziopatogenetico consiste nella trasfusione acuta di sangue dalla circolazione del gemello sano alla circolazione ipotensiva del gemello che sta morendo; tale meccanismo è correlato ad un aumentato rischio di morte intrauterina di entrambi i feti. Questi rischi appaiono maggiori in presenza di un'anastomosi artero-arteriosa^[41,42]. Pertanto, nei gemelli MC il parto deve essere espletato prontamente, non solo al fine di prevenire la morte endouterina del gemello compromesso, ma per evitare temibili sequele nel gemello sano. In caso di epoca gestazionale molto precoce, la chiusura

bipolare eco-guidata del cordone ombelicale è un'alternativa alla condotta di attesa: il cordone del gemello morente viene chiuso intenzionalmente, prima del suo decesso, allo scopo di proteggere l'altro gemello dalle sequele connesse ad un'eventuale trasfusione acuta.

Se un gemello viene trovato morto in utero, il parto è raramente indicato tranne che in prossimità del termine di gravidanza. Il doppler dell'arteria cerebrale media aiuta ad identificare le possibilità di sopravvivenza dei feti con anemia dovuta a trasfusione acuta fetto-fetale^[43] e dovrebbero essere tutti sottoposti a neuro-imaging con RMN per escludere lesioni cerebrali trasfusionali.

Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

La TTTS si verifica nel 15% dei gemelli MC ed è responsabile del 15-20% di morte perinatale nelle gravidanze gemellari. La fisiopatologia implica un cronico passaggio di sangue dal gemello donatore al ricevente. Il donatore diventa piccolo, oligurico e sviluppa anidramnios (stuck twin), mentre il ricevente diventa idropico, poliurico con polidramnios e può sviluppare sequele cardiache. La TTTS solitamente si manifesta nel secondo trimestre, meno frequentemente nel terzo, con grosse discordanze del volume di liquido amniotico. Si svilupperà, infatti, polidramnios nel sacco amniotico del ricevente e oligoidramnios nel sacco del donatore. La configurazione placentare, in questi casi, comprende anastomosi profonde squilibrate da arteria a vena, con inadeguato o assente compenso lungo le anastomosi superficiali^[44]. L'individuazione con il doppler di un'anastomosi compensatoria arteria-arteria riduce sostanzialmente il rischio di sviluppare TTTS e, laddove venga messa in evidenza, è predittiva di una prognosi migliore^[42-45]. Se non trattata la TTTS conduce ad un tasso di mortalità perinatale nel secondo trimestre superiore all'80% ed ad un aumentato rischio di sviluppare sia malattie neurologiche che paralisi cerebrali nei sopravvissuti. Il tasso di mortalità perinatale è comunque sceso intorno al 50% nell'ultima decade grazie ad una gamma di trattamenti, come l'amnioriduzione seriale, la settostomia, l'ablazione laser fetoscopica di anastomosi placentari e l'occlusione del cordone. Un recente studio randomizzato ha confrontato l'efficacia dell'ablazione laser di anastomosi placentari effettuata per via endoscopica (laserterapia) con l'amnioriduzione seriale ed ha dimostrato che la laserterapia è associata a miglior outcome fetale a 6 mesi (76% vs 51%) e con minori sequele neurologiche a breve termine^[46]; tali risultati sono inoltre confermati in via prospettica da studi osservazionali^[47]. Ciononostante due terzi delle gravidanze si risolvono ancora con la morte o con lesioni cerebrali permanenti^[48].

Inoltre diverse considerazioni fanno ritenere che vi sia ancora un ruolo per l'amnioriduzione negli stadi precoci di malattia. Infatti, è stato osservato che la TTTS al I-II stadio si risolve nel 20-30% dei casi con una singola amnioriduzione^[49]. Altri studi ritengono che l'amnioriduzione in epoca precoce sia superiore anche nei riguardi della laserterapia^[50]. In tal modo, inoltre, in caso d'insuccesso si potrebbe comunque ricorrere alla laserterapia: bisogna però ricordare che l'amnioriduzione può, anche se raramente, indurre il distacco del setto, evento che potrebbe inficiare il successo tecnico di un'eventuale successiva procedura laser.

Sequenza della perfusione arteriosa invertita

La manifestazione estrema della TTTS, che complica circa l'1% delle gravidanze gemellari monozigote, è il gemello acardico.

La definizione "twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence" è preferibile alla più datata di "mostro senza cuore", così chiamato perché il rifornimento arterioso inverso deossigenato è associato solamente con il rudimentale sviluppo delle strutture della parte inferiore del corpo, in assenza di testa, cuore, e arti superiori.

Questa rara condizione (1:35000) si presenta nei gemelli monocoriali con due cordoni collegati da una grande anastomosi artero-arteriosa. Tramite questa, il circolo arterioso di uno dei due gemelli viene in pratica impegnato dall'altro, con lo sviluppo di un gemello donatore, (pump twin) e di uno trasfuso (perfused twin).

Il feto trasfuso si trova ad essere perfuso in senso retrogrado attraverso le arterie ombelicali, anziché attraverso la vena ombelicale, da sangue proveniente dall'altro feto e quindi scarso di ossigeno e nutrienti.

Più del 55% dei donatori muore per insufficienza cardiaca congestizia o per un parto pretermine molto precoce, entrambe conseguenze del polidramnios^[51]. La prognosi è spesso grave per il feto donatore, poichè il circolo è sovraccaricato dalla necessità di perfondere la massa, spesso cospicua, dell'altro feto.

I gemelli perfusi, invece, muoiono per malformazioni multiple che danno origine ad uno sviluppo parziale del feto acardico, incompatibile con la vita.

Il trattamento prenatale può avvalersi di amnioriduzioni ripetute o della somministrazione materna di Sulfadiazina. Questa terapia potrebbe prevenire il parto pretermine correlato al polidramnios, ma non riduce il rischio di insufficienza cardiaca congestizia e la conseguente morte intrauterina o neonatale del gemello donatore. Il trattamento definitivo richiede l'occlusione del cordone del "perfused twin", che può essere ottenuto con una va-

rietà di tecniche fetoscopiche o ecoguidate, come l'ablazione a radiofrequenza e il laser interstiziale, che occludono i vasi intrafetalici piuttosto che quelli del cordone, dando migliori risultati con un tasso di sopravvivenza nel "pump twin" >80%^[52].

Gemelli monoamniotici

I gemelli monocoriali nell'1% dei casi sono monoamniotici e pertanto condividono lo stesso sacco gestazionale^[53]. La mortalità perinatale, pari ad oltre il 30-50%, è conseguente a:

- Malformazioni fetali (gemelli congiunti, cardiopatie)
- Sindrome da trasfusione feto-fetale acuta (la vicinanza dell'inserzione placentare dei due funicoli si associa ad anastomosi di alto grado tra le due circolazioni fetali, tale da determinare la morte improvvisa fetale)
- Aumentato rischio di parto pretermine
- Restrizione di crescita fetale
- Complicanze derivanti dall'estrema vicinanza dei due cordoni ombelicali (Cord Entanglement, ovvero aggrovigliamento) sia durante il parto, che nell'ultima metà della gravidanza^[54]. La mortalità perinatale è recentemente diminuita al 10-25% grazie al ricorso al parto pretermine elettivo, al taglio cesareo ed al monitoraggio fetale intensivo^[55,56]. La terapia profilattica materna con Sulindac, riducendo l'escrezione urinaria fetale e quindi il volume di liquido amniotico, è stata usata con successo in oltre 20 casi, allo scopo di evitare, con l'induzione di un oligoidramnios relativo, i movimenti eccessivi dei gemelli, causando quindi una riduzione del rischio di stiramento del cordone^[57]. Le placente monoamniotiche sono caratterizzate da un'alta percentuale di estese anastomosi arteria-arteria, che spiegano perché raramente si verifichi una TTTS e anche perché la morte intrauterina di un gemello frequentemente progredisca verso la morte di entrambi i feti.

Parto

Timing

In attesa dei risultati di uno studio randomizzato tuttora in corso^[58], è prudente raccomandare il parto elettivo a 37-38 settimane, periodo in cui la morbidità neonatale è più bassa. È importante sottolineare, inoltre, come il grande aumento di nati morti nelle gravidanze gemellari a 38 settimane, evidenziato nei dati di popolazione, sia un artefatto che rispecchia l'età gestazionale al momento del parto, ma non l'effettiva epoca in cui è sopraggiunta la morte intrauterina.

È tuttora oggetto di discussione l'indicazione al parto precoce nei gemelli monocoriali, fondata sull'alto tasso di morte inspiegata in utero e sul desiderio di evitare le conseguenze della morte fetale nell'altro gemello. Va infine sottolineato come la gravidanza gemellare non costituisca una controindicazione all'induzione del travaglio^[59].

Parto Vaginale

La modalità del parto viene tradizionalmente decisa sulla base della presentazione del primo gemello (cefalica nel 70%, podalica nel 30%), della crescita e del benessere fetale. Il taglio cesareo è consigliato quando il primo gemello si trova in posizione podalica, per la difficoltà dell'estrazione podalica e la necessità di evitare l'intrapopolamento della testa del feto in presentazione podalica con il secondo gemello in presentazione cefalica. La presentazione del secondo gemello è di minore rilevanza dopo la nascita del primo. Le partorienti con un precedente taglio cesareo sono le migliori candidate a ripetere un cesareo per i maggiori rischi di deiscenza o rottura della cicatrice, dovute a sovra-distensione uterina e alle eventuali manipolazioni intrauterine del secondo gemello.

Per quanto concerne il parto per via vaginale, dovrebbe essere eseguita la cardiocotografia (CTG) continua di entrambi i gemelli, attuabile con un registratore a due canali e/o mediante la combinazione di elettrodi interni ed esterni. Inoltre è di norma somministrare alla madre, dopo il posizionamento di un catetere endovenoso, antiacidi ed effettuare gli esami ematochimici di routine in vista della possibilità di dover ricorrere al taglio cesareo d'urgenza o per l'aumentato rischio di emorragie post-partum. I metodi di valutazione della progressione del travaglio di parto sono sovrapponibili a quelli utilizzati nelle gravidanze singole. L'analgesia epidurale è fortemente consigliata nel caso in cui ci sia la necessità di effettuare una manipolazione interna del secondo gemello; l'anestesista deve comunque essere presente al parto nell'evenienza che si renda necessaria l'anestesia generale.

Il parto del primo gemello procede come quello per una gravidanza singola. Il cordone viene clampato per prevenire emorragie al secondo gemello, in caso di anastomosi vascolari feto-fetali. Un ostetrico esperto può riconoscere la presentazione del secondo gemello, sia attraverso la visita addominale e vaginale, sia, ancor più facilmente, attraverso l'ecografia transaddominale. La posizione trasversale o obliqua viene convertita in longitudinale. Le membrane dovrebbero essere lasciate intatte per facilitare il rivolgimento. La versione cefalica esterna potrebbe essere usata per manipolare la testa fetale sopra l'ingresso pelvico.

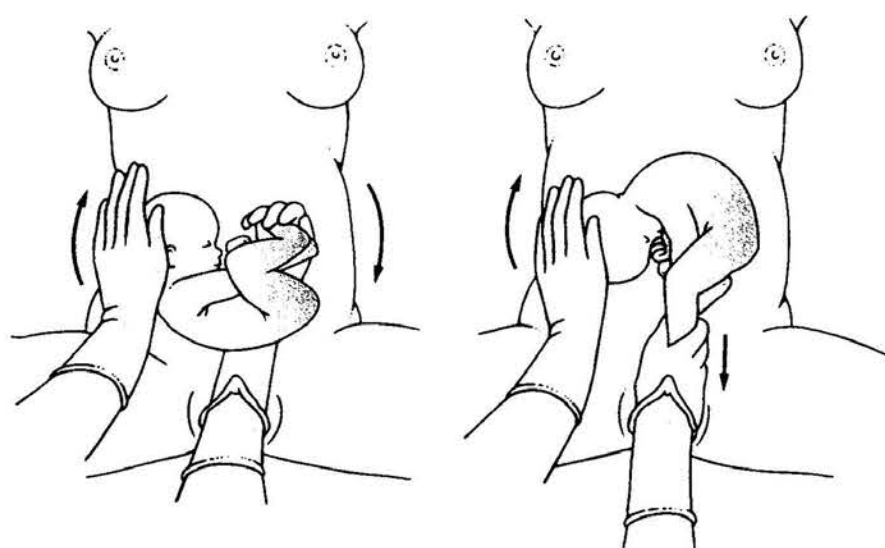


Fig. 25.4 Versione podalica interna.

A sinistra: presentazione cefalica; afferrando entrambi i piedi. A destra: trazione verso il basso del piede e pressione verso l'alto della testa. Presentazione cefalica convertita a podalica.

Tuttavia, la versione podalica interna (Fig. 25.4) e l'estrazione delle natiche è preferita come procedura primaria, come si evince da studi osservazionali (Tab. 25.1), che dimostrano che quest'ultima procedura è associata ad una più alta possibilità di successo e ad un più basso tasso di distress fetale. Uno o preferibilmente entrambi i piedi vengono afferrati e portati in vagina, quindi si assiste a un parto podalico favorito dalle contrazioni uterine e dalle spinte materne.

Sebbene la letteratura abbia suggerito che il rischio per il secondo gemello aumenti in modo proporzionale all'intervallo tra un parto e l'altro, intervalli di tempo di 30 minuti sono accettabili a condizione che il tracciato CTG sia soddisfacente e la parte presentata sia in discesa. L'inerzia uterina con presentazione longitudinale del secondo gemello è comunemente corretta dall'infusione di ossitocina. Il distress fetale durante il parto può essere gestito con l'ausilio della ventosa se la testa è alta o con l'estrazione delle natiche se il feto è in presentazione podalica. Il tes-

suto vaginale già disteso dopo la nascita del primo gemello permette queste procedure in circostanze in cui normalmente esse sarebbero controindicate. Il taglio cesareo per un secondo gemello è raramente indicato per sproporzione feto-pelvica. Nel terzo stadio viene somministrata in via profilattica ossitocina.

Taglio cesareo

La gravidanza gemellare è associata ad un'aumentata tendenza al taglio cesareo, con percentuali che raggiungono il 59% nel Regno Unito.

Alla fine degli anni '90 in Italia è stato stimato che poco meno del 50% delle gravidanze gemellari esitavano in taglio cesareo ed attualmente si ritiene che tale percentuale sia in crescita. Infatti, i rischi del parto vaginale sono aumentati rispetto alle gravidanze singole, così come i rischi da taglio cesareo^[61]. Uno studio internazionale randomizzato è in corso per stabilire la modalità ottimale del parto nelle gravidanze gemellari. Nel frattempo sembra ragionevole proporre alle donne il taglio cesareo laddove sia rischioso o comunque non adatto il parto vaginale. Tale condotta è basata 1) sull'alto tasso di tagli cesarei intra-partum nei gemelli con evidenza, suggerita da altri studi, che la morbidità materna è inferiore nel cesareo elettivo piuttosto che in quello di emergenza; 2) è sempre più accreditato il concetto che il secondo gemello abbia una possibilità di morte intrapartum circa cinque volte più alta del primo gemello o di un feto singolo^[62]. Poiché tale rischio non è osservato dopo taglio cesareo, Smith et al hanno usato i dati nazionali scozzesi per stimare che potrebbe essere prevenuta 1 morte ogni 264 tagli cesarei^[63].

Gravidanze multiple numerose o di alto grado

Il rischio perinatale aumenta esponenzialmente con il numero di feti. La maggior parte delle gravidanze multiple numerose è il risultato di PMA. Queste dovrebbero essere prevenute attraverso stretti monitoraggi della risposta follicolare e più stretti controlli delle FIVET. Sebbene il tasso di gravidanze trigemine sia sceso in diversi paesi del nord Europa, c'è ancora molto lavoro da fare in altri centri in merito ad un'attenta valutazione sul numero di embrioni da impiantare. Ogni donna con una gravidanza multipla numerosa dovrebbe essere informata sul rischio connesso alla prosecuzione della gravidanza e sul management della gravidanza stessa. Oltre ad essere informati sull'elevata percentuale di rischio di mortalità, i genitori dovrebbero essere edotti sull'eventualità che, per le gravidanze trigemine e quadrigemine, l'età media gestazionale al

Tabella 25.1 Confronto tra versione cefalica esterna con versione podalica interna emerso da 4 studi osservazionali

	Versione cefalica esterna (N 118)	Versione podalica interna (N 164)	Significatività (p value)
Parti vaginali riusciti	45%	97%	<0,001
Taglio cesareo per il secondo gemello	38%	3%	<0,001
Distress fetale successivo [61]	18%	1%	<0,001

Tabella 25.2 Principi di gestione delle gravidanze multiple

Bigemina	Gravidanze multiple numerose
Determinazione coriale di routine	Come per bigemina Gestire in centri di terzo livello con servizio di medicina fetale
Screening per sindrome di Down basato su translucenza nucale e corionicità	Come per bigemine
Informazioni su rischi perinatali, piani di gestione concordati	Come per bigemine
Supplementazione ematinica	Come per bigemine
Riferimento a centri di medicina fetale per procedure invasive	Come per bigemine
Ecografia per diagnosi di anomalie e, se monocoriale, ecocardiografia fetale	Come per bigemine
Considerare screening per lunghezza cervicale	Ecografia lunghezza cervicale a 20-24 settimane, considerare profilassi con progesterone
Ecografia per benessere-crescita, ogni 2 settimane se monocoriale, ogni 4 settimane se bicoriale	Ecografia ogni 2 settimane
Riferimenti a centri di medicina fetale in caso di complicanze nelle monocoriali	Come per bigemine
Ospedalizzazione per indicazioni cliniche	Come per bigemine
Precoce riconoscimento e management del parto pretermine	Come per bigemine
Proposta di parto vaginale se presentazione cefalica dei gemelli e se adeguate condizioni fetali	Parto con Taglio Cesareo
Continuo monitoraggio con doppio CTG e analgesia epidurale in travaglio	
Versione podalica interna per secondo gemello non longitudinale	
Infusione profilattica di ossitocina al III stadio	Come per bigemine

parto è di 33-34 e 31 settimane rispettivamente e, soprattutto, che il rischio di partorire a meno di 28 settimane risulta essere del 5-10% per le gravidanze bigemine e del 20-25% per le trigemine. Questo è correlato ad un'alta probabilità di insorgenza di handicap a lungo termine del neonato, correlati a specifici rischi gestazionali. Esiste la possibilità, in alcuni paesi, di ridurre il numero di feti nelle gravidanze multiple con più di due gemelli (Multi-fetal Pregnancy Reduction, MFPR), ma tale procedura è illegale in Italia, oltre a presentare gravi problemi etici. Le gravidanze multiple più numerose dovrebbero essere gestite in centri perinatali di terzo livello con un servizio di medicina fetale. La gestione segue linee guida standard indicate per le gravidanze bigemine, sebbene debba essere posta una più grande attenzione alla prevenzione del parto pretermine e al monitoraggio delle condizioni e della crescita fetale (Tab. 25.2). La profilassi con progesterone dovrebbe essere considerata. Sebbene siano stati segnalati esiti favorevoli in gravidanze trigemine e quadrigemine esplesate per via vaginale, in questi casi è raccomandato il parto per via addominale. Questo evita le difficoltà di dover effettuare un monitoraggio fetale elettronico, il rischio che un'eventuale ipossia non venga riconosciuta (specialmente data l'alta incidenza di IUGR), e previene i traumi alla nascita da manipolazione da parto

di feti pretermine. Data l'alta incidenza di travaglio pretermine nel secondo trimestre di gravidanza, l'opzione migliore dopo il parto del feto che si presenta al canale del parto, è quella di una gestione conservativa con ritenzione dei feti in utero per prolungare la loro età gestazionale fino ad un'epoca più favorevole per la loro nascita^[67].

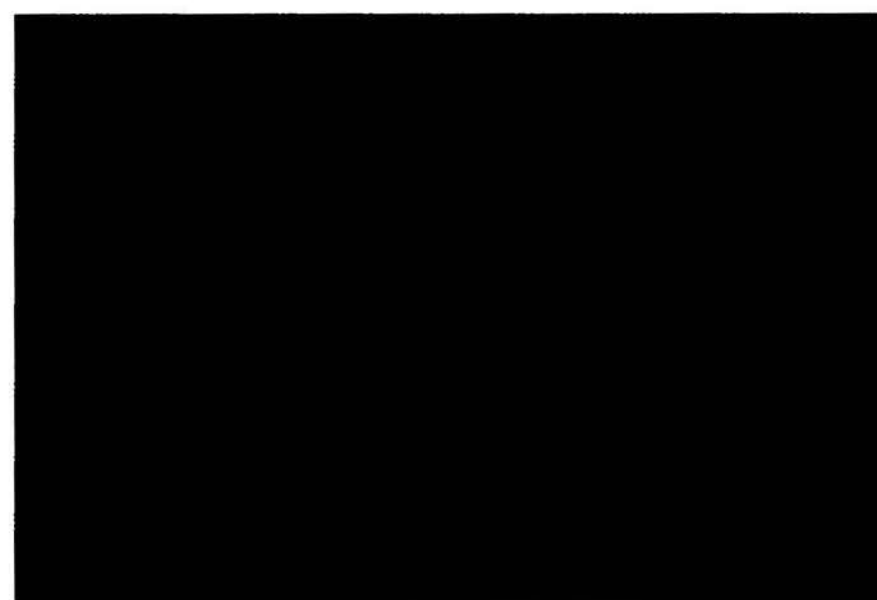


Tavola 25.1 La visione endoscopica del piatto vascolare corionico nella sindrome da trasfusione feto-fetale, mostra l'ablazione laser delle anastomosi.

Bibliografia

1. Ward RH, & Whittle M (eds) (1995) *Multiple Pregnancy*. London: RCOG Press.
2. Martin NG, Shanley S, Butt K *et al.* (1991) Excessive follicular recruitment and growth in mothers of spontaneous dizygotic twins. *Acta Genet Med Gemellol Roma* **40**, 291–301.
3. Fisk NM, Trew G (1999) Two's company, three's a crowd for embryo transfer. *Lancet* **354**, 1572–3.
4. Pandian Z, Templeton A, & Serour G *et al.* (2005) Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* **20**, 2681–7.
5. Petterson B, Nelson KB, Watson L *et al.* (1993) Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *Br Med J* **307**, 1239–43.
6. Yokoyama Y, Shimizu T & Hayakawa K (1995) Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. *Int J Epidemiol* **24**, 943–8.
7. Pharoah PO & Cooke T (1996) Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **75**, F174–7. *Multiple pregnancy* 175
8. Dube J, Dodds L & Armson BA (2002) Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol* **186**, 579–83.
9. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K *et al.* (1997) The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* **104**, 1203–7.
10. Minakami H, Honma Y, Matsubara S *et al.* (1999) Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* **44**, 595–600.
11. Adegbite AL, Castille S, Ward S. *et al.* (2004) Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* **190**, 156–63.
12. Stagiannis KD, Sepulveda W, Southwell D *et al.* (1995) Ultrasonographic measurement of the dividing membrane in twin pregnancy during the second and third trimesters: a reproducibility study. *Am J Obstet Gynecol* **173**, 1546–50.
13. Fisk NM, Bryan E (1993) Routine prenatal determination of chorionicity in multiple gestation: a plea to the obstetrician. *Br J Obstet Gynaecol* **100**, 975–7.
14. Boklage CE (1990) Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *Int J Fertil* **35**, 79–80, 81–94.
15. Landy HJ, Keith LG (1998) The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update* **4**, 177–83.
16. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ *et al.* (2002) Influence of twin–twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* **88**, 271–7.
17. Jamar M, Lemarchal C, Lemaire V *et al.* (2003) A low rate of trisomy 21 in twin-pregnancies: a cytogenetics retrospective study of 278 cases. *Genet Couns* **14**, 395–400.
18. Cuckle H (1998) Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* **5**, 3–4.
19. Vandecruys H, Faiola S, Auer M *et al.* Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* **25**, 551–3.
20. Taylor M & Fisk NM (2000) Prenatal diagnosis in multiple pregnancy. In: Rodeck C (ed.) *Bailliere's Best Practice & Research: Diagnosis of Genetic Defects in the Fetus*. London: Bailliere Tindall, 663–76.
21. DeCattel, Liebaers I & Foulon W (2000) Outcome of twin gestations after first trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* **96**, 714–20.
22. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM (2001) Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* **98**, 231–4.
23. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J *et al.* (1999) Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* **181**, 893–7.
24. Day MC, Barton JR, O'Brien JM *et al.* (2005) The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. *Obstet Gynecol* **106**, 927–31.
25. Ellison MA, Hotamisligil S, Lee H *et al.* (2005) Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction. *Fertil Steril* **83**, 1422–8.
26. Rydhstrom H (1994) Discordant birthweight and late fetal death in like-sexed and unlike-sexed twin pairs: a population-based study. *Br J Obstet Gynaecol* **101**, 765–9.
27. Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ (1999) Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol* **94**, 1006–10.
28. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP *et al.* (2004) Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* **191**, 700–7.
29. Vanderheyden TM, Fichera A, Pasquini L *et al.* (2005) Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* **26**, 44–9.

30. Crowther CA (2001) Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD000110.
31. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE *et al.* (2005) Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD004733.
32. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R (1980) Inefficacy of 17 alphahydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 56, 692–5.
33. Skentou C, Souka AP, To MS *et al.* (2001) Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17, 7–10.
34. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A *et al.* (2003) Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22, 305–22.
35. Berghella V, Odibo AO, To MS *et al.* (2005) Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 106, 181–9.
36. Kashanian M, Akbarian AR & Soltanzadeh M (2005) Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 91, 10–4.
37. Oei S (2006) Calcium channel blockers: a review of their efficacy and safety of tocolysis following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 126, 137–45.
38. Crowley P (2004) Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 4, CD000065.
39. Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA *et al.* (2002) Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 187, 483–8.
40. Nicolini U & Poblete A (1999) Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14, 297–301.
41. Bajoria R, Wee LY, Anwar S *et al.* (1999) Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 14, 2124–30.
42. Taylor MJ, Denbow ML, Tanawattanacharoen S *et al.* (2000) Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins: feasibility and clinical application. *Hum Reprod* 15, 1632–6.
43. Senat MV, Loizeau S, Couderc S *et al.* (2003) 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* 189, 1320–4.
44. Galea P, Jain V & Fisk NM (2005) Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 25, 777–85.
45. Tan TY, Taylor MJ, Wee LY *et al.* (2004) Doppler for artery-artery anastomosis and stage-independent survival in twin-twin transfusion. *Obstet Gynecol* 103, 1174–80.
46. Senat MV, Deprest J, Boulvain M *et al.* (2004) Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 351, 136–44.
47. Fox C, Kilby MD, Khan KS (2005) Contemporary treatments for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 105, 1469–77.
48. Fisk NM & Galea P (2004) Twin-twin transfusion - as good as it gets? *N Engl J Med* 351, 182–4.
49. Mari G, Roberts A, Detti L *et al.* (2001) Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 185, 708–15.
50. Moise KJ Jr, Dorman K, Lamvu G *et al.* (2005) A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 193, 701–7.
51. Moore TR, Gale S & Benirschke K (1990) Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 163, 907–12.
52. Tan TY & Sepulveda W (2003) Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22, 409–19.
53. Overton TG, Denbow ML, Duncan KR *et al.* (1999) First-trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13, 140–2.
54. Roque H, Gillen-Goldstein J, Funai E *et al.* (2003) Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 13, 414–21.
55. Allen VM, Windrim R, Barrett J *et al.* (2001) Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 108, 931–6.
56. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ *et al.* (2005) Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 192, 96–101.
57. Pasquini L, Wimalasundera R, Fichera A, *et al.*

- (in press) High perinatal survival in monoamniotics twins managed by prophylactic sulindac, intensive surveillance, and caesarean delivery at 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*.
58. Dodd JM, Crowther CA (2003) Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* CD003582.
 59. Barigye O, Pasquini L, Galea P *et al.* (2005) High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2, 521–7.
 60. Crowther CA (2002) Caesarean delivery for the second twin. *Cochrane Database Syst Rev* CD000047.
 61. Barrett JF, Ritchie WK (2002) Twin delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 6, 43–56.
 62. Smith GC, Pell JP & Dobbie R (2002) Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *Br Med J* 325, 1004.
 63. Smith GC, Shah I, White IR (2005) Mode of delivery and the risk of delivery-related perinatal death among twins at term: a retrospective cohort study of 8073 births. *Br J Obstet Gynaecol* 112, 1139–44.
 64. Wimalasundera RC, Trew G, Fisk NM (2003) Reducing the incidence of twins and triplets. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17(2), 309–29.
 65. Dodd J & Crowther C (2004) Multifetal pregnancy reduction of triplet and higher-order multiple pregnancies to twins. *Fertil Steril* 81, 1420–2.
 66. Evans M, Wapner R, Carpenter R *et al.* (1999) International collaboration on multifetal, pregnancy reduction (MFPR): dramatically improved outcomes with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 190, S28.
 67. Trivedi AN, Gillett WR (1998) The retained twin/triplet following a preterm delivery – an analysis of the literature. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 38, 461–5.

Approfondimenti

- Blickstein I & Keith LG (eds) (2005) *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal Outcome*. Oxford: Taylor & Francis.
- Dodd JM & Crowther CA (2005) Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. In: Neilson J (ed.) *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology: Evidence-based Obstetrics*. Amsterdam: Elsevier, 131–54.
- Jain V & Fisk NM (2004) Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 47, 181–202.
- Kilby MD, Baker P, Critchley H, Field D (eds) (2006) *Multiple Pregnancy: Proceedings of the RCOG study Group*. London: RCOG Press.
- Pasquini L, Wimalasundera R & Fisk NM (2004) Management of other complications specific to monochorionic twin pregnancies. In: Keith L & Penna L (eds) *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology: Multiple Pregnancy*. Amsterdam: Elsevier, 577–99.