

# I gemelli: eterogeneità clinica e approccio multidisciplinare

ETTORE PIRO, GIOVANNI CORSELLO

Dipartimento Materno-Infantile, Università di Palermo

*Non tutti i gemelli sono uguali. Questa può essere una buona occasione per sapere il come e il perché.*

## UNA SORPRESA PER TUTTI... QUASI SEMPRE

Una gravidanza gemellare è, nel caso di gravidanza spontanea, una sorpresa sia per la coppia di genitori che per i medici. L'incidenza di gravidanze gemellari bigemine è di circa 1/80, delle trigemine 1/3000 e delle quadrigemine 1/23.000 circa (dati ISTAT 1991-1996). Si stima però che circa 1/8 di tutte le gravidanze naturali siano inizialmente gemellari, determinandosi nella maggioranza dei casi la scomparsa naturale e precoce di uno dei feti (fenomeno del gemello evanescente)<sup>1</sup>.

In relazione alla diffusione delle tecniche di fecondazione assistita, i parti gemellari nei Paesi occidentali sono aumentati del 47%, mentre quelli plurigemellari del 370%.

Da alcuni anni il problema dell'eccessivo numero di gravidanze plurigemellari è diventato oggetto di grande attenzione ed è stato frequentemente affrontato e discusso a livello scientifico, medico-sociale, epidemiologico, portando all'abbandono di tecniche di fecondazione assistita spesso responsabili di gravidanze quadri o penta-gemine, come nel caso di sovrastimolazione ovarica. Sia negli Stati Uniti che in Europa la frequenza di gravidanze gemellari da fecondazione assistita è del 25,8% per le bigemine e del 2,7% per

## TWINS: CLINICAL HETEROGENEITY AND MULTIDISCIPLINARY APPROACH (Medico e Bambino 2008;27:375-380)

### Key words

Monochorionic and dichorionic twins, Twin-to-twin transfusion syndrome, Developmental surveillance

### Summary

The incidence of multiple pregnancy has increased during the last 15 years, particularly in relation to the advances in assisted reproductive technologies. Twins are conceived in about 1 in 80 pregnancies. Multiple gestations are high risk pregnancies, which may be complicated by pre-eclampsia, anemia, postpartum hemorrhage, pre-maturity, intrauterine growth restriction (IUGR), small for gestational age (SGA) newborn, neonatal morbidity and high perinatal, neonatal and infant mortality. Main complication is the twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) in monochorionic twin gestations; it is associated to high perinatal mortality and increased neurological, cardiovascular and renal dysfunctions or defects. An accurate long-term developmental surveillance program is particularly indicated for at-risk twins.

le trigemine<sup>2</sup>. Le disposizioni legislative in Italia che regolamentano la fecondazione assistita (Art. 14 della legge n° 40 del 19/02/2004) non consentono di impiantare più di tre embrioni per ciclo terapeutico.

## NON TUTTI I GEMELLI SONO UGUALI

Due terzi delle gravidanze gemellari spontanee sono dizigotiche (DZ), frutto della fecondazione di due ovociti da parte di due spermatozoi (gemelli diversi), e un terzo monozigotiche (MZ) per precoce divisione postzigoti-

ca di un unico embrione frutto di un singolo ovocita fecondato da uno spermatozoo (gemelli identici)<sup>3</sup>.

La corionicità (numero di placentate) è determinabile mediante una ecografia eseguita tra 10 e 14 settimane di gestazione. Tutte le gravidanze gemellari DZ sono bicoriali (due placentate) e biamniotiche (due cavità amniotiche), mentre le gravidanze gemellari MZ, in relazione all'epoca gestazionale in cui si verifica la divisione in due embrioni, possono essere bicoriali e biamniotiche nel caso in cui la divisione si realizzi tra il primo e il terzo giorno (circa 1/3 dei

**TIPI DI GEMELLI CONGIUNTI, FREQUENZA E ORGANI CONDIVISI**

Tipo	%	Organi condivisi	%
Toracopaghi	40	Fegato	100
		Pericardio	90
		Miocardio	75
		Tratto intestinale superiore	50
		Vie biliari	25
Onfalopaghi	33	Fegato	80
		Ileo terminale e colon	33
Picopaghi	19	Sacro e coccige	100
		Tratto intestinale inferiore	25
		Tratto genito-urinario	15
Ischiopaghi	6	Ossa pelviche	100
		Tratto intestinale inferiore	70
		Tratto genito-urinario	50
Craniopaghi	2	Cranio, seni venosi e meningi	100
		Corteccia cerebrale	37

Da voce bibliografica 4, modificata

Tabella 1

casi) e monocoriali (singola placenta) e biamniotiche se questa avviene tra il quarto e l'ottavo giorno (circa 2/3 dei casi). Esistono poi casi rari (circa 1%) in cui una divisione tardiva tra il nono e il tredicesimo giorno dà luogo a una gravidanza monocoriale e monoamniotica.

Nel caso in cui (circa 1/50.000 gravidanze) la divisione avvenga oltre il tredicesimo giorno, si realizza una gravidanza gemellare monocoriale e monoamniotica con gemelli congiunti (comunemente definiti "siamesi"). È un evento gravato da un alto tasso di mortalità neonatale e infantile, direttamente proporzionale alla gravità del quadro malformativo. In relazione ai distretti corporei coinvolti nell'unione i gemelli si distinguono in craniopaghi, se uniti per il cranio; toraco-onfalopaghi a livello toracico o addominale superiore; parapaghi nel caso di unione laterale; ischiopaghi se a livello del bacino anteriore e infine picopaghi se a livello sacrale. Il tipo più frequente è la variante toraco-onfalopaga. La prognosi dipende dalla condivisione di organi vitali come il cuore, essendo possibile, nel caso di organi non vitali o facilmente divisibili, la separazione dei due gemelli<sup>4</sup> (Tabella 1).

### QUALCHE RISCHIO IN PIÙ

Una gravidanza gemellare, al di là della gioia generale, soprattutto nel caso di una coppia con problemi di fertilità che vede finalmente coronato il sogno di genitorialità, comporta però rischi superiori rispetto a una gravidanza singola e necessita da parte dell'équipe ostetrica di un livello di sorveglianza particolare, sia per la madre che per i feti. È infatti aumentata l'incidenza di ipertensione arteriosa gestazionale, diabete gestazionale, emorragia post-partum, aborto, nascita pretermine, restrizione di crescita intrauterina (*Intrauterine Growth Restriction*, IUGR), malformazioni e complicazioni come la sindrome da trasfusione fetto-fetale (*Twin-Twin Transfusion Syndrome*, TTTS). Molti casi di anomalie congenite ed esiti neuromotori di origine sconosciuta si possono attribuire a concepimenti multipli MZ e MC, che vanno incontro a precoce morte intrauterina con instabilità emodinamiche, causa prima di fenomeni ischemici in ambedue i feti<sup>5</sup>.

Dal punto di vista genetico i gemelli DZ sono assimilabili a due fratelli naturali, mentre due gemelli MZ presen-

tano teoricamente lo stesso patrimonio genetico.

Esistono inoltre alcune rare condizioni che determinano assetti genetici caratteristici. È il caso dei cosiddetti gemelli ovocitari, nel caso di divisione dell'ovocita prima della fecondazione da parte di due spermatozoi. Si verrebbero così a sviluppare due gemelli con caratteristiche di monozigotità limitata al patrimonio genetico materno, nel complesso quindi con il 75% dell'intero patrimonio genetico in comune.

Altre varietà sono rappresentate dai gemelli eterocariotipici, gemelli MZ con assetto cromosomico discordante per mosaicismo, e dai gemelli eteroallelici, gemelli MZ discordanti per malattie a trasmissione mendeliana o monogenica (fibrosi cistica, emofilia). Queste condizioni dipendono da alterazioni epigenetiche che si determinano in uno solo degli embrioni. La base genetica di tale discordanza risiede infatti in mutazioni a carico di geni regolatori, alterazione dei pattern di imprinting o "inattivazioni sbilanciate" del cromosoma X.

### Il rischio di anomalie cromosomiche

Il rischio di anomalie cromosomiche nelle gravidanze gemellari dipende dalla mono o dalla dizigotità. In caso di gravidanza MZ (100% del patrimonio genetico teoricamente identico) il rischio è identico per entrambi i gemelli e prescinde dalla gemellarità stessa. Nel caso di gravidanza DZ ogni feto presenta un rischio individuale di essere affetto da anomalie cromosomiche. Questo comporta, nelle gravidanze DZ, un aumento del rischio relativo di anomalie cromosomiche rispetto alla gravidanza singola o gemellare MZ, che prescinde anch'esso dalla gemellarità. Alla luce di questo aumentato rischio, in letteratura è stata proposta, nelle gravidanze gemellari, la diagnosi prenatale invasiva in un range di età materna dai 31 ai 33 anni rispetto ai canonici 35 anni (età ritenuta limite anche in Italia dal SSN)<sup>6</sup>.

Le tecniche di diagnosi prenatale vanno orientate sul tipo di gravidanza gemellare; infatti, nel caso di gravidanze MZ MC, si ricorre alla misurazione della translucenza nucale alla 11°-14°

settimana, all'amniocentesi con prelievo del liquido amniotico dai due sacchi placentari dalla 15° alla 20° settimana e al dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP) sul siero materno a 15-16 settimane. Sempre nelle gravidanze MZ MC il prelievo dei villi coriali, essendo unica la placenta, risulta improponibile e il tritest ritenuto poco attendibile.

### Le malformazioni congenite

Anche il rischio relativo (RR) di malformazioni congenite è superiore rispetto alle gravidanze singole e tra le gemellari risulta superiore per le MZ, con RR 1,25 (IC 95%: 1,21-1,28), rispetto alle DZ, con RR 1,17 (IC 95%: 1,04-1,173). Nel complesso il RR per le gravidanze MZ di presentare anomalie congenite rispetto alle DZ è 1,4-2,7.

Le malformazioni più frequenti sono le cardiopatie congenite, con prevalenza complessiva alla nascita pari a 0,5%, circa 1,4 volte più elevata rispetto alle gravidanze singole<sup>7,8</sup> e il rischio relativo di cardiopatia congenita nei gemelli rispetto ai feti singoli è 1,6 (IC 95%: 1,36-1,84). Alcune malformazioni riscontrabili in feti gemelli MC sono in realtà delle deformazioni o delle disruption, conseguenza della sindrome da trasfusione fetto-fetale. Questa condizione viene definita sequenza da disruption gemello-gemello (*Twin Disruption Sequence*, TDS)<sup>9</sup>.

### La sindrome da trasfusione fetto-fetale ("gemelli in guerra")

La TTTS si verifica nel 15-23% delle gravidanze gemellari monocoriali biamniotiche<sup>10</sup>. Si sviluppa per la presenza, nel caso di un unico sacco placentare, di anastomosi arterovenose che favoriscono un flusso ematico placentare prevalentemente monodirezionale da un feto al gemello. In tal modo un gemello si comporta da donatore e l'altro da ricevente. Le alterazioni emodinamiche riscontrate non sono da imputare unicamente alla differenza di volemia tra i due feti; giocano infatti un ruolo importante l'increzione di peptidi natriuretici atriale e la soppressione dell'ormone antidiuretico (ADH) nel gemello ricevente e le alterazioni della espressione genica responsabili di un aumento della sintesi di acquaporina

che risulta ben venti volte superiore nel feto ricevente rispetto al donatore. Il sistema renina-angiotensina a livello renale risulta *up-regulated* nel gemello donatore e *down-regulated* nel ricevente in cui alti livelli di renina in associazione ad elevati livelli di endotelina possono essere corresponsabili dell'aumento del postcarico<sup>11</sup>. Il donatore tenderà ad anemizzarsi e, contraendo la diuresi, a sviluppare un oligoidramnios, mentre il ricevente sarà poliglobulico, iperbilirubinemico, tenderà a ridurre il sovraccarico di liquidi, aumentando la diuresi e sviluppando quindi un polidramnios. La diagnosi viene comunemente posta tra la 16 e la 26° settimana di gestazione, documentando ecograficamente la presenza contemporanea di un feto con una vescica di dimensioni aumentate con polidramnios e di oligoidramnios nel gemello.

Sono stati delineati cinque stadi successivi di sviluppo della TTTS: nello stadio I la vescica del donatore è ancora visibile e non si rilevano anomalie alla flussimetria doppler dell'arteria ombelicale (assenza o inversione del flusso diastolico), gli stadi più gravi sono caratterizzati da una progressiva compromissione circolatoria nel ricevente con ascite, versamento pericardico e idrope, che precedono lo stadio finale di morte fetale (*Tabella II*).

Si tratta di una vera e propria emergenza; la prognosi della TTTS risulta infatti particolarmente grave nel caso in cui si sviluppi prima della 28° settimana di gestazione, con tassi di

mortalità in caso di mancato trattamento che raggiungono il 90%<sup>12</sup>. In corso di TTTS il feto ricevente frequentemente sviluppa una insufficienza cardiaca che può presentarsi in modo transitorio, progressivo o persistente ben oltre il periodo neonatale<sup>13</sup>. Infatti, l'aumento del *preload* da sovraccarico di volume comporta cardiomegalia, ipertrofia ventricolare, riduzione del tempo di efflusso ventricolare e insufficienza valvolare con iniziale interessamento ventricolare destro e successivamente sinistro. Una complicanza associata a elevata mortalità è la contemporanea presenza di insufficienza tricuspoidale e di ipertrofia ventricolare destra con stenosi valvolare polmonare, responsabili di un quadro di riduzione della gittata ventricolare destra.

La compromissione cardiaca in epoca fetale e neonatale potrebbe non limitarsi all'età evolutiva, ma costituire un fattore di rischio anche in età adulta, riconoscendo nella *up-regulation* del sistema renina-angiotensina identificato nel gemello donatore il responsabile di una maggiore rigidità vascolare in età successive<sup>14</sup>. Diversi lavori hanno infatti evidenziato la possibilità di una progressione in età adulta di disfunzioni cardiache in gemelli con TTTS<sup>15-16</sup>. Altri quadri clinici descritti in corso di TTTS sono l'ipertensione polmonare persistente nel gemello ricevente<sup>17</sup> e alterazioni della funzionalità renale che, nel caso di trattamento tempestivo, può andare incontro a rapido recupero sia nel donatore che nel ricevente. Le tecniche considerate di scelta per il trattamento della TTTS sono la amnioreduzione (punture evacuative per ridurre il polidramnios sul versante del gemello ricevente), la settostomia e l'ablazione laser (fetoscopia laser) delle anastomosi artero-venose sul versante placentare del donatore. Quest'ultima opzione si basa sul principio di interrompere i collegamenti vascolari tra i due feti, trasfor-

**STADI DELLA SINDROME DA TRASFUSIONE FETO-FETALE (TTTS) E POSSIBILI INTERVENTI**

Stadio	Rilievo ecografico e doppler arteria ombelicale	Interventi
I	Polidramnios nel ricevente, oligoidramnios nel donatore	Sorveglianza della gravidanza
II	Vescica non visualizzata nel donatore	Fotocoagulazione laser proponibile
III	Alterazioni flussimetriche	Fotocoagulazione laser raccomandata
IV	Idrope fetale (eccesso di liquidi nei tessuti fetali)	Fotocoagulazione laser possibile, ma sopravvivenza ridotta
V	Morte intrauterina di un feto, più frequentemente del donatore, o di ambedue i feti	

Da voce bibliografica 18

Tabella II

mando quindi una gravidanza monocoriale in una bicoriale. L'uso combinato di amniotomia e di ablazione laser consente una sopravvivenza per i due feti del 50-70% rispetto al 20% associato a una strategia attendista<sup>18</sup>. In Italia è possibile eseguire questa opzione terapeutica a Milano, presso l'Ospedale dei Bambini V. Buzzi.

### La sequenza da disruption gemellare: la storia del lupo e dell'agnello

Come già accennato, nei gemelli MC in presenza di un quadro malformativo va posta una diagnosi differenziale con la sequenza da disruption gemellare (TDS). Atresia intestinale, aplasia cutis, infarti cerebrali, epatici e renali vanno inquadrati come lesioni in corso di TDS e non come malformazioni primarie o intrinseche.

La patogenesi delle lesioni fetali ischemiche e/o emorragiche in corso di TTTS è stata a lungo attribuita al passaggio nel circolo di uno dei gemelli di sostanze vasoattive (tromboplastina) rilasciate da un feto deceduto, capaci di scatenare una coagulopatia intravasale disseminata (CID) nel feto ricevente. Recenti ricerche sostengono l'ipotesi che le lesioni fetali (TDS) riscontrate siano la conseguenza della instabilità circolatoria in corso di TTTS, indipendentemente dalla presenza o meno della morte intrauterina di uno dei gemelli, potendosi quindi realizzare anche nel caso di feti gemelli vitali<sup>19</sup>.

In corso di TTTS il parenchima cerebrale è particolarmente esposto a lesioni di natura ipossico-ischemica e/o emorragica e il tipo di lesione dipende dal grado di maturazione cerebrale e di reazione astrocitaria delineandosi in taluni casi una condizione di TDS con marcato interessamento cerebrale, definita sequenza da disruption cerebrale fetale (*Fetal Brain Disruption Sequence*, FBDS)<sup>20</sup>.

In corso di coinvolgimento cerebrale e in relazione all'età di azione dell'insulto, si possono per sommi capi identificare, con un ritardo di comparsa di due-tre settimane, tre diversi quadri di lesione; prima della 28° settimana di gestazione prevalgono le lesioni poroencefaliche, le eterotopie neuronali e le lesioni a carico dei nuclei della base; in un periodo a cavallo tra la 24° e 36° settimana le lesioni coinvolgono principalmente la sostanza bianca e la matrice germinativa, si osserve-

ranno quindi la leucomalacia periventricolare, la encefalomalacia multicistica e l'emorragia della matrice germinativa; con il rischio potenziale di una diffusione intraventricolare dell'emorragia stessa; infine, dalla 36° settimana di gestazione, le lesioni ipossico-ischemiche si localizzeranno in sede sottocorticale.

In epoca prossima al termine di gravidanza si può verificare anche un interessamento dei nuclei della base con una vasculopatia a carico delle arterie lenticolo-striate che assumono, per fenomeni di calcificazione, il caratteristico aspetto "a candelabro", visibili sia nel gemello donatore che nel ricevente<sup>21</sup>. Per una valutazione dell'integrità cerebrale fetale si ricorre all'ecografia con sonde ad alta frequenza o alla RMN fetale, che è in grado di evidenziare lesioni non identificabili con l'ecografia<sup>22</sup>. In rari casi si è documentata una inversione del gradiente trasfusionale, con cambio del fenotipo tra donatore e ricevente. Questa situazione deve fare sospettare la presenza nei feti di aneuploidie genetiche o difetti strutturali congeniti<sup>23</sup>. In caso di ritenzione del feto morto, nelle gravidanze gemellari, contrariamente a quelle singole, è meno frequente l'insorgenza di una coagulopatia nella madre.

È stata descritta una forma estremamente rara di TDS (circa 1/15.000 gravidanze), definita *Twin Reversed Arterial Perfusion Syndrome*, caratterizzata dal mancato sviluppo del miocardio e frequenti malformazioni a carico di altri organi in uno dei feti (feto acardico). In questa condizione il flusso fetto-fetale, unidirezionale dal feto normale all'acardico attraverso le anastomosi artero-venose, può provocare scompenso cardiaco e polidramnios nel donatore. In assenza di trattamento il 50% dei feti donatori andrà incontro a morte intrauterina<sup>24</sup>.

L'identificazione in corso di gravidanza multipla di anomalie fetali o di condizioni che mettono a rischio uno dei feti solleva diverse problematiche di carattere bioetico e morale.

La coppia e l'équipe ostetrica si trovano di fronte a diverse possibilità; non fare nulla, assumendo un atteggiamento attendista e facendo decidere a "madre natura", scegliere la terminazione fetale del feto malformato o con anomalie cromosomiche, o decidere di interrompere la gravidanza.

Il counselling deve tenere conto delle potenziali complicanze per la gravidanza, del tipo di anomalie di cui il feto è affetto e della potenziale loro correggibilità, dell'impatto che avrebbe sul "sistema familiare" l'eventuale nascita di un bambino con disabilità o problemi di sviluppo, così come gli eventuali rischi per l'altro/i feto/i.

Gli assunti religiosi e morali e le lo-

ro implicazioni influenzeranno profondamente le scelte. E qualunque scelta dovrà fare sempre i conti con la fallibilità umana. È di pochi mesi fa la notizia di un errore di esecuzione di una procedura di terminazione fetale nel caso di una gravidanza gemellare con un feto affetto da sindrome di Down, esitato nella soppressione del feto sano. Va inoltre segnalato come recentemente, in alcune realtà sanitarie come la Regione Lombardia (Ospedale S. Paolo e Clinica Mangiagalli), si tenda a porre limiti più restrittivi all'aborto terapeutico, che non viene consentito oltre la 22esima settimana di gestazione (*Corriere della Sera*, 04/01/2008).

### PICCOLI E GEMELLI

Il peso di un neonato alla nascita dipende da molti fattori: uno dei più rilevanti è la durata della gravidanza. Nelle gravidanze singole, nel corso del terzo trimestre, si osserva una crescita ponderale progressiva e lineare fino alla 37° settimana di gestazione, mentre nel caso di gravidanze gemellari tale crescita lineare si arresta alle 32 settimane di gestazione, per poi rallentare significativamente. Come conseguenza, giunto al termine della gravidanza (completamento di 37 settimane di età gestazionale) un gemello pesa in media 600 grammi meno di un nato singolo e nel caso di nascita alla 42° settimana di gestazione la differenza in peso può superare i 950 grammi.

Il peso neonatale dei gemelli dipende anche dalla loro zigosità e corionicità (numero di placenti); infatti, i gemelli MZ pesano meno dei DZ e i MZ monocorionici (MC) meno dei dicorionici (DC).

L'inserzione del cordone ombelicale sulla placenta può giocare un ruolo: una sua inserzione centrale, rispetto a una periferica, assicura un migliore scambio fetto-placentare, un migliore apporto di nutrienti al feto e quindi un peso alla nascita superiore. Una inserzione centrale del cordone è significativamente più frequente nei MZ DC rispetto ai MZ MC e, nel caso di inserzione centrale, le differenze in peso alla nascita tendono ad essere minime tra DZ (sempre DC) e MZ sia DC che MC, mentre nel caso di inserzione periferica i DZ hanno un peso alla nascita significativamente

superiore rispetto a tutti i MZ, sino essi DC che MC. Nel caso di fusione delle due placente, meno del 50% dei gemelli MZ DC hanno una inserzione centrale, mentre questa è presente in oltre l'80% dei gemelli DZ, quindi con un rischio maggiore di ritardo di accrescimento uterino nel caso di gemelli MZ<sup>25</sup>.

La condizione definita "restrizione di crescita intrauterina" (IUGR) si verifica nel 3-10% delle gravidanze singole e nel 9,1% di tutte le gravidanze gemellari, ma con percentuali maggiori, fino al 9,9%, nel caso di gemelli monocoriali. Nel caso di TTTS in gemelli monocoriali è frequente che il gemello discordante o donatore risulti di un peso inferiore al 25% del co-gemello, definendo una situazione di restrizione di crescita intrauterina selettiva (sIUGR). Per prevenire le complicanze è utile instaurare rapidamente il trattamento con amnioriduzione e ablazione laser delle anastomosi artero-venose.

#### **FINALMENTE A CASA (CON OCCHIO VIGILE ALLE TAPPE DELLO SVILUPPO)**

I gemelli, soprattutto se nati prematuramente, richiedono da parte dei genitori un particolare impegno. La frequente dimissione temporalmente distanziata dei gemelli prematuri pone la coppia di fronte a notevoli problemi, conseguenza anche della difficoltà di pianificare per il secondo gemello o i "successivi", in genere di peso inferiore, una "dimissione protetta", cioè una fase di accoglienza della madre con l'opportunità di gestire per un breve periodo (2-3 giorni) il neonato con la supervisione e il sostegno del personale del reparto.

Una volta a casa, la nuova coppia di genitori può incontrare difficoltà nel pianificare regimi doppi o tripli di gestione della routine quotidiana, quali l'alimentazione, la pulizia, l'addormentamento.

Il futuro in termini di esiti (*outcome*) nei nati da gravidanza gemellare è strettamente connesso, in modo analogo a quanto avviene nel nato singolo, con l'età gestazionale, il peso alla nascita, la patologia e le complicanze verificatesi nel periodo fetale e perinatale. La monocorionicità, in relazione alla

già descritta maggiore frequenza di complicanze fetali (TTTS e sIUGR), è senza dubbio il principale fattore di rischio specifico<sup>26</sup>.

In seguito alla morte di un feto il rischio relativo di morte fetale del co-gemello è tre volte maggiore nel caso di gemelli MC rispetto ai DC; MC 12% (IC 95%: 7-11), DC 4% (IC 95%: 2-7), così come il rischio di parto pretermine che è del 68% (IC 95%: 56-78) nelle MC, mentre nelle DC è del 57% (IC 95%: 34-77). Il rischio di esiti motori (*in primis* paralisi cerebrale) nel superstite risulta, nel caso di gemelli MC, del 18% (IC 95%: 11-26), mentre nei DC è dell'1% (IC 95%: 0-7)<sup>25</sup>.

Uno studio sugli esiti in gemelli con pregressa TTTS ha evidenziato un'incidenza di disabilità minori e maggiori sovrapponibile (11%) in quelli sopravvissuti alla morte intrauterina di un co-gemello e un'incidenza di disabilità maggiori del 21% rispetto all'8% nel caso di sopravvivenza di entrambi i gemelli<sup>28</sup>. I dati sugli esiti in corso di TTTS vanno correlati con il migliorato livello di assistenza e di intervento tempestivo messi in atto negli ultimi anni; infatti, in campioni selezionati e appaiati per età gestazionale e peso alla nascita sono descritti, in lavori di recente pubblicazione, esiti a 3 e 6 anni sovrapponibili ai nati singoli<sup>29</sup>. Gemelli con peso alla nascita  $\geq 2500$  grammi nel confronto con nati singoli hanno presentato un ritardo di acquisizione delle tappe posturo-motorie. Di contro gemelli di peso  $< 2500$  grammi, a parità di età gestazionale, hanno mostrato, rispetto ai nati singoli, un precoce inizio della deambulazione autonoma<sup>30</sup>; risulta però evidente come tali studi svolti in Estremo Oriente risentano dell'influsso di stili di gestione posturale del latitante propri della specifica realtà etnico-culturale.

Nei gemelli pretermine l'incidenza di esiti neurologici è maggiore e riconosce nei classici fattori di rischio le variabili correlate, ma rispetto ai pretermine singoli le uniche variabili correlate a una maggiore prevalenza all'età di 4 anni di ritardo del linguaggio, cognitivo e di deficit di attenzione, sono risultate essere la monocorionicità e la discordanza di peso alla nascita tra i

gemelli<sup>31</sup>. Valutazioni a 6-12 anni di età hanno evidenziato in gemelli pretermine, rispetto ai singoli pretermine, una maggiore e significativa incidenza di disturbi del linguaggio e di disabilità di apprendimento.

Le variabili correlabili erano l'età gestazionale  $< 32$  settimane, il basso peso alla nascita, la maggiore incidenza di emorragia cerebrale e leucomalacia periventricolare nei gemelli.

Queste considerazioni rivestono particolare importanza nell'ottica della pianificazione di un'adeguata sorveglianza dello sviluppo. La possibilità per i genitori di poter osservare in modo comparativo lo sviluppo neuro-psico-comportamentale dei loro gemelli è un'occasione in più da sfruttare per un loro coinvolgimento nell'attività di sorveglianza messa in atto dal pediatra con la collaborazione dei genitori, ben consci della variabilità individuale che caratterizza ogni bambino.

Questa sorveglianza clinica, iniziata già al momento della nascita e in Reparto di Neonatologia, deve includere *in primis* controlli ecografici e doppler cerebrali seriati, otoemissioni acustiche e, in casi selezionati, i potenziali evocati uditivi e visivi<sup>32</sup>.

Un'accurata sorveglianza dello sviluppo è auspicabile per i gemelli che appartengono a categorie a rischio quali i MC, i nati pretermine, i discordanti per il peso alla nascita (sIUGR), i gemelli superstiti di terminazione fetale, i gemelli con TTTS, o i nati con gemelli affetti da aneuploidie o malformazioni.

La sorveglianza dello sviluppo deve essere protratta nel tempo con l'obiettivo di identificare precocemente non solo gli esiti neurologici maggiori come la paralisi cerebrale, i deficit neurosensoriali o il ritardo dello sviluppo psicomotorio ma anche disturbi motori cognitivi e comportamentali a volte definiti "minori", ma importanti per il futuro rendimento scolastico e un soddisfacente inserimento sociale del bambino<sup>33,34</sup>.

#### **Indirizzo per corrispondenza:**

Giovanni Corsello  
e-mail: [giocors@aliceposta.it](mailto:giocors@aliceposta.it)

### MESSAGGI CHIAVE

- L'incidenza delle gravidanze gemellari, in caso di gravidanza naturale, è di 1/80. In realtà 1/8 delle gravidanze naturali sono inizialmente gemellari, ma nella grande maggioranza dei casi uno dei due gemelli "scompare" rapidamente (fenomeno del gemello evanescente). Si tratta quasi sempre di gravidanze bigemine; le trigemine hanno un'incidenza di 1/3000.
- La diffusione delle tecniche di fecondazione assistita ha però aumentato, del 50% circa, l'incidenza di gemellarità.
- I gemelli dizigoti hanno obbligatoriamente due placenti e due sacchi amniotici e sono bicoriali. I gemelli monozigoti possono essere monocoriali o bicoriali, e nel caso di gemellarità monocoriale possono essere monoamniotici o biamniotici, dipende dal momento della divisione dello zigote.
- La gravidanza gemellare comporta dei rischi in più, sia per la madre (ipertensione arteriosa, diabete gestazionale, emorragia post-partum) sia per i gemelli (aborto o nascita pretermine, restrizione di crescita intrauterina, IUGR, malformazioni ed errori cromosomici, danno da gemello a gemello, come trasfusione fetto-fetale, TTTS, o anomalie di formazione da disruption per instabilità emodinamica, TDS).
- Il rischio di anomalia cromosomica non è aumentato per il singolo gemello ma, poiché i gemelli sono più di uno, il rischio complessivo si moltiplica per il numero dei gemelli, e questo richiede una diversa politica di controllo prenatale.
- Il rischio relativo di malformazioni è maggiore per ogni gemello rispetto a quello di gravidanze singole, con rischio relativo di 1,5 circa.
- Il rischio di restrizione della crescita intrauterina (IUGR) è del 9,1%, circa tre volte maggiore che nelle gravidanze singole, maggiore nei gemelli monocoriali.
- Lo sviluppo neuromotorio è compromesso con maggiore frequenza nei gemelli, con maggior rischio per i gemelli monocoriali. Il rischio di danno dipende essenzialmente dalla durata della gestazione e dal peso alla nascita, entrambi statisticamente più bassi nelle gravidanze gemellari, oltre che da eventuali incidenti intercorsi in gravidanza tra gemello e gemello, come la TTTS o la TDS.

### Bibliografia

1. Anand D, Platt MJ, Pharoah PO. Comparative development of surviving co-twins of vanishing twin conceptions, twins and singletons. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:210-5.
2. ART (Assisted Reproductive Technology) fact sheet dell'Eshre (European Society of Human Reproduction and Embryology), 2006.
3. Rustico MA, Baietti MG, Coviello D, Orlandi E, Nicolini U. Managing twins discordant for fetal anomaly. *Prenat Diagn* 2005;25:766-71.
4. Spitz L. Conjoined twins. *Prenat Diagn* 2005;25:814-9.
5. Anand D, Platt MJ, Pharoah PO. Vanishing twin: a possible cause of cerebral impairment. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:202-9.
6. Goldman JC, D'Alton ME, Berkowitz RL. Prenatal Diagnosis and Multiple Pregnancy. *Seminars in Perinatology* 2005; 29:312-20.
7. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities, and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:217-26.
8. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, et al. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999;83:117-24.
9. Zankl A, Brooks D, Bolthausen E, Largo R, Schinzel A. Natural history of twin disruption sequence. *Am J Med Genet* 2004;127:133-8.
10. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of mono chorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203-7.
11. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25:777-85.
12. Urig MA, Clewell WH, Elliot JP. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1522-6.
13. Loughheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1533-8.
14. Chescheir NC. Twin-to-twin transfusion syndrome: a model for the fetal origins of adult health. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19S:32-6.
15. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1992;92:557-62.
16. Ash K, Murdison K, McLean D. Hypertrophic cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172S:350.
17. Delsing B, Lopriore E, Blom N, Te Pas AB, Vandenbussche FP, Walther FJ. Risk of persistent pulmonary hypertension of the neonate in twin-to-twin transfusion syndrome. *Neonatology* 2007;92:134-8.
18. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al. Stage-based treatment in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1333-40.
19. Karageyim Karsidag AY, Kars B, et al. Brain damage to the survivor within 30 min of co-twin demise in monochorionic twins. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:91-5.
20. Corona-Rivera J, Corona-Rivera E, Romero-Velarde E, Hernandez-Rocha J, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Report and review of the fetal brain disruption sequence. *Eur J Pediatr* 2001;160:664-7.
21. Robyr R, Quadrello E, Ville Y. Management of fetal transfusion syndrome. *Pren Diagn* 2005;25:786-95.
22. Kline-Fath BM, Calvo-Garcia MA, O'Hara SM, Crombleholme TM, Racadio JM. Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding. *Pediatr Radiol* 2007;37:45-7.
23. Wee LY, Taylor MJO, Wanderheyden T, Wimalasundera R, Gardiner HM, Fisk NM. Reversal of twin-twin transfusion syndrome: frequency, vascular anatomy, associated anomalies and outcome. *Prenat Diagn* 2004;24: 104-10.
24. Seen S, Esen UI, Sturgiss SN. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) syndrome. *Int J Clin Pract* 2002;56:818-9.
25. Loos RJJ, Derom C, Derom R, Vietnick R. Determinants of birthweight and intrauterine growth in liveborn twins. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19:15-22.
26. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E; Catalunya and Balears Monochorionic Network. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:98-102.
27. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006;113: 992-8.
28. Baneck CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:876-80.
29. Hikino S, Ohga S, Kanda T, et al. Long-term outcome of infants with twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2007;22: 68-74.
30. Yokoyama Y, Wada S, Sugimoto M, Saito M, Matsubara M, Sono J. Comparison of motor development between twins and singleton in Japan: a population-based study. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:379-84.
31. Piro E. Lo Screening di Sviluppo. Atti del I Convegno "La Pediatria dello Sviluppo e del Comportamento". Napoli, 22-24 novembre 2007; in corso di stampa.
32. Einaudi MA, Busuttill M, Monnier AS, Chanus I, Palix C, Gire C. Neuropsychological screening of a group of preterm twins: comparison with singletons. *Childs Nerv Syst* 2007; in corso di stampa.
33. Iannone G, Tripaldi C, Chindemi A, et al. Long-term neuropsychological outcome in preterm twins. *Scientific World Journal* 2006; 6:899-907.
34. AAP Policy Statement: Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: an Algorithm for Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics* 2006;118:405-20.

