

Linee Guida ISUOG: il ruolo dell'ultrasonografia nelle gravidanze gemellari

Questo documento è stato tradotto dall'inglese all'italiano da Francesca Conway, MD - Università degli Studi di Roma

Tor Vergata-(Italia)

Commissione per gli Standard Clinici

La Società Internazionale di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (ISUOG) è una organizzazione scientifica che incoraggia la diffusione di una pratica clinica corretta, dell'insegnamento e della ricerca nella diagnostica per immagini nell'ambito della salute della donna. La Commissione per gli Standard Clinici ISUOG (CSC) ha tra i suoi compiti quello di sviluppare Linee Guida e Documenti di Consenso, sotto forma di raccomandazioni didattiche che forniscano agli operatori sanitari un approccio alla diagnostica per immagini basato su di un consenso internazionale. Tali raccomandazioni rappresentano ciò che ISUOG considera la miglior pratica clinica al momento della pubblicazione delle Linee Guida. Sebbene la ISUOG si adoperi con ogni mezzo per assicurarsi che le Linee Guida siano estremamente accurate al momento della pubblicazione, la Società ed i suoi dipendenti e membri declinano ogni responsabilità per le possibili conseguenze dovute a dati, opinioni o dichiarazioni inaccurate o ambigue emesse dalla CSC. Le Linee Guida, infatti, non intendono stabilire uno standard legale di cura poiché l'interpretazione dell'evidenza su cui esse poggiano potrebbe essere influenzata da circostanze individuali e risorse disponibili in quel dato momento. Le linee guida approvate possono essere distribuite liberamente con il permesso di ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUZIONE

L'incidenza delle gravidanze gemellari è in rapido aumento per il diffondersi dell'uso di tecniche di fecondazione assistita, poiché sempre più spesso si assiste alla posticipazione del momento della gravidanza che a sua volta è causa di età materne avanzate al momento del concepimento (1). Dal 1980 ad oggi il tasso di nascite gemellari ha subito un aumento di poco inferiore al 70% passando da 19 casi per 1000 nati vivi a 32 casi per 1000 nati vivi (2). La gravidanza gemellare si associa ad un aumentato rischio di mortalità e morbilità perinatali (3-6). Nel 2009 il tasso di nati morti associato a gravidanze gemellari era di 12 per 1000 nascite gemellari arrivando a 31 per 1000 nascite plurigemellari (dai 3 feti in su) mentre risultava essere di 5 per 1000 nascite di feto singolo (7,8). Il rischio di parto pretermine (<37 settimane) si attesta attorno al 60% nelle gravidanze multiple aumentando a sua volta anche il rischio di mortalità neonatale (il 65% delle morti neonatali in gravidanze multiple avvengono in condizioni di prematurità, solo il 43% delle morti neonatali di feto unico si associano a prematurità) e di morbilità a lungo termine (9-12). Tali complicazioni tendono ad essere molto più frequenti con il ridursi dell'età gestazionale. Inoltre i gemelli sono maggiormente a rischio di parto pretermine iatrogeno legato alle maggiori complicanze materno-fetali che si riscontrano in questo tipo di gravidanza. Ed il rischio aumenta ulteriormente in caso di gravidanza monoorionica rispetto alla dicorionica (3-6).

La valutazione ultrasonografica della biometria fetale, dell'anatomia, della velocimetria Doppler e del volume di liquido amniotico consentono di identificare e tenere sotto controllo quelle gravidanze multiple a rischio di outcome avversi quali la sindrome da trasfusione gemello-gemello (TTTS twin to twin transfusion syndrome) e il ritardo di crescita fetale (FGR fetal growth restriction). Così come avviene per le gravidanze singole anche nelle multiple i difetti di crescita fetali possono essere valutati paragonando i parametri biometrici e di velocimetria Doppler con i valori standard di gravidanze a basso rischio.

Queste linee guida sono incentrate sul ruolo dell'ultrasonografia nella gestione delle gravidanze gemellari non complicate e di quelle complicate da TTTS, FGR selettivo (sFGR), doppia sequenza di anemia -policitemia (TAPS

twin anemia-polycythemia sequence), sequenza da perfusione arteriosa invertita (TRAP twin reversed arterial perfusion sequence), gemelli congiunti e morte endouterina di un co-gemello (IUD single intrauterine death). Questo documento fornisce indicazioni inerenti alla determinazione dell'età gestazionale e della corionicità, allo screening prenatale per anomalie cromosomiche e strutturali ed allo screening per TTTS, TAPS, difetti di crescita e parto pretermine. Il management di gravidanze plurigemellari verrà trattato in un documento a parte.

FINALITA' DEL DOCUMENTO

- Datazione della gravidanza (determinazione dell'età gestazionale)
- Determinazione della corionicità e dell'amnionicità
- Denominazione dei gemelli
- Indicazione della tempistica, della frequenza e dei contenuti della valutazione ultrasonografica
- Screening per aneuploidie
- Diagnosi prenatale di aneuploidie
- Screening per anomalie strutturali
- Diagnosi e management della gravidanza gemellare con feti discordanti
- Riduzione fetale / terminazione selettiva
- Screening per parto pretermine
- Screening, diagnosi e management del ritardo di crescita fetale (FGR)
- Management della gravidanze multiple complicate dalla morte endouterina di un co-gemello
- Complicazioni peculiari alle gravidanze gemellari monocoriali
 1. Screening, diagnosi e management della TTTS
 2. Screening, diagnosi e management della TAPS
 3. Management della TRAP sequence
 4. Management delle gravidanze monocoriali monoamniotiche (MCMA)
 5. Diagnosi e management dei gemelli congiunti

EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO DELLE LINEE GUIDA

È stata eseguita una ricerca di importanti trial clinici randomizzati, review sistematiche e meta-analisi nella Cochrane Library e nel Cochrane Register of Controlled Trials. La ricerca su MEDLINE ha incluso articoli che vanno dal 1966 al 2015. L'ultima ricerca risale al 15 Novembre 2014. La ricerca è stata ulteriormente ampliata anche ad importanti abstract ed interventi nel corso di congressi. La ricerca nei database è stata condotta utilizzando i termini MeSH rilevanti, inclusi tutti i sottotitoli. A ciò è stata aggiunta una ricerca con parole chiave quali "gemello", "multipla", "gravidanza", "ecografia", "sindrome da trasfusione gemello-gemello", "ritardo di crescita fetale", "doppia sequenza di anemia- policitemia", "sequenza da perfusione arteriosa invertita", "gemello acardico", "monocorionica monoamniotica", "congiunti", "decesso". Questo documento attinge anche a linee guida rilevanti e review comprese nella National Library for Health e nel National Guidelines Clearing House. È stata utilizzata anche letteratura scientifica ancora non pubblicata, identificata grazie a ricerche online su siti web di valutazione di tecnologie sanitarie, agenzie di tecnologie sanitarie, raccolte di linee guida e registri di trial clinici. Le ricerche sono state eseguite tutte in lingua inglese. In questo documento tutte le raccomandazioni si basano su evidenze scientifiche esplicitamente citate mentre, per quelle aree in cui le evidenze scientifiche risultano più carenti, si preferisce parlare di "elementi di buona pratica clinica". Maggiori dettagli sui livelli di evidenza e sulla forza delle raccomandazioni all'interno di queste linee guida si trovano nell' Appendice 1.

RACCOMANDAZIONI

Datazione della gravidanza

- Le gravidanze gemellari dovrebbero essere datate quando la lunghezza vertice- sacro (CRL) è compresa tra i 45 e gli 84 mm (dalle 11 + 0 alle 13 + 6 settimane di gestazione) (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).
- Per determinare l'età gestazionale in gravidanze spontanee si consiglia di considerare valida la misura di CRL maggiore (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE : C).

Altri studi hanno suggerito di considerare il minore dei due CRL oppure il CRL medio, in modo da includere nella valutazione entrambi i feti (13-15). Tuttavia l'utilizzo del CRL dal valore inferiore può indurre l'operatore a

credere che il gemello con CRL maggiore sia grande per l'epoca gestazionale (large for gestational age) e che quello con CRL minore stia invece crescendo in modo adeguato. La pratica clinica più comune è quella di scegliere il CRL dal valore più alto. Qualora la donna effettui l'ecografia ad un'epoca gestazionale superiore alle 14 settimane si consiglia di far riferimento alla misura della circonferenza cranica dal valore maggiore (1). Per quanto riguarda la datazione di gravidanze gemellari ottenute con tecniche di fecondazione assistita si consiglia di far riferimento alla data del pickup ovocitario oppure di considerare l'età embrionale a partire dal giorno della fecondazione (LIVELLO DELL'EVIDENZA : 2+).

Determinazione della corionicità ed amnionicità nelle gravidanze gemellari

- La corionicità dovrebbe essere stabilita prima delle 13 settimane + 6 giorni di gravidanza. Si determina utilizzando lo spessore di membrana al sito di inserzione della membrana amniotica nella placenta, identificando il segno T o segno lambda ed il numero di masse placentari. È importante salvare ed archiviare una immagine in cui sia ben visibile la corionicità in modo da poterla consultare nuovamente nel futuro (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).
- Qualora non sia possibile determinare la corionicità né con l'approccio transaddominale né transvaginale si consiglia di riferire la paziente presso un centro di terzo livello per ulteriore valutazione (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).
- Nel momento in cui si stabilisce la corionicità deve essere stabilita e documentata anche l'amnionicità. Le gravidanze gemellari monocoriali e monoamniotiche (MCMA) dovrebbero essere riferite ad un centro di terzo livello per una gestione clinica più completa (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

È bene tentare in ogni modo di stabilire la corionicità di una gravidanza gemellare. La corionicità deve essere determinata tra le 11 + 0 e le 13 + 6 settimane di gestazione utilizzando lo spessore di membrana al sito di inserzione della membrana amniotica a livello placentare, identificando il segno T o segno lambda (Figura 1) ed il numero di masse placentari visualizzate tramite ecografia (1). È importante esaminare attentamente la membrana che divide i feti; nelle gravidanze gemellari bicoriali biamniotiche i gemelli sono separati da uno spesso strato di membrane corioniche fuse tra loro con due sottili strati amniotici, uno su ogni lato, che conferiscono l'apparenza tipica di una "lambda" mentre nelle gravidanze monocoriali biamniotiche (MCDA) i feti risultano separati solo da due sottili strati amniotici (segno T). Qualora la donna effettui la prima ecografia in un'epoca di gestazione superiore alle 14 settimane è possibile stabilire la corionicità con gli stessi segni ecografici, in particolare contando gli strati delle membrane e notando la discordanza di sesso fetale. L'attendibilità del numero di masse placentari è dubbia poiché spesso le placente bicoriali sono adiacenti e possono apparire come placenta singola; allo stesso tempo il 3% delle gravidanze gemellari monocoriali presentano due masse placentari all'ecografia, il che non esclude la presenza di anastomosi vascolari tra queste (16). Probabilmente l'accuratezza nella determinazione della corionicità aumenta con l'utilizzo di più caratteristiche ecografiche combinate, piuttosto che basandosi su di un singolo parametro (1). Qualora non sia possibile determinare la corionicità per via transaddominale è possibile tentare l'approccio transvaginale. Se anche questo approccio fallisce si consiglia di riferire la paziente presso un centro di terzo livello. Se anche nel centro specialistico permane il dubbio circa la corionicità della gravidanza è più sicuro classificare la gravidanza come monocorionica (1) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

Nel momento in cui viene determinata la corionicità andrebbe determinata ed adeguatamente documentata anche l'amnionicità (la condivisione dello stesso sacco amniotico da parte dei gemelli). Qualora questa risulti dubbia si consiglia di verificare l'assenza della membrana intergemellare tramite ecografia transvaginale. Un altro marker ecografico utile è la dimostrazione dell'intreccio dei cordoni ombelicali tramite color Doppler e Doppler ad onda pulsata poiché è presente in praticamente tutte le gravidanze monocoriali monoamniotiche. Con il Doppler ad onda pulsata è possibile osservare due distinti pattern di forme d'onda arteriose con differenti frequenze cardiache all'interno dello stesso volume campione (LIVELLO DELL'EVIDENZA : 4).

Tutte le gravidanze MCMA dovrebbero essere inviate presso un centro di terzo livello con le competenze per la corretta gestione clinica (1). Si consiglia di salvare elettronicamente una immagine ecografica in cui sia documentata la corionicità della gravidanza e di aggiungere una copia cartacea alla cartella clinica della paziente. L'ecografia ostetrica del primo trimestre è di fondamentale importanza nelle gravidanze gemellari poiché il periodo più adatto per la determinazione della corionicità cade proprio in questa fase di gravidanza, ossia tra le 11 e le 14 settimane (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 4).

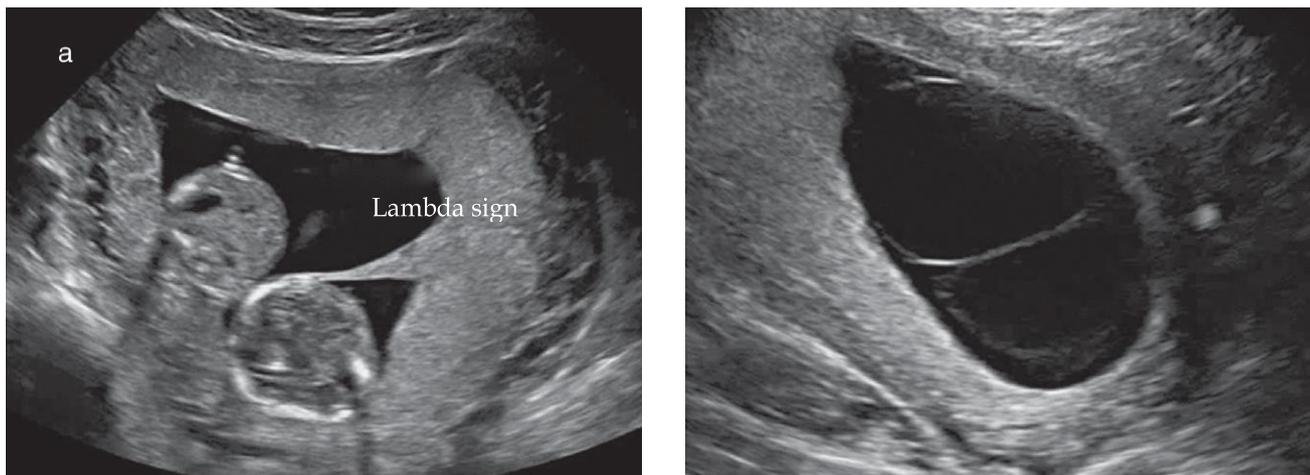


Figura 1: Immagini ecografiche nel corso del primo trimestre: (a) gravidanza gemellare dicorionica diamniotica; i gemelli sono separate da uno spesso strato di membrane corioniche fuse; (b) gravidanza gemellare monochorionica diamniotica; i gemelli sono separate da due sottili strati amniotici.

Denominazione dei gemelli

- La denominazione dei gemelli dovrebbe esser eseguita seguendo un criterio affidabile e logico e dovrebbe essere documentata in modo chiaro nei referti (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

E' importante denominare i gemelli seguendo un criterio affidabile e logico. Ad esempio si puo' scegliere di denominarli in base alla loro localizzazione (gemello di destra o sinistra, oppure superiore ed inferiore); oppure e' possibile mapparli nel primo trimestre in base all'inserzione dei loro cordoni rispetto ai bordi placentari ed all'inserzione delle membrane. In alcuni setting clinici il gemello A solitamente e' il gemello di destra mentre il B e' il gemello di sinistra. E' importante documentare in modo esplicito il criterio di denominazione sui referti della paziente affinche' questo criterio venga sempre rispettato nelle ecografie seguenti (17). Si consiglia di descrivere ogni gemello con il maggior numero di dettagli possibili per consentire anche ad altri operatori di identificarli correttamente: ad esempio " il gemello A (femmina) si trova alla destra della madre con una placenta posteriore ed una inserzione marginale del cordone". Per gravidanze con feti discordanti e' possibile associare alla denominazione anche una descrizione del tipo " gemello A, potenziale gemello ricevente". E' importante segnalare come la denominazione dei gemelli tenda ad essere meno accurata in gravidanze MCMA, soprattutto durante il primo trimestre.

Fenomeno dello scambio perinatale dei gemelli

Sebbene nel corso delle ecografie prenatali i gemelli vengano correttamente denominati quali gemello A e gemello B cio' non costituisce garanzia del fatto che nasceranno esattamente in quell'ordine, soprattutto se si decide di espletare il parto tramite taglio cesareo (18). E' importante avvisare i genitori e gli altri operatori sanitari che saranno presenti al momento del parto di questa evenienza, soprattutto in quelle gravidanze con feti discordanti per anomalie strutturali non immediatamente evidenti alla valutazione clinica quali l'ernia diaframmatica congenita oppure difetti cardiaci. In questi casi si consiglia di eseguire una valutazione ultrasonografica poco prima del parto ed in ogni caso prima di procedere all'esecuzione di qualunque tipo di intervento clinico sul neonato.

Cadenza dei controlli ultrasonografici di routine delle gravidanze gemellari

- Le pazienti con una gravidanza dicorionica priva di complicanze dovrebbero effettuare l'ecografia del primo trimestre, l'ecografia morfologica ed a seguire controlli ecografici ogni 4 settimane. Qualora la gravidanza dicorionica presenti delle complicanze si consiglia un monitoraggio ecografico piu' frequente, modulato in base alla severita' delle complicanze (BUON ELEMENTO DI PRATICA CLINICA).
- In caso di gravidanza monochorionica priva di complicanze si suggerisce l'esecuzione dell'ecografia del secondo trimestre ed in seguito un controllo ecografico ogni 2 settimane a partire dalla 16esima

settimana di gestazione per una precoce diagnosi di TTTS e TAPS. Qualora la gravidanza monocorionica presenti delle complicanze si consiglia un monitoraggio ecografico più frequente, modulato in base alla severità delle complicanze. (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: C).

Nelle gravidanze bicoriali prive di complicanze si consiglia l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre, di una seconda ecografia a 20 settimane di gestazione (morfologica) ed in seguito ogni 4 settimane (se non sopraggiungono complicazioni, altrimenti si raccomanda l'esecuzione di controlli ecografici più ravvicinati) (Figura 2) (1). Nelle gravidanze monocoriali prive di complicanze si consiglia l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre ed in seguito di un controllo ecografico ogni 2 settimane a partire dalla 16esima settimana di gestazione poiché è stato dimostrato che la diagnosi precoce di TTTS e TAPS migliora significativamente l'outcome perinatale (Figura 3) (19,20) (LIVELLO DELL'EVIDENZA:4).

Durante ogni ecografia valutare: la biometria fetale, la quantità di liquido amniotico ed il Doppler dell'arteria ombelicale (a partire dalle 20 settimane di gestazione) di entrambi i feti. Qualora si riscontri una discordanza per quanto riguarda il peso fetale stimato (EFW estimated fetal weight) si consiglia di calcolarla e documentarne l'entità ad ogni controllo ecografico a partire dalla 20esima settimana. Nelle gravidanze monocoriali è consigliabile lo screening per TAPS tramite la valutazione della velocità sistolica di picco (PVS peak systolic velocity) dell'arteria cerebrale media (MCA middle cerebral artery). Nelle gravidanze monocoriali biamniotiche (MCDA) è consigliabile lo screening per TTTS tramite la valutazione della quantità di liquido amniotico con misurazione della tasca massima verticale, che deve essere documentata ad ogni controllo ecografico. Infine si raccomanda di effettuare l'assessment della lunghezza cervicale nella stessa occasione in cui si effettua l'indagine ecografica morfologica al fine di identificare le donne a rischio di parto estremamente pretermine (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2+, 2++).

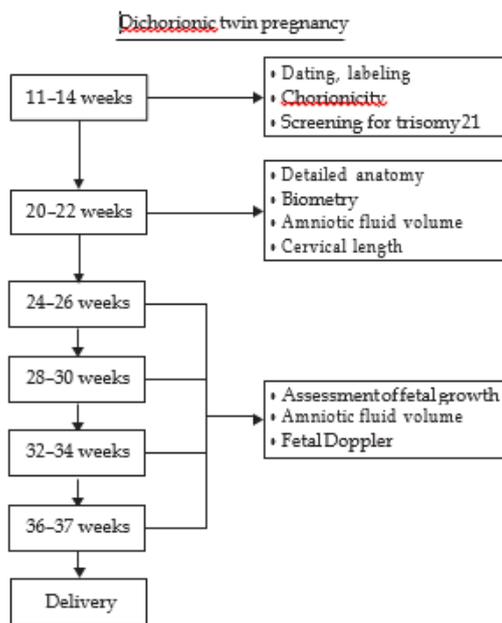


Figura 2: flow chart della cadenza dei controlli ultrasonografici in gravidanze dicorioniche prive di complicanze.

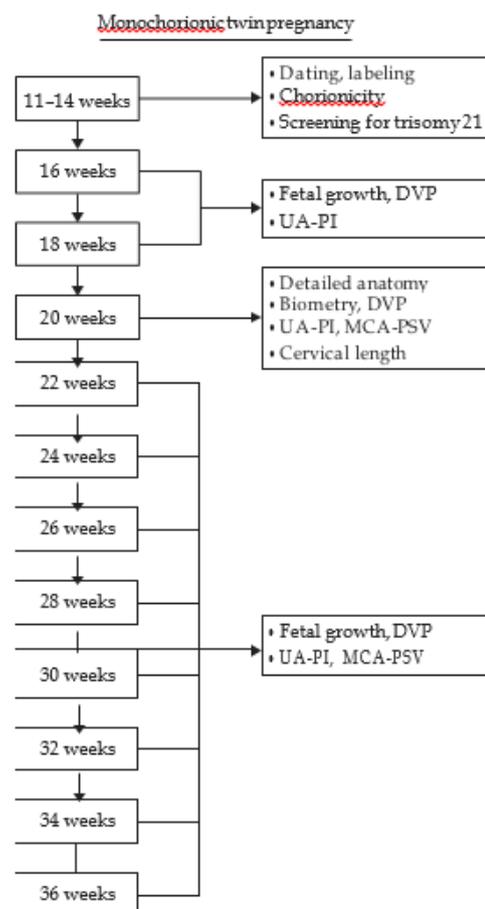


Figura 3: flow chart della cadenza dei controlli ultrasonografici in gravidanze monocorioniche prive di complicanze. DVP deepest vertical pocket; MCA middle cerebral artery; PI pulsatility index; PSV peak systolic velocity; UA umbilical artery.

Screening dell'aneuploidia nelle gravidanze gemellari

- E' possibile eseguire lo screening per trisomia 21 durante il primo trimestre tramite test combinato (spessore della traslucenza nucale- NT, dosaggio dei livelli della beta- gonadotropina umana corionica libera - free beta hCG e della pregnancy- associated plasma protein A - PAPP-A). In alternativa e' possibile combinare i valori di NT all' eta' materna (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).
- In caso di "gemello scomparso" qualora permanga la presenza di un polo fetale misurabile e' consigliabile eseguire lo screening per aneuploidie solo tramite NT ed eta' materna (21) (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).
- Secondo alcuni autori il tasso di detezione (DT detection rate) della trisomia 21 tramite diagnosi prenatale non invasiva risulterebbe leggermente inferiore nelle gravidanze gemellari se paragonate alle singole, sebbene i dati scientifici a disposizione siano ancora limitati (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE : B).

Nelle gravidanze gemellari e' possibile effettuare lo screening per trisomia 21 nel corso del primo trimestre tramite il test combinato che si basa sull' uso dell'eta' materna, della misura della NT e dei livelli sierici di beta-hCG e PAPP-A. In alternativa e' possibile utilizzare la combinazione di eta' materna e spessore NT misurato tra le 11 +0 e le 13 +6 settimane di gravidanza (1). La presenza di gemello scomparso con polo fetale misurabile altera i livelli di beta-hCG e PAPP-A per cui e' preferibile l'utilizzo della sola NT per la stima del rischio. Nelle gravidanze monooriali il rischio di trisomia 21 e' calcolato per la gravidanza, basato sul rischio medio di entrambi i feti (che presentano lo stesso cariotipo) mentre nelle gravidanze bicoriali il rischio e' calcolato per ogni feto (poiche' il 90% e' dizigote, dunque con diverso cariotipo). E' possibile che la detection rate (DR) per trisomia 21 sia inferiore nelle gravidanze multiple rispetto a quelle singole (1). Secondo una recente meta-analisi tuttavia la performance e' molto simile (89% DR nelle gravidanze singole, 86% nelle gravidanze DC, 87% nelle gravidanze MC con 5% di falsi positivi) (22) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2). E' molto piu' probabile che una gravidanza gemellare venga inviata a diagnosi prenatale invasiva sulla base dei risultati dei test di screening non invasivi rispetto alle gravidanze simili (1). La diagnosi prenatale invasiva e' piu' rischiosa nelle gravidanze gemellari (23-25). Secondo una meta-analisi il tasso globale di perdita di gravidanza post villocentesi gemellare e' risultato essere del 3.8% e post amniocentesi gemellare del 3.1% (23). Altri studi hanno riportato percentuali inferiori: 2% post villocentesi gemellare e 1.5-2% post amniocentesi gemellare (26). Il rischio e' risultato simile in entrambi gli approcci transaddominale e transcervicale, e sia con l'uso di un angolo singolo che di un ago doppio e con singola o duplice entrata uterina (23) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

Lo screening ed i test diagnostici per trisomia sono piu' complessi nelle gravidanze gemellari. E' molto importante che venga eseguito un counselling prima dell'indagine da parte di esperti del settore (1). E' fondamentale informare in modo chiaro la paziente ed il partner circa l'eventualita' di dover compiere decisioni difficili sulla base dei risultati dell'esame, rammentando i rischi legati alle indagini invasive, la possibilita' che vi sia discordanza tra i gemelli dicorionici per anomalie cromosomiche ed i rischi legati alla riduzione fetale selettiva (1) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2+).

Attualmente si e' diffusa l'analisi del DNA "cell free" (cfDNA) eseguita con un semplice prelievo di sangue venoso materno per la stima del rischio di trisomia 21. E' un tipo di esame molto promettente poiche' consente di superare molte delle problematiche legate alla diagnosi prenatale nelle gravidanze multiple possedendo una maggiore DR ed un minore tasso di falsi positivi rispetto al test combinato (27). In una meta-analisi recente la DR pesata composita per trisomia 21 e' risultata essere del 99% con un tasso di falsi positivi dello 0.1% per le gravidanze singole (28) e del 94.4% con un tasso di falsi positivi pari a 0% per le gravidanze gemellari. Tuttavia, ad oggi, il numero di casi di trisomia 21 diagnosticati con l'analisi del cfDNA e' decisamente inferiore per le gravidanze gemellari rispetto alle singole (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

Diagnosi prenatale invasiva nelle gravidanze gemellari

- Nelle gravidanze gemellari bicoriali e' preferibile eseguire la villocentesi (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).

Si consiglia l'esecuzione di diagnosi prenatale invasiva nelle gravidanze gemellari da parte di esperti di medicina fetale. E' preferibile eseguire la villocentesi nelle gravidanze bicoriali poiche' puo' essere eseguita in una fase piu' precoce di gravidanza rispetto all'amniocentesi. E' importante effettuare precocemente la diagnosi di

aneuploidie in gravidanze gemellari in quanto la riduzione fetale selettiva ha un rischio molto più basso nel primo trimestre che nel secondo (il rischio di perdita dell'intera gravidanza è del 7% ed il rischio di parto prima delle 32 settimane è del 14%) (29). È di fondamentale importanza la corretta identificazione della posizione dei feti nell'utero. Nelle gravidanze monocoriali è consentito effettuare prelievo di liquido da un solo sacco amniotico, qualora la monocorionicità sia stata confermata prima delle 14 settimane di gravidanza e se i feti appaiono in accordo per crescita ed anatomia. Altrimenti si consiglia di prelevare liquido da entrambi i sacchi per scongiurare la rara evenienza che ci siano anomalie cromosomiche discordanti all'interno della stessa gravidanza monocorionica. Lo stesso discorso vale per la villocetesi che nelle gravidanze monocoriali consente l'analisi solamente della singola placenta impedendo di diagnosticare queste rare anomalie. È stata infatti documentata una discordanza per le maggiori anomalie aneuploidie cromosomiche (trisomie 13, 18 e 21, sindrome di Turner, triploidie) anche all'interno di gravidanze monocoriali (30). In caso di gravidanza monocorionica con gemelli dal cariotipo diverso è possibile eseguire una riduzione fetale selettiva tramite occlusione del cordone ombelicale a partire dalla 16esima settimana; il tasso di sopravvivenza del gemello sano è superiore all'80% (31, 32). Quando i gemelli monocorionici sono discordanti per anomalie cromosomiche si consiglia di discutere in modo approfondito con i genitori della complessità di una eventuale riduzione fetale selettiva, prima di intraprendere la diagnosi prenatale invasiva (32) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

Implicazioni della scoperta di una discordanza tra NT o CRL nel primo trimestre di gravidanza

- La gestione di una gravidanza gemellare con una discordanza di CRL > o uguale al 10% o di NT > o uguale al 20% dovrebbe essere discussa con un esperto di medicina fetale (FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B).

Sebbene alcuni studi abbiano riportato una associazione tra la presenza di discordanza tra gemelli nel primo trimestre in termini di NT, CRL oppure di inversione dell'onda-a nel dotto venoso (DV) ed insorgenza di TTTS, si tratta di studi dallo scarso valore predittivo (17, 33-35). La discordanza di NT maggiore o uguale al 20% ha mostrato una sensibilità del 52-64% ed una specificità del 78-80%, un valore predittivo positivo del 50% ed un valore predittivo negativo dell'86% per lo sviluppo di TTTS (36,37). Una discordanza di NT > o uguale al 20% si trova in circa il 25% dei gemelli monocorionici. Questo gruppo presenta un rischio di morte endouterina precoce o di sviluppo di TTTS severa superiore al 30% (37). Il rischio di complicazioni è inferiore al 10% se la discordanza di NT è a sua volta inferiore al 20% (37). La presenza di anomalie del DV invece è presente solamente nel 38% delle gravidanze che in seguito svilupperanno TTTS ed al contempo solo il 30% delle gravidanze gemellari definite ad alto rischio svilupperanno TTTS (35). Allo stesso tempo sebbene la presenza di discordanza di CRL tra le 11 e le 13 settimane si associ in modo significativo al rischio di perdita di gravidanza (area sotto la curva "receiver- operating characteristics curve" (AUC) 0.5), alla discordanza di peso alla nascita (AUC, 0.6), al ritardo di crescita selettivo sFGR (AUC, 0.6) ed al rischio di parto < 34 settimane (AUC, 0.5), il valore predittivo resta sempre basso (valore predittivo composito del 52%) (38,39). Tuttavia si raccomanda di discutere la gestione di queste gravidanze con discordanza di CRL > o uguale al 10% o di NT > o uguale al 20% con un esperto di medicina fetale e di sottoporre le madri a valutazioni ecografiche molto dettagliate ed analisi del cariotipo fetale. Il rischio di anomalie fetali si aggira attorno al 25% in gravidanze con discordanza di CRL > o uguale al 10% mentre si attesta al 4% se la discordanza di CRL non supera il 10% (40). La presenza di discordanza di CRL tra le 7 settimane + 0 e le 9 settimane + 6 è predittiva del rischio di morte di un gemello nel corso del primo trimestre (DR del 74%, falsi positivi 5%) (41) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

Screening ecografico per anomalie strutturali in gravidanze gemellari

- Nelle gravidanze gemellari si consiglia di eseguire un assessment ultrasonografico nel corso del primo trimestre per evidenziare la presenza di anomalie strutturali maggiori, seguito da un esame ecografico morfologico dettagliato attorno alla 20esima settimana (periodo compreso tra 18 e 22 settimane di gestazione) (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).
- Si consiglia la valutazione del cuore fetale in tutte le gravidanze monocoriali (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Nel corso dell'ecografia del primo trimestre (tra le 11 settimane + 0 e le 13 settimane + 6) i feti vengono valutati al fine di identificare la presenza di anomalie strutturali maggiori (42). L'indagine ecografica morfologica del secondo trimestre dovrebbe essere eseguita da un operatore con elevata esperienza, attorno alle 20 settimane (periodo compreso tra 18 e 22 settimane di gestazione) (1, 43). L'ecografia morfologica gemellare è più difficoltosa per la presenza di due feti per cui è importante lasciare adeguato tempo all'operatore per eseguire una valutazione dettagliata (almeno 45 minuti). Il rischio di anomalie fetali è maggiore nelle gravidanze multiple (44). Il tasso di anomalie fetali è verosimilmente il medesimo in feti singoli e gemelli dicorionici mentre risulta

aumentato di 2-3 volte nei gemelli monocorionici. In almeno 1 su 25 gravidanze DC, 1 su 15 gravidanze MCDA ed in 1 su 6 gravidanza MCMA è stata documentata la presenza di una anomalia strutturale maggiore congenita a carico di uno dei due feti (45,46). Per questo motivo è importante lo screening per anomalie nelle gravidanze monocoriali, ricordando tuttavia che alcune anomalie cardiache e cerebrali potrebbero risultare più evidenti nel corso del terzo trimestre. I gemelli possono presentare anomalie del tipo difetti del tubo neurale, difetti della parete addominale anteriore, schisi facciali, anomalie cerebrali, difetti cardiaci e gastrointestinali. Per tale motivo si consiglia lo screening del cuore fetale da eseguire secondo le linee guida ISUOG (47) che includa scansioni delle porzioni laterali del cuore, verifica del situs cardiaco, visione delle quattro camere, dei tratti di efflusso ventricolari e dell'arco aortico. È necessario informare sempre la paziente dei limiti della metodica ecografica, che possono variare in base al tipo di difetto strutturale (più o meno visibile ecograficamente). I vantaggi dello screening ecografico del secondo trimestre sono numerosi. In tal modo si offre ai genitori la possibilità di prepararsi alla nascita di un neonato con potenziali problematiche, oppure di scegliere la riduzione fetale ed ancora è possibile indirizzare la coppia ad un centro di riferimento per il parto o anche per una eventuale terapia fetale intrauterina (1) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

Management delle gravidanze gemellari discordanti per anomalie fetali

- Le gravidanze gemellari discordanti per anomalie fetali dovrebbero essere indirizzate presso un centro di medicina fetale di riferimento regionale (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Circa l'1-2% delle gravidanze gemellari presentano una anomalia a carico di uno dei due feti. In queste situazioni è necessario scegliere tra l'opzione di riduzione fetale selettiva del feto affetto oppure l'opzione di una vigile attesa. Anche nei gemelli monozigoti la concordanza per una anomalia strutturale è presente in meno del 20% dei casi. Tali gravidanze dovrebbero essere indirizzate presso un centro di medicina fetale di riferimento regionale per una corretta gestione (1). Nei gemelli monocorionici discordanti per una anomalia strutturale una discordanza per aneuploidia è molto rara (sebbene possibile). In questi casi è fondamentale una valutazione ultrasonografica dettagliata da parte di un esperto del settore in un centro di riferimento di terzo livello con eventuale esecuzione di test fetali invasivi cromosomici o genetici ed è anche essenziale un corretto counselling con la coppia riguardo la prognosi di entrambi i feti. Qualora sussistano delle condizioni cliniche potenzialmente letali con alto rischio di morte fetale endouterina si consiglia una gestione di tipo conservativo per i gemelli dicorionici mentre nei gemelli monocorionici una condizione del genere giustificerebbe un intervento che sia mirato a proteggere il co-gemello sano dagli effetti negativi dell'eventuale decesso dell'altro.

Riduzione fetale selettiva nelle gravidanze gemellari

- Nelle gravidanze gemellari bicoriali la riduzione fetale selettiva si effettua tramite iniezione ecoguidata intracardiaca o intrafunicolare di cloruro di potassio oppure di lidocaina, preferibilmente nel corso del primo trimestre (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).
- Qualora la diagnosi venga effettuata nel corso del secondo trimestre è possibile eseguire una riduzione fetale selettiva tardiva, laddove consentito dalla legge (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).
- Nelle gravidanze gemellari monocoriali la riduzione fetale selettiva viene condotta tramite occlusione del cordone, ablazione laser intrafetale oppure ablazione tramite radiofrequenza (RFA) (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).

La tempistica entro la quale si decide di eseguire la riduzione fetale selettiva ha un forte impatto sul rischio di aborto e/o di parto pretermine. Ciò risulta particolarmente vero per le gravidanze gemellari discordanti per anomalie fetali. In tali gravidanze la riduzione fetale nel corso del secondo trimestre comporta un rischio maggiore di aborto e di parto pretermine (7% è il rischio di perdita dell'intera gravidanza, 14% il rischio di parto prima delle 32 settimane di gestazione) (29). La procedura è molto più sicura se condotta durante il primo trimestre. Talvolta la diagnosi viene effettuata durante il secondo trimestre di gravidanza ed in questi casi è possibile prendere in considerazione anche una terminazione selettiva tardiva nel corso del terzo trimestre, laddove consentito dalla legge e se la procedura si associa ad un rischio maggiore di parto pretermine piuttosto che di perdita del co-gemello sano. È importante valutare in modo approfondito i vantaggi e gli svantaggi di qualunque scelta si prenda (prematurità, tasso di perdita di gravidanza, stress a carico dei genitori, presenza o meno di un esperto di medicina fetale che effettui la procedura e che gestisca un eventuale parto pretermine, rischi e complicanze a carico della specifica anomalia riscontrata). (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

La riduzione fetale selettiva nelle gravidanze gemellari bicoriali viene effettuata tramite una iniezione ecoguidata intracardiaca oppure intra-funicolare di cloruro di potassio molto potente oppure di lidocaina 1%. Non è

possibile utilizzare il cloruro di potassio nella riduzione fetale selettiva di gravidanze gemellari monocoriali poiché risulta rischioso per il gemello sano. In questi casi è meglio optare per l'occlusione cordonale oppure l'ablazione fetale laser o a radiofrequenza (48,49). L'utilizzo di queste tecniche conduce al decesso del gemello affetto proteggendo al tempo stesso il gemello sano da uno scompenso emodinamico evitando che un eccesso di volume di sangue circolante si riversi nel gemello affetto deceduto. La percentuale di sopravvivenza del gemello sano a seguito di tale procedura è dell'80% circa, mentre il rischio di rottura prematura delle membrane e di parto pretermine è del 20% circa (49). Tuttavia è stato riscontrato anche un rischio aumentato di sequele neurologiche a carico del gemello non affetto, rispetto a quello registrato in gravidanze gemellari non complicate (49-52). (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

Screening per il rischio di parto pretermine nelle gravidanze gemellari

- La misura della lunghezza cervicale è il metodo migliore per effettuare lo screening per il rischio di parto pretermine nelle gravidanze gemellari; il cut-off più comunemente usato nel secondo trimestre è di 25 mm (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).

Le nascite prima del termine, siano esse spontanee oppure iatrogene, sono più comuni nelle gravidanze gemellari rispetto alle gravidanze singole (2). Oltre la metà dei gemelli nasce prima delle 37 settimane di gestazione (il 60% delle nascite gemellari avviene prima delle 37 settimane - ossia 5.4 volte di più rispetto alle gravidanze singole; ed il 12% prima delle 32 settimane - ossia 7.6 volte di più rispetto alle gravidanze singole) (2).

Nelle pazienti asintomatiche nelle quali venga riscontrata una scarsa lunghezza della cervice nel corso dell'ecografia del secondo trimestre si ha un aumentato rischio di parto pretermine ben documentato in letteratura (53, 54). Tuttavia tale riscontro possiede una bassa sensibilità, infatti il cut-off della lunghezza cervicale attualmente in uso è al centro di controversie nel mondo scientifico. Il riscontro di una lunghezza cervicale <25 mm tra le 18 e le 24 settimane di una gravidanza gemellare può, in misura contenuta, predire il rischio di parto prima delle 34 settimane ma non altrettanto il rischio di partorire prima delle 37 (53, 54). Il riscontro di una lunghezza cervicale < o uguale a 20 mm tra le 20 e le 24 settimane di gestazione in pazienti asintomatiche è risultato essere il fattore predittivo più accurato per il rischio di parto prima delle 32 settimane e prima delle 34 settimane (le sensibilità, specificità, il rapporto di verosimiglianza positivo e negativo compositi sono risultati essere rispettivamente 39% e 29%; 96% e 97%; 10.1 e 9.0; 0.64 e 0.74). Il rapporto di verosimiglianza positivo composito nel riscontro di una lunghezza cervicale < o uguale a 25 mm tra le 20 e le 24 settimane di gestazione è risultato essere 9.6 nella previsione del parto prima delle 28 settimane (53,54). L'accuratezza predittiva della cervicometria in pazienti sintomatiche è risultata bassa nella previsione del rischio di parto pretermine (53, 54) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

In realtà non esiste alcuna strategia medica efficace per la prevenzione del parto pretermine in questa categoria di pazienti. Il riposo, l'uso del progesterone, del pessario cervicale di Arabin o di farmaci tocolitici per os non riducono il rischio di parto pretermine in queste donne (1, 55-60). È possibile che la terapia con progesterone abbassi la morbilità e mortalità neonatale (55). Attualmente è in corso molta ricerca in questo campo poiché resta da definire un management efficace. (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 1+).

Screening, diagnosi e management del ritardo di crescita fetale (FGR fetal growth restriction)

Criteri diagnostici ed indagini necessarie per il ritardo di crescita fetale selettivo (sFGR selective fetal growth restriction)

- Si parla di sFGR quando un feto presenta un peso fetale stimato (EFW estimated fetal weight) < 10° centile con una discordanza di EFW intergemellare > 25% (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI)
- Qualora la discordanza di EFW tra feti superi il 20% è ragionevole considerare la gravidanza ad aumentato rischio di outcome negativi (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).

Tra i clinici vi è una scarsa uniformità nella definizione, diagnosi e management dell'FGR. Se entrambi i feti presentano un EFW < 10° centile vanno considerati SGA (small for gestational age). Per convenzione si parla di sFGR quando un gemello ha un EFW < 10° centile e la discordanza intergemellare in termini di EFW supera il 25% (61,62). Tuttavia per l'American College of Obstetricians and Gynecologists è sufficiente una differenza di EFW del 15-25% per parlare di discordanza di crescita fetale (63). Al tempo stesso una discordanza di peso alla nascita uguale o superiore al 18% è risultata fortemente predittiva di outcome avversi (64). Per alcuni autori invece non è necessario considerare la discordanza tra pesi gemellari ed è meglio considerare un singolo parametro ossia il riscontro di un EFW < 10° centile in uno dei gemelli. È importante sottolineare inoltre come

il cut-off di discordanza di peso fetale ottimale vari con il variare dell'epoca gestazionale (65). La scelta di un cut-off del 20% sembra ragionevole per identificare in modo sistematico quelle gravidanze a rischio di outcome negativi (consensus degli autori delle Linee Guida). La discordanza di EFW si calcola con la seguente formula: $((\text{peso del gemello più grande} - \text{peso del gemello più piccolo}) \times 100) / \text{peso del gemello più grande}$ (EVIDENZA: 2 ++).

Una volta effettuata la diagnosi è importante ricercare una causa (62). Si consiglia di effettuare una ricerca molto dettagliata: esame morfologico, ricerca di infezioni virali (CMV, toxoplasmosi, rosolia). È possibile eseguire anche l'amniocentesi per individuare eventuali aberrazioni cromosomiche che giustificano il ritardo di crescita (62). Spesso un sFGR in gravidanze monocoriali è legato ad una condivisione sbilanciata della massa e vascolarizzazione della placenta (66). (EVIDENZA: 3).

Screening per FGR nelle gravidanze gemellari

- Il calcolo dell'EFW si ottiene combinando le misurazioni di testa, addome e femore (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).
- Qualora la discordanza intergemellare sia > o uguale a 25% si consiglia di inviare la paziente presso un centro di medicina fetale di terzo livello (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

La stima ecografica del peso fetale è meno accurata nelle gravidanze gemellari rispetto alle singole (67). Le tabelle per EFW che contengono al loro interno una combinazione delle misure di testa, addome e femore sono le migliori sia per le gravidanze gemellari che per quelle singole (67). Attualmente le tabelle in uso per il controllo del peso fetale sono le stesse sia per le gravidanze singole che per quelle gemellari. Tuttavia vi è una nota riduzione della crescita fetale dei gemelli rispetto ai feti unici, specialmente nel terzo trimestre di gravidanza (68). Ciò risulta particolarmente vero nelle gravidanze monocoriali biamniotiche. Per tale motivo sarebbe opportuno stilare delle tabelle di riferimento specifiche per le gravidanze multiple. Alcuni autori tuttavia suggeriscono cautela rispetto all'uso di tabelle di riferimento gemellari poiché il ritardo di crescita del terzo trimestre riscontrabile nella maggior parte delle gravidanze multiple potrebbe essere in parte dovuto ad una forma di insufficienza placentare che necessita di una stretta sorveglianza della gravidanza (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2 ++).

La discordanza di peso fetale stimato (EFW) intergemellare è significativamente associata al rischio di perdita perinatale (69). In gravidanza gemellari con discordanza di EFW > o uguale al 25% l'hazard ratio per il rischio di perdita perinatale totale è risultato essere 7.3. Secondo le indicazioni del National Institute for Health and Care Excellence si dovrebbe calcolare e documentare la discordanza di EFW tra gemelli durante ogni esame ultrasonografico partire dalle 20 settimane. Se la discordanza raggiunge il 25% o più si consiglia di richiedere consulto presso un centro di medicina fetale di terzo livello per un completo assessment del FGR, una sorveglianza fetale stretta che includa lo studio fetale con Doppler ed infine per programmare debitamente il parto (1) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2 ++).

Classificazione delle gravidanze gemellari monocoriali complicate da sFGR

- La classificazione del sFGR nelle gravidanze gemellari monocoriali è legata al pattern della velocità telediastolica (end-diastolic velocity) del Doppler dell'arteria ombelicale (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

La classificazione del sFGR dipende dal pattern della end-diastolic velocity nell'arteria ombelicale (Figura 4) (70). Nel tipo I le forma d'onda Doppler dell'arteria ombelicale presentano un flusso telediastolico anterogrado (positivo). Nel tipo II è osservabile una assenza completa della velocità telediastolica oppure una sua inversione (AREDF absent or reversed end-diastolic flow). Il tipo III è una AREDF ciclica o intermittente. Il tasso di sopravvivenza del tipo I supera il 90% (tassi di mortalità in utero del 4% circa). Il tipo II si associa ad un elevato rischio di morte intrauterina del gemello con ritardo di crescita e/o ad un alto rischio di parto pretermine che a sua volta presenta un alto rischio di ritardo neurocognitivo nel co-gemello che sopravvive (il rischio di morte in utero è del 29% per entrambi i gemelli ed il rischio di sequele neurologiche si attesta attorno al 15% per i nati prima delle 30 settimane). L'sFGR tipo III si associa ad un rischio di morte improvvisa del gemello con ritardo di crescita pari al 10-20%; si tratta inoltre di un evento che non può in nessun modo essere previsto e prevenuto (può avvenire anche in presenza di indici ecografici stabili). Inoltre si associa ad un alto tasso di morbilità neurologica a carico del gemello più grande (61, 71) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2 ++).

Gestione della gravidanza gemellare con sFGR

- Si consiglia di sorvegliare le gravidanze bicoriali gravate da sFGR similmente alle gravidanze singole con FGR (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).
- Vi è attualmente scarsa evidenza a supporto del corretto management delle gravidanze monocoriali gravate da sFGR (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Nelle gravidanza bicoriali con sFGR si consiglia di programmare il parto sulla base di un accurata valutazione rischio-beneficio, considerando anche la volontà dei genitori e sempre alla luce di una stretta sorveglianza da parte del consulente ostetrico e neonatologo. I gemelli dicorionici hanno due circolazioni distinte per cui è possibile seguire l'evoluzione della gravidanza tramite il controllo degli indici Doppler dell'arteria ombelicale, dell'arteria cerebrale media (MCA) e del dotto venoso (DV) e monitorizzando il punteggio del profilo biofisico fetale, come avviene per le gravidanze singole. Tali gravidanze devono essere gestite presso centri avanzati da specialisti esperti. Per le gravidanze monocoriali con sFGR l'evidenza scientifica è molto limitata. È possibile effettuare un management conservativo programmando il parto in tempi rapidi oppure si può optare per la laser-ablazione o l'occlusione cordonale del feto affetto (al fine di proteggere il co-gemello) (72) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-).

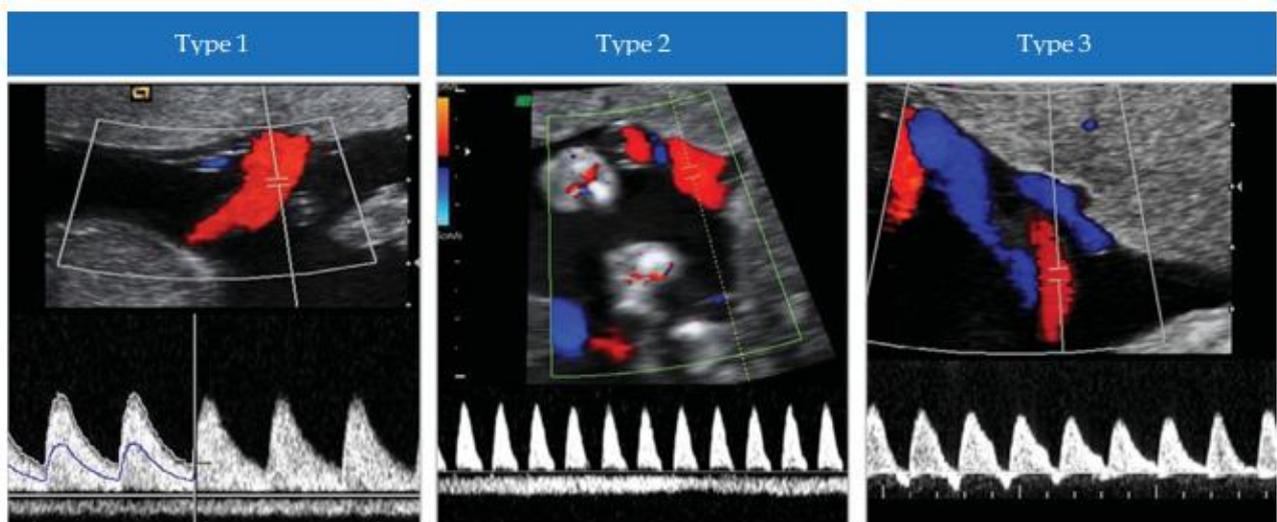


Figura 4: Classificazione dell'sFGR nelle gravidanze monocoriali. Nel tipo I le forma d'onda Doppler dell'arteria ombelicale presentano un flusso telediastolico anterogrado (positivo). Nel tipo II è osservabile una assenza completa della velocità telediastolica oppure una sua inversione (AREDF absent or reversed end-diastolic flow). Il tipo III è una AREDF ciclica o intermittente.

Follow-up delle gravidanze gemellari con sFGR

- Nelle gravidanze bicoriali gravate da sFGR si consiglia una valutazione Doppler ogni 2 settimane, in base alla severità del ritardo di crescita. Nelle gravidanze monocoriali gravate da sFGR il monitoraggio Doppler dovrebbe essere seguito ogni settimana (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).
- Qualora vi sia un rischio elevato di decesso di un co-gemello prima delle 26 settimane è possibile prendere in considerazione la riduzione fetale selettiva (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).

Nelle gravidanze monocoriali che presentano sFGR si consiglia la valutazione della crescita fetale ogni 2 settimane e del Doppler fetale (arteria ombelicale e MCA) ogni settimana. Se il Doppler dell'arteria ombelicale è anormale si consiglia di valutare il flusso a livello del dotto venoso. L'obiettivo principale in questi casi è prolungare la gravidanza il più possibile al fine di migliorare la possibilità di sopravvivenza fetale al tempo stesso evitando il decesso in utero del gemello affetto che comporta serie conseguenze per l'altro gemello. Nelle gravidanze bicoriali con sFGR è possibile intervallare maggiormente le visite tra loro e si consiglia di programmare il parto non prima delle 32-34 settimane di gestazione. Qualora gli indici Doppler siano molto deteriorati con serio rischio di decesso fetale di uno dei due gemelli prima delle 26 settimane di gestazione è possibile prendere in considerazione l'opzione della riduzione fetale selettiva per proteggere il co-gemello con normale accrescimento dai seri rischi legati alla morte in utero del gemello con ritardo di crescita. Il

management di queste condizioni è molto complesso ed è bene che sia coordinato da centri di medicina fetale di terzo livello (72) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-).

Si consiglia di programmare il parto sulla base di una completa valutazione del benessere fetale, dell'intervallo di crescita, del profilo biofisico, delle forme d'onda del DV e/o del tracciato CTG computerizzato (se disponibile). Poiché il rischio di morte in utero è molto elevato in queste gravidanze potrebbe essere indicato espletare il parto prima dell'insorgenza di anomalie del DV o del tracciato CTG. Nelle gravidanze monocoriali complicate da sFGR l'incidenza di danni cerebrali severi è del 10% circa e si associa ad anomalie del Doppler dell'arteria ombelicale, alla morte in utero di uno dei due gemelli ed alla bassa età gestazionale alla nascita (73). È interessante notare come il rischio di morbidità neonatale, nello specifico il rischio di sindrome da distress respiratorio e di lesioni cerebrali, siano decisamente maggiori nel gemello più grande rispetto al gemello FGR (il rischio di morbidità neonatale è del 38% nel gemello grande e del 19% nel gemello FGR, il rischio di sindrome da distress respiratorio è del 32% nel gemello grande e solo del 6% nel gemello FGR) (74) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

Management del gemello sopravvissuto dopo decesso in utero del co-gemello

- Quando avviene il decesso in utero di uno dei due gemelli si consiglia di inviare la paziente presso un centro di terzo livello per essere seguita da esperti (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI)

In seguito al decesso di uno dei due feti è possibile riscontrare le seguenti complicanze (75-77):

- Morte del co-gemello (15% gravidanze MC, 3% gravidanze DC).
- Parto pretermine (68% MC, 54% DC).
- Riscontro di anomalie del cranio nel corso di esami di imaging post-natali a carico del gemello sopravvissuto (34% MC, 16% DC).
- Disturbi dello sviluppo neurocognitivo del gemello sopravvissuto (26% MC, 2% DC) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2++).

La morte di uno dei due gemelli monocorionici in utero provoca una riduzione del volume di sangue circolante per il gemello sopravvissuto che può andare incontro ad una ipotensione severa con ipoperfusione cerebrale e di altri organi con danni cerebrali o decesso (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

Nell'evenienza di una morte in utero di un gemello nel corso di una gravidanza monocorionica si consiglia di inviare la paziente presso un centro di terzo livello ad alta esperienza. Il management deve includere una valutazione fetale con Doppler, con particolare attenzione al picco sistolico dell'arteria cerebrale media MCA-PSV che permetta di individuare segni di anemia a carico del co-gemello sopravvissuto. L'approccio conservativo (ossia il proseguimento della gravidanza) spesso è la miglior scelta terapeutica. Espletare il parto repentinamente dopo la morte di uno dei due gemelli non è una procedura efficace poiché non previene eventuali danni neurologici a carico del co-gemello sopravvissuto il quale spesso presenta già danni neurologici al momento della diagnosi del decesso del fratello. Se invece la gravidanza ha raggiunto il termine è ragionevole espletare subito il parto mentre in caso di prematurità è importante prolungare la gravidanza il più a lungo possibile per incrementare il livello di maturità del gemello sopravvissuto. Si consiglia sempre di condurre un counselling approfondito con i genitori spiegando tutti i rischi possibili, inclusi quelli a lungo termine (neurologici e non) ed informando i genitori che eventuali danni a carico del feto vivo potrebbero già essere avvenuti rendendo così inutile un repentino espletamento del parto. Nei giorni seguenti il decesso di uno dei due gemelli si consiglia di monitorare il co-gemello sopravvissuto tramite CTG o Doppler dell'arteria cerebrale media per individuare precocemente l'insorgenza di una eventuale anemia fetale (78). Nello specifico è consigliabile eseguire una valutazione della biometria fetale e del Doppler dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media ogni 2-4 settimane. Il parto dovrebbe essere programmato attorno alle 34-36 settimane, dopo aver somministrato del cortisone alla madre. Solitamente l'anemia non insorge se la MCA-PSV del gemello sopravvissuto rimane stabile nei primi giorni dopo il decesso del fratello. Il cervello del gemello sopravvissuto andrebbe valutato circa 4-6 settimane dopo il decesso del fratello per individuare segni di danni neurologici. Qualora questi siano presenti è possibile considerare una riduzione fetale tardiva. Per quanto concerne il management post-natale consigliare ai genitori l'esecuzione di una valutazione dello sviluppo neurocognitivo attorno ai 2 anni di età. In letteratura sono riportati casi di trasfusione in utero del co-gemello sopravvissuto anemico ma non sappiamo se questa procedura prevenga o meno danni neurologici a lungo termine (79-81) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

COMPLICANZE TIPICHE DELLE GRAVIDANZE MONOCORIALI

Si tratta di complicanze che prendono luogo solamente nelle gravidanze monocoriali ed includono: la sindrome

della trasfusione fetto-fetale (TTTS), la doppia sequenza di anemia -policitemia (TAPS), la sequenza da perfusione arteriosa invertita (TRAP), la gravidanza monocorionica monoamniotica (MCMA) ed infine i gemelli congiunti.

Screening, diagnosi e management della sindrome della trasfusione fetto-fetale (TTTS)

Circa 1/3 delle gravidanze gemellari sono monocoriali. Quasi tutte le gravidanze monocoriali sono caratterizzate da una placenta che presenta anastomosi vascolari che connettono le due circolazioni fetali. Il profilo di rischio è strettamente legato alla architettura vasale di queste anastomosi. I gemelli monocorionici sono a rischio di TTTS quando sono sbilanciati dal punto di vista emodinamico e del liquido amniotico (82-85). Per fare diagnosi di TTTS è necessaria la presenza di uno sbilanciamento dei fluidi notevole. Il gemello donatore presenta una tasca massima verticale < 2cm (oligoidramnios) mentre il gemello ricevente presenta una tasca massima verticale >8 cm (polidramnios). In Europa si fa diagnosi di polidramnios con una tasca massima verticale > o uguale ad 8 cm prima delle 20 settimane di gestazione oppure con una tasca massima verticale > o uguale a 10 cm dopo le 20 settimane di gestazione. Spesso i gemelli sono discordanti per dimensioni, tuttavia non è un parametro essenziale per la diagnosi. La TTTS colpisce il 10-15% delle gravidanze gemellari monocoriali e si associa ad elevata mortalità e morbilità perinatali. Se non trattata conduce a decesso fetale nel 90% dei casi ed i tassi di morbilità nel co-gemello sopravvissuto arrivano al 50% (84, 85). Una diagnosi tempestiva consente l'eventuale trattamento fetoscopico tramite ablazione laser il quale migliora significativamente la prognosi consentendo la sopravvivenza di entrambi i gemelli nel 60-70% dei casi e di almeno uno dei gemelli nell' 80-90% dei casi (85-87).

Stadiazione della TTTS

- La stadiazione secondo Quintero è il metodo di classificazione di scelta per la TTTS, sebbene non sempre consenta di effettuare una previsione accurata dell'outcome o dell'evoluzione cronologica della patologia (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Al momento la TTTS si classifica tramite la stadiazione di Quintero (Tabella 1) (82, 83). La validità di questa classificazione è argomento di dibattito nel mondo scientifico poiché alcuni studiosi hanno sottolineato come i casi di malattia stadio 1 sec. Quintero non sempre abbiano un outcome positivo. Infatti i feti riceventi possono presentare un certo grado di disfunzione cardiaca nonostante la TTTS sia stata classificata come stadio 1 (88-90). Inoltre questa classificazione non rappresenta in modo adeguato l'evoluzione cronologica della malattia poiché è possibile che uno stadio 1 si trasformi in uno stadio 5 senza attraversare gli stadi 2-3-4. Infine con questa classificazione non è possibile prevedere in modo adeguato la sopravvivenza dopo il trattamento. Sebbene incorporando alcuni parametri cardiovascolari ulteriori si possano stratificare alcune caratteristiche aggiuntive di malattia indipendenti dalla stadiazione di Quintero, tali caratteristiche aggiuntive non consentono comunque di prevedere in modo efficace quale sarà l'outcome dopo il trattamento. Sebbene siano molte le perplessità e le critiche alla stadiazione di Quintero questa rimane il sistema attualmente vigente nel mondo scientifico per la classificazione della TTTS (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2+).

Tabella 1: Classificazione sec. Quintero

Stadio	Classificazione
I	Sequenza di polidramnios-oligoidramnios con DVP > 8cm nel gemello ricevente e DVP < 2cm nel gemello donatore
II	Vescica del gemello donatore non visualizzabile all'ecografia
III	Inversione o assenza di flusso in diastole nell'a. ombelicale, onda a del dotto venoso con flusso inverso, flusso pulsatile nella vena ombelicale di uno o entrambi i gemelli
IV	Idrope in uno o entrambi i gemelli
V	Decesso di uno o entrambi i gemelli

Screening

- Si consiglia di iniziare lo screening per TTTS in gravidanze monocoriali a partire dalle 16 settimane di gestazione ed a seguire ogni 2 settimane (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Il controllo delle gravidanze moncoriali per la precoce individuazione di TTTS va condotto con una ecografia attorno alle 16 settimane di gestazione ed a seguire le ecografie di screening devono essere ripetute ogni 2 settimane. Nel corso di ogni ecografia l'operatore deve registrare e documentare l'eventuale ripiegamento delle membrane e la misura della tasca massima verticale del liquido amniotico per entrambi i feti. Qualora vi sia una notevole differenza nelle dimensioni della tasca massima verticale oppure si noti un ripiegamento marcato ("a fionda") delle membrane si consiglia una sorveglianza stretta dal punto di vista ecografico. La TTTS è molto meno frequente nelle gravidanze MCMA rispetto alle MCDA; tra le caratteristiche ecografiche riscontrabili in questo caso ricordiamo la presenza di polidramnios nel sacco comune e le diverse dimensioni vescicali dei due feti.

Prognosi delle gravidanze gemellari moncoriali con volume di liquido amniotico discordante

- Le gravidanze moncoriali con volume di liquido amniotico discordante ma non complicate possono essere controllate ogni settimana per escludere l'eventuale insorgenza di TTTS (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

La discrepanza in termini di volume di liquido amniotico tra i due feti che tuttavia rientri nel range della normalità (compreso tra 2 ed 8 cm) e con normale valutazione Doppler dell'arteria ombelicale si associa ad un outcome favorevole (93% la sopravvivenza globale) ed ad un basso rischio di progressione in TTTS severa (14%) (91-93). Nonostante la prognosi sia favorevole si tende a seguire queste gravidanze in maniera stretta, ogni settimana, per escludere l'insorgenza di TTTS (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2+).

Trattamento della TTTS

- L'ablazione laser è il trattamento di scelta per la TTTS a partire dallo stadio II sec. Quintero (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: A).
- Nello stadio I è possibile effettuare il trattamento laser oppure optare per un management conservativo con stretta sorveglianza (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: B).
- Qualora il laser non sia disponibile, una valida alternativa è rappresentata da amnioriduzioni multiple a partire dalle 26 settimane di gestazione (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: A).

Il trattamento migliore per la TTTS prima delle 26 settimane di gestazione è l'ablazione laser poiché si ottengono outcome migliori rispetto all'amioriduzione o alla settostomia (85) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 1+). Solitamente si è concordi nel trattare gli stadi Quintero a partire dallo stadio II, mentre lo stadio I in genere viene gestito in maniera conservativa dalla maggior parte dei centri di medicina fetale. Tuttavia se non vi è personale sanitario in grado di effettuare trattamenti laser è possibile optare per l'amioriduzione nelle gravidanze con TTTS diagnosticata oltre le 26 settimane (85). Esiste una evidenza scientifica a supporto del trattamento laser sia per le TTTS in fasi precoci di gravidanza (prima delle 16 settimane) sia per le TTTS diagnosticate in fasi più avanzate (oltre le 26 settimane) (93, 94). Lo stadio I di TTTS può essere gestito sia in maniera conservativa sia con approccio laser poiché ancora si è in attesa dei risultati di alcuni trials clinici randomizzati di raffronto tra le due scelte terapeutiche. L'insorgenza di un peggioramento del polidramnios, malessere materno o riduzione della lunghezza di cervicale negli stadi I di TTTS a gestione conservativa devono essere considerati segnali di allarme, spia di una reale necessità di intervento laser. Una review sistematica sul management dello stadio I di TTTS ha dimostrato una sopravvivenza globale molto simile per i casi trattati con laser e per i casi trattati in modo conservativo (85% ed 86% rispettivamente), con percentuali inferiori nei casi trattati con amnioriduzione (77%) (95). (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-).

Dopo il trattamento laser della TTTS si ha un tasso di ricorrenza del 14%, probabilmente legato ad un incompleto trattamento ed alla persistenza di alcune anastomosi vascolari (96) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-). Il rischio di ricorrenza di TTTS e di insorgenza di TAPS sono inferiori se si utilizza la tecnica di Solomon (dicorionizzazione laser equatoriale) rispetto alla tecnica altamente selettiva (86, 87) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 1+).

In casi di TTTS severa è possibile optare per la terminazione selettiva di gravidanza tramite diatermia bipolare, coagulazione laser oppure ablazione con radiofrequenza di uno dei cordoni ombelicali. Si sceglie così di sacrificare uno dei feti per tentare di proteggere l'altro da danni cerebrali o da decesso. In rari casi alcuni genitori decidono di interrompere l'intera gravidanza.

Follow up e timing del parto

- È pratica comune effettuare controlli ecografici ogni settimana nelle prime due settimane dopo il trattamento della TTTS, poi il controllo ecografico si può effettuare a settimane alterne a seguito dell'avvenuta risoluzione clinica (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).
- In caso di decesso di uno dei gemelli post-laser, si consiglia neuroimaging del feto sopravvissuto dopo 4-6 settimane; in epoca post-natale si consiglia una valutazione dello sviluppo neurocognitivo attorno ai 2 anni di età (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Non vi sono delle precise indicazioni circa il follow up post trattamento dei casi di TTTS. Di norma si dovrebbe avere una risoluzione clinica della TTTS (normalizzazione del liquido amniotico) entro 14 giorni dal trattamento (97). Entro 1 mese la disfunzione cardiaca del ricevente scompare ma è tuttavia possibile che la funzione cardiaca del donatore si riduca in modo transitorio (98) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2+). Nella pratica clinica comune si effettuano controlli ecografici post-trattamento ogni settimana per le prime due settimane ed a seguire a settimane alterne, a risoluzione clinica avvenuta. Nel corso di ogni controllo ecografico di follow up si consiglia una valutazione del liquido amniotico (tasca massima verticale), della biometria fetale (ogni due settimane), del doppler dell'arteria ombelicale, della arteria cerebrale media e del dotto venoso di entrambi i feti. Circa l'8% dei gemelli con TTTS che hanno ricevuto trattamento presentano stenosi dell'arteria polmonare all'età di 10 anni (siano essi riceventi o donatori) (99) e nel 4% dei casi insorgono danni cerebrali già in epoca prenatale (100) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3). Nel corso delle ecografie di follow up è importante anche effettuare una accurata valutazione del cervello, del cuore e degli arti (per il rischio di amputazione secondaria alla formazione di trombi o di bande amniotiche). In alcuni casi forme di disfunzione cardiaca o danni cerebrali diventano evidenti solo nel corso del terzo trimestre. In alcuni centri di medicina fetale è prassi eseguire una RMN cerebrale a 30 settimane in tutti i feti post-laser, per diagnosticare anomalie del tipo disordini della proliferazione e migrazione. Vi è però una scarsa evidenza scientifica a supporto di tale indagine diagnostica ed attualmente non è nota la specificità di tale diagnosi e non si conosce nemmeno l'impatto a lungo termine di questa tipologia di anomalie (101). Non conosciamo inoltre il timing e la modalità di espletamento del parto ottimali per i feti che hanno subito terapia laser per TTTS. Nella pratica clinica comune si tende a programmare il parto attorno alle 34 settimane, dopo la terapia cortisonica. È ragionevole anche un management del parto simile a quello in uso per tutte le gravidanze monocoriali: programmazione del parto attorno alle 34 settimane qualora persistano anomalie, altrimenti attorno alle 37 settimane se è stata ottenuta risoluzione clinica del problema. Non è nota la migliore modalità di espletamento del parto per gemelli post-laser per TTTS. Tuttavia è importante sottolineare che le gravidanze monocoriali gravate da TTTS e trattate con laser restano delle gravidanze ad alto rischio anche se si ha un miglioramento dei livelli di liquido amniotico (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-). Se la gravidanza si complica ulteriormente per decesso di uno dei due gemelli è consigliabile effettuare neuroimaging cerebrale del feto sopravvissuto dopo 4-6 settimane per scongiurare eventuali danni cerebrali; dopo la nascita, attorno ai 2-3 anni di età il bambino andrà sottoposto a valutazione neurocognitiva.

Rischio di anomalie cerebrali e ritardo neurocognitivo nei gemelli monocorionici con TTTS

Le gravidanze monocoriali gravate da TTTS, morte in utero di un gemello, sFGR e TAPS sono ad alto rischio di sviluppo di anomalie cerebrali e di ritardo neurocognitivo (73, 103-105). Nelle gravidanze con TTTS è stato documentato un tasso di anomalie cerebrali del 5% nei casi trattati con laser, del 14% nei casi trattati con amnioreduzioni ripetute e del 21% nei casi di vigile attesa (104) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-). Sia il feto ricevente che il feto donatore sono a rischio di sviluppo di lesioni ischemiche o emorragiche (104). Il 7% dei feti trattati con laser per TTTS ha poi sviluppato in epoca post-natale (mediana 34 mesi di età) delle anomalie neurologiche di grado severo (106,107) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-). L'outcome dal punto di vista dello sviluppo neurocognitivo è risultato identico a 10 mesi di vita, a 2 anni ed a 6 anni di vita con presenza di ritardo dello sviluppo neurocognitivo nel 9% dei casi (108) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-).

Screening, diagnosi e management della doppia sequenza di anemia-policitemia (TAPS)

- La diagnosi prenatale di TAPS si effettua in presenza di anomalie del Doppler fetale dell'arteria cerebrale media discordanti tra i due feti (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).
- Vi è scarsa evidenza scientifica circa l'outcome e la gestione ottimale dei casi di TAPS; per tale motivo il trattamento andrebbe individualizzato e discusso in modo adeguato con i genitori (RACCOMANDAZIONE BASATA SULLA BUONA PRATICA CLINICA DI ESPERTI).

Ad oggi la conoscenza della storia naturale della TAPS e delle sue implicazioni fetali e neonatali è molto limitata. Non è stato ancora stabilito con certezza quale sia il miglior trattamento, così come vi è discussione circa il tipo di sorveglianza fetale da attuare. L'incidenza di TAPS spontanea in gravidanze gemellari monocoriali

biamniotiche MCDA è del 5% circa. Tuttavia è possibile che la TAPS si sviluppi iatrogenicamente nel 13% dei casi di TTTS trattati con ablazione laser (96). La TAPS è probabilmente dovuta alla presenza di minuscole anastomosi arterovenose (<1 mm) che consentono una lenta trasfusione di sangue dal donatore al ricevente provocando una marcata discrepanza tra i livelli di emoglobina dei due feti alla nascita (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3). È possibile diagnosticare la TAPS in epoca post-natale poiché il neonato donatore presenta un quadro di anemia cronica (con reticolocitosi), mentre il ricevente è policitemico. I criteri per la diagnosi post-natale sono i seguenti: differenza nelle concentrazioni di emoglobina nei due feti alla nascita > 8 g/dL ed almeno uno tra indice reticolocitario > 1.7 o presenza di piccole anastomosi vascolari (< 1mm di diametro) all'interno della placenta (109, 110). In epoca prenatale la diagnosi si effettua in presenza di anomalie del Doppler della MCA discordanti, tra cui una MCA-PSV > 1.5 mutlipli della mediana (MoM) nel donatore, segnale di anemia ed una MCA-PSV < 1.0 MoM nel ricevente, segnale di policitemia. Altri reperti ecografici tipici della TAPS sono: differenze nell'ecogenicità e nello spessore della placenta con un sezione placentare iperecogena e spessa associata al donatore ed una sezione anecogena e sottile associata al ricevente. Il fegato del fratello policitemico può assumere un aspetto a "cielo stellato" per la riduzione dell'ecogenicità del parenchima epatico e l'iperecogenicità delle pareti delle venule del sistema portale. La classificazione pre e post-natale è descritta nella Tabella 2 (109,110) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

L'outcome delle gravidanze gemellari con TAPS è molto variabile, con casi di TAPS severa che possono condurre al decesso di entrambi i feti e casi di TAPS moderata che non influiscono sul benessere dei feti (fatta eccezione per la discrepanza dei livelli di emoglobina alla nascita). Il rischio maggiore i neonati dopo la nascita è dovuto all'anemia (che può richiedere trasfusione) ed alla policitemia (che può richiedere exsanguinotrasfusione parziale) (111). Sono stati riportati anche casi di insorgenza di danni cerebrali severi in neonati TAPS (112). Studi recenti inoltre sottolineano un aumentato rischio di ritardo dello sviluppo neurocognitivo nei gemelli TAPS (aumento del rischio 20%) (113). Per tale motivo si consiglia l'esecuzione di imaging cerebrale nel corso del terzo trimestre ed una completa valutazione neurologica attorno ai 2 anni di vita (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3). Il management viene scelto in base all'epoca gestazionale al momento della diagnosi, ai desideri dei genitori, alla severità della patologia ed alla possibilità di esecuzione di terapie in utero. Si tratta essenzialmente di un trattamento individualizzato, caso per caso. È possibile optare per una vigile attesa, un precoce espletamento del parto, un trattamento di ablazione laser oppure una trasfusione in utero (IUT in utero transfusion) per il feto anemico o ancora è possibile eseguire sia una IUT per il feto anemico sia una exsanguinotrasfusione parziale in utero per diluire il sangue del policitemico (114). Lo screening per TAPS si effettua con una valutazione della MCA-PSV in entrambi i feti a partire dalle 20 settimane; è bene effettuare lo screening anche in feti con TTTS sottoposti a terapia laser. La TAPS iatrogena può essere prevenuta modificando la tecnica laser di ablazione per la TTTS (87, 115) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

Tabella 2: classificazione pre e post-natale della TAPS

Stadio	Classificazione pre-natale	Classificazione post-natale: differenza [Hb] [g/dL] intergemellare
1	MCA-PSV donatore >1.5 MoM; MCA-PSV ricevente <1.0 MoM; non segni di compromissione fetale	>8.0
2	MCA-PSV donatore >1.7 MoM; MCA-PSV ricevente <0.8 MoM; non segni di compromissione fetale	>11.0
3	Stadio 1 o 2 e compromissione cardiaca nel donatore (UA-AREDF; flusso pulsatile UV; flusso DV retrograde o aumentato)	>14.0
4	Idrope gemello donatore	>17.0
5	Morte di uno o entrambi i gemelli preceduta da TAPS	>20.0

Sequenza da perfusione arteriosa invertita (TRAP sequence)

- Le possibilità di sopravvivenza del gemello “pompa” aumentano con l’uso di tecniche mini-invasive (per ex. coagulazione del cordone, legatura del cordone, fotocoagulazione delle anastomosi e metodiche intrafetali) prima delle 16 settimane di gestazione (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).

La sequenza TRAP è una rara complicanza delle gravidanze moncoriali (1% delle gravidanze MC ed 1 su 35 000 gravidanze totali). È caratterizzata dalla presenza di una perfusione arteriosa inversa gemellare (TRAP) o meglio da una massa gemellare acardica che viene perfusa dal gemello “pompa” che in apparenza è normale (Figura 5) (116). La perfusione avviene in senso retrogrado, tramite anastomosi artero-arteriose a livello di un punto di comune inserzione cordonale (117). Tale conformazione vascolare peculiare predispone ad una circolazione iperdinamica con progressivo scompenso cardiaco ad alta gittata nel gemello “pompa” (117). Il rischio di decesso del gemello “pompa” nelle gravidanze con TRAP trattate in modo conservativo si attesta attorno al 30% entro le 18 settimane di gestazione (118) (LIVELLO DELL’EVIDENZA: 3).

Il decesso del gemello “pompa” può essere evitato tramite l’utilizzo di tecniche mini-invasive quali la coagulazione del cordone, la legatura del cordone, la fotocoagulazione delle anastomosi oppure con l’utilizzo di tecniche intrafetali quali l’ablazione laser o a radiofrequenza (Figura 5) (119). Utilizzando questi trattamenti il tasso di sopravvivenza del gemello pompa è dell’80%. Generalmente queste gravidanze vengono sorvegliate in modo molto stretto per intervenire prontamente in caso di disfunzione cardiaca del gemello “pompa” o se insorge un aumento della perfusione (con eventuale polidramnios) e crescita della massa fetale acardica (119). In questi casi è vitale una stretta sorveglianza ed un follow up ecografico presso centri di medicina fetale di terzo livello. Anche se si effettua un monitoraggio ravvicinato con ecografia e Doppler è sempre possibile che vi sia un decesso improvviso. Se il trattamento è indicato sarebbe meglio effettuarlo prima delle 16 settimane di gestazione (120). Il tasso di parti pretermine prima delle 32 settimane è del 10% circa (120). Studi recenti hanno scoperto l’esistenza di una proporzionalità inversa tra età gestazionale al momento del trattamento ed età gestazionale alla nascita. Per tale motivo è possibile che la sopravvivenza aumenti se si effettua un trattamento elettivo attorno alle 12-14 settimane di gestazione (121). Si tratta tuttavia di dati emersi da studi di tipo osservazionale e basati su una casistica limitata (LIVELLO DELL’EVIDENZA: 3).

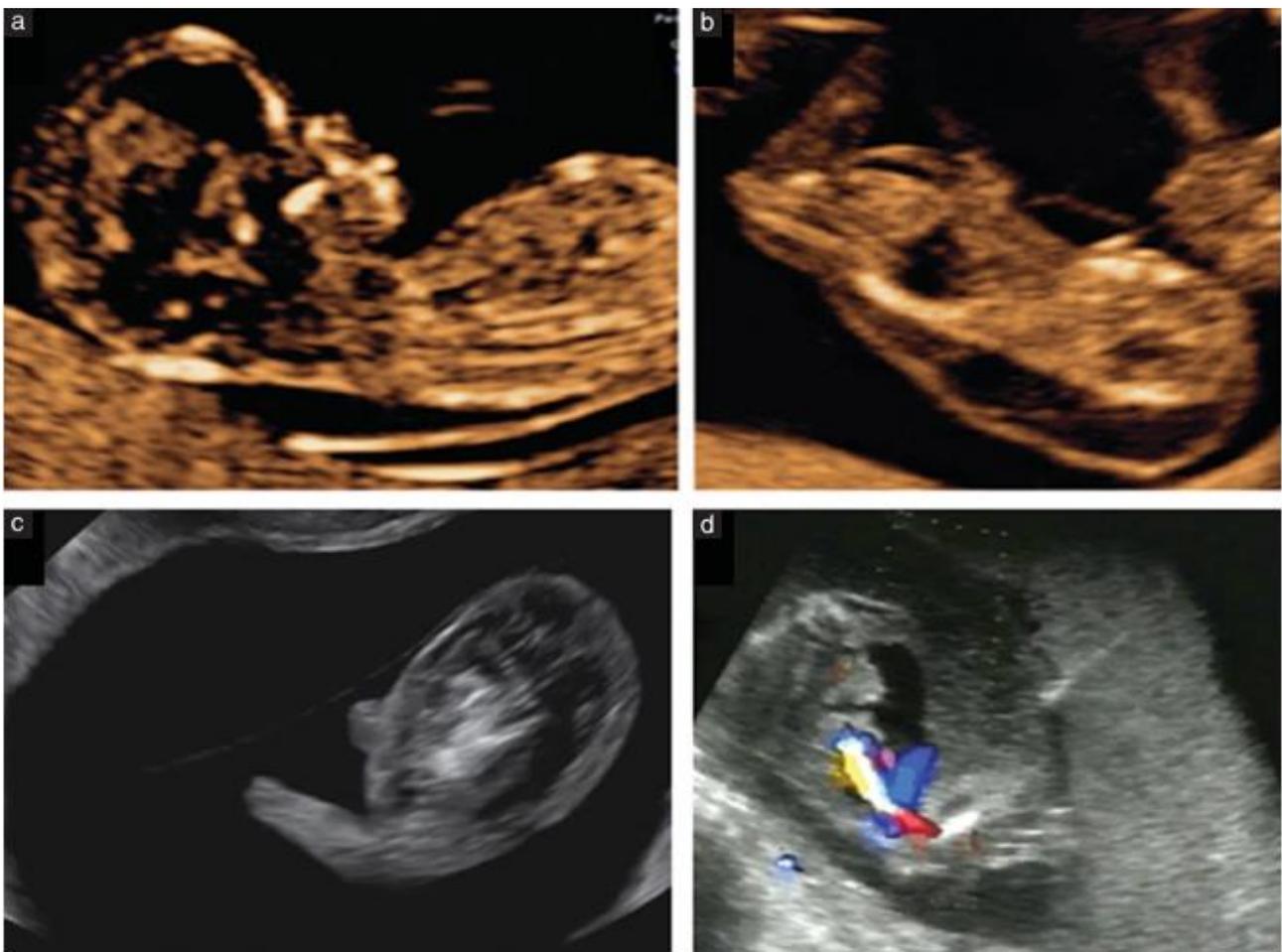


Figura 5: (a) scansione medio-sagittale del gemello “pompa” in gravidanza gemellare complicata da TRAP; (b,c) scansioni sagittali della massa acardica; (d) trattamento laser intrafetale per arrestare la massa acardica: l’ago viene posizionato nella

massa acardica a livello dell'inserzione del cordone, il tutto sotto guida ecografica.

Gemelli monocorionici monoamniotici MCMA

- Il attorcigliamento di funicoli è quasi sempre presente nei gemelli MCMA, tuttavia tale reperto non influenza la mortalità e morbilità (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).
- Si consiglia di espletare il parto tramite taglio cesareo attorno alle 32-34 settimane (LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: D).

Il 5% delle gravidanze monocoriali sono monoamniotiche (122). In queste gravidanze il tasso di perdita fetale prima delle 16 settimane di gestazione può sfiorare percentuali del 50% (123) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3). La maggior parte delle perdite fetali è dovuta ad anomalie fetali o aborto (123) (LIVELLO DELL'EVIDENZA:3). Il management di queste gravidanze è estremamente complesso e deve essere coordinato da un centro di riferimento per tali patologie. Studi recenti hanno dimostrato un miglioramento dei tassi di perdita che è sceso dal 40% (riportato in studi più vecchi) (124-126) al 10-15% (127) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-). Uno studio di coorte ha preso in esame 98 gravidanze MCMA riportando dei tassi di perdita perinatale pari al 19% (nel periodo compreso tra le 20 settimane di gestazione ed i primi 28 giorni di vita) (128). Tale percentuale è scesa al 17% escludendo i feti affetti da anomalie letali. Dopo le 32 settimane di gestazione vi è stato decesso fetale solo in due delle 98 gravidanze (4% mortalità perinatale). L'incidenza di TTTS e di lesioni cerebrali riportata è stata del 6% e del 5% rispettivamente (128) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3). Si consiglia di programmare il taglio cesareo tra le 32 e le 36 settimane. Tuttavia poiché recenti studi sottolineano come tali gravidanze siano a maggior rischio di morte fetale in utero rispetto ad altre gravidanze gemellari è probabile che sia più cauto effettuare il taglio cesareo tra le 32 e le 34 settimane (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3). Infatti le gravidanze MCMA che proseguono oltre le 32 + 4 settimane di gestazione presentano un maggior rischio di morte in utero che di complicanze respiratorie neonatali qualora venga espletato il parto (129), per cui risulta meno rischioso far nascere i gemelli che proseguire la gravidanza. Per tale motivo è fondamentale effettuare un accurata valutazione della gravidanza ed informare anche i genitori della necessità di espletare precocemente il parto. In quasi tutte le gravidanze MCMA sottoposte a valutazione ecografica con color Doppler si scopre la presenza del attorcigliamento di funicoli (130). Una review sistematica basata su 114 gravidanze MCMA (228 feti in totale) con attorcigliamento dei funicoli ha dimostrato chiaramente come questo non sia un fattore in grado di influenzare la mortalità e morbilità prenatali dei gemelli (127). Allo stesso tempo la scoperta di un notch a livello dell'arteria ombelicale, in assenza di altri indici di deterioramento fetale, non è indicativo di un outcome perinatale avverso (131) (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 2-). Nelle gravidanze MCMA in cui è necessario effettuare una riduzione selettiva (a causa di discordanza per anomalie fetali, sequenza TRAP, TTTS di grado severo, sFGR di grado severo) è importante effettuare l'occlusione e la transezione del cordone ombelicale per evitare il decesso del co-gemello (132-135). Gli outcome perinatali in questo caso sono simili a quelli riportati per feti MCDA discordanti trattati con occlusione del cordone. Tuttavia i tassi di pPROM sono maggiori e le età gestazionali al momento del parto sono inferiori nelle gravidanze MCMA rispetto alle gravidanze MCDA (LIVELLO DELL'EVIDENZA: 3).

Gemelli congiunti

I gemelli congiunti sono molto rari e complicano 1 su 100 000 gravidanze, rappresentando l'1% delle gravidanze MC. I gemelli congiunti sono sempre MCMA. Attualmente si effettua la diagnosi tramite l'ecografia del primo trimestre (tramite la visualizzazione dei corpi fetali in stretta prossimità e fissi con ed i contorni cutanei che risultano fusi in uno o più livelli). Di recente un centro di riferimento ha pubblicato una serie di casi (14) riportando tassi di terminazione della gravidanza (a seguito della diagnosi) del 20% e tassi di morte in utero del 10% mentre i tassi di sopravvivenza sono risultati essere solo del 25% e nella maggior parte dei casi sono nati neonati con molte patologie (136). La classificazione dei gemelli congiunti dipende dal sito di congiunzione. I più comuni sono i toracopagi (gemelli posti l'uno di fronte all'altro ed uniti a livello del torace e dell'addome, spesso con unione a livello viscerale anche - fegato, cuore ed intestino) (136). Se la gravidanza procede è importante una accurata valutazione tramite imaging (con o senza RMN) per studiare in dettaglio l'anatomia cardiovascolare ed in generale l'architettura degli organi fetali, al fine di avere il maggior numero di informazioni prima della nascita. Sebbene in letteratura siano riportati casi di parto vaginale vi è un elevatissimo rischio di ostruzione del canale del parto, distocia, rottura uterina. Per tali motivi oggi la regola è il taglio cesareo (137). Tali gravidanze devono essere seguite presso centri specialistici di riferimento e necessitano di un approccio multidisciplinare. Il parto deve avvenire in una struttura in grado di garantire la corretta gestione post-natale che può includere vari interventi chirurgici. I tassi di mortalità post-natale sono elevati ed in quasi tutti i casi ci si trova a fronteggiare anche una elevatissima morbilità.

AUTORI DELLE LINEE GUIDA

- A. Khalil**, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK
M. Rodgers, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK
A. Baschat, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA
A. Bhide, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK
E. Gratacos, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain
K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK
L. Lewi, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium
K. H. Nicolaidis, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK
D. Oepkes, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK
K. Reed, Twin and Multiple Births Association (TAMBA)
L. J. Salomon, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universite' Paris Descartes, Paris, France
A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK
Y. Ville, Hospital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universite' Paris Descartes, Paris, France

CITAZIONE

Queste Linee Guida devono essere citate come: "Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nikolaidis KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 247-263".