

NATI DA GRAVIDANZE MULTIPLE: PATOLOGIA POSTNATALE

Renato Lucchini, Silvia Giampietro, Mario De Curtis
*Dipartimento di Pediatria, Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale,
Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma*

Nel corso degli ultimi decenni in tutti i paesi più sviluppati si è osservato un costante incremento dei parti plurimi, in parte dovuto all'aumento dell'età materna media al parto, ma soprattutto alla diffusione di tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Nella Regione Lazio in pochi anni si è passati dal 2,4% dei nati nel 2001 al 3,1% nel 2007 (1).

Le gravidanze multiple presentano un rischio aumentato di mortalità fetoneonatale e di patologia sia durante la gravidanza che dopo la nascita.

Un ampio studio di popolazione (più di 25.000 gemelli nel decennio 1980-1989 in USA e Australia) ha dimostrato nei gemelli rispetto ai singoli un rischio complessivo di morte fetale aumentato di 5 volte, di morte neonatale di 7 volte, di paralisi cerebrale infantile di 4 volte (2).

Anche da nostri dati non pubblicati, raccolti sui nati nel periodo 2000-2008 nel Policlinico Umberto I di Roma, relativi a 14.237 nati singoli e 403 coppie di gemelli, abbiamo osservato nei gemelli una maggiore prevalenza di asfissia perinatale, patologie respiratorie, mortalità intraospedaliera.

Si può ricondurre il maggior rischio di mortalità e patologia perinatale dei gemelli a 3 cause principali:

- Le gravidanze multiple terminano frequentemente con un parto pretermine.
- Nelle gravidanze monocoriali sono spesso presenti comunicazioni vascolari tra i due circoli placentari, che possono portare a vari gradi di patologia per trasfusione gemello-gemello.
- Le malformazioni congenite sono più frequenti nei gemelli.

La prima delle tre cause è quella che ha il maggior peso e si stima che la prematurità sia responsabile dei tre quarti della patologia neonatale nei gemelli e della metà degli esiti neurologici a distanza.

Il parto nelle gravidanze gemellari avviene con un anticipo di circa 3 settimane in media rispetto alle gravidanze singole, come conseguenza naturale di una sovradistensione uterina che avvia il travaglio di parto.

Ma a questo fenomeno fisiologico si aggiungono una serie di motivi ostetrici (es. segni di sofferenza fetale o ritardo di accrescimento di uno o entrambi i gemelli, trasfusione gemello-gemello), che portano sempre più frequentemente ad anticipare medicalmente il parto.

Un evidente trend in aumento di parti pretermine nelle gravidanze gemellari è stato descritto in letteratura. Negli USA si è passati dal 40,9% del 1981 al 55% osservato nel 1997 (3).

Anche in Canada nello stesso periodo si è osservato un simile incremento, dal 42,5% del 1985-87 al 49,6% del 1994-96, che ha coinciso con una diminuzione della natimortalità, grazie ai cambiamenti del management ostetrico delle gravidanze. La mortalità postnatale al contrario non si è modificata in modo significativo, verosimilmente in quanto l'aumento delle nascite di neonati pretermine in condizioni critiche è stato bilanciato dai benefici del miglioramento delle cure neonatali (4).

Nella Regione Lazio nel 2007 il 59,1% dei gemelli è nato prima delle 37 settimane di gestazione. I gemelli rappresentavano il 23,8% di tutti i nati pretermine, e il 29,6% di quelli nati prima delle 32 settimane (1).

Di conseguenza i neonati gemelli sono particolarmente esposti alle patologie legate alla prematurità: sindrome del distress respiratorio (RDS), displasia broncopolmonare, pervietà del dotto arterioso, enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, retinopatia.

Dal confronto con i nati singoli a parità di età gestazionale sembra presente un più alto rischio di mortalità nei nati pretermine prima delle 27 settimane e nei nati a termine oltre le 38 settimane, mentre i tassi di mortalità risultano lievemente più bassi tra 30 e 35 settimane di età gestazionale (2).

Studi più recenti confermano che un maggiore tasso di mortalità per i gemelli si osserva solo alle età gestazionali molto basse (<25 settimane), e aggiungono che il rischio cresce ulteriormente nelle gravidanze trigemellari (5).

Il maggior rischio di mortalità nei gemelli alle più basse età gestazionali è stato osservato anche in un'elaborazione di dati della Regione Lazio, relativa ai nati negli anni 2001-2005, su una popolazione di 2.046 neonati di età gestazionale alla nascita compresa tra le 24 e le 31 settimane. I gemelli rispetto ai nati singoli hanno mostrato un rischio di mortalità significativamente aumentato (RR 1,24 IC95% 1,11-1,38 p-value 0.000).

Tuttavia nella stessa popolazione di nati molto pretermine non si è osservato un rischio aumentato di sindrome del distress respiratorio nei gemelli (RR 0,93 IC95% 0,85-1,02 p-value 0.143).

A parità di età gestazionale con i nati singoli la condizione di gemello non sembra infatti aumentare il rischio di patologia.

La presenza di un co-gemello morto aumenta la mortalità perinatale per un aumento della natimortalità, mentre la mortalità neonatale non cambia significativamente.(1)

Il sesso maschile sembra incidere negativamente sugli indici di mortalità, così come la concordanza di sesso (verosimilmente in quanto è maggiore la probabilità di gravidanze monocoriali, che sono a maggior rischio di patologia). Si passa dal 4,9% dei gemelli di sesso discordante, al 6,3% se entrambe femmine, al 7,9% se entrambi maschi (1).

Anche l'ordine di nascita sembra influenzare il rischio di mortalità e morbilità, con il secondo gemello svantaggiato, verosimilmente per complicanze legate al parto (6). L'aumento di rischio riguarda in particolare il distress respiratorio nei nati prima delle 37 settimane e l'asfissia nei nati a termine (7). La maggiore morbilità del secondo gemello in alcuni studi sembra limitata ai nati da parto vaginale (8). In altri studi al contrario risulta indipendente dalla modalità del parto (9-10).

La decisione di un parto cesareo elettivo nei gemelli giunti al termine di gravidanza potrebbe avere un effetto protettivo nei riguardi dell'anossia e della mortalità perinatale del secondo gemello (11). Tuttavia non c'è ancora accordo sulle modalità di parto consigliate nelle gravidanze gemellari, e anche studi recenti non dimostrano nel parto vaginale un aumentato rischio di mortalità e di asfissia alla nascita nei gemelli nati oltre le 30 settimane di gestazione, sia se entrambi in presentazione di vertice, sia quando il secondo gemello è in presentazione non di vertice (12).

Riguardo alla profilassi della RDS con steroidi non è ancora chiaro se questa sia meno efficace nei gemelli, né se siano opportuni schemi di trattamento diversi (13-14).

Il rischio di paralisi cerebrale nei gemelli è aumentato rispetto ai singoli, non solo come conseguenza della prematurità, ma anche quando valutato a parità di età gestazionale rispetto ai nati singoli (15). L'incidenza di paralisi cerebrale è maggiore nelle gravidanze monocoriali, e ancora più elevata nei gemelli sopravvissuti con un co-gemello morto in utero (16).

Un ritardo di sviluppo neurologico a 18-22 mesi di età corretta è stato osservato con maggiore frequenza tra i gemelli, almeno per i nati di peso estremamente basso (ELBW) (17).

Il maggior rischio delle gravidanze monocoriali rispetto alle bicoriali è legato a specifiche complicanze, come la trasfusione gemello-gemello e il ritardo selettivo di accrescimento intrauterino, riportato nel 15-25% dei casi (18).

La trasfusione gemello-gemello è una condizione causata da anastomosi artero-venose che collegano un sistema vascolare ad alta pressione con uno a bassa pressione. Il gemello "donatore" diventa progressivamente anemico, ipovolemico, manifesta ritardo di accrescimento, oligoidramnios, ipossia tissutale e acidosi, a causa della ridotta perfusione. Se l'oligoidramnios è severo, il gemello può essere compresso dalle pareti dell'utero (*stuck twin*) e manifestare complicanze quali ipoplasia polmonare e deformità facciali e ortopediche. Il gemello "ricevente" diventa policitemico e ipervolemico, con polidramnios conseguente all'aumentata produzione di urina.

Entrambi i gemelli sono a rischio di ischemia, tromboembolismo, coagulazione intravascolare disseminata, complicanze neurologiche e morte (19).

Diversi studi dimostrano un aumento della prevalenza di malformazioni congenite nei nati da gravidanze multiple rispetto ai singoli.

In particolare le malformazioni che mostrano un aumento più significativo di prevalenza tra i gemelli sono l'anencefalia, l'atresia delle vie biliari, l'idrocefalo senza spina bifida, l'atresia/stenosi della valvola polmonare e l'estrofia vescicale (20-22).

Tra i possibili meccanismi alla base di questo aumento del rischio di malformazioni si ipotizza la restrizione dello spazio intrauterino, con difetti indotti meccanicamente e la possibilità di insufficienti apporti nutrizionali.

La prevalenza di cardiopatie congenite è maggiore nelle gravidanze gemellari monocoriali diamniotiche, specie se complicate da trasfusione gemello-gemello, per possibile alterazione di fattori angiogenici (23).

Va considerata infine la possibilità che le tecniche di riproduzione assistita possano incrementare le mutazioni spontanee, anche se il rischio di difetti congeniti nei gemelli da gravidanze con fecondazione in vitro non sembra aumentato rispetto ai gemelli concepiti spontaneamente (24-25).

Riguardo al rischio di trasmissione di malattie infettive (sia verticale madre-uno o entrambi i gemelli, che orizzontale gemello-gemello) questa è condizionata dalla presenza o meno di pascente separate, e dalle comunicazioni nel letto vascolare delle placente.

In presenza di placente separate la trasmissione intrauterina dell'infezione da cytomegalovirus è possibile anche in un solo gemello. La placenta può costituire una barriera contro la trasmissione dell'infezione, ma se infettata diventa sede di replicazione del virus, nonché via di infezione del feto e non è esclusa la possibilità di trasmissione da un gemello all'altro (26).

Nella madri HCV positive il secondo gemello presenta un rischio aumentato di trasmissione del virus, probabilmente per la possibilità di una lacerazione placentare conseguente al prolungamento del travaglio. Queste osservazioni consigliano in tali circostanze il parto per taglio cesareo (27).

In conclusione le gravidanze gemellari richiedono attenta sorveglianza sia al ginecologo che al neonatologo per le possibili complicanze, e soprattutto per la maggiore frequenza di parto pretermine. Restano da stabilire le indicazioni al taglio cesareo e il corretto timing del parto quando programmato. Le gravidanze monocoriali sono quelle che presentano un rischio maggiore, per la possibilità di comunicazioni tra i due circoli placentari.

Bibliografia

1. Lazio-Sanità Agenzia di Sanità Pubblica. *Le nascite nel Lazio. Anno 2007*. Disponibile all'indirizzo;
http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/tut_mat_inf_new/tut_mat_inf_index.php?menu=s411; ultima consultazione 25/01/2010.
2. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, Reddihough DS, Yeargin-Allsopp M, Nelson KB. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002;52:671-81.
3. Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuch M, MacDorman MF, Buekens P, Martin JA, Papiernik E. Trends in twin birth outcomes and prenatal care utilization in the United States, 1981-1997. *JAMA* 2000;284:335-41.
4. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Liu S, Allen AC, Kramer MS, Wen SW. Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins. *Pediatrics* 2001;108:1055-61.
5. Garg P, Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Bajuk B, Vincent T, Lui K. Perinatal characteristics and outcome of preterm singleton, twin and triplet infants in Nsw and the Act, Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Epub 2009 Aug 10.
6. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *BMJ* 2002;325:1004-9.
7. Armson BA, O'Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal and serious neonatal morbidity in the second twin. *Obstet Gynecol* 2006;108:556-64.
8. Arnold C, Mc Lean FH, Kramer MS, Usher RH. Respiratory distress syndrome in second-born versus first-born twins. A matched case-control analysis *N Engl J Med* 1987;317:1121-5.
9. Hacking D, Watkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F117-21.
10. Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B. Effect of birth order on neonatal morbidity and mortality among very low birthweight twins: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F145-8.
11. Smith GC, Shan I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Mode of delivery and the risk of delivery-related perinatal death among twins at term: a retrospective cohort study of 8073 births. *BJOG* 2005;112:1139-44.
12. Peaceman AM, Kuo L, Feinglass J. Infant morbidity and mortality associated with vaginal delivery in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:462 e1-6.
13. Roberts D, Daldiel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
14. Battista L, Winovitch KC, Rumney PJ, Davis E, Hagemann C, Wing DA. A case-control comparison of the effectiveness of betamethasone to prevent neonatal morbidity and mortality in preterm twin and singleton pregnancies. *Am J Perinatol* 2008;25:449-53.
15. Topp M, Huusom LD, Langhoff-Roos J, Delhumeau C, Hutton JL, Dolk H; SCPE Collaborative Group. Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicentrum study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:548-53.
16. Pharoah PO. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol* 2002;7:223-30.
17. Wadhawan R, Oh W, Perritt RL, Mc Donald SA, Das A, Kenneth Poole W, Vohr BR, Higgins RD. Twin gestation and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:e220-7.

18. Russell Z, Quintero RA, Kontopoulos EV. Intrauterine growth restriction in monozygotic twins. *Semin Fet Neonat Med* 2007;12:439-49.
19. Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monozygotic twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:231-8.
20. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, Marinacci C, Merlob P, Metneki J, Mutchinick O, Ritvanen A, Rosano A. Congenital malformations in twins: An international study. *Am J Med Genet* 1999;83:117-24.
21. Li SJ, Ford N, Meister K, Bodurtha J. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2003;67:879-85.
22. Tang Y, Ma CX, Cui W, Chang V, Ariet M, Morse SB, Resnick MB, Roth J, The Risk of Birth Defects in Multiple Births: A Population-Based Study. *Matern Child Health J.* 2006;10:75-81.
23. Bathiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA: Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007;26:1491-8.
24. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A: Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181:688-95.
25. Lambalk CB, van Hooff M: Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril* 2001;75:731-6.
26. Yinon Y, Yagel S, Tepperberg-Dikawa M, Feldman B, Schiff E, Lipitz S. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:295-300.
27. Boxall E, Baumann K, Price N, Sira J, Brown M, Kelly D. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol* 2007;38:91-5.

Ringraziamenti

Arianna Polo, Francesco Franco, Sara Farchi, Domenico Di Lallo, LazioSanità-Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio.