

11

SETTEMBRE 2020

Revisione della pubblicazione del
GIUGNO 2016

GESTIONE DELLA GRAVIDANZA MULTIPLA

FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI

LINEE GUIDA



DIRETTIVO FONDAZIONE

PRESIDENTE	Antonio Ragusa	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
CONSIGLIERI	Cristofaro De Stefano	Fabio Parazzini
	Herbert Valensise	Emilio Stola
	Debora Balestreri	
SEGRETARI	Paola Veronese	Antonio Belpiede



DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
VICE PRESIDENTE	Sergio Schettini	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano	
VICE SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	Maurizio Silvestri	
CONSIGLIERI	Gianfranco Jorizzo	Franco Marincolo
	Maria Giovanna Salerno	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Antonio Chiàntera	



DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Antonio Chiàntera	
PAST PRESIDENT	Giovanni Scambia	
PRESIDENTE ELETTO	Nicola Colacurci	
VICE PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino	
TESORIERE	Mario Massacesi	
CONSIGLIERI	Irene Cetin	Massimo Franchi
	Roberto Jura	
SEGRETARIO	Enrico Vizza	
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Presidente: Fabio Facchinetti	
	Giuseppe Canzone	Pantaleo Greco
	Eutalia Esposito	Tullia Todros



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini †	
SEGRETARIO	Filippo Bellati	
TESORIERE	Mariavittoria Locci	
CONSIGLIERI	Salvatore Dessole	Giuliana Giunta
	Antonio Perino	Daniela Surico
PROBIVIRI	Domenico Arduini	Gaspare Carta
	Antonio Cianci	Giuseppe De Placido
	Nicola Rizzo	



PREFAZIONE

La **Fondazione Confalonieri Ragonese**, sebbene costituita da relativamente poco tempo (il 28 maggio del 1997) vanta al suo attivo la stesura di numerose Linee Guida, Raccomandazioni e Protocolli, dapprima redatti in piena autonomia e, successivamente, sotto l'egida delle tre principali e più rappresentative società scientifiche della Ginecologia Italiana: SIGO, AOGOI e AGUI.

L'obiettivo della Fondazione è quello di proseguire e approfondire questa attività, così preziosa per i ginecologi italiani. Continueremo nell'opera di redigere: "dichiarazioni, opinioni, Linee Guida e documenti, che esprimono la posizione delle nostre società scientifiche su argomenti di attualità in campo medico – scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente, ma anche un orientamento per le procedure future. Cercheremo di conciliare la personalizzazione della Cura, con l'aiuto che possono darci le linee comuni di indirizzo. Il rispetto delle Linee Guida potrebbe essere visto come un modo indiretto per limitare la libertà di decisione del medico quando cerca di personalizzare la cura. La 'Cura' infatti è in definitiva una prestazione squisitamente personale e non standardizzabile, come la responsabilità penale, essa si estrinseca dentro un rapporto esclusivo e non appiattibile dentro parametri definiti, se non a grandi linee. E queste "grandi linee" dovrebbero essere appunto le Linee Guida, le Raccomandazioni e le buone pratiche, redatte e certificate dalla Fondazione.

L'auspicio è quello di lavorare insieme per migliorare il già elevato standard di lavoro della Ginecologia italiana.

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

1. **Raccomandazioni:** elaborazioni di informazioni scientifiche, per assistere medici e pazienti, nelle decisioni che riguardano le modalità di assistenza appropriate in specifiche condizioni cliniche.
2. **Dichiarazioni:** indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.
3. **Opinioni:** documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.
4. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni cliniche, allo scopo di fornire al professionista Raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti, devono piuttosto, attraverso la revisione sistematica della letteratura, fornire un supporto a scelte che comunque tengano conto delle necessità della paziente, delle risorse disponibili e degli elementi di contesto locale che ne possono condizionare l'applicazione.

Il Presidente
Antonio Ragusa

ESTENSORI

Nicola Chianchiano
Mariasosaria Di Tommaso
Giovanni B. La Sala
Anna Maria Marconi
Antonio Ragusa
Nicola Rizzo
Tamara Stampalija
Alessandro Svelato
Bianiamino Tormettino
Patrizia Vergani

COLLABORATORI

Pietro Alimondi
Maria Elena Bucolo
Giuseppe Canzone
Giancarlo Conoscenti
Marzia Montesano
Stefano Palomba
Giuliana Simonazzi

FACILITATORE

Antonio Ragusa

REVISORI

Paolo Scollo (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia)
Vito Trojano (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani)
Nicola Colacurci (Associazione Ginecologi Universitari Italiani)

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Fabio Sirimarco (Fondazione Confalonieri Ragonese)

COORDINATORI DELLA REVISIONE

Antonio Ragusa (ginecologo, Roma)
Alessandro Svelato (ginecologo, Roma)
Caterina De Luca (ginecologa, Perugia)



INDICE

1.	Introduzione	4
2.	Prevenzione delle gravidanze multiple	5
2.1	Fecondazione assistita e gravidanza multipla	5
2.2	Riduzione embrionaria o fetale	6
3.	Diagnosi di corionicità	10
3.1	Epoca gestazionale e tecnica per la corretta diagnosi di corionicità	10
3.2	Diagnosi di corionicità e amnioticità	10
3.3	Datazione della gravidanza ed etichettatura dei gemelli	11
4.	Screening ecografico e diagnosi prenatale invasiva	13
4.1	Screening combinato del I trimestre nella gravidanza multipla	13
4.2	Diagnosi prenatale invasiva nella gravidanza multipla	15
5.	Gestione della gravidanza multipla	20
5.1	Gestione clinica della gravidanza multipla non complicata	20
5.1.1	Frequenza dei controlli	20
5.1.2	Indagini specifiche	21
5.1.3	Sorveglianza durante la gravidanza	21
5.2	Profilassi del parto prematuro nella gravidanza multipla	22
5.2.1	Cerchiaggio cervicale	22
5.2.2	Ospedalizzazione e riposo a letto	22
5.2.3	Tocolisi	23
5.2.4	Pessario	23
5.2.5	Terapia farmacologica con progesterone	23
5.2.6	Indicazioni all'inizio della gravidanza multipla presso un Centro di III livello	23
6.	Complicanze materne e fetali	26
6.1	Complicanze materne	26
6.1.1	Complicanze ipertensive	26
6.1.2	Parto pretermine	26
6.2	Complicanze fetali	27
6.2.1	Malformazioni fetali nella gravidanza multipla	27
6.2.2	TTTS diagnosi e terapia	27
6.2.3	IUGR selettivo	29
7.	Tempi e modalità del parto	31
7.1	Timing del parto nella gravidanza multipla: bicoriale, monocoriale, trigemina e oltre	31
7.2	Modalità del parto nella gravidanza multipla	31
7.3	Gravidanza multifetale	33
8.	Gravidanze monoamniotiche ed eventi rari nelle gravidanze multiple	35
8.1	Gravidanza monocoriale monoamniotica	35
8.2	MEF di un gemello	36
8.3	Gemelli congiunti	37
8.4	Sequenza anemia-policitemia (TAP-S), Sequenza da perfusione arteriosa retrograda (TRAP-S)	37
8.5	Parto differito nella gravidanza multipla	38

1. INTRODUZIONE

Le gravidanze multiple sono in costante aumento. Secondo l'ultimo rapporto Europeristat¹ in Italia le nascite gemellari sono aumentate dal 15 per mille del 2010 al 16.4 per mille del 2015; sempre nel 2015 i parti trigemini o più sono stati lo 0.4 per mille. Il fenomeno è in massima parte correlato all'impiego di tecniche di riproduzione assistita, specie quando comportano il trasferimento di due o più embrioni. A ciò si aggiunge il fatto che l'età della donna al momento della gravidanza è sempre più avanzata (in Italia nel 2015 il 36.3% delle donne che ha partorito aveva dai 35 anni in su, il tasso più elevato insieme a Spagna, Grecia, Irlanda), il che rappresenta un ulteriore fattore di rischio per gemellarità. La gravidanza gemellare, soprattutto quella multifetale (più di due feti), è associata a elevati tassi di complicanze materne e fetali.² Il maggior problema clinico riguarda la prematurità, con tassi del 50% superiori nelle gravidanze da riproduzione assistita, rispetto alle gravidanze spontanee.^{3,4} Prematurità non significa solamente che i neonati avranno bisogno di cure intensive: ma aumento di mortalità e morbilità con possibi-

li conseguenze a lungo termine/permanenti, con consistente aggravio di costi familiari e sociali. Anche i rischi ostetrici correlati alle tecniche di PMA sono significativamente elevati⁵ indipendentemente dal numero dei feti^{5,6} e sono aumentati nelle donne infertili,⁷ nelle obese e in quelle con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).⁸ La prevenzione delle gravidanze multiple riveste pertanto un ruolo fondamentale e prioritario per la salute di mamma e bambini, tuttavia, in caso di PMA e fallimento di un concepimento singolo, il ginecologo dovrà gestire la gravidanza multipla in modo da minimizzare il rischio delle possibili complicanze mediante misure prudenziali conservative senza escludere l'eventualità di una riduzione embrionaria o fetale. L'auspicio è che queste raccomandazioni possano essere utili ai colleghi ginecologi. L'assistenza in medicina è individuale e si fonda su un rapporto interpersonale che è insostituibile, le scelte cliniche devono essere individualizzate il più possibile; la linea guida è un punto di partenza, non di arrivo, per orientarsi nel rapporto con le donne di cui abbiamo cura.



PREVENZIONE DELLE GRAVIDANZE MULTIPLE

2.1 Fecondazione assistita e gravidanza multipla

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

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

Nella donna obesa e, con minor evidenza, in quella sovrappeso, la riduzione del peso corporeo si correla in maniera diretta con i tassi di gravidanza e di nati vivi.⁹

Una recente metanalisi sulle strategie terapeutiche nelle donne con anovularietà riporta che il tasso di gravidanza multipla è superiore nelle donne trattate con clomifene rispetto sia a quelle trattate con metformina (OR 16.27, 95% CI 1.59-166.49) che a quelle trattate con letrozolo (OR 7.84, 95% CI 1.1-55.9) senza differenze significative nei due ultimi gruppi.¹⁰

Una metodica utile per ridurre il tasso di gravidanza multipla è il *drilling* ovarico, tuttavia la necessità dell'anestesia generale nel *drilling* laparoscopico e la scarsa qualità e quantità dei dati per quello ecoguidato transvaginale, ne limita l'impiego quale prima opzione terapeutica.¹¹

Infine, l'impiego di gonadotropine, sebbene caratterizzato da un buon rapporto rischi-benefici quale prima strategia farmacologica nella donna anovulatoria, andrebbe utilizzato come trattamento di ultima istanza, perchè gravato da elevati costi e rischio significativo di crescita follicolare e gravidanza multipla.¹²

Raccomandazione/i:

- La perdita di peso con dieta e attività fisica nelle donne obese/sovrappeso anovulatorie è la miglior strategia di trattamento (livello di Evidenza tipo III - Raccomandazione A).
- L'impiego di letrozolo e/o metformina è associato a un rischio di gravidanza multipla inferiore all'impiego di clomifene citrato (livello di Evidenza tipo I - Raccomandazione A).
- Il *drilling* ovarico laparoscopico è associato ad un basso tasso di gravidanza multipla, ma il suo ruolo *evidence-based* riguarda la donna clomifeno-resistente (livello di Evidenza tipo I - Raccomandazione A).
- L'induzione dell'ovulazione con gonadotropine deve essere considerata l'opzione ultima e deve essere sempre monitorata ecograficamente a causa dell'elevato rischio di gravidanza multipla (livello di Evidenza tipo III - Raccomandazione B).

La riduzione del rischio di gravidanza multipla nella donna sottoposta a stimolazione ovarica controllata per inseminazione intrauterina.

Il rischio di gravidanza multipla in corso di cicli di stimolazione ovarica è più alto di quello associato a cicli di induzione dell'ovulazione con clomifene citrato o fecondazione in vitro con transfer di singolo embrione rispettivamente di circa 5 e 2 volte.¹³

Raccomandazione/i:

- Per minimizzare il rischio di gravidanza multipla in corso di IUI, il rapporto rischio-beneficio ottimale si ottiene con due follicoli

* Consiste nel creare perforazioni multiple sulla superficie ovarica con laser o diatermocoagulazione. Lo scopo è quello di stimolare l'ovulazione spontanea.

(livello di Evidenza tipo I - Raccomandazione A).

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

In donne con buone potenzialità riproduttive, un ciclo di IVF con transfer di due embrioni incrementa l'*ongoing pregnancy rate* dal 29% al 39% rispetto al transfer di singolo embrione, ma contemporaneamente peggiora l'esito neonatale ottimale che passa dall'1.4% all'11% per il rischio di parto pretermine legato alla gravidanza gemellare.³ Anche nelle donne con scarse potenzialità riproduttive, il transfer di due embrioni incrementa l'*ongoing pregnancy rate* (dall'8% all'11%) con minor impatto sull'esito neonatale, dallo 0.3% al 4% rispettivamente, nelle donne a basso o alto rischio di parto prematuro.³ Il numero di embrioni da trasferire andrebbe definito in base a modelli predittivi di successo.¹⁴

Raccomandazione/i:

In donne a buona prognosi:

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

procedura (livello di Evidenza tipo III - Raccomandazione A).

2.2 Riduzione embrionaria o fetale

La riduzione embrionaria o fetale è una procedura clinica sviluppata negli anni '80 per minimizzare gli esiti avversi legati alle gravidanze multifetali, mediante interruzione selettiva o riduzione del numero dei feti.¹⁵ Più recentemente, la riduzione embrionaria o fetale è stata applicata anche alle gravidanze bigemine allo scopo di ottimizzare gli esiti perinatali in casi selezionati (donne con età avanzata o con esiti perinatali precedenti sfavorevoli).¹⁶

Limiti e benefici potenziali della riduzione embrionaria o fetale

In letteratura non sono disponibili studi randomizzati controllati per valutare appieno rischi e benefici dell'embrionaria o fetale nelle gravidanze multifetali.¹⁷ In linea di massima, mentre le evidenze sui benefici della embrionaria o fetale nelle gravidanze con quattro o più feti sono indiscutibili, nel confronto tra esiti delle gravidanze trigemine non ridotte verso ridotte, molti studi non fanno distinzione tra trigemine tricoloriali e non (bicoloriali o monocoloriali);¹⁸ poiché l'embrionaria o fetale è possibile solo nel caso delle trigemine tricoloriali, il rischio è di confrontare queste ultime con le trigemine mono o bicoloriali, di per sé gravate da rischi perinatali maggiori.¹⁸

La metanalisi di 11 studi osservazionali che includeva 1283 casi di gravidanze trigemine ridotte a gemellari mostra che gli esiti variano in base alla corionicità e all'età gestazionale in cui la procedura viene effettuata.¹⁸ Il rischio di aborto prima delle 24 settimane sembra indipendente dall'effettuazione o meno della procedura di embrionaria o fetale (7% vs. 7.4%; OR 0.95, 95% CI 0.66–1.4). Al contrario, sia il rischio di parto pretermine prima della 28ª setti-



mana (2.9% vs. 9.8%; OR 0.30, 95% CI 0.18–0.5) che prima della 32^a settimana (8.9% vs. 25.1%; OR 0.36, 95% CI, 0.27–0.46) è significativamente ridotto in caso di embrioiduzione.¹⁸

Uno studio multicentrico osservazionale su 3513 casi di embrioiduzione in 5 centri di 11 paesi ha mostrato che gli esiti delle gravidanze trigemine o quadrigemine ridotte a gemellari, sono simili a quelli delle gemellari non ridotte.¹⁹ Meno chiari i vantaggi nel caso di gravidanze con 5 o più feti, nelle quali il rischio di aborto arriva fino al 17%.¹⁹ Lo stesso studio ha anche mostrato che il miglioramento degli esiti osservato negli anni riflette verosimilmente il miglioramento nell'esperienza degli operatori.

Un caso a parte e ancora in discussione è rappresentato dalla riduzione a singola delle gravidanze gemellari, da discutere nel caso di donne ad alto rischio di complicanze ostetriche e, in particolar modo, di parto pretermine (ad esempio donne con età > 40 anni; con precedenti esiti ostetrici sfavorevoli; con malformazioni uterine).¹⁶

Per quanto riguarda le interruzioni selettive, uno studio multicentrico, su 402 casi con anomalie congenite in gravidanze multifetali dizigotiche (345 gemellari; 39 trigemine; 18 ≥ quadrigemine), riporta un tasso di nati vivi in più del 90% dei casi (20). Le perdite fetali erano correlate all'età gestazionale in cui la procedura era stata eseguita: 5.4%, 8.7%, 6.8% e 9.1% rispettivamente per le selezioni effettuate a 9-12 settimane, 13-18 settimane, 19-24 settimane e oltre la 25^a settimana, tuttavia il dato non risultava statisticamente significativo.²⁰

Le gravidanze multiple con componente monocoriale sono associate a complicanze maggiori dovute a possibili connessioni vascolari placentari, quali *Twin Twin Transfusion Syndrome*, *Twin Reversal Arterial Perfusion Sequence*, morte in utero di uno dei feti (vedi capitolo 7). Nelle gravidanze trigemine l'embrioiduzione della componente mo-

nocoriale è associata ad un esito favorevole nel 91.7% dei casi.²¹

Raccomandazione/i:

- **I medici dovrebbero informare la coppia circa i rischi e i benefici dell'embrioiduzione (livello di Evidenza VI).**
- **Le procedure di embrioiduzione dovrebbero essere effettuate da operatori esperti in centri con esperienza nel settore (Raccomandazione C).**
- **L'embrioiduzione nelle gravidanze trigemine e quadrigemine sembra diminuire i rischi di prematurità e morbidità perinatale del/i feto/i rimanente/i (livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**
- **La riduzione selettiva della componente monocoriale di una gravidanza multifetale previene le potenziali complicanze che derivano dalle connessioni vascolari placentari, (livello di Evidenza III - Raccomandazione B).**

Timing e modalità di esecuzione dell'embrioiduzione

L'embrioiduzione dovrebbe essere effettuata tra 11⁺⁰ e 14⁺⁰ settimane di gestazione: sotto guida ecografica l'ago, generalmente 20-gauge, viene introdotto per via transaddominale materna, e si procede quindi ad iniezione intracardiaca o intratoracica nel feto bersaglio, di cloruro di potassio (KCl). La scelta del/i feto/i da ridurre dipende da considerazioni tecniche (quale/i è/sono più accessibile/i) e dalla corionicità.²²

Nella gravidanza monocoriale la terminazione selettiva mediante l'iniezione di cloruro di potassio è controindicata per la presenza di anastomosi vascolari placentari ed il possibile coinvolgimento del co-gemello. Pertanto, vengono utilizzate altre tecniche tra cui l'occlusione del cordone ombelicale

con pinza bipolare, laser o fotocoagulazione, ablazione con radiofrequenza o legatura con sutura.²³ Al momento attuale non ci sono evidenze chiare sulla superiorità di un metodo rispetto all'altro, anche se alcuni fattori possono influenzare la scelta (esperienza del centro, la lunghezza o lo spessore del cordone ombelicale, la quantità del liquido amniotico, ecc.). La revisione della letteratura^{24,25} non mostra la superiorità netta di una tecnica rispetto all'altra. Inoltre, nelle gravidanze gemellari monocoriali l'esito della gravidanza dipende anche dall'indicazione.²⁵

Raccomandazione/i:

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

Bibliografia

1. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015.
2. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):141-152.
3. Kamphuis E, et al. Should the individual preterm birth risk be incorporated into the embryo transfer policy in in vitro fertilization? A decision analysis. *BJOG.* 2015;122(6):825-33.
4. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485-503.
5. Grady R, et al. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012 Feb;97(2):324-31.
6. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):87-104.
7. Messerlian C, et al. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013 Jan;28(1):125-37.
8. Palomba S, et al. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: new pathophysiological insights. *Hum Reprod Update* 2015 (in press).
9. Moran LJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009 Dec;92(6):1966-82.
10. Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2017 Jan 31;356:j138.
11. Zhang J, et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 31;7:CD008583. doi: 10.1002/14651858.CD008583.pub2. [Epub ahead of print] Review.
12. Homburg R, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012 Feb;27(2):468-73.
13. Custers IM, et al. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2011 Nov;96(5):1107-11.
14. Matorras R, et al. Quality of additional embryos transferred on pregnancy outcomes in IVF: predictions using a mathematical approach. 2014;29(2):200-8.
15. Evans MI, et al. Fetal reduction: 25 years' experience. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:69-82.
16. Evans MI, et al. Fetal reduction from twins to a sin-

- gleton: a reasonable consideration? *Obstet Gynecol* 2004;104:102–9.
17. Dodd JM, Crowther CA. Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 4;11:CD003932.
 18. Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:327–35.
 19. Evans MI, et al. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:97–103.
 20. Evans MI, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:893-897.
 21. Athanasiadis AP, et al. Multifetal pregnancy reduction in pregnancies with a monochorionic component. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):474-6.
 22. ACOG & SMFM. ACOG Practice Bulletin No. 169: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e131-e146.
 23. Rustico MA et al, Managing twins discordant for fetal anomaly. *Prenat Diagn* 2005;25:766-771.
 24. Gaerty K, et al. Systematic review and meta-analysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(5):637-43.
 25. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(2): 123-9.

3. DIAGNOSI DI CORIONICITÀ

3.1 Epoca gestazionale e tecnica per la corretta diagnosi di corionicità

Ogni gravidanza multipla deve essere valutata ecograficamente per la valutazione di corionicità e amnioticità. Tale valutazione è eseguita con maggiore precisione e attendibilità entro le 14⁺⁰ settimane di gestazione, il periodo migliore è tra le 11⁺⁰ e le 13⁺⁶ settimane, quando il CRL misura 45-84 mm. La sensibilità e la specificità della diagnosi sono rispettivamente del 90% e del 99% entro le 14 settimane, dell'88% e 95% dopo le 14 settimane.¹

Dopo le 13⁺⁶ settimane per determinare la corionicità deve essere inclusa la valutazione del numero e della posizione delle placente e l'eventuale discordanza di sesso dei gemelli.¹

Se non è possibile fare una diagnosi di corionicità, meglio gestire la gravidanza come se fosse una gravidanza monocoriale.¹

3.2 Diagnosi di corionicità e amnioticità

Si è sempre ritenuto che i gemelli monocoriali fossero monozigoti e che i dizigoti fossero inve-

ce sempre bicoriali. Di fatto è ben documentata in letteratura la presenza di casi di gemelli monocoriali dizigoti:² si tratta prevalentemente di gravidanze da PMA ed il meccanismo di formazione sembra essere la fusione della massa cellulare esterna di due distinti ovociti allo stadio di morula avanzato (prima del giorno 4).³ Il fenomeno sembra essere presente fino al 5.4% dei gemelli monocoriali⁴ e può portare alle complicanze tipiche della gravidanza monocoriale (TTTS) oltre che ad anomalie genitali e chimerismo.²

Nella gravidanza gemellare, la corionicità dovrebbe essere determinata tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane utilizzando lo spessore della membrana amniotica nella sede di inserzione nella placenta ed identificando il segno lambda o il segno T (Figura 1) e il numero delle masse placentari visualizzate all'ecografia.¹

Nelle gravidanze bicoriali biamniotiche è presente il segno lambda: i gemelli sono separati da uno spesso strato di membrane coriali fuse e due sottili strati di membrane amniotiche (Figura 1a) e si differenzia dal segno T delle gravidanze monocoriali biamniotiche (Figura 1b) in cui sono solo presenti i due sottili strati di membrane amniotiche.¹

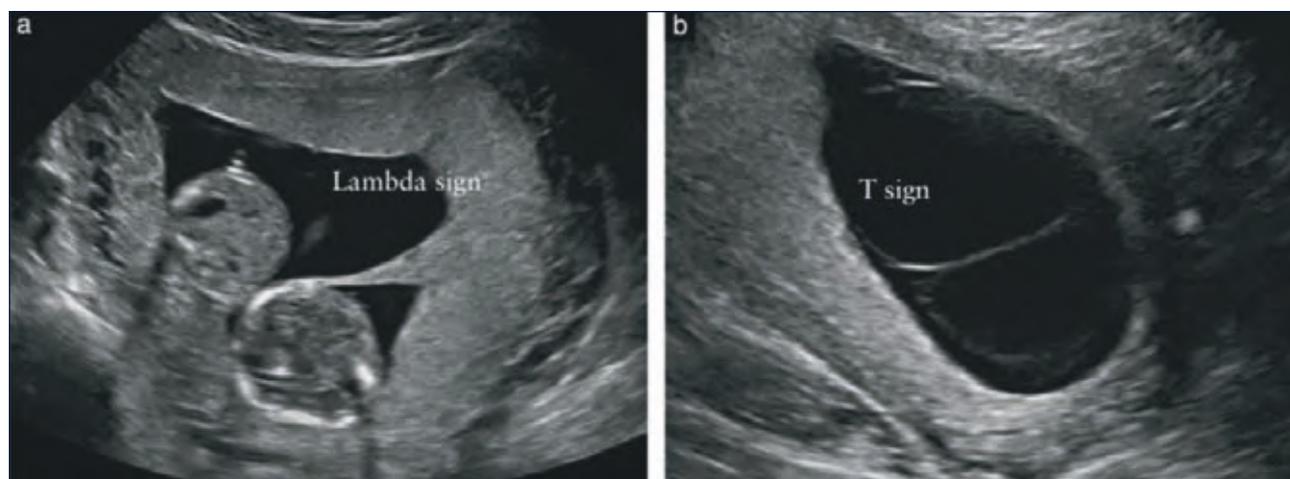


Figura 1. Segno lambda (a) e segno T (b).



Contemporaneamente alla corionicità è necessario determinare l'amnioticità: circa l'1% delle gravidanze monozigotiche è infatti monoamniotica. La gravidanza monocoriale-monoamniotica deve essere sospettata se non si riesce a visualizzare la membrana amniotica tra i due gemelli sia all'ecografia addominale che transvaginale.¹

3.3 Datazione della gravidanza ed etichettatura dei gemelli

Nella gravidanza gemellare, ma in generale in tutte le gravidanze multiple, è fondamentale che l'epoca gestazionale sia valutata correttamente. La datazione andrebbe preferibilmente fatta tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane quando il CRL è tra 45 e 84 mm utilizzando le curve biometriche della gravidanza singola.⁵ La presenza di una discrepanza tra i CRL dei gemelli ($\geq 10\%$) non è chiaramente associata ad esiti perinatali sfavorevoli tuttavia, in questo caso, è suggerito effettuare un monitoraggio più intensivo.⁶ In caso di gravidanza ottenuta mediante tecniche di PMA, l'epoca gestazionale è definita sempre dalla data del prelievo ovocitario.

Nella valutazione ecografica della gravidanza gemellare un ruolo importante è rivestito anche dalla etichettatura dei feti (*labeling*) definendo ciascun gemello in maniera univoca. È importante che ogni centro segua un protocollo affidabile e consistente per la mappatura.¹ I criteri che si utilizzano sono: posizione (destro, sinistro; superiore, inferiore; alto, basso) o la mappatura nel primo trimestre in base all'inserzione dei cordoni nella placenta. Per semplificare si può utilizzare anche la dizione Gemello A e B dove, ad esempio, il gemello A è il destro/superiore e il B il sinistro/inferiore. Nel referto ecografico è fondamentale descrivere ogni gemello utilizzando il maggior numero di informazioni disponibili: l'etichettatura A e B basata sulla sola posizione infatti può non

mantenersi costante per tutta la durata della gravidanza e al parto.¹

Raccomandazione/i:

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

Bibliografia

1. ISUOG Practice Guidelines: role of Ultrasound in Twin Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(2):247-63.

2. Peters HE, et al. Unusual twinning resulting in chimerism: a systematic review on monochorionic dizygotic twins. *Twin Res Hum Genet* 2017;20(2):161-168.
3. Miura K, Niikawa N. Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet*. 2005; 50(1):1-6.
4. Ekelund CK, et al. Dizygotic monochorionic twin pregnancy conceived following intracytoplasmic sperm injection treatment and complicated by twin-twin transfusion syndrome and blood chimerism. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(6):832-4.
5. Dias T, et al. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy are singleton charts reliable? *BJOG*. 2010 Jul;117(8):979-84.
6. Kaponis A, et al. Intertwin estimated fetal weight or crown rump length discordance and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med*. 2016 Oct 1;44(8):863-869. Review.



4. SCREENING ECOGRAFICO E DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

4.1 Screening combinato del I trimestre nella gravidanza multipla

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

I gemelli dizigoti derivano dalla fecondazione di due ovociti: ciascun feto, quindi, ha il suo rischio specifico di anomalia cromosomica; per tale motivazione, il rischio complessivo per la gravidanza raddoppia rispetto a quello di una gravidanza singola. Questo tipo di fecondazione darà origine ad una gravidanza bicoriale-biamniotica, tranne alcune eccezioni che verranno esaminate in seguito. Viceversa, i gemelli monozigoti derivano dalla fecondazione di un unico ovocita e successiva divisione dello zigote. Il timing in cui avviene la divisione dello zigote determina il tipo di placentazione, ossia la corionicità: gravidanza bicoriale-biamniotica, monocoriale-biamniotica o monocoriale-monoamniotica fino ai gemelli congiunti. Pertanto, teoricamente, i gemelli monocoriali dovrebbero essere "identici" e avere lo stesso rischio di aneuploidia. Tuttavia, non mancano le eccezioni: nei monozigoti sono stati descritti casi di eterocariotipia da mosaicismo fetale insorto dopo la divisione dello zigote,^{1,3} mentre l'altra eccezione è rappresentata dalla gravidanza dizigote con placentazione monocoriale.⁴⁻⁸ Si può affermare che con l'ausilio dell'ecografia del primo trimestre, presenza del segno Lambda o T (vedi cap. 2) è possibile determinare con accuratezza la

corionicità (il tipo di placentazione), ma non la zigosità (il patrimonio genetico) dei gemelli: è importante che questo messaggio sia trasmesso nel corso della consulenza, soprattutto in caso di gravidanze ottenute con l'ausilio di tecniche di PMA. Inoltre, durante la consulenza è fondamentale illustrare alla donna/coppia lo scopo dei test disponibili (valutazione del rischio per le più frequenti aneuploidie o determinazione del cariotipo o, in casi particolari, cariotipizzazione molecolare), l'accuratezza e i limiti di tali test, le possibili complicazioni e rischi, le difficoltà tecniche, i tempi di risposta, le implicazioni in caso di riscontro di un'anomalia cromosomica e l'eventuale, conseguente, procedura di terminazione selettiva del gemello affetto (vedi cap. 1). Per la complessità informativa e tecnica è indicato che questo tipo di consulenza e procedure vengano eseguite in Centri di riferimento.

Screening combinato del I trimestre

Lo *screening* combinato del I trimestre, misurazione della translucenza nucale e dosaggio biochimico di PAPP-A (*Pregnancy-associated Plasma Protein-A*) e free-beta-HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*) nel sangue materno, ha nella gravidanza gemellare un rendimento inferiore rispetto alla gravidanza singola, ma è comunque efficace. Una recente meta-analisi ha riportato una sensibilità del test combinato per le gravidanze gemellari, indipendentemente dalla corionicità, dell'89% (95% CI: 80-95) e una specificità del 95% (95% CI: 93-96) con un tasso del 5.4% di falsi positivi (95% CI: 4.3-6.7). Uno dei motivi principali della riduzione della performance del test combinato nelle gravidanze gemellari è la difficile interpretazione della componente biochimica, in quanto ciascun gemello contribuisce in parte variabile alla concentrazione degli analiti senza la possibilità di determinarne la concentra-

zione individuale. Infatti, nei gemelli discordanti per l'anomalia cromosomica, gli analiti biochimici del feto affetto potrebbero essere alterati da quelli del feto non affetto. Per ovviare parzialmente a questo problema, il calcolo dei multipli della mediana (MoM) andrebbe aggiustato per la gemellarità e la lunghezza cranio caudale dei feti, assumendo che ciascun gemello contribuisca in parte equa alle concentrazioni degli analiti nel sangue materno. Il calcolo delle MoM andrebbe inoltre aggiustato per il tipo di gemellarità. In definitiva l'aggiunta della biochimica riduce il tasso di falsi positivi che sarebbe più alto che nelle gravidanze singole, in quanto la NT è più elevata specialmente nelle gravidanze monocoriali.⁹

Similmente a quanto accade per le gravidanze singole, anche le tecniche di PMA influenzano la concentrazione degli analiti biochimici, per cui anche questo fattore andrebbe inserito nel calcolo del rischio come un fattore di correzione delle MoM.¹⁰ Infine, nel caso di *vanishing twin* (aborto precoce di un gemello) in cui sia stato visualizzato il polo embrionale, è sconsigliabile eseguire la biochimica materna in quanto la componente biochimica del *vanishing twin* aumenta i falsi negativi.^{11,12} Ciò è soprattutto vero dopo le 8-9 settimane. Viceversa, prima di tale epoca nel computo del rischio può essere inserita anche la componente biochimica. Lo stesso vale nel caso di una gravidanza trigemina in cui uno dei feti sia andato incontro al fenomeno del *vanishing twin*.¹³

Nelle gravidanze bicoriali (dizigoti) la misurazione della translucenza nucale, o di altri marcatori ecografici di II livello, indica il rischio di aneuploidia o di altre problematiche fetto-specifiche. In questo contesto, la capacità identificativa della misurazione della translucenza nucale associata all'età materna è sovrapponibile a quella della gravidanza singola (75-80%), ma con il 5% di falsi positivi per ciascun feto.¹⁴

Nelle gravidanze monocoriali il rischio di aneuploidia è teoricamente uguale, specifico per quella gravidanza. Per questo motivo è utilizzata la media delle misurazioni della translucenza nucale dei due gemelli nel calcolo del rischio. Tuttavia, la discrepanza tra le translucenze nucleari (maggiore del 20%) deve essere interpretata con cautela in quanto alcuni studi hanno suggerito che questo riscontro si associa ad un aumentato rischio di esiti avversi: trasfusione fetto fetale, aborto spontaneo o morte endouterina di uno dei due gemelli, e non è legata al rischio di aneuploidia.^{15,16} Nelle gravidanze multifetali (maggiore di due feti) l'interpretazione della biochimica materna è ancora più complessa. In questi casi è ragionevole offrire lo screening tramite la sola misurazione della translucenza nucale. Alcuni studi suggeriscono che l'aggiunta della misurazione dell'osso nasale porterebbe ad una riduzione dei falsi positivi dall'11.7% al 7.4%.¹³

La ricerca del DNA fetale su sangue materno o *non-invasive prenatal testing* (NIPT) è un test di screening non-invasivo per le cromosomopatie più frequenti, che ha dimostrato la sua superiorità rispetto al test combinato nelle gravidanze singole.¹⁷ I dati sono incoraggianti anche per un suo utilizzo nelle gravidanze gemellari. Una recente meta-analisi ha riportato una sensibilità per la trisomia 21 del 98.2% (95% CI: 83.2-99.8%) per un tasso di falsi positivi pari a 0.05 (95% CI: 0.01-0.26%)¹⁷ mostrando un rendimento simile a quello riportato nelle gravidanze singole e superiore a quello del test combinato. Per le trisomie 18 e 13 i dati sono ancora troppo pochi per valutarne con accuratezza il valore predittivo.

Raccomandazione/i:

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

PMA (Livello di Evidenza V - Raccomandazione A).

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

nelle gravidanze gemellari (Livello di Evidenza III - Raccomandazione D).

4.2 Diagnosi prenatale invasiva nella gravidanza multipla

Le procedure invasive nelle gravidanze multiple presentano problematiche aggiuntive rispetto a quelle della gravidanza singola.¹⁸

Il rischio di errori di campionamento per contaminazione crociata, o di campionamento dello stesso gemello, sembra essere più frequente nel caso della villocentesi (circa 1%) con un rischio più elevato nel caso di un numero di feti superiore a due. Tuttavia, questo rischio deve essere paragonato al vantaggio offerto dalla villocentesi di fornire precocemente l'esito, con i conseguenti vantaggi di natura clinica (terminazione selettiva con minor rischio) e psicologica, per la coppia.^{19,20}

Procedura

Fondamentale è la consulenza preesame, eseguita da personale esperto. Essa deve essere particolarmente dedicata ad informare la coppia della possibilità che uno solo dei feti sia affetto e della possibilità, e problematiche relative, di riduzione selettiva della gravidanza; inoltre la coppia dev'essere informata della possibilità di contaminazione tra i campioni prelevati e della possibilità, seppur rara, di eterocariotipia nelle gravidanze monocoriali.

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

loro riconoscimento nelle fasi successive.²¹ Pertanto è opportuno che la procedura sia eseguita da un operatore con un alto livello di esperienza in ecografia ostetrica e nello studio delle gravidanze gemellari, preferibilmente, ma non obbligatoriamente, dallo stesso operatore che procederà all'eventuale riduzione selettiva in caso di risultato discordante, al fine di ridurre al minimo le possibilità di errore.²²

Prelievo di villi coriali

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

Gravidanza Bicornale

La maggior parte dei lavori presenti in letteratura riporta una tecnica che prevede l'esecuzione di due prelievi separati da due diverse inserzioni, anche se sono riportate serie che utilizzano una sola inserzione, senza per questo andare incontro ad un sensibile aumento di complicanze.²³ Il rischio di perdita fetale non aumenta in modo significativo con l'aumentare del numero di inserzioni,²⁴ l'utilizzo di una singola inserzione aumenta però il rischio di contaminazione crociata,¹⁹ per cui può essere ritenuta tecnica di scelta la via transaddominale a mano libera con doppia inserzione.²⁵ Nel caso di un dubbio campionamento, la conferma di sessi discordanti sull'esame citogenetico o l'analisi dei polimorfismi su DNA, possono confermare un corretto e distinto campionamento dei due gemelli, tenendo conto però che circa il 10% delle gravidanze bicornali sono monozigoti. Se il dubbio di un corretto campionamento persiste è raccomandabile eseguire l'amniocentesi di conferma. Secondo alcune segnalazioni, quest'ultima si rende necessaria fino al 6% dei casi.^{26,27}

L'incidenza di abortività legata alla procedura

invasiva è più alta che nella gravidanza singola e diversi lavori riportano percentuali di perdita fetale che vanno dall'1.8 al 4%.^{28,29} In caso di risultato discrepante, appare indispensabile poter ricorrere ad una riduzione selettiva in epoca più precoce possibile, in quanto questa è gravata da una minore percentuale di perdita della gravidanza, per cui il prelievo dei villi coriali è da considerare la tecnica di scelta per lo studio delle patologie genetiche nelle gravidanze gemellari bicornali, fatta eccezione per particolari situazioni di difficoltà tecnica in cui potrà essere opportuno ricorrere all'amniocentesi.¹⁸

Gravidanza monocoriale

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

Appare ancora controverso se tale tecnica debba essere applicata sistematicamente nel caso di gravidanza monocoriale, considerata la rara possibilità di eterocariotipia, tanto che alcuni autori preferiscono ricorrere alla determinazione del cariotipo tramite prelievo di liquido amniotico a 15-16 settimane.³⁰

Prelievo di liquido amniotico

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

Gravidanza Bicornale

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



In alcune condizioni, come la disposizione favorevole del setto interamniotico e la posizione dei feti distanti tra loro, può essere utilizzata la tecnica con un singolo ingresso dell'ago, che dopo il primo prelievo viene fatto avanzare attraverso il setto interamniotico nel secondo sacco.³¹ Questa tecnica è però gravata da un'elevata percentuale di fallimenti del passaggio transmembrana e di contaminazione del secondo prelievo.³²

L'introduzione di una piccola quantità di colorante (2-3 mL di indaco carminio) nel primo sacco dopo il prelievo del liquido amniotico, per avere la certezza di non campionare due volte lo stesso sacco, nella pratica clinica sta rapidamente scomparendo ed è ormai da riservare ai soli casi in cui non si abbia una chiara visualizzazione ecografica del setto interamniotico.³³ Il rischio di abortività da amniocentesi, nella gravidanza gemellare bicoriale non si discosta da quello della gravidanza singola, essendo calcolabile intorno al 1%, una volta sottratto il rischio di base.³⁴

Gravidanza monocoriale

La tecnica con singolo ingresso è del tutto sconsigliabile in caso di monocorionicità, per il rischio di creare una gravidanza pseudo monoamniotica iatrogena³⁵ per cui si rende necessario effettuare sempre due prelievi separati. Il rischio di perdita fetale dopo amniocentesi in questo tipo di gravidanza non è chiaramente riportato in letteratura ed appare essere più basso rispetto a quello riferito per le gravidanze bicoriali.³⁶

Raccomandazione/i:

- La diagnosi prenatale invasiva dovrebbe essere effettuata da un operatore esperto (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).
- Nelle gravidanze gemellari bicoriali è possibile un risultato discrepante, che può richiedere una riduzione selettiva e pertanto il

prelievo dei villi coriali è da considerare la tecnica di scelta. Infatti, l'embrio/feto riduzione in epoca più precoce è gravata da una minor percentuale di perdita della gravidanza (Livello di Evidenza III - Raccomandazione A). Nel caso di gravidanza bicoriale biamniotica, sia per la villocentesi che per l'amniocentesi, è raccomandata la tecnica della doppia puntura (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).

- Nel caso di gravidanza monocoriale per l'amniocentesi è raccomandato il doppio prelievo (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione A).
- Qualora l'operatore scelga di utilizzare un colorante per l'esecuzione dell'amniocentesi, è indicato l'utilizzo di indaco-carminio; è invece sconsigliato l'utilizzo di blue di metilene (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).
- La miglior stima disponibile, basata su studi caso-controllo, del rischio di perdita della gravidanza dovuto all'amniocentesi nella gravidanza gemellare è di circa 1% (Livello di Evidenza III).
- A causa dell'elevata eterogeneità degli studi per la villocentesi, non è possibile stimare con precisione il rischio di perdita fetale, sebbene non sembri essere molto diverso da quello post-amniocentesi (Livello di Evidenza III).
- Non sembra esserci una differenza significativa in termini di perdita della gravidanza, tra tecnica con puntura singola vs puntura doppia, anche se la numerosità del campione degli studi è ancora insufficiente per raggiungere la significatività statistica (Livello di Evidenza IV).
- Il rischio di errori di campionamento sembra essere più elevato nella villocentesi rispetto

l'amniocentesi (circa 1%) (Livello di Evidenza III).

- **Il prelievo di villi coriali deve essere effettuato con tecnica identica a quella impiegata nella gravidanza singola, utilizzando la via transaddominale, gravata da minori complicanze rispetto a quella transcervicale (Livello di Evidenza IIb - Raccomandazione C).**

Bibliografia

1. O'Donnell CP, et al. Monozygotic twins with discordant karyotypes: a case report. *J Pediatr* 2004; 145(3): 406-8.
2. Nieuwint A, et al. 'Identical' twins with discordant karyotypes. *Prenat Diagn.* 1999; 19(1): 72-6.
3. Rogers JG, et al. Monozygotic twins discordant for trisomy 21. *Am J Med Genet.* 1982; 11(2):143-6.
4. Ekelund CK, et al. Dizygotic monochorionic twin pregnancy conceived following intracytoplasmic sperm injection treatment and complicated by twin-twin transfusion syndrome and blood chimerism. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(6):832-4.
5. Miura K, Niikawa N. Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet.* 2005; 50(1):1-6.
6. Yoon G, et al. Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation. *J Pediatr.* 2005; 146(4):565-7.
7. Souter VL, et al. A report of dizygous monochorionic twins. *N Engl J Med.* 2003; 349(2): 154-8.
8. Quintero RA, et al. Twin-twin transfusion syndrome in a dizygotic monochorionic-diamniotic twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 14(4):279-81.
9. Madsen HN, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1):38-47.
10. Maymon R, et al. Current concepts of Down syndrome screening tests in assisted reproduction twin pregnancies: another double trouble. *Prenat Diagn.* 2005; 25(9):746-50.
11. Spencer K, et al. First trimester aneuploidy screening in the presence of vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2010; 30(3):235-40.
12. Chasen ST, et al. Does a "vanishing twin" affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(1):236-9.
13. Krantz DA, et al. First-trimester screening in triplets. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(4):364.e1-5.
14. Sebire NJ, et al. Single uterine entry for genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7(1):26-31.
15. Kagan KO, et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(5):527-32.
16. Sebire NJ, et al. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10(2):86-9.
17. Gil MM, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of the Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:734-742
18. Vink J, et al. Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol.* 2012; 36(3):169-74.
19. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villous sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(2):128-34.
20. Eddleman KA, et al. Chorionic villus sampling before multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5):1078-81.
21. Antsaklis A, et al. Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(5):476-81.
22. RCOG 2010. Amniocentesis and Chorionic villus sampling. RCOG Green-top Guideline n.8; June 2010.



23. Yukobowich E, et al. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis (1). *Obstet Gynecol.* 2001; 98(2):231-4.
24. Palle C, et al. Increased risk of abortion after genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 1983; 3(2):83-9.
25. Monni G, et al. Early transabdominal Chorionic villous sampling in couples at high genetic risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168(1Pt1):170-3.
26. Pergament E, et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn.* 1992; 12(5):377-84.
27. Wapner RJ, et al. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(1):49-56.
28. De Catte L, et al. Outcome of twin gestations after first trimester chorionic villous sampling. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(5Pt1):714-20.
29. Taylor MJ, Fisk NM. Prenatal diagnosis in multiple pregnancy. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14(4):663-75.
30. Choi SA, et al. Monozygotic twin discordant for Down syndrome: mos 47, XX, + 21/46, XX and 46, XX. *Eur J Pediatr.* 2013; 172(8):1117-20.
31. Weisz B, Rodeck CH. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2005; 25(9):751-8.
32. Sebire NJ, et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(10):999-1003.
33. Nicolini U, Monni G. Intestinal obstruction in babies exposed in utero to methylene blue. *Lancet.* 1990; 336(8725):1258-9.
34. Cahill AG, et al. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(3):257.e1-6.
35. Gagnon A, Audibert F. Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28(2):285-94.
36. Millaire M, et al. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(6):512-8.

5. GESTIONE DELLA GRAVIDANZA MULTIPLA

5.1 Gestione clinica della gravidanza multipla non complicata

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

Nella Tabella 1 sono invece riportate alcune raccomandazioni nutrizionali nei tre trimestri di gravidanza.

Numerosi studi hanno dimostrato che un aumento di peso non adeguato (<4.3 kg) nelle prime 24 settimane di gravidanza si associa ad un rischio aumentato di *small for gestational age* alla nascita. Nelle donne con BMI normale in cui entrambi i gemelli pesavano ≥ 2500 grammi alla nascita, l'aumento di peso a 24 settimane era di 11 kg circa mentre a termine era di 20 chili circa.

Una sana ed adeguata alimentazione contribuisce al buon esito della gravidanza; nella gravidanza multipla, dove le esigenze sono maggiori, la consulenza in relazione a quantità e qualità dei macro e micronutrienti è fondamentale. L'intervento nutrizionale infatti, seppur non riduca del tutto la morbilità perinatale associata, migliora significativamente gli esiti di queste gravidanze e, pertanto, dovrebbe essere incluso nel programma assistenziale.^{1,2}

5.1.1 Frequenza dei controlli

Il monitoraggio clinico della gravidanza multipla deve essere effettuato da un ostetrico ginecologo con buona conoscenza delle peculiarità di questa tipologia di gravidanza. Per le gravidanze bicoriali biamniotiche "BCBA" è raccomandato il controllo clinico mensile che nel terzo trimestre, a causa dell'aumentato rischio delle complicanze ostetriche, deve essere più ravvicinato.³ Analogamente, anche l'esame ecografico con inclusa la stima dei pesi fetali, è raccomandato con frequenza mensile, che deve essere intensificata qualora emerga una discrepanza di crescita tra i due gemelli che ecceda il 20-25%.³

Tabella 1. Raccomandazioni nutrizionali nei 3 trimestri di gravidanza

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



In caso di gravidanza monocoriale biamniotica “MCBA” e ancor più, in caso di gravidanza monocoriale monoamniotica “MCMA”, per l’aumentato rischio di morbidità e mortalità fetale, nonché per la relativa rarità di queste tipologie di gravidanza, la valutazione sia clinica che ecografica dovrebbe essere effettuata presso ambulatori dedicati o da personale che lavora in stretta collaborazione con questi ultimi.^{4,5} In caso di dubbi o complicazioni la donna deve essere inviata presso un centro di riferimento. Sono raccomandati valutazione clinica mensile, che deve intensificarsi nel terzo trimestre, ed esame ecografico quindicinale.

Raccomandazione/i:

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

5.1.2 Indagini specifiche

In occasione del primo controllo deve essere effettuata una consulenza adeguata con dettagliate indicazioni relative sia alle possibili complicanze di quella specifica tipologia di gravidanza multipla che alla modalità di controllo che verrà impiegata: esami da effettuare e frequenza dei controlli. In particolare, per la gravidanza MCBA deve essere ben esplicitato che l’incidenza di morte fetale è maggiore rispetto alla gravidanza BCBA, soprattutto nel secondo trimestre e che esiste un

rischio di danno cerebrale nel gemello superstite. Analogamente va precisato che la gravidanza trigemina con due gemelli monocoriali presenta un rischio aumentato rispetto alla gravidanza trigemina tricoriale triamniotica. Come già detto, in occasione del primo controllo deve essere valutato il BMI per le raccomandazioni sull’aumento di peso.⁷ L’esecuzione dell’emocromo a 20-24 settimane è indicato per identificare le donne che necessitano di acido folico e di ferro, per la maggiore incidenza di anemia nelle gravidanze multiple. Indicata è anche la ripetizione dell’emocromo a 28 settimane.⁹

Sebbene le evidenze che suggeriscano che la gravidanza multipla sia un fattore di rischio per l’insorgenza del diabete gestazionale siano limitate, l’indicazione alla esecuzione della curva glicemica, nella gravidanza multipla segue gli stessi criteri della gravidanza singola.^{8,15} Complicanze mediche della gravidanza quali iperemesi, ipertensione, anemia, emorragia al parto e depressione post parto, sono più frequenti in corso di gravidanza multipla. Il trattamento di queste complicanze segue le stesse strategie che si adottano per la gravidanza singola.¹⁰⁻¹⁴

Raccomandazione/i:

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

5.1.3 Sorveglianza durante la gravidanza

Il monitoraggio cardiocografico durante la gravidanza, così come la Doppler flussimetria dell’arte-

ria ombelicale in donne con gravidanza BCBA non complicata, non si associa ad alcun miglioramento dell'esito.¹⁴ Pertanto, la sorveglianza è riservata ai casi che presentino complicanze materne o fetali che richiedano tali interventi, quali il ritardo di crescita intrauterino.

In caso di gravidanza MCBA il monitoraggio antepartum è raccomandato dopo le 36 settimane, se il parto avviene oltre quest'epoca.⁶

La gravidanza MCMA è associata ad un elevatissimo rischio di mortalità legato alla quasi costante presenza dell'attorcigliamento dei cordoni; il monitoraggio ostetrico deve essere intensificato a partire dalle 28-30 settimane con somministrazione di corticosteroidi in previsione del parto da programmare tra le 32 settimane e le 34 settimane.¹⁵

Sebbene in molti centri sia prevista l'ospedalizzazione per questa tipologia di gravidanza, con monitoraggio cardiocografico quotidiano e controlli ravvicinati della crescita fetale, a tutt'oggi il trattamento ottimale non è ancora del tutto chiaro.¹⁶⁻¹⁸ Va comunque ricordato che il monitoraggio cardiocografico, sebbene ripetuto, non ha valore predittivo nell'insorgenza di un evento acuto.

Raccomandazione/i:

- Il monitoraggio cardiocografico antepartum nelle gravidanze BCBA non complicate non è indicato (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione D).
- Il monitoraggio cardiocografico antepartum nelle gravidanze MCBA non complicate è indicato a partire dalle 36 settimane (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).
- Il monitoraggio cardiocografico antepartum nella gravidanza MCMA può essere indicato a partire dalle 28 settimane (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).

5.2 Profilassi del parto prematuro nella gravidanza multipla

Il parto pretermine spontaneo è una delle complicanze della gravidanza multipla verosimilmente legata alla sovradistensione dell'utero. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dalla positività della storia ostetrica e dalla cervicometria ridotta. L'induzione routinaria della maturità polmonare con cortisonici non deve essere effettuata.⁹ Gli interventi profilattici proposti sono molteplici, ma nessuno si è rivelato efficace nella prevenzione del parto prematuro.

5.2.1 Cerchiaggio cervicale

Il posizionamento di un cerchiaggio profilattico nella gravidanza multipla con anamnesi negativa per insufficienza cervicale, non si è rivelata di alcuna efficacia.¹⁹⁻²¹ Al contrario, nelle gravidanze gemellari con cervicometria <15 mm o cervice dilatata >10 mm, il posizionamento del cerchiaggio, favorisce il prolungamento della gravidanza e riduce il parto prematuro.¹⁹ Non sembra invece efficace nei casi con cervicometria tra 15 e 25 mm. Anche nelle gravidanze trigemine asintomatiche con cervicometria <25 mm il cerchiaggio non sembra essere utile al prolungamento della gravidanza ma i dati sono ancora insufficienti per poter trarre conclusioni definitive.²²

Raccomandazione/i:

- Il cerchiaggio profilattico in donne con gravidanza multipla dovrebbe essere evitato. (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).

5.2.2 Ospedalizzazione e riposo a letto

L'impiego del riposo a letto (*bed rest*) con o senza ospedalizzazione è stato frequentemente raccomandato nella gravidanza multipla anche non complicata, tuttavia per entrambi questi interven-



ti, non esiste alcuna evidenza della loro efficacia come ben dimostrato anche da una revisione Cochrane.²³ Entrambi non sono raccomandati, non solo per la mancanza di efficacia, ma anche per il rischio trombotico associato al riposo a letto prolungato in gravidanza, nonché per altre complicanze quali demineralizzazione ossea, ipotonia muscolare, sindrome depressiva e ansietà.

Raccomandazione/i:

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

5.2.3 Tocolisi

Nelle donne con gravidanza multipla l'impiego profilattico dei tocolitici non è raccomandato.^{9,15}

Raccomandazione/i:

- **L'impiego profilattico della tocolisi non è raccomandato (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).**
- **In caso si sospetti il parto pretermine, anche nella gravidanza multipla è indicata la somministrazione di steroidi tra 24⁺⁰ e 34⁺⁶ settimane di gestazione (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).**

5.2.4 Pessario

L'impiego profilattico del pessario nelle gravidanze multiple non selezionate, non riduce la frequenza del parto pretermine spontaneo e la morbilità perinatale.^{24,25} Analogamente non sembra migliorare gli esiti perinatali delle gravidanze con cervicometria ≤ 25 mm o 38 mm.²⁶

Raccomandazione/i:

- **L'impiego del pessario profilattico nel secondo trimestre in pazienti con cervicometria normale e non ridotta sotto il 25° centile,**

non è raccomandato (Livello di Evidenza I - Raccomandazione A).

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

5.2.5 Terapia farmacologica con progesterone

La somministrazione profilattica di progesterone non sembra avere alcun effetto benefico né nelle gravidanze gemellari né nelle trigemine.²⁷

Al contrario, una recente metanalisi mostra che la somministrazione di progesterone vaginale nelle gravidanze gemellari asintomatiche con cervicometria ≥ 25 mm nel secondo trimestre riduce il rischio di parto pretermine tra <30 e <35 settimane, la mortalità e morbilità neonatale, senza apparenti effetti deleteri sullo sviluppo neurologico.²⁸

Raccomandazione/i:

- **La profilassi con progesterone non riduce l'incidenza del parto pretermine, nella popolazione non selezionata con gravidanza multipla, pertanto non è raccomandata (Livello di Evidenza I - Raccomandazione D).**

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

Le gravidanze multiple che sarebbe raccomandabile venissero inviate ad un centro di riferimento sono:⁹

- a) gemellari monocoriali monoamniotiche;
- b) trigemine di qualunque corionicità;
- c) gemellari complicate da una o più delle seguenti patologie: crescita fetale discordante, anomalie fetali, morte in utero di un gemello, trasfusione fetto-fetale, TRAP, gemelli congiunti.

Bibliografia

1. Goodnight W, Newman R; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1121-34.
2. Luke B. Nutrition for Multiples. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58(3):585-610.
3. Picone O. Management of uncomplicated dichorionic twin pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris)* 2009; 38(8 Suppl):S51-5.
4. Salomon LJ, et al. Prenatal management of uncomplicated monochorionic diamniotic pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris)* 2009; 38(8 Suppl): S45-50.
5. Winer N, et al. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2009; 38:84-8.
6. Vayssière C, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(1):12-7.
7. Rasmussen KM & Yaktine AL. Institute of Medicine: Division of Behavioral and Social Sciences and Education: Weight gain during pregnancy: Reexamining the Guidelines. The National Academies Press. 2009.
8. Samuel A, Simhan HR. Clinical indications for abnormal early gestational 50-g glucose tolerance testing. *Am J Perinatol.* 2011; 28(6):485-8.
9. NICE Guideline: Twin and triplet pregnancy, September 2019.
10. Schwartz DB, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(4):912-4.
11. Sibai BM, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(4): 938-42.
12. Sheard C et al. Impact of a multiple, IVF birth on post-partum mental health: a composite analysis. *Hum Reprod.* 2007; 22(7):2058-65.
13. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(3Pt1):811-4.
14. Giles W, et al. The Doppler assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG.* 2003; 110(6):593-7.
15. ACOG & SMFM. ACOG Practice Bulletin No. 169: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e131-e146.
16. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(6):506-10.
17. De Falco LM, et al. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol.* 2006; 23(4):205-11.
18. Ezra Y, et al. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(5): 432-5.
19. Li C et al. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(6):543-557.e1.
20. Rebarber A, et al. Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3Pt2):1193-6
21. Huang X et al. Cervical cerclage in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2019;59:89-97.
22. Young CM et al. Use of cerclage in triplet pregnancies with an asymptomatic short cervix. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):343-347.
23. Da Silva Lopes K et al, Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy. For improving perinatal outcomes, *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Issue 3. Art No:CD012031.
24. Liem S, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial *Lancet.* 2013; 382:1341-49.
25. Nicolaides KH, et al. Cervical pessary placement for

- prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(1):3.e1-9.
26. Saccone G et al. Cervical pessaries for preventing preterm birth in twin women pregnancies with short cervical length: a systematic review and metanalysis *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(24):2918-2925.
27. Dodd JM, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11). CD012024.
28. Romero R, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated metanalysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:303-314.

6. COMPLICANZE MATERNE E FETALI

In linea di massima la morbilità materna e fetale aumentano all'aumentare del numero dei feti.¹

6.1 Complicanze Materne

6.1.1 Complicanze ipertensive

La gravidanza multipla rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dei disordini ipertensivi.² Il rischio è aumentato nelle gravidanze da procreazione assistita.³ Per quanto concerne la diagnosi e il trattamento dei disordini ipertensivi, si rimanda alle linee guida della gravidanza singola.⁴

6.1.2 Parto pretermine

Il tasso di parto pretermine nella gravidanza gemellare prima di 37, 34 e 32 settimane risulta essere rispettivamente del 41%, 13% e 7%.⁵ Una quota dei parti pretermine nelle gravidanze multiple è iatrogena (per sindrome da trasfusione fetto-fetale, restrizione della crescita fetale intrauterina, disordini ipertensivi). Tuttavia, si stima che circa nel 70% dei casi il parto pretermine sia spontaneo, spesso in seguito alla rottura delle membrane.⁶ Il meccanismo del parto pretermine nelle gravidanze multiple non è ancora oggi chiaro: la sovradistensione uterina legata al sovraffollamento del viscere continua ad essere considerata una delle cause più importanti.

L'epoca gestazionale media al parto, infatti, diminuisce all'aumentare del numero di feti: 35⁺⁰ settimane in caso di gravidanze bigemine, 32⁺⁰ settimane in caso di gravidanze trigemine e 29⁺⁰ in caso di gravidanze quadrigemine. La modalità di insorgenza della gravidanza sembra influenzare il rischio di parto pretermine nelle gravidanze multiple. La fecondazione in vitro è considerata un fattore di rischio indipendente per parto pretermine prima delle 32 settimane.⁷

Identificazione delle gravidanze a rischio di parto pretermine

Misurazione ecografica della lunghezza cervicale
La valutazione ecografica della lunghezza cervicale è un metodo efficace per predire il parto pretermine in pazienti asintomatiche con gravidanza singola e nelle pazienti con pregresso parto pretermine. Una review sistematica della letteratura che ha valutato se tale metodica possa trovare applicazione anche nelle gravidanze gemellari, ha osservato una limitata accuratezza predittiva, sia per quanto riguarda il parto prima di 34⁺⁰ settimane che per quello prima di 37⁺⁰ settimane nelle donne sintomatiche e una miglior accuratezza in quelle asintomatiche.⁸

Test biochimici: fibronectina fetale cervicovaginale

Il test alla fibronectina fetale cervico-vaginale sembra essere accurato nel predire il parto entro sette giorni dal momento della misurazione (sensibilità: 87%, specificità: 78%, VPP: 3.9, VPN: 0.2).⁹ Nelle donne con minaccia di parto prematuro, non c'è evidenza che la combinazione del test alla fibronectina con la cervicometria aumenti l'accuratezza predittiva.⁹

Raccomandazione/i:

- **Vi sono evidenze che la cervicometria ecografica può avere un ruolo nel predire il parto pretermine nelle gravidanze multiple, tuttavia, non essendo disponibile un trattamento terapeutico sicuramente efficace, il suo utilizzo di routine è ancora in discussione (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione B).**
- **Il test biochimico mediante fibronectina fetale ha un ruolo nella predizione del parto**

pretermine anche nella gravidanza multipla, ma essendo ancora in discussione il ruolo terapeutico del cerchiaggio e di altre terapie mediche, tale metodica non trova applicazione come metodo di screening generalizzato (Livello di Evidenza IV - Raccomandazione C).

6.2 Complicanze fetali

6.2.1 Malformazioni fetali nella gravidanza multipla

La gravidanza multipla è associata ad un aumentato rischio di anomalie congenite rispetto alla gravidanza singola.¹⁰ In particolare, è ormai noto come i gemelli monozigoti presentino un rischio doppio di anomalie congenite rispetto ai dizigoti, la cui prevalenza ammonta a circa al 2-3%, pari a quella delle gravidanze singole.¹¹ Una malformazione può interessare entrambi i gemelli solo nel 15% dei casi, anche se, nel caso di discordanza tra i feti riguardo all'anomalia, va sottolineato come la probabilità di esito sfavorevole nel gemello sano sia aumentata.

La presenza di un co-gemello affetto da un'anomalia aumenta significativamente il rischio di: parto pretermine prima di 32^o settimane (OR=1,85; 95% CI: 1,65- 2,07), di basso peso alla nascita inferiore a 1.500 gr (OR=1,88; 95% CI: 1,67-2,12), di feto SGA (OR=1,21; 95% CI: 1,07-1,36), di morte fetale (OR=3,75; 95% CI: 2,61-5,38) di morte neonatale (OR=2,08; 95% CI: 1,47-2,94) e di morte infantile (OR=1,97; 95% CI: 1,49-2,61).¹² Nel caso di gravidanza gemellare con malformazione di un gemello, la gestione clinica è molto variabile, da un atteggiamento conservativo fino alla riduzione selettiva del feto affetto.

Le malformazioni più comuni nelle gravidanze multiple sono quelle di natura cardiaca con un'incidenza pari al 3,8%.¹³ Precedenti studi hanno dimo-

strato come tali anomalie siano più frequenti nelle gravidanze monocoriali biamniotiche rispetto alla popolazione generale, tanto da giustificare un adeguato monitoraggio ecografico prenatale mediante ecocardiografia fetale ed un'accurata valutazione globale cardiaca post natale.¹⁴⁻¹⁶

Raccomandazione/i:

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

6.2.2 TTTS diagnosi e terapia

La TTTS (Twin to Twin Transfusion Syndrome; Sindrome da trasfusione feto fetale) di solito si presenta nel secondo trimestre, in caso di monocorionicità ed è una condizione dinamica che può rimanere stabile, occasionalmente regredire spontaneamente, oppure evolvere velocemente. Non ci sono trials randomizzati sulla frequenza ottimale per eseguire le ecografie: è stato proposto il monitoraggio ogni due settimane cominciando dalla 16^o settimana fino a termine di gravidanza.¹⁷ La valutazione ecografica dovrebbe comprendere la biometria fetale, la visualizzazione del riempimento vescicale in entrambi i feti, la misurazione del liquido amniotico (falda massima), la valutazione della flussimetria Doppler in arteria ombelicale e nel dotto venoso e la valutazione della velocità di picco sistolico in arteria cerebrale media in entrambi i gemelli.

Raccomandazione/i:

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

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

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

Trattamento

Le opzioni includono la condotta d'attesa, l'ablazione laser delle anastomosi in fetoscopia, l'amnioriduzione, la settostomia e la riduzione selettiva mediante coagulazione del cordone.¹⁹

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

L'ablazione laser è il trattamento di prima scelta nella TTTS dopo la 16⁺⁰ e prima della 26⁺⁰ settimana di gestazione.²⁰ Il tasso di sopravvivenza

di almeno un gemello varia tra il 65% e l'85% e il tasso di sopravvivenza di entrambi tra il 35% e il 50%.

La maggior parte dei centri sono d'accordo sul limite di 26 settimane di epoca gestazionale per il trattamento laser, anche se a volte la TTTS può svilupparsi più tardivamente.

L'amnioriduzione consiste nel drenaggio di liquido amniotico dal sacco del gemello che presenta polidramnios. Le indicazioni sono gli stadi precoci ad epoche gestazionali successive alla 26⁺⁰ settimana.¹⁹

Raccomandazione/i:

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

Gestione

È importante indirizzare la coppia in un centro con esperienza nella gestione clinica della TTTS, che possa eseguire il trattamento laser per stadi >1.

Tabella 1. Classificazione di Quintero per la diagnosi ecografica di polidramnios e oligoidramnios nel II trimestre¹⁸

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



Timing del parto

Le gravidanze complicate da TTTS sono gravate da pPROM e parto pretermine.²¹ Ritardare il parto a 34-36 settimane può essere ragionevole in caso di trattamento laser eseguito con successo.

6.2.3 IUGR selettivo

Esistono diverse definizioni di restrizione selettiva della crescita intrauterina (sIUGR). Il sIUGR è presente in circa il 10-15% delle gravidanze moncoriali;^{22,23} questa condizione si correla con un aumento del rischio di morbidità e mortalità perinatale oltre che con il rischio di danni neurologici in entrambi i feti.^{24,25} Non esiste un consenso unanime sulla appropriata definizione di restrizione della crescita, che consentirebbe una più razionale gestione della gravidanza e dei tempi del parto. Nella pratica clinica, le definizioni più utilizzate si riferiscono: al peso stimato \leq al 10° percentile in un gemello, alla differenza di peso tra i due gemelli $\geq 25\%$, o alla differenza tra le due circonferenze addominali maggiore del 10%, in assenza di altre complicanze come la TTTS.²⁶ Si ritiene che la deviazione dalla normale traiettoria di crescita possa essere considerata tale dopo due rilievi successivi, a distanza di una, o meglio, due settimane.²⁶ In presenza di restrizione selettiva è opportuno un monitoraggio più stretto ed individualizzato, sorvegliando le condizioni del feto IUGR con la flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale. La stratificazione del rischio in base alla velocimetria Doppler (Tipo I, diastole presente; Tipo II, diastole assente/reverse; Tipo III, intermittente)²⁷ proposta in letteratura, necessita di validazione con studi prospettici. La gravidanza gemellare moncoriale complicata da sIUGR dovrebbe essere monitorata in un centro esperto, per una sorveglianza ecografica altamente individualizzata basata su parametri funzionali multipli come per i feti IUGR singoli, in modo da poter gestire tempestivamente l'eventuale deterioramento.

Raccomandazione/i:

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

Bibliografia

1. Wen SW et al. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and high-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):254-258.
2. ACOG Practice Bulletin #202, Gestational hypertension and preeclampsia, *Obstet Gynecol* 2019;133:e1-e24
3. Gui J et al, In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia, *Placenta* 2019;89:50-57
4. AIPE "Associazione Italiana PreEclampsia". Linee guida 2013.
5. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief*. 2012; (80):1-8.
6. Rouse DJ, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007; 357(5):454-61.
7. LiJ, Yang J, et al. Comparison of the perinatal outcome of twins conceived after assisted reproductive technol-

- ogies versus those conceived naturally. *J Reprod Med*. 2015; 60(1-2):37-42.
8. Conde-Agudelo A, et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203(2):128.e1-12.
 9. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(6):583-95.
 10. Mastroiacovo P, et al. Congenital malformation in twins: an international study. *Am J Med Genet*. 1999; 83(2):117-24.
 11. Hardin J, et al. Increased prevalence of cardiovascular defects among 56,709 California twin pairs. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(5):877-86.
 12. Sun LM, et al. Perinatal outcomes of normal cotwins in twin pregnancies with one structurally anomalous fetus: a population based retrospective study. *Am J Perinatol* 2009; 26(1):51-6.
 13. Herskind AM, et al. Increased prevalence of congenital Heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*. 2013; 128(11):1182-8.
 14. Manning N. The influence of twinning on cardiac development. *Early Hum Dev*. 2008; 84(3): 173-179.
 15. Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet*. 1996; 61(3):216-28.
 16. Karatza AA, et al. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monozygotic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88(3):271-7.
 17. Khalil A et al, ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:247-63.
 18. Quintero RA et al, Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550-555.
 19. Roberts D, et al. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(6):701-11.
 20. Bamberg C et al, Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2019;58:55-65.
 21. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1):3-18.
 22. Sebire NJ, et al. The hidden mortality of monozygotic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10):1203-7. 27.
 23. Lewi L, et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monozygotic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(6):587.e1-8.
 24. Gratacós E, et al. Prevalence of neurological damage in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(2):159-163.
 25. Ishii K, et al. Perinatal outcome of monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 26(3):157-161.
 26. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28(2):215-26.
 27. Gratacós E, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monozygotic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(1):28-34.



7. TEMPI E MODALITÀ DEL PARTO

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

Nella gravidanza multifetale, l'epoca gestazionale media al parto, a causa dell'elevata incidenza di prematurità, è significativamente inferiore rispetto a quella della gravidanza singola. Circa il 60% delle gravidanze multiple partorisce prima delle 37 settimane e l'11% prima delle 32 settimane.^{1,2} Nelle gravidanze gemellari non complicate l'espletamento del parto deve essere considerato dalla 36⁺⁰ settimana alla 37⁺⁰ settimana nelle monocorali biamniotiche e a 38⁺⁰ settimane nelle bicoriali bi amniotiche;^{1,2} al contrario, il proseguimento oltre la 38⁺⁰ settimana aumenta il rischio di morte fetale.^{1,2} Nelle gravidanze monocorali monoamniotiche non complicate, il parto può essere espletato dalla 32⁺⁰ alla 34⁺⁰ settimana.²

Nelle gravidanze trigemine, il 75% esita in un parto pretermine spontaneo prima della 35⁺⁰ settimana; il proseguimento della gravidanza oltre la 36⁺⁰ settimana, aumenta il rischio di morte fetale. Pertanto, nelle gravidanze trigemine è raccomandato il parto a partire dalla 34⁺⁰ settimana; in questi casi è probabilmente utile un ciclo di maturazione polmonare fetale con corticosteroidi, ma non esiste una chiara evidenza in letteratura.¹

Raccomandazione/i:

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

- Gemellare bicoriale/biamniotica a 38⁺⁰ settimane (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).
- Gemellare monocoriale/biamniotica dalla

36⁺⁰ alla 37⁺⁰ settimana (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).

- Gemellare monocoriale/monoamniotica dalla 32⁺⁰ alla 34⁺⁰ settimane (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C).
- Trigemina dalla 34⁺⁰ settimana (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).

7.2 Modalità del parto nella gravidanza multipla

La scelta della miglior modalità di parto in una gravidanza gemellare dipende dal tipo di corionicità e amnionicità, dalla presentazione dei feti, dall'epoca gestazionale e dall'esperienza degli operatori coinvolti nel parto,^{1,2} oltre che dal peso fetale stimato.³

Un ampio studio randomizzato condotto su gravidanze gemellari sia mono che bicoriali tra 32⁺⁰ e 38⁺⁶ settimane, ha paragonato gli esiti perinatali in donne assegnate al taglio cesareo o al parto vaginale; i criteri d'ingresso nello studio erano la presentazione cefalica del primo gemello ed un peso stimato di entrambi compreso tra 1500 e 4000 grammi. I risultati dello studio hanno dimostrato che non vi sono differenze significative in termini di mortalità e morbilità neonatali in relazione alle modalità del parto: taglio cesareo programmato o parto vaginale.⁴ Anche la gravidanza monocoriale biamniotica non complicata, in questo come in altri studi,^{1,4,5} non rappresenta una controindicazione al parto vaginale.

Il taglio cesareo elettivo pertanto, dovrebbe essere riservato ai casi in cui sono presenti le tradizionali indicazioni ostetriche valide per la gravidanza singola, cui vanno aggiunte quelle tipiche della gemellarità quali: la presenza di gemelli congiunti e la presenza di gemelli monoamniotici.

Per quanto riguarda la presentazione dei ge-

melli al momento del parto sono possibili tre combinazioni di presentazioni: cefalico-cefalico (42% dei casi circa); cefalico-non cefalico (38% dei casi circa); primo non cefalico (20% dei casi circa).

Nel caso in cui il primo gemello non sia cefalico è preferibile effettuare un taglio cesareo elettivo,^{1,2} per evitare l'uncinamento dei gemelli, complicanza drammatica, seppur rarissima, che può verificarsi quando il primo gemello è podalico ed il secondo cefalico.

Le donne in cui entrambi i feti sono cefalici sono candidate al parto vaginale, ma dovrebbero essere informate della possibilità di complicazioni quali la versione spontanea di uno o entrambi i gemelli e la necessità di un parto operativo.⁶

Dopo l'espulsione del primo gemello, clampato e tagliato il cordone ombelicale, è necessario controllare la presentazione del secondo gemello. Infatti, in percentuale fino al 20% dei casi il secondo gemello cambia spontaneamente la propria presentazione³ con il rischio di dover eseguire una estrazione podalica o un taglio cesareo. Peraltro, anche quando il secondo gemello rimanga cefalico, la probabilità di effettuare un parto operativo o un taglio cesareo dopo parto vaginale del primo gemello è del 6.3 e 8.3% rispettivamente, a causa di alterazioni del tracciato cardiotocografico o per prolasso di cordone.

Nel caso d'inerzia uterina dopo la nascita del primo gemello può essere somministrata ossitocina, secondo i protocolli locali. Una volta che la parte presentata del secondo gemello è impegnata, è possibile praticare l'amnioressi^{7,11} ed applicare l'elettrodo sullo scalpo fetale per un miglior monitoraggio del battito cardiaco.

Non vi è certezza sull'intervallo di tempo che è possibile attendere tra la nascita del primo e del secondo gemello in assenza di complicazioni materne e/o fetali.⁸ Per molto tempo si è pensato che 30 minuti fosse il tempo di latenza massimo, ma in presenza di un monitoraggio cardiotocografico

continuo del secondo gemello normale si può attendere anche più a lungo.⁹

Nel caso in cui invece il secondo feto non sia cefalico, la modalità migliore del parto è controversa. Infatti, la possibilità del parto vaginale è subordinata alla capacità dell'operatore presente al parto di effettuare il rivolgimento interno o l'estrazione podalica del secondo feto e alla presenza di una stima di peso maggiore di 1500 grammi.⁶ Si tenga presente che la probabilità di taglio cesareo nel secondo gemello è molto elevata, specie quando esso non è cefalico.^{2,7}

Anche il travaglio di prova dopo cesareo non è controindicato nella gravidanza gemellare con una probabilità di successo fino al 65% dei casi.²

L'induzione del travaglio è praticabile senza rischi aggiuntivi rispetto alla gravidanza singola, anche nella gravidanza gemellare sia mono che bicoriale.^{9,11}

La progressione della fase attiva del travaglio di parto in una gravidanza gemellare con primo gemello in presentazione cefalica è più lenta che in una gravidanza singola, sia nelle pluripare che nelle nullipare.¹⁰

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

Raccomandazione/i:

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

- **Controllare ecograficamente al momento del ricovero la presentazione dei feti (Livello di Evidenza II - Raccomandazione A).**
- **L'anestesia loco-regionale in travaglio dovrebbe essere incoraggiata, anche in rela-**

zione all'aumentato rischio di effettuare un parto urgente operativo vaginale o cesareo. La presenza dell'epidurale inoltre, facilita il rivolgimento del secondo gemello non cefalico (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C).

- Durante il travaglio è necessario che la frequenza cardiaca di entrambi i gemelli sia registrata in modo continuativo (Livello di Evidenza V - Raccomandazione C).
- Nel caso di gemelli biamniotici entrambi cefalici, non ci sono controindicazioni al parto vaginale ed il taglio cesareo è indicato nel caso di problemi ostetrici, indipendentemente dalla corionicità.
- Nel caso di gravidanza monocoriale è importante informare i genitori della possibilità di TTTS acuta (circa 10%) nel secondo gemello dopo la nascita del primo (Livello di Evidenza II - Raccomandazione A).
- Nel caso di gemelli biamniotici, oltre le 32 settimane di gestazione, in cui il secondo feto non sia cefalico e con stima del peso maggiore di 1500 g, il parto vaginale è una ragionevole opzione, subordinata al fatto che l'assistenza sia prestata da un ostetrico con esperienza nella versione podalica interna e nell'assistenza al parto podalico vaginale (Livello di Evidenza II - Raccomandazione B).
- Nelle donne con precedente taglio cesareo e candidate a parto vaginale, il travaglio di prova non è controindicato (Livello di evidenza IV - Raccomandazione B).

7.3 Gravidanza multifetale

Nella gravidanza multifetale, data l'elevata incidenza di malpresentazioni e prematurità, si raccomanda l'esecuzione elettiva di un taglio cesareo. Tut-

tavia, la possibilità che una donna con gravidanza trigemina superi le 37 settimane è stimata intorno al 10% e la possibilità di un parto vaginale non è da escludere tassativamente. Alcuni autori quindi concordano con la possibilità del travaglio nelle gravidanze trigemine, non complicate che soddisfino i seguenti requisiti:⁷

- Epoca gestazionale \geq 28 settimane.
- Presentazione cefalica del primo feto.
- Monitoraggio continuo di tutti i feti.
- Assenza di controindicazioni ostetriche.
- Consenso informato della donna.
- Presenza al parto di ostetrici esperti.

Le complicanze ostetriche non sembrano essere superiori a quelle della gravidanza gemellare. Per quanto riguarda le gravidanze con più di tre feti, le difficoltà di monitoraggio della frequenza cardiaca dei feti e l'elevato tasso di prematurità, fanno ritenere l'esecuzione del taglio cesareo, la modalità del parto più sicura.⁷

Bibliografia

1. NICE Guideline, Twin and triplet pregnancy, September 2019.
2. ACOG, Practice Bulletin n 169. Multifetal gestations: twin, triplet and high order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128:e131-e146.
3. Cruikshank DP. Intrapartum management of twin gestation. *Obstet Gynecol* 2007;109:1167-76.
4. Barrett JF, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369[14]:1295-305.
5. Emery SP, et al. The North American Fetal Therapy Network consensus statement: prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):118-23
6. Lee YM. Delivery of twins. *Semin Perinatol* 2012;36:195-200
7. Ramsey PS, Repke JT. Intrapartum management of multifetal pregnancies *Semin Perinatol* 2003;27:54-72

8. Robinson C, Chauhan SP. Intrapartum management of twins, Clin Obstet Gynecol 2004; 47: 248-62.
9. Taylor M, et al. Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. Obstet Gynecol. 2012 Aug;120(2Pt 1):297-301
10. Leftwich HK, et al. Labor patterns in twin gestations. Am J Obstet Gynecol. 2013 Sep;209(3):254.e1-5
11. Dodd JM. Evidence-base care of woman with a multiple pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2005; 19: 131-53.



8. GRAVIDANZE MONOAMNIOTICHE ED EVENTI RARI NELLE GRAVIDANZE MULTIPLE

8.1 Gravidanza monocoriale monoamniotica

La gravidanza MCMA è un raro evento (1/8000 gravidanze, 1% di tutte le gravidanze monocoriali).^{1,2}

La sua storia naturale è caratterizzata da un'alta incidenza di perdita fetale entro le 24 settimane di gestazione. Tra le cause di perdita fetale, si segnala l'alta incidenza di malformazioni, prevalentemente a carico di un solo feto (11%-15%), l'abortività spontanea e la trasfusione fetto-fetale, presente però con un'incidenza minore rispetto alle gravidanze MCBA. Il ruolo dell'intreccio dei cordoni ombelicali (cord entanglement) come causa di perdita fetale è stato di recente ridimensionato. Escludendo le malformazioni, la TRAP-sequence, la TTTS e le anomalie cromosomiche, la mortalità perinatale media è 4.1%.^{3,4}

Modalità del monitoraggio

Sia la diagnosi precoce di gravidanza MCMA che il suo monitoraggio intensivo sembrano migliorarne l'esito, riducendo la mortalità al 10-20%.⁵

La diagnosi di gravidanza monoamniotica è eseguibile nel primo trimestre (vedi capitolo 2) quando non si identifica la membrana interamniotica in presenza di gravidanza monocoriale.⁵ Altri segni patognomonicamente sono l'evidenziazione dell'intreccio dei cordoni al color Doppler, oppure il campionamento contemporaneo dei due cordoni ombelicali con un unico volume campione "galloping horse sign".^{6,7}

L'alta incidenza di malformazioni richiede un accurato studio anatomico nel secondo trimestre di gestazione, che comprende anche l'ecocardiografia fetale.⁸

Il *timing* del monitoraggio, inizio ed interval-

lo, è determinato dalla necessità di effettuare la diagnosi precoce di trasfusione fetto-fetale e dei disordini della crescita fetale. Non esistendo indicazioni chiare sulle modalità da utilizzare, il monitoraggio può avere le stesse modalità di quello della gravidanza MCBA, iniziando i controlli a partire dalle 16 settimane ogni due settimane circa.⁹

Alcuni Autori suggeriscono il monitoraggio cardiotocografico, associato alla flussimetria Doppler, per l'identificazione tempestiva dei segni di compressione dei cordoni ombelicali, da iniziare ad un'epoca di vitalità del feto (24-28 settimane), senza però definire l'intervallo ottimale dei controlli.^{5,9,10} È raccomandabile che la gestione delle gravidanze MCMA venga affidata a centri di riferimento.¹⁰⁻¹⁶

Raccomandazione/i:

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

mento (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione B).

8.2 MEF di un gemello

La morte in utero di un gemello si verifica nel 2-7% delle gravidanze gemellari ed è più frequente nelle gravidanze monocoriali¹⁷ nelle quali i potenziali rischi di morte (15%) o di gravi sequele neurologiche (26%) nel gemello superstite sono alti; mentre nelle gravidanze gemellari bicoriali i rischi per il co-gemello appaiono limitati (mortalità 3%, sequele neurologiche 2%).¹⁸

Nelle gravidanze monocoriali, la presenza di anastomosi placentari che collegano le circolazioni fetali è responsabile dell'improvvisa riduzione delle resistenze vascolari al momento della morte di un gemello con conseguente ipoperfusione, ipotensione e anemia, possibile ipossia tissutale, acidosi e danno a carico del feto superstite, specialmente a livello dell'encefalo.^{19,20}

Nei casi di morte in utero di un gemello, l'incidenza del parto prima della 34⁺⁰ settimane è compresa tra il 54 e il 68%, indipendentemente dalla corionicità.¹⁸

La gestione della morte in utero di un gemello nelle gravidanze gemellari monocoriali è complessa, perchè non vi è evidenza che, ad epoche compatibili con la sopravvivenza fetale, un parto immediato alla diagnosi di morte di un gemello possa migliorare la prognosi del co-gemello, e questo perchè le modificazioni emodinamiche alla base degli deficit neurologici sembrano avvenire poco prima o al momento del morte del gemello.^{21,22} Il parto pretermine è consigliato solo se esistono altre indicazioni ostetriche.

In generale è consigliata una condotta conservativa, con controlli del benessere fetale e della comparsa o meno di lesioni cerebrali. Nel II-III trimestre l'esame Doppler della velocità di picco

in arteria cerebrale media nelle 24 ore successive all'evento è utile per identificare i feti anemici a rischio di esiti²² sfavorevoli. Le lesioni encefaliche sono, solitamente, visibili all'ecografia solo dopo alcune settimane.²² Un aiuto può venire dalla Risonanza Magnetica, eseguita dopo almeno 2-3 settimane dalla morte del gemello.^{23,24}

Nella gravidanza bicoriale è necessario indagare le cause materne di morte fetale e verificare il benessere del gemello sopravvissuto, monitorare la crescita fetale e consentire l'espletamento del parto in prossimità del termine di gravidanza.²⁵

La coagulazione intravascolare disseminata è un evento raro e non vi è accordo sul monitoraggio degli indici materni di coagulazione, mentre è sicuramente consigliata l'immunoprofilassi anti-D nelle pazienti Rh negative.²⁶

A causa della complessità della gestione clinica, le donne con morte di un gemello dovrebbero essere inviate al centro di riferimento.^{27,28}

Raccomandazione/i:

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



8.3 Gemelli congiunti

I gemelli congiunti sono una rara anomalia (1/50.000-1/100.000 nati), che si verifica quando il meccanismo di divisione gemellare avviene nella fase primitiva di sviluppo, intorno al 13°-14° giorno dal concepimento.²⁹

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

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

Il II trimestre rappresenta l'epoca in cui lo studio ecografico consente di fornire le maggiori informazioni in merito alla sede anatomica condivisa dai gemelli ed alla concomitante presenza di eventuali anomalie associate (50% dei casi). La risonanza magnetica permette di definire la diagnosi, mostrando con accuratezza l'anatomia degli organi condivisi dai gemelli.³⁰ L'esatta definizione degli organi condivisi dai feti è determinante per la pianificazione dell'intervento di separazione dei feti,³¹ che ha una percentuale di sopravvivenza intorno al 18%.

Raccomandazione/i:

- È raccomandata una valutazione multidisciplinare eseguita presso centri di riferimento, che preveda uno studio accurato dell'anatomia fetale con la diagnostica per immagini

ed una consulenza adeguata (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).

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

TAP-S

La "twin anemia-polycythemia sequence" (TAPS) è una forma di trasfusione fetto-fetale cronica, caratterizzata da una elevata discordanza dei livelli di emoglobina nei feti, senza discordanza dei volumi di liquido amniotico, che può avvenire sia spontaneamente che dopo il trattamento laser della sindrome da trasfusione fetto-fetale. L'incidenza di TAPS spontanea è compresa tra l'1% e il 5%, mentre l'incidenza delle forme post-laser varia fra il 10% e il 16%.³²⁻³⁶

La valutazione velocimetrica della velocità di picco sistolico in arteria cerebrale media "PSV-MCA" è utilizzata per la diagnosi in epoca prenatale, un valore > 1.5 MoM evidenzia la condizione di anemia, mentre il valore < 0.8 MoM la condizione di policitemia.³⁶ In tabella 1 è riportata la stadiazione della TAPS.³⁶

Gli esiti della TAPS variano dalla nascita di due neonati sani, con eventuali problemi ematologici, fino alla grave morbilità neonatale (idrope fetale, necrosi degli arti, lesioni cerebrali e morte perinatale). Diversi trattamenti sono stati proposti (trasfusione intrauterina, chirurgia laser, taglio cesareo elettivo, condotta di attesa, induzione del travaglio), ma il trattamento ottimale rimane poco chiaro, tuttavia l'impiego del laser prima delle 26 settimane, per la coagulazione delle anastomosi residue, potrebbe migliorare la sopravvivenza fetale rispetto alla condotta di attesa.

Raccomandazione/i:

- Nelle gravidanze monocoriali è raccoman-

Tabella 1. Stadiazione TAPS

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

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

TRAP

La "Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence" (TRAP) è una complicanza estremamente rara delle gravidanze gemellari monocoriali (1% delle gravidanze gemellari monocoriali), in cui un feto è perfuso dal co-gemello mediante anastomosi vascolari placentari.³⁷⁻⁴⁰

Varie ipotesi patogenetiche sono state proposte per spiegare l'eziologia della TRAP, ma la teoria più ampiamente accettata è la presenza di anastomosi artero-arteriose tra i gemelli monocoriali, responsabili di una circolazione anomala con conseguente ipossia tissutale nel gemello ricevente, specialmente a carico degli organi che necessitano di alte quantità di ossigeno (estremo cefalico, cuore). La valutazione velocimetrica in arteria ombelicale del gemello acardico rende la diagnosi certa. Il "gemello pompa" frequentemente presenta polidramnios, insufficienza cardiaca e/o idrope. Lo sviluppo d'insufficienza cardiaca dipende dalla dimensione del gemello acardico. Dato un rapporto "gemello acardico" rispetto al "gemello pompa" di oltre 0,70 il rischio di insufficienza cardiaca aumenta del 10-30%.⁴¹ La mortalità perinatale del

"gemello pompa" è compresa tra il 35% e il 55% dei casi. Il trattamento prevede diverse strategie (laser-coagulazione del cordone ombelicale, sezione del cordone ombelicale, legatura del cordone ombelicale). Buone percentuali di successo sono state recentemente raggiunte con la coagulazione interstiziale con laser o con sonda a radiofrequenza, specialmente se eseguite tra 13 e 16 settimane di gestazione.⁴² ma anche la conduzione conservativa è una opzione possibile quando il feto acardico è piccolo e comunque inferiore al 50% del gemello pompa.

Raccomandazione/i:

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

8.5 Parto differito nella gravidanza multipla

L'insorgenza del travaglio pretermine o della rottura prematura precoce delle membrane nelle gravidanze multiple può esitare nel parto vaginale abortivo o estremamente pretermine di un solo feto. In questi casi dilazionare intenzionalmente il parto del secondo feto nelle gravidanze bigemine o degli altri cogemelli in quelle con più alto numero di feti, soprattutto se il parto del primo feto è



avvenuto prima delle 25 settimane di gestazione, risponde al rationale di ridurre gli esiti avversi, in considerazione del fatto che, ad epoche gestazionali molto precoci, ogni piccolo incremento in età gestazionale e in peso fetale alla nascita ha un impatto significativo sulla sopravvivenza neonatale e che ogni giorno di vita intrauterina in più migliora del 4% circa il tasso di sopravvivenza neonatale.⁴³ Molto recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica con meta-analisi degli studi pubblicati sull'argomento dal 1994 al 2018 che includeva 492 gravidanze (432 gemellari di cui 153 bicoriali, 6 monocoriali e 273 non specificate; 56 trigemine; 3 quadrigemine e 1 quintupla) e 1049 feti.⁴⁴ L'epoca gestazionale media al parto del primo gemello era di 21.6 settimane (tra 19.6 e 31.6) e l'intervallo medio al parto definitivo era di 29 giorni (tra 1 e 153 giorni). La sopravvivenza del/i feto/i rimanente/i è riportata essere del 28% circa, nei parti tra 22⁺⁰ e 24⁺⁶ settimane, del 58% circa nei parti tra 25⁺⁰ e 27⁺⁶ settimane e del 100% circa nei parti dopo le 28 settimane e sembra dipendere più dall'epoca gestazionale che dall'intervallo di tempo trascorso dall'espulsione del primo feto. Nonostante l'elevata numerosità dei casi, gli stessi Autori affermano che non è comunque possibile determinare un algoritmo ottimale di gestione clinica: tuttavia, nella maggior parte dei casi veniva effettuata la detersione vaginale e del canale cervicale con soluzione antisettica, lasciando la placenta del primo gemello in situ dopo aver legato il più in alto possibile il cordone ombelicale e somministrando antibiotici ad ampio spettro, aggiustando la successiva terapia in base alle condizioni cliniche, alle colture vagino/cervicali e agli indici di flogosi. Controverso l'uso sistematico di tocolitici e il posizionamento di un cerchiaggio cervicale. Pertanto, qualora non esistano controindicazioni al proseguimento della gravidanza, il parto differito rappresenta un'opzione efficace per aumentare la sopravvivenza del/dei gemello/i

rimanenti. Da non sottovalutare la morbilità materna, occorsa nel 38.8% dei casi: complicanze infettive (corioamniosite, endometrite, sepsi), distacco di placenta ed emorragia post parto.

Raccomandazione/i:

- **Il parto differito nella gravidanza multipla è una procedura efficace per migliorare la sopravvivenza del/i feto/i rimanente/i nelle gravidanze multiple in cui il primo feto viene partorito tra 13 e 31 settimane. L'assistenza non è standardizzata e deve tenere in considerazione la presenza di una morbilità materna non trascurabile. (Livello di Evidenza VI - Raccomandazione C).**

Bibliografia

1. Hack KE, et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(2Pt1):353-60.
2. Sebire NJ, et al. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):223-5.
3. Prefumo F, et al. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn.* 2015; 35(3):274-80.
4. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(2):131-5.
5. Rodis JF, et al. Monoamniotic twins: Improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(5):1046-9.
6. Overton TG, et al. First-trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(2):140-2.
7. Lewi L. Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35(2):139-41.
8. Bahtiyar MO, et al. Prevalence of congenital heart de-

- fects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med.* 2007; 26(11):1491-8. 9.
9. Beasley E, et al. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(1):130-4.
 10. Demaria F, et al. Monoamniotic twin pregnancies: antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *BJOG.* 2004; 111(1):22-6.
 11. Allen VM, et al. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *BJOG.* 2001; 108(9):931-6.
 12. DeFalco LM, et al. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol.* 2006; 23(4):205-11.
 13. Heyborne KD, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1):96-101.
 14. Van Mieghem T, et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(3):498-506. 15.
 15. RCOG "Royal College of Obstetricians and Gynaecologist" guideline n° 51. Management of monochorionic twin. 2008.
 16. Pasquini L, et al. High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28(5):681-7.
 17. Danon D, et al. Increased stillbirth in uncomplicated monochorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(6):1318-26
 18. Mackie FL et al, Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126(5):569-578.
 19. Fusi L, Gordon H. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcomes with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97(6):511-6.
 20. D'Alton ME, et al. Intrauterine fetal demise in multiple gestation. *Acta Genet Med Gemellol. (Roma)* 1984; 33(1):43-9.
 21. Senat MV, et al. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5):1320-4.
 22. Simonazzi G, et al. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(5):517-21.
 23. Righini A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute hypoxic-ischemic cerebral lesions in the survivor of a monochorionic twin pregnancy: case report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(4):453-6.
 24. Hoffmann C, et al. Diffusion MRI findings in monochorionic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(1):212-6.
 25. Vayssière C, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(1):12-7.
 26. Romero R, et al. Prolongation of a preterm pregnancy complicated by death of a single twin in utero and disseminated intravascular coagulation. Effects of treatment with heparin. *N Engl J Med.* 1984; 310(12):772-4.
 27. ACOG. Practice Bulletin No.144: Multifetal gestations: twin, triplet, and high-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(5):1118-32.
 28. Mutchinick OM, et al. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearing-house for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157C(4):274-87.
 29. Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20(8-9): 508-25.
 30. Spitz L, Kiely EM. Conjoined twins. *JAMA* 2003; 289(10):1307-10.
 31. Mackenzie TC, et al. The natural history of prenatally diagnosed conjoined twins. *J Pediatr Surg.* 2002; 37(3):303-9.



32. Lopriore E, et al. Placental characteristics in monozygotic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(4):753-8.
33. Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monozygotic twins. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(4):231-8.
34. Gucciardo L, et al. Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenat Diagn.* 2010; 30(5):438-42.
35. Slaghekke F, et al. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(3):304-10.
36. Slaghekke F, et al. Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Diagnostic Criteria, Classification, Perinatal Management and Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27(4):181-190.
37. Khanduri S, et al. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: A Rare Entity. *J Clin Imaging Sci.* 2015; 5:9.
38. Van Gemert MJ, et al. Increasing cardiac output and decreasing oxygenation sequence in pump twins of acardiac twin pregnancies. *Phys Med Biol.* 2005; 50(3):N33-42.
39. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn.* 2005; 25(9):796-806.
40. Lewi L, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(3):213.e1-4.
41. Moore TR, et al. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(3):907-12.
42. Pagani G, et al. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(1):6-14.
43. Arabin B, van Eyck J. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(2):154.e1-8.
44. Cheung KW, et al. Effect of delayed interval delivery of remaining fetus(es) in multiple pregnancies on survival: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Aug 5 [Epub ahead of print].