

COMPLICANZE MEDICHE LEGATE A GESTAZIONI MULTIPLE

Paola Vitali, Andrea Luigi Tranquilli

Dipartimento di scienze cliniche specialistiche ed odontostomatologiche Università Politecnica delle Marche

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Paola Vitali

Dipartimento di scienze cliniche specialistiche ed odontostomatologiche

Via F. Corridoni 11, 60124 Ancona (AN) Italia

tel: +39 338 4292263; Fax: 071 36575; e-mail: vitali.mp@alice.it

ABSTRACT

During the last 20 years the rate of twin pregnancies has increased greatly due to the higher maternal age and to the use of ovulation induction agents and assisted reproductive technology. The gynecologist have to approach more frequently with multiple pregnancies that acquired an important role in the obstetric pathology because of their association with a variety of maternal risks and maternal and fetal complications. Starting from the physiologic changes and adaptations to multiple gestation, an exaggerated version of the maternal response to a singleton pregnancy, we will address the most important maternal complications associated to this particular kind of pregnancies, like gestational diabetes mellitus, hypertension, anemia and psychological aspects and we will try to present an evidence-based management.

Key words: *Twin pregnancies; medical maternal complications; evidence-based management*

RIASSUNTO

Il numero di gravidanze gemellari è cresciuto in maniera considerevole negli ultimi 20 anni con un'incidenza di circa 1 caso ogni 90 gravidanze soprattutto a causa della maggiore età materna al momento del concepimento, alle tecniche di iperstimolazione ovarica e quelle di riproduzione assistita. Lo specialista si trova quindi a dover gestire sempre più frequentemente la gravidanza gemellare che ha assunto un ruolo molto importante all'interno della patologia ostetrica in particolar modo perché associata ad un elevato numero di rischi materni e a tutta una serie di complicanze utero-placentari e fetali. Partendo dall'analisi di quelli che sono gli adattamenti fisiologici che l'organismo materno deve affrontare durante la gestazione, un "doppio lavoro" nel caso della gravidanza gemellare, metteremo in evidenza le più frequenti complicanze mediche materne derivanti dalla gemellarità quali il diabete, l'anemia, la colestasi intraepatica gravidica, e gli aspetti psicologici legati a questa particolare condizione, cercando di delinearne anche una corretta gestione clinica.

Parole chiave: *gravidanze gemellari; complicanze mediche materne; gestione clinica*

INTRODUZIONE

La gemellarità costituisce di per sé un fattore di rischio ostetrico con un'augmentata mortalità e morbilità materna associate a complicanze cardiache, tromboemboliche, anemia, preeclampsia, diabete gestazionale, colestasi, infezioni urinarie e complicanze più rare quali quelle dermatologiche (1,2). Il rischio di mortalità a causa della gravidanza è significativamente maggiore e la necessità di ricorrere a terapia intensiva è doppia rispetto a quella delle gravidanze singole (3). Nello studio di Mac Kay et al. dove sono state prese in esame 4992 donne decedute in seguito alla gestazione il 4.2% è risultato essere associato a gravidanze gemellari e il rischio di mortalità è 3.6 volte maggiore rispetto a quelle singole. Le cause quali il tromboembolismo, le complicanze ipertensive, le emorragie e le infezioni sono le stesse in entrambi i gruppi (4). Lo specialista si trova oggi più frequentemente che in passato a dover gestire queste gravidanze dato che negli ultimi decenni si è assistito ad un notevole incremento di gestazioni multiple, sia nei confronti di quelle singole che in numero assoluto, e le complicanze ad esse correlate hanno assunto quindi un ruolo importante all'interno della patologia ostetrica.

MATERIALI E METODI

I rischi materni si devono far risalire a due dati principali, il primo è quello legato agli importanti adattamenti della donna alla gravidanza gemellare, il secondo è quello delle patologie ostetriche classiche quali i problemi ipertensivi e glico-metabolici. Partendo dall'analisi delle le fisiologiche modificazioni che l'organismo materno deve affrontare abbiamo preso in considerazione le più frequenti complicanze mediche materne derivanti dalla gestazione multipla cercando di delineare quale può essere la più corretta gestione clinica della gravidanza e quali possono essere quelle situazioni a rischio in cui è necessario mettere in atto tempestive e corrette misure assistenziali. Per il nostro lavoro è stata condotta una ricerca letteraria utilizzando principalmente MEDLINE, dove sono state prese in considerazione pubblicazioni rientranti in un limite temporale degli ultimi quindici anni.

RISULTATI

Nel corso della gestazione il feto modula, attraverso segnali ormo-

nali mediati dalla placenta, i meccanismi omeostatici della madre al fine di creare un ambiente interno ottimale per il proprio sviluppo. La produzione di proteine e ormoni da parte di feto e placenta inizia subito dopo il concepimento e continua per tutta la durata della gravidanza caratterizzando l'adattamento fisiologico della donna allo stato gravidico sia locali, cioè a livello utero placentare, che sistemici(5). Nelle gravidanze multiple, la presenza di più feti e la maggiore superficie placentare comportano modificazioni più importanti per l'organismo materno che è chiamato a svolgere un doppio, se non triplo o quadruplo, lavoro mettendo in stato di stress molti organi e apparati.

Anche se negli ultimi anni siamo riusciti a comprendere la maggior parte di quelli che sono i cambiamenti fisiologici nelle gravidanze singole, ancora non del tutto chiari sono i meccanismi coinvolti nelle gravidanze multiple, che per certi aspetti rappresentano una circostanza del tutto unica della gravidanza e non solo l'accentuazione dei meccanismi fisiologici (6,7).

Volume plasmatico e composizione del sangue

Il volume plasmatico aumenta fin dalla 6-8 settimana, accrescendosi più rapidamente nel secondo trimestre, e rallenta il suo incremento nel terzo trimestre raggiungendo un plateau durante le ultime settimane prima del parto. L'entità dell'espansione varia considerevolmente da paziente a paziente ed è in correlazione positiva con il peso alla nascita del bambino e con il numero di feti. In una gravidanza gemellare a termine l'incremento del volume plasmatico è di circa il 51% (circa 2 litri) rispetto al 45% di quelle singole (6). MacGillivray e L. Campbell confrontando gravidanze singole e gemellari hanno riscontrato che il volume plasmatico arriva anche a raddoppiare in quest'ultime e in particolar modo nelle multipare rispetto alle primipare (8). L'incremento è più precoce e pronunciato a carico del compartimento plasmatico rispetto a quello corpuscolato, così che il valore ematocrito tende a diminuire, dal 40% a circa il 33% a termine di gravidanza, e la concentrazione emoglobinemica passa dai valori pregravidici normali di circa 14g/100 ml fino a 10-10,5 g/100 ml verso le 32-34 settimane (9). Questa fisiologica emodiluizione associata ad una maggiore richiesta di acido folico e ferro da parte dei feti, della maggiore massa placentare e dall'incremento della componente eritrocitaria, più importante nelle gravidanze multifetali rispetto a quelle singole, contribuisce alla aumentata frequenza di anemia nelle gestazioni multiple. L'incidenza varia a seconda degli studi dall'8,8% al 21,5% nelle gravidanze gemellari (10, 11), fino al 16,7% nelle gravidanze trigemine (12,13). La quantità totale di ferro richiesta durante una gravidanza singola, di circa 1 gr, non è sufficiente in quelle multiple dato che una quota importante (-500mg) è necessaria per l'incremento della massa eritrocitaria e un'altra è fondamentale sia per lo sviluppo dei feti che per la funzionalità placentare (6). La maggiore incidenza di atonia, secondaria alla importante sovradistensione uterina, e delle distocie, non rare in caso di parto vaginale, comportano un elevato rischio di emorragie post partum, sia esso vaginale o taglio cesareo. In uno studio del 2007 ad esempio, si è riscontrata una incidenza del 24% di emorragie postpartum in gravidanze gemellari dopo parto per via vaginale.(14) E' fondamentale quindi per una corretta gestione clinica evitare che la donna giunga in prossimità del parto in uno stato di anemia. Alcuni autori propongono la supplementazione profilattica con ferro (30 mg) ed acido folico, 1,0 mg per feto, nel corso di gravidanze multiple (15), anche se non esistono evidenze in letteratura sufficienti ad indicare quando sia più opportuno iniziare il trattamento e quali siano le terapie più

efficaci. La sorveglianza ematologica eseguita di routine sembra essere sufficiente anche nel monitoraggio delle gravidanze gemellari (16). Shumpert et al hanno rilevato inoltre un'associazione, anche se non statisticamente significativa, tra anemia nelle gravidanze gemellari ed un più elevato rischio di parti pretermine. Ulteriori studi sarebbero necessari per approfondire questa relazione ai fini di una più corretta gestione di questa complicanza (17, 18).

Le gravidanze multifetali sono gravate da un maggior rischio di sviluppare edema polmonare acuto e la sua incidenza in quelle trigemine risulta essere addirittura del 22% circa. E' stato messo in evidenza inoltre che le forme più frequenti e più gravi sono quelle associate a trattamento con solfato di magnesio, preeclampsia e IUGR (19). Questa temibile complicanza si manifesta nella maggior parte dei casi nel postpartum quando vengono mobilizzati una grande quantità di liquidi e la pressione colloidale osmotica subisce una riduzione del 30% (20). Anthony C. et al. hanno riscontrato una diagnosi di edema polmonare acuto nel periodo antepartum nel 47% dei casi e hanno attribuito questo risultato all'importante idratazione utilizzata durante la terapia tocolitica in queste gravidanze. Numerosi studi hanno riportato inoltre una maggiore incidenza di edema polmonare acuto nelle gravidanze gemellari sottoposte a trattamenti per parto prematuro con simpatico mimetici. Questo dato potrebbe essere legato almeno in parte all'aumento del volume plasmatico e alle modificazioni cardiovascolari che ne conseguono. Dato che la minaccia di parto pretermine complica fino al 16,7% di queste gravidanze è necessario innanzitutto selezionare accuratamente la donna da sottoporre a trattamento attuando una corretta diagnosi di minaccia di parto pretermine (21,22). E' consigliabile evitare i beta mimetici data la possibilità di ricorrere ad altri tocolitici quali i calcio antagonisti e gli antagonisti dell'ossitocina. Questi sarebbero da utilizzare come farmaci di prima linea nel trattamento di queste gravidanze (23). molta attenzione va posta al momento del secondamento e del postpartum, in particolare per quello che riguarda la gestione dell'infusione di liquidi. Il tromboembolismo venoso e l'embolia polmonare rappresentano attualmente una delle principali cause di mortalità materna nel Mondo Occidentale e costituiscono un'importante causa di morbidità non solamente per il periodo gravidico e puerperale, ma anche a lungo termine, con un'incidenza variabile in un range di 0,5-3/1000 gravidanze (24). Le gravidanze gemellare di per sé, e le complicanze che spesso sono ad essa associate come il taglio cesareo, il parto prima della 36 settimana, un BMI > 25 e un'età materna > di 36 anni rappresentano i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di tromboembolismo. Gli adattamenti fisiologici materni conducono a uno stato di ipercoagulabilità del sangue ed inoltre nelle gravidanze gemellari la stasi creata dall'utero sovradisteso e la necessità di riposo a letto anche per lunghi periodi di tempo incidono in maniera determinante sulla frequenza di questo evento. Simpson EL et al. hanno verificato la maggiore incidenza di questa complicanza nelle gravidanze multiple in uno studio condotto su 395.000 gravidanze dove essa risultava aumentata anche dopo aver eliminato i possibili fattori confondenti per patologia trombo embolica (25).

Un'efficace prevenzione primaria ed un corretto management dell'evento acuto costituiscono l'obiettivo principale da realizzare nell'ottica di limitare al massimo le sequele materne e feto-neonatali cui tale patologia è associata. L'elevata frequenza con cui il tromboembolismo si manifesta nelle gravidanze multiple suggeriri-

scen un attento monitoraggio di questa particolare condizione ed inoltre per quanto riguarda il trattamento è necessario tenere conto del maggiore volume di distribuzione raggiunto in queste gravidanze a confronto di quelle singole e della conseguente difficoltà nel raggiungere i livelli terapeutici degli anticoagulanti (26).

Apparato cardiocircolatorio

Le modificazioni a carico del sistema cardiovascolare sono di maggiore entità rispetto alle gravidanze con un singolo feto e interessano la portata cardiaca, le resistenze periferiche ed il letto vascolare venoso. La portata cardiaca durante la gravidanza aumenta precocemente, cioè entro la fine del I trimestre, raggiungendo livelli del 30% superiori a quelli precedenti la gravidanza. L'incremento della gittata cardiaca è di circa il 30-50% nel II° trimestre, passando così da 4-5 l/min a 6 l/min e nella gravidanza gemellare vi è un ulteriore aumento del 20% della gittata cardiaca (15% del volume di eiezione e 3.4% della frequenza cardiaca). Nonostante questo incremento la marcata riduzione delle resistenze periferiche, ancor più importante in queste gravidanze data la maggior produzione di progesterone e prostaglandine che promuovono vasodilatazione, determina la diminuzione della pressione sistolica e di quella diastolica che decresce progressivamente nei primi due trimestri fino a raggiungere a 26 settimane il suo minimo (65-69 mmHg), mentre a termine tende a riavvicinarsi ai valori precedenti alla gravidanza (72 mmHg) (27). Il letto vascolare venoso per tutta la gravidanza aumenta progressivamente la sua compliance sia per l'effetto rilasciante del progesterone sia per l'aumento della forza idrostatica del volume sanguigno e per la stasi da compressione dell'utero gravidico sulla vena cava inferiore. L'utero di una gravidanza gemellare a partire dalle 18 settimane è circa il doppio rispetto a quelle singole e a 25 settimane il suo volume è paragonabile a quello a termine della gravidanza monofetale, cioè di circa 5000 ml, mentre a termine di una gravidanza gemellare esso raggiunge circa 10000 ml (28). Nelle gravidanze multiple questi meccanismi più accentuati comportano una frequenza notevolmente maggiore di vene varicose agli arti inferiori ed alla vulva e di emorroidi, con ricorrenza del 9,7% nelle gravidanze gemellari (29). Un'altra complicanza rara, ma riscontrata più frequentemente nelle gravidanze multiple, è quella delle varici a livello del collo dell'utero, causa a volte di importanti emorragie vaginali (30).

Tratto genito urinario

La fisiologica dilatazione ureterale gravidica è dovuta principalmente a un meccanismo di compressione meccanica dell'uretere intrapelvico da parte dell'utero e ad alla ridotta peristalsi della muscolatura liscia dei collettori indotta dal progesterone. La maggior sovraddistensione dell'utero e i più elevati livelli progesterinici nelle gravidanze multiple potrebbero essere la razionale risposta a una maggiore e più frequente dilatazione ureterale. La stasi conseguente a queste modificazioni aumenta il rischio di infezioni del tratto urinario superiore. La gravidanza gemellare sembra essere associata nel 2% di casi a stasi e infezioni del tratto urinario. In letteratura invece l'incidenza delle pielonefriti non sembra essere significativamente aumentata rispetto alle gravidanze singole (29,30).

Adattamenti epatici e gastrointestinali

Lo stomaco e l'intestino vengono dislocati in maniera importante in seguito al progressivo incremento del volume uterino. La motilità e il tono del tratto gastrointestinale sono ridotti e il tempo di svuotamento gastrico e il transito intestinale sono allungati a causa degli aumentati livelli sierici di progesterone. La nausea e il

vomito caratteristici del primo trimestre di gravidanza interessano il 50% circa delle gravidanze multifetali. Il meccanismo fisiopatologico alla base di questa sintomatologia risiede negli elevati livelli ematici di gonadotropine rilasciate dalla massa placentare, di maggiori dimensioni rispetto a quella della gravidanza singola. Anche l'iperemesi gravidica complica più frequentemente le gravidanze gemellari con un'incidenza dell'8,3% (26,29).

Il fegato non va incontro a cambiamenti morfologici e la funzionalità epatica non subisce modificazioni molto rilevanti per effetto della gestazione, mentre la colecisti è ipotonica con svuotamento rallentato e, anche se non si assiste a modificazione della bile, l'incidenza di calcoli in gravidanza è maggiore.

La colestasi intraepatica gravidica (CO) è una complicanza gravidica che insorge più frequentemente nel terzo trimestre con ampio spettro di definizioni in mancanza di criteri diagnostici accertati e condivisi, caratterizzata da intenso prurito in assenza di rash cutaneo, con alterazione dei test di funzionalità epatica e in assenza di altre cause riferibili a questi due aspetti. La sintomatologia va incontro a remissione dopo il parto (32). La CO è associata ad un' aumentata mortalità e morbilità perinatale a causa di una maggiore incidenza di parto pretermine, sia iatrogeno che spontaneo, di liquido amniotico tinto di meconio, di ipossia fetale e morte intrauterina e un lavoro di Glantz A. e al. ha dimostrato che, per livelli di acidi biliari oltre i 40 $\mu\text{mol/l}$, i rischi fetali aumentano dell' 1-2% per ogni incremento di 1 $\mu\text{mol/l}$ (33). Il prurito e il rischio di emorragia postpartum rappresentano invece le principali problematiche materne. Il 3,5% delle CO si manifesta nelle gravidanze multiple (34) e la sua prevalenza è significativamente maggiore nelle gravidanze gemellari rispetto a quelle singole: 20,9% vs 4,7% (35). L'ipotesi fisiopatologica più accreditata sembra essere quella che vede coinvolta un' alterazione del trasporto degli acidi biliari causata da una riduzione dell'espressione dei trasportatori epatici sodio dipendenti in risposta agli elevati livelli di estrogeni in gravidanza. La predisposizione per la colestasi potrebbe essere legata a un polimorfismo genetico che crea un'ipersensibilità epatica agli estrogeni in alcune famiglie (36,37,38). Queste ipotesi sono state avvalorate anche in uno studio su gravidanze gemellari dove si è evidenziato che nelle multipare con pregressa gravidanza gemellare e CO, la malattia ricorreva solamente in alcune gravidanze singole, sottolineando l'importanza del ruolo svolto dai livelli di estrogeni nella patogenesi della malattia. Al contrario, nelle pazienti multipare con una pregressa gravidanza singola e CO, la malattia ricorreva nel 70,5% delle successive gravidanze singole, sottolineando la presenza di una predisposizione metabolica in questi casi (35).

La gravidanza gemellare rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo del Fegato grasso acuto (AFLP, acute fatty liver of pregnancy), rara ma importante complicanza della gravidanza che comporta una grave coagulopatia, ipoglicemia e iperammoniemia e che può condurre anche fino alla morte materna. Il 14% dei casi riportati in letteratura di AFLP sono avvenuti in gravidanze multiple, anche se queste rappresentano solo il 2% di tutte le gravidanze, e uno studio recente indica un'incidenza addirittura del 7% nelle gravidanze trigemine. L'AFLP è reversibile dopo il parto, ma è necessaria una diagnosi precoce un management basato su criteri laboratoristici e segni clinici spesso vaghi e non specifici: un corretto timing del parto è essenziale per migliorare l'outcome sia materno che fetale (39,40).

Apparato osteoarticolare

La gravidanza, e quella gemellare in particolar modo, mette a dura

prova il sistema muscolo-scheletrico. L'aumento di volume dell'utero materno assieme alle modificazioni apportate dal cambiamento dell'assetto ormonale e dalla ritenzione di liquidi, altera il centro di gravità corporeo, stressando il sistema meccanico assiale e pelvico (41). Molti autori riportano un'incidenza di lombalgia e dolori agli arti inferiori di origine non venosa durante la gravidanza di circa il 50%. Questi sembrano colpire in particolar modo le donne con gravidanze gemellari, dato il maggior peso che le donne devono sostenere e l'accentuata lordosi che in esse si verifica (42). In alcuni casi il dolore può persistere anche dopo l'espletamento del parto probabilmente in seguito alla perdita dell'elasticità osteoarticolare acquisita durante la gravidanza e nelle donne con gemelli questo fattore si va a sommare al fatto di dover spesso prendere in braccio i gemelli (43,44). Probabilmente se le donne in gravidanza fossero educate correttamente sulla postura e sui rischi dovuti a scorretti movimenti questo problema sarebbe meno comune in particolar modo se si associasse anche un adeguato pattern di esercizi fisici nella prima parte della gestazione (45).

Diabete gestazionale

L'ipotesi che le gravidanze multiple rappresentino un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete gestazionale è stata testata da numerosissimi studi in letteratura. Questi sono difficilmente confrontabili fra loro a causa dei differenti criteri utilizzati per la diagnosi di diabete gestazionale, (WorldHealth Organization (46), National Diabetes Data Group (47,48), e Carpenter and Coustan (49)), per le differenze nelle popolazioni prese in esame e per la mancata valutazione di quelli che possono essere i fattori confondenti per lo sviluppo di GDM in molti di questi lavori. Questi motivi sono alla base di risultati molto discordanti per quello che riguarda la differente incidenza di GDM nelle gravidanze singole a confronto con quelle multiple. In alcuni lavori le gravidanze gemellari non sono risultate essere associate ad una maggiore incidenza di GDM (47,50), mentre in altri l'incidenza del diabete gestazionale sembra non solo essere aumentata in maniera significativa nelle gravidanze gemellari (29), complicando fino al 3-6% di queste, ma risulta essere ancora maggiore in quelle con tre o più feti, interessando fino al 22-39% delle gravidanze trigemine (51). In uno studio che ha preso in esame 95 gravidanze gemellari e 26 trigemine, valutando anche altri fattori che potessero incidere sulla comparsa del GDM quali il peso materno, l'età e la parità, gli autori hanno stimato che ogni feto in più comporta un aumento del rischio di GDM con un fattore di moltiplicazione pari a 1.8 (52). Molti fattori sembrano poter contribuire a questo incremento del rischio di sviluppare il GDM nelle gravidanze multiple. L'età materna avanzata influisce in maniera importante associandosi sia ad un maggior rischio di andare incontro a gravidanze multiple, dato che le donne tra i 30 e 34 anni hanno il doppio di probabilità di avere una gravidanza dizigote rispetto alle donne di età inferiore ai 20 anni e che l'incidenza è massima tra i 35 e i 39 anni probabilmente legata all'incremento delle gonadotropine con la conseguente e fisiologica maggior stimolazione ovarica, sia perché l'età rappresenta già di per sé un importante fattore di rischio per quelle complicanze della gravidanza definite "adult-onset disease" di cui fanno parte oltre al diabete anche l'ipertensione, in parto pretermine e il taglio cesareo. Inoltre sempre maggiore è il gruppo di donne che si sottopone con successo alle tecniche di procreazione assistita in età avanzata e tra queste il gruppo a maggior rischio per l'insorgenza del GDM sarebbe quello delle donne con Ovaio Policistico dato che in molti casi esso risulta associato a resistenza insulinica. Il GDM è caratterizzato

da anomalie sia della secrezione che della resistenza insulinica alla base delle quali è coinvolta l'azione di ormoni quali l'hpl, il cortisolo e il progesterone prodotti dalla placenta. La presenza di una maggiore massa placentare, due o più placente o semplicemente una di maggiori dimensioni, comporta una secrezione di elevate quantità di questi ormoni "diabetogeni" che possono spiegare teoricamente e almeno in parte il meccanismo che porta con maggiore frequenza al GDM nelle gravidanze multiple (53). Questo aspetto è stato messo in evidenza in particolar modo in uno studio condotto su gravidanze trigemine in cui in una parte di queste era stata eseguita una riduzione del numero di feti: l'incidenza del diabete gestazionale passava dal 22% delle gravidanze trigemine al 6% in quelle bigemine in cui era stata eseguita la riduzione fetale, dimostrando così il significativo contributo che la massa placentare e il numero di feti comportano nell'insorgenza del diabete mellito (51). Molti aspetti legati alla diagnosi e alla gestione del GDM nelle gravidanze multiple non sono ancora stati presi in esame in maniera approfondita e mancando linee guida di riferimento, la gestione di queste gravidanze viene in genere indirizzata a centri con elevata esperienza in questo campo. Viene consigliato lo screening in tutte le gravidanze multiple con gli stessi tempi e le modalità delle gravidanze singole, anche se alcuni autori propongono, prendendo in considerazione l'aumentata incidenza, un'ulteriore valutazione in un'epoca più avanzata della gravidanza per le donne risultate negative (54). Mancano invece indicazioni utili per quello che riguarda il numero ideale di calorie, l'aumento ottimale di peso, il tipo di insulina più efficace per il trattamento e in particolar modo quale sia il più appropriato timing del parto. Nella letteratura è ben documentato che il rischio di complicanze perinatali già elevato nelle gravidanze multiple viene esacerbato dalla associazione tra gravidanze gemellari e diabete gestazionale comportando un aumento sia della morbilità che della mortalità sia fetale che neonatale. Il GDM è infatti associato con macrosomia, ipoglicemie neonatali, sindrome da distress respiratorio, policitemia, iperbilirubinemia e ipocalcemia. Come risulta da alcuni studi che hanno confrontato l'outcome di gravidanze gemellari con e senza GDM, è necessario un attento controllo delle glicemie materne, tramite un'equilibrata dieta o se necessario attraverso la terapia insulinica, per ridurre in maniera importante i rischi che il GDM aggiunge a queste già delicate gravidanze (55).

Iperensione e preeclampsia

La preeclampsia incide in maniera importante sulla morbilità e mortalità materna e fetale e si manifesta con una maggiore frequenza nelle gravidanze multifetali: l'incidenza è 2.6 volte maggiore rispetto a quelle singole e ancor più importante è in quelle con tre o più feti (56).

In un lavoro pubblicato nel 2006, su un totale di 2213 gravidanze complicate da PE, il 7.5% si era verificato in bigemine, il 19.4% nelle trigemine e il 25% nelle gravidanze con quattro feti (57). Le gravidanze multiple derivanti da tecniche di riproduzione assistita sembrano essere associate ad un maggior rischio di sviluppare ipertensione e PE rispetto a quelle spontanee (58): Lynch et al. nel 2002 confrontando 330 gravidanze multiple spontanee e 198 gravidanze multiple ART, sovrapponibili sia per età che per parità, hanno riscontrato in queste ultime un rischio relativo di 2.1 di sviluppare PE. L'importante correlazione tra numero di feti e complicanze ipertensive è dimostrato anche dal fatto che l'embrio riduzione nelle gravidanze multifetali è associata ad una riduzione dell'incidenza di preeclampsia come dimostrato da uno

studio condotto su 54 gravidanze trigemine e 59 bigemine, dopo riduzione del numero dei feti, dove l'incidenza di PE era rispettivamente del 30% contro un 14% (59). Le complicanze ipertensive inoltre tendono a comparire più precocemente e a manifestarsi in maniera più severa: l'ipertensione gestazionale prima delle 35 sg, la PE prima delle 35sg, l'ipertensione associata a valori diastolici maggiori di 110 mmHg e l'abruptio placentare si manifestano molto più frequentemente rispetto a quelle singole(60). Inoltre le complicanze ipertensive nelle gestazioni multiple tendono a manifestarsi molto più frequentemente sotto forma di sindrome HELLP (61). I livelli sierici di sFlt1 e il rapporto di sFlt1/PIGF sono risultati raddoppiati rispetto a quelli delle gravidanze singole: la maggiore superficie placentare associata ad un aumento dei livelli sierici di questa molecola potrebbe spiegare la maggiore incidenza di complicanze ipertensive nelle gravidanze multiple (62,63).

Papule e placche orticarioidi

L'eruzione polimorfica della gravidanza conosciuta anche come "papule e placche orticarioidi pruriginose", è la più comune dermatosi associata alle gravidanze multiple. Essa si manifesta nelle gestazioni singole con una frequenza dello 0,5%, mentre nelle bigemine e trigemine nel 2,9% e 14% rispettivamente (64). Caratteristicamente compare nel terzo trimestre e nelle prime gravide. La presentazione clinica è molto variabile, in genere confinata alle strie addominali, l'eruzione è autolimitante con una durata complessiva di 1-6 settimane. Il reperto istologico non mostra caratteristiche specifiche e la sierologia non subisce alterazioni (65). Anche se ancora scarse sono le conoscenze sulla fisiopatologia di questa dermatosi, i possibili meccanismi chiamati in causa sono di tipo immunologico, ormonale e meccanico e potrebbero spiegare la relazione di questa patologia con le gravidanze multiple(67). Cohen et al (66) suggeriscono che la distensione addominale e la reazione a questo processo abbia un ruolo scatenante dato che generalmente compaiono nelle strie addominali e dato la loro correlazione con l'aumento di peso, il numero di feti, il peso fetale alla nascita e la presenza di polidramnios. L'ipotesi è che avvenga una reazione infiammatoria da parte degli istiociti provocata da antigeni del collagene esposti in seguito alla distensione. Inoltre Vaughan-Jones et al.(68), sottolineano nel loro studio condotto su gestazioni trigemine come il rush si manifesti attorno alle 24 settimane di gestazione, precocemente rispetto a quelle con un unico feto ed epoca in cui la distensione dell'addome materno è paragonabile a quella di 38 settimane. La prognosi è favorevole sia per la madre che per i feti e il trattamento sintomatico è generalmente sufficiente. È importante riconoscere questa entità per la sovrapposizione tra le sue manifestazioni cliniche e quelle del Gestational pemphigoid, che è invece correlato ad un aumentato rischio di prematurità e di neonati "small-for-gestational age". Per differenziare queste due entità è necessaria l'immunofluorescenza diretta(68).

Aspetti psicologici

L'accettazione di una gravidanza multipla varia da donna a donna e dipende da molti fattori quali il supporto del partner e della famiglia, lo stato economico, l'età, la parità e la storia relativa alla sua fertilità. La gravidanza multipla comporta importanti problemi fisici e uno stato di ansietà legato ai rischi medici per se stessa e per i bambini (69). Questi rischi causano un'importante pressione e vulnerabilità psicologica accentuati ancor più dall'ospedalizzazione, dalla separazione dalla famiglia e dalla paura di un parto prematuro. Possono così insorgere a carico della neomamma disturbi psicologici, il più frequente tra i quali è la depressione del

post-partum. I sintomi caratteristici di questo disturbo quali la stanchezza, un'emotività piuttosto accentuata, disturbi del sonno e cambiamenti dell'appetito sono a volte difficilmente distinguibili da quella che è il fisiologico stato di adattamento a questa condizione e l'alienazione e la particolare malinconia che si manifestano in queste donne deve mettere in allerta il medico e la famiglia, in modo da sostenerla nell'enorme impegno di creare uno spazio interno/esterno per i nuovi arrivati. Spesso inoltre dopo il parto i bambini necessitano di un'ospedalizzazione prolungata e la morte neonatale, evenienza non rara nelle gravidanze multiple, rende ancor più difficoltoso il processo di attaccamento con gli altri neonati (70). Anche il sovraccarico di lavoro che impegna la mamma una volta tornata a casa comporta uno stress psichico e fisico che non rende semplice lo sviluppo della sua individuale relazione con ogni bambino. In particolar modo l'allattamento al seno dei neonati richiede una gran quantità di tempo e di energie e altera in maniera molto importante il ritmo sonno veglia della donna (6). D'altra parte anche se in passato si tendeva a scoraggiare l'allattamento al seno nelle gravidanze gemellari e multifetali, oggi la tendenza è quella di enfatizzare i vantaggi di questo, legati ad aspetti sia fisiologici che emozionali, in particolar modo nei feti con complicanze mediche e basso peso alla nascita. Da non sottovalutare inoltre è l'importante costo associato all'allattamento artificiale e comunque il tempo dedicato a questo non è minore rispetto a quello naturale.

DISCUSSIONE

L'attività dell'ostetrico si deve confrontare sempre più frequentemente con le complicanze legate alle gravidanze multiple. Queste gravidanze devono essere considerate fattori di rischio associati a mortalità e morbilità materna in gravidanza e non solo fattori di rischio per quel che riguarda l'outcome fetale. In letteratura mancano tuttavia studi significativi che possano modificare in maniera sostanziale l'atteggiamento dell'ostetrico nell'affrontare queste situazioni e la soluzione più comune sembra essere quella di inviare la donna presso centri di riferimento in grado di affrontare queste complicanze basandosi soprattutto sulla loro esperienza. Il fine di questo lavoro è quello di mettere in evidenza le numerose possibili complicanze materne che possono verificarsi nella gravidanza multipla. Ogni ostetrico che intraprende la gestione di una gravidanza multipla deve avere un'adeguata conoscenza sia dei possibili rischi materni e fetali, sia delle modalità con cui questi vanno prevenuti e trattati. Sarebbe quindi opportuno delineare specifici percorsi multidisciplinari per riuscire a gestire in maniera corretta queste gravidanze e intervenire tempestivamente nel caso di bisogno, dato che complicanze quali quelle ipertensive, quelle legate ai disordini epatici, ma anche quelle diabetiche, se individuate e trattate in maniera adeguata comportano un importante miglioramento dell'out come materno e fetale.

La corretta gestione clinica inoltre è necessaria anche al fine di evitare una prolungata e a volte inutile ospedalizzazione sia per non creare ulteriori stress alla gestante sia per alleviare i costi sociali legati a queste gravidanze.

Un'adeguata informazione sui possibili rischi che si associano a queste gravidanze dovrebbe essere fornita alle donne che affrontano una gravidanza gemellare e in particolar modo a quelle donne che hanno intenzione di sottoporsi a trattamenti di procreazione assistita data l'elevata incidenza di gemellarità in questi casi. Oltre all'aspetto della salute materna, legato alle complicanze mediche che abbiamo visto in precedenza, è necessario sottolineare le im-

portanti implicazioni economiche, sociali e psicologiche che pesano sulla donna e sulla coppia. Inoltre non va scordato l'aspetto del costo sociale di queste gravidanze che associato alla morbilità e mortalità sia materna che

fetale dovrebbero focalizzare la nostra attenzioni sul utilizzo a volte indiscriminato della stimolazione ovarica e sulle tecniche di procreazione assistita che giocano un ruolo di primo piano sul numero delle gravidanze multiple

BIBLIOGRAFIA

1. Agustin Conde-Agudelo, MD, Jose M. Beliza' N. *Maternal Morbidity and Mortality Associated With Multiple Gestations. Obstetrics & Gynecology* 2000; Vol. 95, no. 6, Part 1
2. Ounjai Kor-anantakul, Chitkasaem Suwanrath. *Outcomes of multifetal pregnancies. J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007; 1: 49-55
3. Senat MV, Ancel PV, Bouvier-Colle MH, et al. *How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity? Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 79-83.
4. Andrea P. MacKa, Cynthia J. Berg, Jeffrey C. King, et al. *Pregnancy-Related Mortality Among Women With Multifetal Pregnancies. Obstetrics & Gynecology*; 2006 vol. 107, no. 3
5. <http://www.neonatologia-online.it/sapere/gravidanza/L-AdattamentoMaterno.html>.
6. Louis G. Keith et al 1995; *Multiple pregnancy.*
7. APOG, 2004.
8. MacGillivray, L. Campbell. *Maternal physiological response and birthweight in singleton and twin pregnancy by parity. Eur. J Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 1977; 7:17.
9. Hytten F. *Blood volume changes in normal pregnancy. Clin Haematol.* 1985. 14(3): 601- 12.
10. Chittacharoen A, Singhakun D, Ayudhya NI. *Pregnancy outcome of twin pregnancy in Ramathibodi Hospital., J Med Assoc Thai.* 2006 89 Suppl 4:S76-80.
11. Ghazawi AH. *The maternal and neonatal outcome of high order gestation at King Abdulaziz University Hospital., Mansouri, Arch Gynecol Obstet.* 2007; 275(2):89-92..
12. Hruby E, Sassi L, Görbe E, et al. *The maternal and fetal outcome of 122 triplet pregnancies. Orv Hetil.* 2007; 9:148- 149 :2315-28.
13. Wen SW, Demissie K, Yang Q, et al. *Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(1): 254-8.
14. Shunji Suzuki et al. *Risk factors for postpartum Hemorrhage after Vaginal delivery of twins. J Nippon Med Sch.* 2007: 74(6).
15. Gall SA. *Ambulatory management of multiple gestation. Clin Obstet Gynecol.* 1998 .41(3):564-83.
16. L Reveiz, GML Gyte, LG Cuervo. *Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1.*
17. Blickstein I, Goldschmit R, Lurie S. *Hemoglobin levels during twin vs. singleton pregnancies. Parity makes the difference. J Reprod Med* 1995; 40: 47-50.
18. Shumpert MN, Salihu HM, Kirby RS. *Impact of maternal anaemia on birth outcomes of teen twin pregnancies: a comparative analysis with mature young mothers. J Obstet Gynaecol.* 2004; 24(1):16-21 1995; 40(1):47-50.
19. Findik S, Dirican A, Sengul B, et al. *Acute pulmonary edema secondary to long-term use of oral ritodrine in a woman with a triplet pregnancy. Int J Gynaecol Obstet.* 2007 ; 96(3):208-11.
20. Anthony C. Sciscione, DO, Thomas Ivester. *Acute Pulmonary Edema in Pregnancy Obstetrics & Gynecology Vol. 101, no. 3, March 2003 © 2003 by The American College of Obstetricians and Gynecologists.*
21. Chapuis C, Menthonnex E, Debaty G, et al. *Acute pulmonary edema during nicardipine and salbutamol therapy for preterm labor in twin pregnancy ;J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2005; 34(5):493-6
22. Poggi SH, Barr S, Cannum R, et al. *Risk factors for pulmonary edema in triplet pregnancies. J Perinatol.* 2003; 23(6):462-5.
23. Vayssière C. *Special management for threatened preterm delivery in multiple pregnancies J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002. 31
24. *The National Institute for Clinical Excellence, Scottish Executive Health Department and Department of Health, Social Services and Public Safety: Northern Ireland. Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-99. London: TSO, 2001.*
25. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al. *Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG* 2001; 108:56-60 (Level II-2).
26. *American College of Obstetricians and Gynecologists Multiple gestations: complicated twin, triplet, and highorder multifetal pregnancy. Practice Bulletin No. 56. Obstet Gynecol* 2004. 104:869-83.
27. Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, et al. *Maternal cardiac function in twin pregnancy. Obstet Gynecol.* 2003; 102(4):806-15
28. Redford DHA. *Uterine growth in twin pregnancy by measurement of total intrauterine volume. Acta Genet. Med. Gemellol.* 1982; 31:145-8
29. F Colla, E Alba, R Grió *Maternal morbidity in multiple pregnancies Minerva Ginecol.* 2001; 53 (1):35-40
30. Yoshimura K, Hirsch E, Kitano R, et al. *Cervical varix accompanied by placenta previa in twin pregnancy. J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:323-5
31. Anita Rao, Shanthi Sairam, Hassan Shehata. *Obstetric complications of twin pregnancies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(4):557-76

32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, *Guideline no.43*, gennaio 2006
33. Glantz A. e al. *Hepatology* 2004
34. Wang XD, Yao Q. A clinical analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in 1241 cases. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2007. 15(4): 291-3
35. Gonzalez MC. *Et All J Hepatol.* 1989 Jul: 84-90
36. Kimberly K. Leslie, Leonid Reznikov. *Estrogens in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy* *Obstet Gynecol.* 2000. 95(3):372-6
37. Simon FR, Fortune J, Iwahashi M, et al. *Ethinyl estradiol cholestasis involves alterations in expression of liver sinusoidal transporters.* *Am J Physiol* 1996. 271: 1043-52.
38. Jacquemin E, Creteil D, Manouvrier S, et al.. *Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy.* *Lancet* 1999. 353:210 -1
39. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, et al. *Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation.* *Obstet Gynecol* 1998; 91:806-8 .
40. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. *Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases.* *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:389-95
41. Smith MW, Marcus PS, Wurtz LD. *Orthopedic issues in pregnancy.* *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63(2):103-11.
42. Connie J. Greenwood, RN, CM, M Mid and M. Colleen Stainton; *Back Pain/Discomfort in Pregnancy: Invisible and Forgotten; Perinat Educ.* 2001; 10(1): 1-12.
43. E. Orvomaa , V. Hilesmaa, M. Poussa, et al. *Pregnancy and delivery in patients operated by the Harrington method for idiopathic scoliosis, European spine Journal*, 1997 Vol 6 no. 5
44. <http://www.kwsalute.kataweb.it/Notizia/0,1044,3716,00.html>.
45. Martins RF, Silva JL. *Back pain is a major problem for many pregnant women.* *Rev Assoc Med Bras* 2005;51:144-7.
46. Wein P, Warwick MM, Beisher NA: *Gestational diabetes in twin pregnancy: prevalence and long-term implications.* *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1992. 32:325-327
47. Henderson CE, Scarpelli S, La Rosa D, et al: *Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation.* *J Natl Med Assoc* 1995. 87:757-758
48. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert l. *Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies.* *Am J Obstet Gynecol* 1999. 181:912-914
49. Carpenter MW, Coustan DR: *Criteria for screening test for gestational diabetes.* *Am J Obstet Gynecol* 1982. 144:768-773
50. Bubling KJ, Henrich W, Starr E, et al. *Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy.* *Arch Gynecol Obstet* 2003. 269:33-6.
51. Sivan E, Maman E, Homko CJ, Lipitz S, et al. *Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes.* *Obstet Gynecol* 2002. 99:91-4.
52. Roach VJ, Lau TK, Wilson D, et al. *The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy.* *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1998. 38:56-7.
53. Spellacy WN, Buhi WC, Birk SA. *Human placental lactogen levels in multiple pregnancies.* *Obstet Gynecol.* 1978. 52(2):210-2
54. David Simmons, MD Manisha ,et al. *Association Between Twin Pregnancy and Hyperglycemia in a Multiethnic Community in New Zealand.* *Diabetes care* 2002. Vol 25, N 5,
55. H JCho, J S Shin, J H Yang. *Perinatal Outcome in Twin Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus: A Comparative Study.* *J Korean Med Sci* 2006. 21: 457-9
56. Sibai BM, Hauth J, Caritis S 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. 182:938-42.
57. Tan K H, Kwek K, Yeo G S H; *Epidemiology of pre-eclampsia and eclampsia at the KK Woman's and Children's Hospital, Singapore.* *Singapore Med J* 2006. 47(1): 49
58. Lynch A, McDuffieR Jr, Murphy J, et al. *Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive thecnologies.* *Obstet Gynecol* 2002. 99: 445-51
59. Smith- Levitin M, Kowalik A., Birnhholz J.et al. *Selective reduction of multifetal pregnancies to twins improves outcome ocer nooreduced triplet gestation.* *Am J ObstetGynecol* 1996. 175: 878-82.
60. Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, et al. *Hypertensive disease in twin pregnancies: a review.* *Twin Res* 2002. 5:8-14.
61. Hardardottir H, Kelly K, Bork MD et al. *Atypicalpresentation of preeclampsia in high order multifetal gestation.* *Obstet Gynecol* 1996. 87:370-4
62. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A et al. *Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? Am J Obstet Gynecol.* 2008. 198 (4): 428
63. Walker MC, Murphy KE, Pan S, et al. *Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies.* *BJOG.* 2004. 111(11):1294-6
64. Elling S.; McKenna P; Powell F *Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy in twin and triplet pregnancies* *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.* 2000 Volume 14, Number 5, pp. 378-381(4)
65. Haritini P, Sofia G., Andreas D. Katsambas. *Polymorphic eruption of pregnancy* *International Journal of Dermatology* 2006, 45, 642-648
66. Kroumpouzos, G; Cohen. *Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review.* *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 2003 Volume 188, Issue 4, Pages 1083-1092 G.
67. Uwe Wollina, Karl-Werner Degen, Helga Konrad et al. *Itching stretch marks and bullous lesions in a pregnant woman.* *International Journal of Dermatology* 2004. Vol. 43 Issue 10 Page 752 - 2004
68. Ambros-Rudolph, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, t al. *The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients; Am Acad Dermatol.* 2006. 54(3):395-404
69. Fisher J, Stocky A. *Maternal perinatal mental health and multiple births: implications for practice* *Twin Res.* 2003. 6(6):506-13
70. Damato EG; *Prenatal attachment and other correlates of postnatal maternal attachment to twins.* *Adv Neonatal Care.* 2004. 4(5):274-91