

FrancoAngeli

E DEI DISTURBI DELLO SVILUPPO

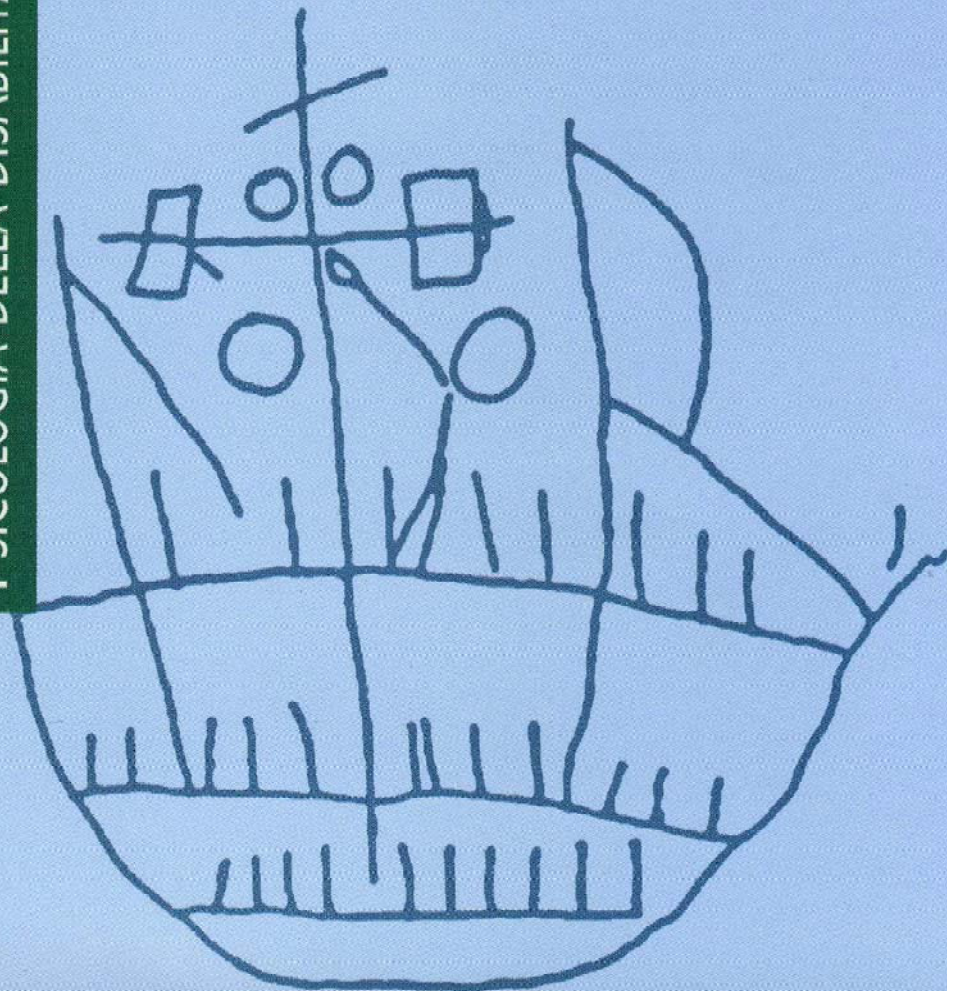
PSICOLOGIA DELLA DISABILITÀ

Lo sviluppo dei bambini nati pretermine

Aspetti neuropsicologici,
metodi di valutazione e interventi

a cura di

Alessandra Sansavini,
Giacomo Faldella



3. Gemellarità e prematurità

di Ettore Piro e Giovanni Corsello*

1. Epidemiologia della nascita gemellare

Negli ultimi decenni si è assistito nei paesi occidentali ad un aumento della età media della maternità e tale tendenza è in continuo aumento. Fattori responsabili sono le contingenze socio-economiche e l'aumento del tasso di occupazione femminile. Numerose evidenze scientifiche indicano che con l'avanzare dell'età materna aumenta il tasso di gravidanze e di parti gemellari. Questo pattern è stato attribuito, sia ad un aumento con l'età del livello delle gonadotropine che al maggior ricorso, alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) fra le donne di età più avanzata, in relazione alla riduzione del tasso di fertilità con l'età. Dagli anni '80 nei paesi occidentali si è verificato un aumento dei tassi di gravidanza gemellare. Negli Stati Uniti dal 1980 al 2006 tale aumento è stato pari a circa al 70% (Martin *et al.*, 2009). Un trend simile si è registrato in Europa ed in Italia dove il tasso di parti gemellari è aumentato dal nove per mille del 1980 all'undici per mille del 1995 con un incremento di circa il 30%. Nel 2006 il tasso medio di gravidanze gemellari in Italia è stato di quattordici per mille, con un range dal 12 al 17 per mille. Nell'ambito delle gravidanze gemellari si è verificato un incremento ancora maggiore, di circa 4 volte, delle gravidanze multiple con numero di gemelli pari a 3 o di numero superiore soprattutto in Italia e Germania (*European Perinatal Health Report*, 2008). La gravidanza multipla è gravata da un'aumentata incidenza di complicanze materne, fetali e neonatali nonché da esiti a lungo termine e tale rischio è proporzionale al numero di embrioni.

La percentuale di gemelli prematuri nelle ultime due decadi è aumentata dal 48 al 60% con prevalenza dei neonati pretermine definiti quasi a ter-

* Università di Palermo.

mine (*late preterm birth* - LPTB) cioè nati dopo la 33a settimana + 6 giorni di età gestazionale (EG) rispetto ai moderatamente pretermine, nati tra le 32 e le 33 settimane + 6 giorni di EG (Martin *et al.*, 2007). In Italia la PMA è regolata dalla legge del 19 febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 febbraio 2004. La legge sanciva il divieto di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti così come il divieto di produrre un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto e comunque non superiore a tre. In seguito alla sentenza della corte costituzionale n. 151/2009 alcuni punti della Legge 40/2004 sono stati ritenuti anticostituzionali. In particolare non vi è più l'obbligo inderogabile di fecondare al massimo tre ovociti ma è a discrezione del ginecologo stabilire quanti ovociti fertilizzare con le tecniche di fecondazione assistita, basandosi sulla storia clinica di ogni singola paziente. Inoltre è stata soppressa la parte della Legge 40/2004 che imponeva "un unico e contemporaneo impianto". Di conseguenza viene prevista l'eventualità di crioconservare gli embrioni.

2. Fecondazione, accrescimento intrauterino e profilo clinico-prognostico

La gravidanza gemellare può essere frutto di un'ovulazione multipla con fecondazione di ogni ovocita da parte di uno spermatozoo ed in tal caso avremo dei gemelli dizigotici (DZ), oppure conseguenza della fecondazione di un ovocita da parte di uno spermatozoo con successiva divisione del singolo zigote, in tal caso si svilupperanno due gemelli monozigotici (MZ). Tutte le gravidanze gemellari DZ sono bicoriali (due placenti) e biamniotiche (due cavità amniotiche).

Le gravidanze gemellari MZ, in relazione all'epoca gestazionale in cui si verifica la divisione in due embrioni, possono essere bicoriali e biamniotiche nel caso in cui la divisione si realizzi tra il primo e il terzo giorno (circa 1/3 dei casi) e monocoriali (singola placenta) e biamniotiche se questa avviene tra il quarto e l'ottavo giorno (circa 2/3 dei casi). Esistono poi casi rari (circa 1%) in cui una divisione tardiva tra il nono e il tredicesimo giorno, dà luogo ad una gravidanza monocoriale e monoamniotica. Tale distinzione è estremamente importante dal punto di vista clinico e prognostico perché le gravidanze gemellari monocoriali, in relazione alla presenza di anastomosi placentari, sono gravate da una incidenza (10-15%) della sindrome della trasfusione gemello-gemello (*twin twin transfusion syndrome* - TTTS; Sebire *et al.*, 1997). Nel corso di TTTS il feto sul versante arterioso funge da donatore e quello sul versante venoso da ricevente. Nel

primo si sviluppano una anemizzazione, oligoidramnios e una compromissione della crescita fetale con un peso inferiore al co-gemello. Nel feto ricevente di contro si sviluppa una policitemia con un aumento del tasso di complicità perinatali. La diagnosi di TTTS è suggestiva in presenza di una differenza di peso neonatale di almeno il 20% e di emoglobina di almeno 5gr/dl. Nel caso in cui la divisione avvenga oltre il tredicesimo giorno (circa 1/50000 gravidanze gemellari), si realizza una gravidanza gemellare monocoriale e monoamniotica con gemelli congiunti. È un evento estremamente raro, gravato da un alto tasso di mortalità neonatale e infantile correlato con la gravità del quadro malformativo. Elemento da non sottovalutare è che la presenza di un singolo sacco amniotico o di due sacchi, può determinare un diverso rischio di esposizione a fattori ambientali, come sostanze tossiche o infezioni, e ad insufficienza utero-placentare. Nel complesso i gemelli dizigotici costituiscono il 70% delle gravidanze gemellari e i monozigotici il 30%. Nelle gravidanze gemellari si ritiene indispensabile una precoce definizione della corionicità. I segni più attendibili, vicino al 100%, sono il numero di sacchi gestazionali a 7-10 settimane di EG e la presenza di un segno lambda (sottile striscia triangolare di tessuto coriale che separa le due placente) tra 11 e 14 settimane di gestazione. Il segno più attendibile per il sospetto di aneuploidie cromosomiche è la translucenza nucale (Vayssière *et al.*, 2011).

Dati recenti di un campione italiano hanno consentito di confrontare le curve del peso dei nati gemelli con quelle dei nati singoli evidenziando differenze per i centili 3°, 50° e 97° a partire dalle 32 settimane di EG e che aumentano in funzione dell'età gestazionale: a 37 settimane il peso differisce di circa 275 grammi (-9%). Tali curve sono state corrette per sesso e parità al fine di evidenziare il solo effetto della gemellarità. Analoghe differenze sono state osservate per la lunghezza, mentre per la circonferenza cranica lo scostamento è più tardivo (36 settimane di EG). Da questo studio sono emersi gli effetti esercitati sull'accrescimento da parte di specifici fattori. Per la parità, a somiglianza di quanto accade per le gravidanze singole in cui i figli di primipare hanno dimensioni inferiori rispetto alle pluripare, anche nei gemelli si è osservato per il peso lo stesso effetto, progressivamente più evidente con l'aumento dell'età gestazionale. Le differenze sono più modeste per la lunghezza e la circonferenza cranica (Bertino *et al.*, 2010).

Il numero reale di gravidanze gemellari è superiore a quello osservato, infatti la diffusione del monitoraggio ecografico precoce della gravidanza ha dimostrato come a 8 settimane di gestazione l'incidenza di gravidanze multiple è del 3,3-4,5% per evolversi spontaneamente nel 21-30% dei casi in singole a seguito del riassorbimento di un embrione da parte della placenta o dell'altro gemello. Ricerche condotte in paesi europei su gravidan-

ze ottenute con tecniche di PMA hanno evidenziato come il 10-15% delle gravidanze singole fossero in origine gemellari. Tale evento, definito fenomeno del “gemello evanescente”, è ritenuto fattore di rischio potenziale per lo sviluppo di complicanze nel feto sopravvissuto (Landy e Keith, 1998). I gemelli di gravidanze frutto di fecondazione in vitro originariamente trigemine in cui si è verificata la perdita di un “gemello evanescente” hanno presentato, rispetto ai controlli costituiti da gemelli nati da gravidanze bigemine, un aumento della incidenza di parto pretermine < 32 settimane di EG a fronte di una stessa incidenza di neonati *small for gestational age* (SGA) o pretermine di età gestazionale superiore a 32 settimane. La durata della gravidanza è stata in media inferiore di 10 giorni e il peso inferiore di 200 grammi (Barton *et al.*, 2011).

Dal punto di vista genetico i gemelli DZ (gemelli diversi) sono assimilabili a due fratelli naturali, mentre i gemelli MZ (gemelli identici) presentano solo teoricamente lo stesso patrimonio genetico. In realtà alterazioni epigenetiche (processi di metilazione, fosforilazione, glicosilazione, acetilazione, imprinting ed inattivazione random del cromosoma X) e fattori ambientali possono essere responsabili, in assenza di variazioni della sequenza genica, di una diversa espressione fenotipica a livello sia fisico che neuropsicocomportamentale. Tra gli eventi ritenuti potenzialmente responsabili di alterazioni epigenetiche, in corso di sviluppo embrionario, rientrano le tecniche di PMA (Maher *et al.*, 2003). Sono descritte inoltre alcune rare condizioni che determinano assetti genetici caratteristici. È il caso dei cosiddetti gemelli ovocitari, nel caso di divisione dell'ovocita prima della fecondazione da parte di due spermatozoi. Si verrebbero così a sviluppare due gemelli con caratteristiche di monozigotità limitata al patrimonio genetico materno, nel complesso quindi con il 75% dell'intero patrimonio genetico in comune. Altre varietà sono rappresentate dai gemelli eterocariotipici, si tratta di gemelli MZ con assetto cromosomico discordante per mosaicismo e dai gemelli eteroallelici, gemelli MZ discordanti per malattie a trasmissione mendeliana o monogenica (fibrosi cistica, emofilia). Queste condizioni sono da ricollegare alle già citate alterazioni epigenetiche che si possono verificare in uno solo degli embrioni.

L'accrescimento fetale dipende dal patrimonio genetico fetale e da fattori legati all'ambiente di sviluppo utero-placentare. Nel caso di gravidanze multiple e in assenza di anomalie genetico-metaboliche fetali, risulta determinante per un corretto sviluppo un adeguato apporto nutrizionale dal versante materno. L'effetto del peso materno gioca, ad esempio, un ruolo importante nel determinismo della prematurità in gravidanze gemellari da PMA, essendo dimostrato come nel caso di madri obese con indice ponderale superiore a 35 una gravidanza gemellare sia associata ad un rischio triplicato di nascita di neonati estremamente pretermine (< 28 setti-

mane di EG) e raddoppiato di neonati molto pretermine (< 32 settimane di EG); ruolo protettivo gioca invece la alta statura materna che risulta associata ad un ridotto rischio di prematurità (Dickey *et al.*, 2012). Nelle gravidanze singole, si osserva una crescita fetale ponderale progressiva e lineare fino alla 37a settimana di gestazione, mentre nel caso di gravidanza gemellare si osserva uno sviluppo sovrapponibile a quello presente nel caso di gravidanza singola limitatamente ai primi due trimestri. È nel corso del terzo trimestre, dalle 28-30 settimane di gestazione in avanti, che la crescita fetale tende a rallentare per diventare più marcata oltre le 32 settimane di EG. Di conseguenza, giunto al termine (completamento di 37 settimane di EG) un gemello pesa in media 600 grammi meno di un nato singolo e nel caso di nascita alla 42a settimana di gestazione la differenza in peso può raggiungere i 965 grammi. Il peso neonatale dei gemelli dipende anche dalla loro zigosità e corionicità (numero di placenti); infatti, i gemelli MZ pesano meno dei DZ ed i MZ monocoriali (MC) meno dei bicoriali (DC). L'inserzione del cordone ombelicale sulla placenta può giocare un ruolo: una sua inserzione centrale, rispetto ad una periferica, assicura un migliore scambio feto-placentare, un migliore apporto di nutrienti al feto e quindi un peso alla nascita superiore. Una inserzione centrale del cordone è significativamente più frequente nei MZ DC rispetto ai MZ MC e nel caso di inserzione centrale le differenze in peso alla nascita tendono ad essere minime tra DZ (sempre DC) e MZ sia DC che MC, mentre nel caso di inserzione periferica i DZ hanno un peso alla nascita significativamente superiore rispetto a tutti i MZ sino essi DC che MC. Nel caso di fusione delle due placenti, meno del 50% dei gemelli MZ DC ha una inserzione centrale, mentre questa è presente in oltre l'80% dei gemelli DZ determinando un rischio maggiore di ritardo di accrescimento uterino nel caso di gemelli MZ (Loos *et al.*, 2005). Nella gravidanza multipla lo sviluppo di una relativa insufficienza placentare, rispetto alla gravidanza singola, è evidenziata dal peso placentare inferiore che si presenta a partire dalla 24a settimana di EG (Bleker *et al.*, 1988). L'accrescimento intrauterino risulta inoltre negativamente influenzato dal ricorso alla fecondazione in vitro con trasferimento multiplo di embrioni (Luke *et al.*, 2010). In corso di TTTS è frequente che il gemello discordante o donatore risulti di un peso inferiore al 25% del cogramello, definendo una situazione di restrizione di crescita intrauterina selettiva (sIUGR). L'evoluzione clinica del gemello sIUGR dipende dalla combinazione delle caratteristiche della insufficienza placentare e dai volumi di sangue scambiati attraverso le anastomosi tra i due gemelli. Sulla base del flusso diastolico in arteria ombelicale si è cercato di definire dei gruppi omogenei per quadro clinico e prognosi a distanza. Il tipo I di sIUGR con normale flusso diastolico presenta una buona prognosi, il tipo II con un flusso diastolico persistentemente assente o invertito presenta

per il feto sIUGR un alto rischio di morte intrauterina o di estrema prematurità. Il tipo III, caratterizzato da un flusso diastolico assente o invertito in modo intermittente è gravato da morte intrauterina del feto sIUGR nel 10-20% dei casi e nella stessa percentuale dal rischio di lesioni cerebrali persistenti nel gemello ricevente. La gestione ostetrica dei tipi II e III costituisce un duro campo di prova per l'ostetrico che di fronte al deterioramento progressivo delle condizioni cliniche fetali è spesso costretto a ricorrere all'anticipazione del parto (Valsky *et al.*, 2010). La compromissione nel neonato sIUGR con alterazioni del flusso arterioso ombelicale si manifesta con alterazioni del sistema nervoso centrale (SNC), sindrome del distress respiratorio (RDS), enterocolite necrotizzante (NEC), scpsi e morte neonatale (Weisz *et al.*, 2011) La discordanza di crescita ponderale > 40% tra i gemelli è considerata un fattore di rischio indipendente per il neonato sIUGR in termini di mortalità perinatale, basso peso e grado di prematurità. L'aumento della discordanza nel peso neonatale correla con il tasso di SGA e la frequenza di ricovero in UTIN. Il peso neonatale è la variabile più strettamente correlata al tasso di mortalità neonatale e l'età gestazionale è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze neonatali (Frezza *et al.*, 2011).

3. Gestione del parto e assistenza perinatale

Nelle gravidanze gemellari si ritiene necessario uno stretto monitoraggio ecografico a cadenza mensile per valutare la crescita ponderale fetale e la velocimetria doppler della arteria ombelicale. Il parto dovrebbe essere programmato nel caso di gravidanze gemellari dicoriali e diamniotiche dopo le 38 e prima delle 40 settimane. Per le gravidanze monocoriali si suggerisce un più stretto monitoraggio ecografico, con ecografie a cadenza anche quindicinale nel corso degli ultimi mesi e una programmazione del parto dopo le 36 settimane, ma prima della 38a settimana + 6 giorni di età gestazionale (Vayssière *et al.*, 2011).

La scelta della modalità del parto, spontaneo o cesareo, dipende da molteplici fattori legati tanto alla gestante che al numero e alle caratteristiche dei feti. Nel caso di gemelli DC oltre le 36 settimane ci si dovrebbe orientare per il taglio cesareo, essendo dimostrato un minore tasso di complicanze dopo correzione per il BMI materno, la parità e la discordanza in peso. In questo caso la scelta del parto per vie naturali risulta più rischiosa per il secondo gemello.

Nel caso di gemelli MC non si evidenzia un aumento del rischio nel caso di parto per vie naturali. La nulliparità risulta un fattore di rischio per complicanze così come la discrepanza nel peso stimato superiore ai 300

grammi sia nel caso di gemelli DC che MC (Hoffmann *et al.*, 2012). Nel caso di gravidanze multiple si suggerisce di programmare il parto mediante taglio cesareo a 34-35 settimane di EG (Laplaza *et al.*, 2002; Luke, 1996).

Il rilievo che nelle gravidanze gemellari di maggiore ordine numerico si assista ad un aumento dei tassi di mortalità e morbilità, impone un'accurata programmazione del parto e un'adeguata pianificazione dell'assistenza neonatale in sala parto con arruolamento di un numero adeguato di rianimatori neonatali. È infatti dimostrato come una maggiore attenzione e assistenza di regola applicata nelle gravidanze trigemine, soprattutto nelle gravide di età più avanzata, determini di fatto tassi di complicanze sovrapponibili a quelli presenti nei gemelli nati da gravidanza bigemina (Zhang *et al.*, 2002).

4. I gemelli prematuri

La gemellarità è uno dei principali fattori predisponenti allo sviluppo tanto di nascita pretermine che di una condizione di IUGR o anche sIUGR. In presenza di ambedue le condizioni, il rischio, in termini prognostici, risulta aumentato. La percentuale di gemelli prematuri nelle ultime due decadi è aumentata dal 48% al 60% con prevalenza dei pretermine definiti quasi a termine (*late preterm birth* - LPTB), cioè nati dopo la 33a settimana + 6 giorni di EG (Martin *et al.*, 2007).

Rispetto alle gravidanze gemellari a termine le gravidanze gemellari pretermine presentano un aumento del rischio di complicanze quali mortalità neonatale, sindrome del distress respiratorio, sepsi precoci, enterocolite necrotizzante di stadio 3 e 4, polmonite neonatale, displasia broncopolmonare, leucomalacia periventricolare, emorragia intraventricolare di grado III e IV e retinopatia della prematurità. In base all'età gestazionale si possono delineare diversi profili di rischio. La presenza di una o più delle suddette complicanze risulta infatti presente nel 30% dei gemelli moderatamente pretermine (*moderately preterm birth* - MPTB) nati dalla 32a alla 33a settimana + 6 giorni di EG, nel 13% dei quasi a termine (LPTB) e solo nello 0,5% dei gemelli a termine (Refuerzo *et al.*, 2010). I gemelli trigemini o di ordine superiore di peso estremamente basso (< 1000 grammi) presentano a 18-22 mesi una compromissione dello sviluppo maggiore rispetto ai nati singoli della stessa fascia di peso (Wadhawan *et al.*, 2011).

Lo sviluppo di una restrizione di crescita intrauterina ancor di più se selettiva (sIUGR) è un importante fattore di rischio in termini neuroevolutivi (Gao *et al.*, 2012). Di contro la maggior parte dei gemelli IUGR nati a termine non presentano problemi di sviluppo, soprattutto se l'eziologia della

ridotta crescita intrauterina è da imputare all'insufficienza utero-placentare e non sono presenti significative anomalie di sviluppo o complicanze fetali come la TTTS (Allen e Donohue, 2002). Il gemello pretermine risulta quindi esposto sia in utero che una volta nato a molteplici fattori patogeni potenzialmente in grado di determinare, direttamente o indirettamente, conseguenze negative in termini di sviluppo neuropsicomotorio e sensoriale. È evidente come di fronte a tale complessità di condizioni predisponenti sia spesso difficile potere identificare un singolo fattore responsabile a cui attribuire la patogenesi della compromissione dello sviluppo.

Una compromissione neurosensoriale può infatti determinarsi nel corso dello sviluppo intrauterino ed essere quindi attribuibile alla gemellarità stessa soprattutto se MC; può verificarsi alla nascita pretermine a causa di un'encefalopatia ipossico-ischemica e/o emorragica; oppure la nascita pretermine, in un bambino già vulnerabile in quanto gemello, può essere essa stessa, anche in relazione alle concomitanti patologie multiorgano, considerata fattore determinante.

5. Esiti: la Paralisi Cerebrale Infantile

Con il termine paralisi cerebrale infantile (PCI) si definisce un complesso di disturbi del movimento e della postura responsabile di limitazione dell'attività del soggetto, attribuibile ad un'alterazione non progressiva, ma non immodificabile del sistema nervoso centrale, spesso variamente associata ad altri disturbi più o meno gravi di tipo sensoriale, cognitivo, della comunicazione, della percezione, del comportamento e/o di tipo convulsivo (si veda anche il capitolo 5 in questo volume). La classificazione delle PCI si basa sul tipo, sulla distribuzione della compromissione motoria e sul grado di compromissione funzionale. Secondo la *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* (SCPE, 2012), si identificano, basandosi sulla prevalente anomalia motoria, tre diverse forme: spastica, discinetica ed atassica. La forma spastica è caratterizzata dalla presenza di almeno due segni clinici tra anomalie della postura e/o del movimento, aumento del tono muscolare, presenza di riflessi patologici (iperreflessia o segni piramidali). Nell'ambito della PCI spastica si distinguono forme a distribuzione mono o bilaterale. La PCI discinetica è caratterizzata da anomalie della postura e/o del movimento e dalla presenza di movimenti involontari, incontrollati, ricorrenti e a tratti stereotipati a carico dei distretti corporei coinvolti. Nell'ambito delle PCI discinetiche si riconoscono una forma distonica, caratterizzata da ipocinesia e ipertonica, e una forma coreoatetotica caratterizzata da ipercinesia e ipotonia. La PCI atassica è caratterizzata dalla presenza di anomalie della postura e/o del movimento e da un disturbo della coordina-

zione muscolare con interessamento della forza muscolare, del ritmo e della precisione. Sono descritte forme miste e forme molto rare definite ipotoniche o aposturali in cui il tono muscolare è estremamente ridotto. Il *Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised* (Palisano *et al.*, 2008), ampiamente utilizzato in ambito internazionale, distingue cinque diversi livelli di progressiva compromissione in relazione al grado di mobilità o di limitazione della stessa presente nel paziente per cinque intervalli di età (inferiore ai 2 anni, 2-4 anni, 4-6 anni, 6-12 anni e 12-18 anni). Il primo livello corrisponde ad un normale sviluppo motorio e grado di autonomia per l'età, i successivi a quadri di progressiva compromissione fino al quinto che definisce una situazione di grave compromissione motoria con necessità di assistenza fisica e/o di presidi per la deambulazione per i soggetti di età maggiore dei due anni.

La gemellarità è un riconosciuto fattore di rischio per l'insorgenza di una PCI. Infatti mentre la prevalenza di PCI nella popolazione generale è di circa 1-2%, nei nati da gravidanze gemellari oscilla dal 5,4 al 10,4%. Il rischio di PCI è quindi stimato da cinque a 10 volte maggiore nei gemelli rispetto ai nati singoli (Laplaza *et al.*, 1992). In un altro studio il rischio di PCI nei nati da gravidanza trigemina risulta maggiore dei nati da gravidanza bigemina che a loro volta hanno un rischio maggiore rispetto ai nati singoli, tale rischio è stato quantificato in 47 volte superiore per i trigemini e 8 volte per i bigemini rispetto ai nati singoli (Pettersson *et al.*, 1993). Le ipotesi patogenetiche per lo sviluppo di PCI prevedono, nel caso di gemelli MC con morte di un cogemello, il passaggio di emboli con fenomeni trombotici a carico del microcircolo cerebrale del gemello ricevente o uno squilibrio perfusionale caratterizzato da un dirottamento di volumi ematici dal versante del gemello vitale a quello deceduto, con conseguente sofferenza ipossico-ischemica cerebrale nel primo (Pharoah, 2006).

I risultati di diversi studi epidemiologici hanno consentito di delineare alcuni aspetti peculiari relativi alla prevalenza di PCI delle diverse classi di gemelli. La PCI risulta più frequente nei soggetti di peso < 2500 grammi, con prevalenza nei gemelli rispetto ai nati singoli (Pharoah e Cooke, 1996). Tra i fattori di rischio ricorre lo stato di IUGR, che risulta essere anche associato alla maggiore prevalenza di compromissione motoria di grado moderato in età scolare. Il rischio di presentare una PCI nel caso del gemello MZ e MC sopravvissuto alla morte intrauterina del cogemello si attesta su valori pari a 1:10 e per qualunque classe di peso alla nascita presa in considerazione la PCI prevale sempre nei gemelli concordanti per il sesso (Pharoah, 2001). La morte intrauterina di un gemello aumenta il rischio relativo di sviluppare una PCI nella fascia di peso alla nascita non estremamente basso (tra i 1000 e i 2499 grammi).

Per i nati < 1000 grammi, a prescindere dalla concordanza per il sesso e dalla sopravvivenza o meno del cogemello, la prevalenza di PCI risulta in assoluto maggiore ed è imputabile alle problematiche perinatali associate all'estrema prematurità e predisponenti alla patologia cerebrale ipossico-ischemica e/o emorragica. Secondo l'ipotesi del fenomeno del gemello evanescente *vanishing twin phenomenon*, molti nati singoli che sviluppano una PCI in assenza di problematiche perinatali, potrebbero essere in realtà ex gemelli sopravvissuti alla morte del cogemello, ma con conseguenze a livello cerebrale. In questi soggetti sono descritte un ampio spettro di anomalie all'imaging cerebrale correlabili all'epoca dell'insulto sul parenchima cerebrale in sviluppo. Nel caso di insulto all'inizio del secondo trimestre si osservano anomalie della proliferazione e della migrazione neuronale, con conseguente oloprosencefalia, polimicrogiria o eterotopia neuronale, mentre nel terzo trimestre si sviluppano idranencefalia, atrofia corticale con secondaria dilatazione ventricolare ex vacuo, encefalomalacia multicistica e gli infarti della sostanza bianca (Weig *et al.*, 1995). Considerando la prevalenza di PCI, maggiore nei gemelli, di sesso maschile e nati pretermine, si descrive nei gemelli nel loro complesso una maggiore frequenza di PCI ad interessamento bilaterale (64,9%) rispetto a quanto avviene nei nati singoli (48,5%) in cui prevalgono le PCI a prevalente coinvolgimento monolaterale (emiplegia e monoplegia; Bonellie *et al.*, 2005). L'alta frequenza di PCI nel gemello sopravvissuto alla morte del cogemello impone nelle gravidanze gemellari, in presenza di segni evocatori di grave sofferenza fetale con rischio di morte intrauterina di uno dei feti e superata la soglia delle 25 settimane di EG, la scelta del parto pretermine.

6. Gemellarità e indagini neurofisiologiche

Studi su gemelli e in aggregati familiari hanno confermato come i dati neurofisiologici relativi alle caratteristiche dell'attività elettroencefalografica e dei potenziali evento-correlati siano utili marker di conferma degli effetti che l'ereditarietà e la genetica esercitano sullo sviluppo e come siano correlati a specifiche patologie neuropsichiatriche (van Beijsterveldt e van Baal, 2002). Nei gemelli rispetto ai controlli nati singoli studi dei potenziali evocati uditivi corticali hanno evidenziato una maggiore sovrapposibilità delle latenze delle componenti endogene (N_2 e P_3) dipendenti da fattori ereditari, rispetto alle esogene (P_1 , N_1 , e P_2) legate alle caratteristiche fisiche dello stimolo (Surwillo, 1980).

Studi neurofisiologici su gemelli volti alla identificazione di marker specifici per patologie neuropsichiatriche hanno evidenziato correlazioni tra l'aumento della latenza con riduzione dell'ampiezza della P300 e la presenza di un disturbo bipolare, aprendo la strada all'identificazione di uno spe-

cifico endofenotipo neurofisiologico (Hall *et al.*, 2009). I potenziali evocati visivi (VEPs) hanno evidenziato una maggiore sovrapposibilità delle risposte nei primi 250 msec tra gemelli MZ rispetto ai DZ e ai nati singoli (Dustman e Beck, 1965). In base a nostri dati, in gemelli neonati pretermine senza complicanze cerebrali ipossico-ischemiche o emorragiche, ai VEPs da flash con occhialini eseguiti in UTIN (si vedano i capitoli 6 e 7 in questo volume) non si evidenziano differenze nelle latenze delle principali componenti tra i gemelli piccoli per l'età gestazionale (SGA) e i gemelli di peso adeguato (AGA) (Piro *et al.*, 2009).

7. Follow-up e sorveglianza dello sviluppo

Il follow-up integrato e la sorveglianza dello sviluppo dei gemelli nati pretermine costituiscono per il clinico un importante banco di prova e allo stesso tempo una fonte inesauribile di spunti di riflessione sulle strategie e il timing della valutazione, clinica, neurofisiologica e di neuroimaging, dello sviluppo nel suo complesso.

La valutazione dello sviluppo iniziata all'ingresso del neonato prematuro in UTIN e un inquadramento in progress in termini di profilo di rischio consentirà una migliore risposta ai bisogni individualizzati del piccolo paziente. La gemellarità offre inoltre al clinico la possibilità di una valutazione "comparativa" dei gemelli soprattutto se MZ. Esempi di tale interessante opportunità sono l'osservazione della motricità spontanea (fig. 1; si veda il capitolo 5 in questo volume) e la valutazione di sviluppo con le Scale Bayley (si veda il capitolo 15 in questo volume).

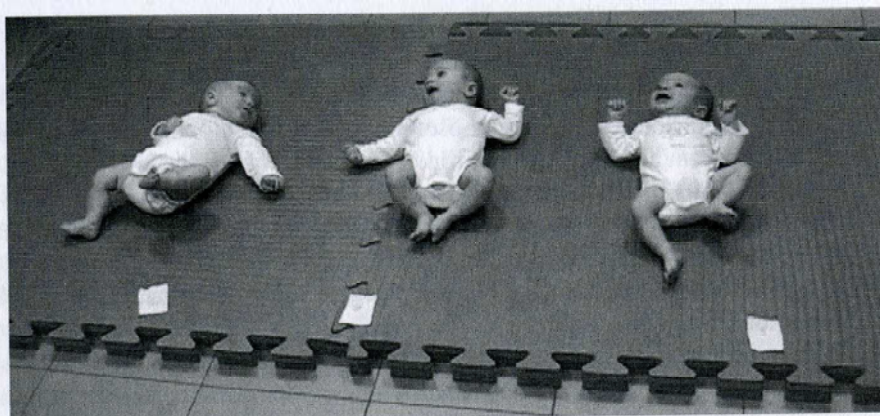


Fig. 1 - Gemelli trigemini. Osservazione comparativa della motricità spontanea

In termini di esiti è noto come le paralisi cerebrali infantili, i gravi deficit sensoriali a carico di vista e udito e l'epilessia, costituiscano la punta di un iceberg, rispetto all'estesa gamma di possibili esiti che possono presentarsi nel corso dello sviluppo. Solo una stretta sorveglianza dello sviluppo basata sulla collaborazione partecipe con i genitori, sulla registrazione dei progressi evolutivi e sulla puntuale messa in atto di procedure cliniche e diagnostiche integrate nei casi sospetti, consentirà di mettere in atto misure preventive e abilitative specifiche, con ricaduta positiva in termini di sviluppo non solo neuromotorio e cognitivo, ma anche comportamentale, emotivo e relazionale (Piro, 2010).