



Rapporti

ISTISAN

10/7



Convegno
**I gemelli in età pediatrica:
epidemiologia, clinica e psicologia**



Istituto Superiore di Sanità
Roma, 16 novembre 2009



ISSN 1123-3117

ATTI
A cura di M. Salemi,
L. Penna e C. D'Ippolito

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno
I gemelli in età pediatrica:
epidemiologia, clinica e psicologia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 16 novembre 2009

ATTI

A cura di
Miriam Salemi, Luana Penna e Cristina D'Ippolito
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS)

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
10/7

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. I gemelli in età pediatrica: epidemiologia, clinica e psicologia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2009. Atti.

A cura di Miriam Salemi, Luana Penna e Cristina D'Ippolito
2010, iv, 80 p. Rapporti ISTISAN 10/7

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG) dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, ha organizzato a Roma il primo Convegno nazionale sui gemelli. I gemelli rappresentano un importante problema medico e sociale essendo, rispetto ai nati singoli, a maggiore rischio di morte e di malattia. La causa principale di questo maggiore rischio è la prematurità, cioè la nascita prima delle 37 settimane di gestazione. L'evento ha trattato alcuni argomenti quali: l'attività del Registro Nazionale Gemelli, finalizzata a definire il ruolo che la genetica, le abitudini di vita e l'esposizione a fattori ambientali giocano nel determinare lo stato di salute nei primi anni di vita; le più recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche nel periodo perinatale; lo sviluppo psicologico dei gemelli nell'età evolutiva.

Parole chiave: Gemelli, Genetica, Epidemiologia, Cure pre e postnatali, Famiglia, Sviluppo

Istituto Superiore di Sanità

Congress. Twins during childhood: epidemiological, clinical and psychological aspects. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 16, 2009. Proceedings.

Edited by Miriam Salemi, Luana Penna and Cristina D'Ippolito
2010, iv, 80 p. Rapporti ISTISAN 10/7 (in Italian)

The Italian Twin Registry (ITR), run by the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health), in collaboration with the Neonatology Unit of the Policlinico Umberto I, Sapienza University of Rome, had hosted the first National Congress on Twins. Twins represent an important medical and social issue being, with respect to singletons, at a higher risk of prematurity (birth before the completion of 37 weeks of gestation). The conference has focused on issues like: the ITR research activities that aim at estimating how genes and environment influence early life and the most recent findings in perinatal care and psychological development during early life.

Keywords: Twins, Genetics, Epidemiology, Pre and postnatal care, Family, Development

Si ringraziano per l'Istituto Superiore di Sanità: Bruno Ballatore, Mino Curianò, Valter Tranquilli e Massimo Antonucci (*Settore Attività Editoriali SIDBAE*); Stefano Guderzo ed Eugenio Morassi (*Settore Informatico SIDBAE*); Daniela Rotondi (*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze*); Lorenzo Fantozzi e Pierfrancesco Barbariol (*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute*); Giovanni Di Giovambattista (*Direzione Centrale Risorse Economiche, Ufficio V*); Mirella Taranto, Gerolama Maria Ciancio, Franca Romani, Cinzia Bisegna, Daniela De Vecchis, Francesca Scapinelli (*Ufficio Stampa*).

Si ringrazia inoltre Mara Giuliano del Liceo Scientifico Statale "A. Labriola" di Roma.

Per informazioni su questo documento scrivere a: registro.nazionale.gemelli@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Salemi M, Penna L, D'Ippolito C. (Ed.). *Convegno. I gemelli in età pediatrica: epidemiologia, clinica e psicologia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2009. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/7).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2010

INDICE

| | |
|--|-----|
| Premessa | iii |
| I gemelli: problematiche neonatali | |
| <i>Mario De Curtis</i> | 1 |
| I gemelli nel mito e nell'arte (lettura magistrale) | |
| <i>Louis Godart</i> | 4 |
| <hr/> | |
| I SESSIONE | |
| Epidemiologia e genetica | |
| Moderatori: <i>Carlo Corchia, Massimo Moscarini</i> | 9 |
| II Registro Nazionale Gemelli | |
| <i>Maria Antonietta Stazi, Miriam Salemi, Cristina D'Ippolito, Luana Penna</i> | 11 |
| I gemelli come strumento per la ricerca in epidemiologia genetica | |
| <i>Corrado Fagnani, Valeria Patriarca, Maurizio Ferri, Guido Alessandri</i> | 16 |
| Epidemiologia delle nascite gemellari | |
| <i>Domenico Di Lallo, Francesco Franco</i> | 19 |
| <hr/> | |
| II SESSIONE | |
| Periodo pre e postnatale | |
| Moderatori: <i>Giovanni Corsello, Giovan Battista Ascone</i> | 27 |
| Attività del Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), dati delle tecniche applicate in Italia nell'anno 2007 | |
| <i>Giulia Scaravelli, Vincenzo Vigilano, Simone Bolli, Josè Miguel Mayorga, Simone Fiaccavento, Roberto De Luca, Roberta Spoletini, Mauro Bucciarelli, Elena Mancini</i> | 29 |
| Sorveglianza prenatale nella gravidanza gemellare | |
| <i>Silvana Arduino, Elena Vasario, Valentina Borgarello, Carlotta Bossotti, Tullia Todros</i> | 36 |
| Crescita e carte antropometriche neonatali dei gemelli | |
| <i>Enrico Bertino, Mario De Curtis, Occhi Luciana, Rovelli Ilaria, Di Nicola Paola, Spada Elena, Milani Silvano, Fabris Claudio</i> | 41 |
| Nati da gravidanze multiple: patologia postnatale | |
| <i>Renato Lucchini, Silvia Giampietro, Mario De Curtis</i> | 46 |
| <hr/> | |
| III SESSIONE | |
| Studi di gemelli in età pediatrica e prospettive di ricerca | |
| Moderatori: <i>Costantino Romagnoli, Luigi Greco</i> | 51 |
| Profilo endocrino-metabolico in coppie di gemelli | |
| <i>Ambra Bartoli, Laura Serino, Antonio Boldrini, Paolo Ghirri</i> | 53 |

| | |
|---|----|
| Studio longitudinale su una coorte di neonati gemelli <i>Sonia Brescianini, Rodolfo Cotichini, Laura Serino, Emanuela Medda</i> | 56 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| Ereditabilità della celiachia e del diabete mellito di tipo 1: studi multicentrici del Registro Nazionale Gemelli <i>Lorenza Nisticò, Rodolfo Cotichini, Alfonso Galderisi, Virgilia Toccaceli, Corrado Fagnani, Luigi Greco, Dario Iafusco, Maria Antonietta Stazi</i> | 59 |
|---|----|

IV SESSIONE

La famiglia e lo sviluppo

| | |
|---|----|
| Moderatori: <i>Gian Vittorio Caprara, Massimo Pettoello Mantovani</i> | 65 |
|---|----|

Essere genitori di gemelli

| | |
|--------------------------|----|
| <i>Sarah Gangi</i> | 67 |
|--------------------------|----|

Lo sviluppo neuropsicologico nei gemelli

| | |
|---|----|
| <i>Carla Arpino, Denise Cacciatore, Eliana Compagnone, Angela De Luca</i> | 72 |
|---|----|

La psicologia gemellare e la separazione: “effetto coppia” e comportamento

| | |
|----------------------------|----|
| <i>Piera Brustia</i> | 75 |
|----------------------------|----|

PREMESSA

Il Rapporto che segue rappresenta i lavori svolti durante il Primo Convegno Nazionale sui gemelli dal titolo: "I Gemelli in Età Pediatrica: Epidemiologia, Clinica e Psicologia" organizzato a Roma dal Registro Nazionale Gemelli (RNG), dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I, Sapienza - Università di Roma, in data 16 novembre 2009 presso l'ISS. Il Convegno rivolto a ginecologi, neonatologi, neuropsichiatri infantili, pediatri, psicologi, infermieri, educatori di asilo nido e di scuola per l'infanzia, ha registrato una partecipazione assai numerosa e attenta della comunità scientifica e degli operatori del settore. L'evento è iniziato con un'introduzione ai lavori da parte della Responsabile del Registro Nazionale Gemelli dell'ISS Maria Antonietta Stazi e del Direttore dell'Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I Mario De Curtis. A seguire, prima dell'inizio delle quattro sessioni di lavoro in cui è stata suddivisa la giornata, Luigi Frati, Rettore di Sapienza Università di Roma ha rivolto il suo indirizzo di benvenuto e Louis Godart dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, Cattedra di Filologia Micenea, ha aperto i lavori con una Lettura Magistrale dal titolo "I gemelli nel mito e nell'arte".

Tra gli ambiti di lavoro proposti nelle diverse sessioni c'erano: Epidemiologia e Genetica, Periodo pre e post natale, Studi di gemelli in età pediatrica e prospettive di ricerca, La famiglia e lo sviluppo.

Nella prima sessione di lavoro è stata presentata l'attività del Registro Nazionale Gemelli dell'ISS, finalizzata a definire il ruolo che la genetica, le abitudini di vita e l'esposizione a fattori ambientali giocano nel determinare lo stato di salute nei primi anni di vita. I gemelli iscritti al Registro Nazionale Gemelli attualmente sono ventiduemila di cui circa duemila sono bambini al di sotto dei 12 anni. Sono stati presentati i dati relativi all'epidemiologia delle nascite gemellari pubblicati dall'Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, riferiti all'anno 2008.

Dagli interventi sono emersi diversi spunti di riflessione che hanno caratterizzato il dibattito soprattutto alla luce di alcuni elementi. Innanzitutto la percentuale di parti gemellari sul totale dei parti che è riportata essere dell'1,3% nel 4° Rapporto sull'evento nascita in Italia (dati del certificato di assistenza al parto - CeDAP, anno 2005) del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Questa percentuale sale considerevolmente nelle gravidanze da procreazione medicalmente assistita arrivando a un valore nazionale del 18,4%. La frequenza dei parti plurimi risulta inoltre più elevata fra le madri con più di 30 anni. Questi ultimi due fattori sono i maggiori responsabili dell'aumento del tasso di gemellarità. Infatti, in Italia dal 1990 al 2005 l'aumento dei parti gemellari è stato del 25% circa, dato comparabile a quello degli Stati Uniti dove questo aumento è stato del 21% circa. Inoltre, un quarto dei parti pretermine (il 6,5% dei neonati nasce prima della 37^a settimana) è rappresentato da parti gemellari.

La seconda sessione è stata caratterizzata dalle più recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche nel periodo perinatale, argomento di grande attualità in relazione al tema dell'assistenza neonatale e il conseguente sviluppo dei gemelli. L'attenzione è stata rivolta all'aumento delle nascite gemellari come già evidenziato nei lavori della prima sessione e alle conseguenze in termini di salute pubblica. I gemelli rappresentano un importante problema medico e sociale essendo, rispetto ai nati singoli, a maggiore rischio di morte e di malattia. La causa principale di questo maggiore rischio è la prematurità, cioè la nascita prima di 37 settimane di gestazione. I gemelli prematuri, e soprattutto quelli con un peso alla nascita molto basso, necessitano spesso di cure particolarmente impegnative e costose nelle Unità di

neonatologia che purtroppo presentano una grave carenza di posti disponibili. A causa di un insufficiente numero di posti di terapia intensiva neonatale, più evidente nelle Regioni centro meridionali, molti neonati, anche piccolissimi, non possono essere curati nel centro dove nascono, ma vengono trasferiti nelle prime ore di vita da un ospedale ad un altro con sicuro peggioramento della loro prognosi. Un miglioramento dell'assistenza dei nati prematuri, e quindi anche dei gemelli, potrebbe sicuramente aversi con una più efficiente organizzazione regionale delle cure perinatali.

Studi di gemelli in età pediatrica e prospettive di ricerca hanno caratterizzato gli interventi della terza sessione. I gemelli rappresentano un potente "strumento" di indagine in epidemiologia genetica per lo studio dei fattori genetici e ambientali e la loro interazione nello sviluppo di patologie o altre caratteristiche fisiche o psicologiche dell'individuo. Il Registro Nazionale Gemelli, ha iniziato uno studio pilota longitudinale su una coorte di neonati gemelli in collaborazione con alcuni centri nascita italiani come Roma, Pisa e Palermo. Lo studio intende stimare l'ereditabilità di alcune caratteristiche dei bambini, tra le quali l'accrescimento, lo sviluppo neurologico e psicomotorio.

La quarta e ultima sessione della giornata dal titolo: "La famiglia e lo sviluppo" ha riscosso grande interesse da parte della platea. Gli argomenti trattati riguardavano: a) l'essere genitori di gemelli con particolare enfasi su come la maggior parte delle coppie vive la nascita gemellare come un evento imprevisto, non programmato e che comporta radicali cambiamenti nella vita familiare e di coppia; b) lo sviluppo neuropsicologico nei gemelli con particolare riferimento al loro più elevato rischio di mortalità e morbidità (4 volte superiore rispetto ai nati singoli), legato in parte alla maggiore proporzione di *Low Birth Weight* (42,7%) e *Very Low Birth Weight* (7%); c) la psicologia gemellare e la separazione dove si è evidenziato come il grande problema dei gemelli si confermi essere quello del superamento della simbiosi, che non può avvenire solo con la figura materna, ma che implica la separazione dall'altro, condizione fondamentale per la costituzione di un sé autonomo.

I GEMELLI: PROBLEMATICHE NEONATALI

Mario De Curtis

Dipartimento di Pediatria, Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

Negli ultimi anni si è verificato un progressivo aumento del numero dei gemelli causato dall'aumento dell'età materna al parto ma soprattutto dal più frequente ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita. Oggi in Italia circa il 3% di tutti i nati nascono da donne con gravidanze multiple. I gemelli rappresentano un importante problema medico e sociale essendo, rispetto ai nati singoli, a maggiore rischio di morte e di malattia nel periodo perinatale. Il rischio di morte nei gemelli è legato soprattutto alla prematurità (cioè alla nascita prima di 37 settimane di gestazione) che si osserva in più della metà dei gemelli (1). Ugualmente il rischio di avere un peso alla nascita <1500 g è molto più elevato nei gemelli rispetto ai nati singoli (10-15% vs 0,8%) (2).

I gemelli necessitano spesso di cure particolarmente impegnative e costose nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale e, rispetto ai nati singoli a termine, sono ad un più elevato rischio di sviluppare successivamente disturbi nello sviluppo fisico, neuromotorio e comportamentale (3-4).

I gemelli non rappresentano una categoria omogenea di neonati. I gemelli sono distinti in monozigotici e dizigotici. I gemelli monozigotici si sviluppano quando un'unica cellula uovo, fecondata da un unico spermatozoo, nel periodo postzigotico si divide generando due organismi geneticamente identici.

Quando si ha la fecondazione di due ovociti da parte di due spermatozoi si hanno i gemelli dizigotici.

I gemelli monozigotici sono identici mentre i gemelli dizigotici sono come due fratelli.

Due gemelli sono sicuramente dizigotici se sono di differente sesso. I gemelli dizigotici hanno nel 100% dei casi 2 placenti.

I gemelli monozigotici sono dello stesso sesso, hanno lo stesso gruppo sanguigno, hanno la stessa placenta ed hanno una forte somiglianza. Talora è però difficile distinguere un'unica placenta da due placenti fuse. La zigosità di gemelli dello stesso sesso con membrane dicorioniche può non essere subito nota e talora sono necessari studi genetici (gruppo sanguigno, antigeni leucocitari HLA, markers del DNA).

Nei paesi dove le gravidanze sono prevalentemente naturali, i gemelli monozigotici rappresentano un terzo dei gemelli totali. La loro incidenza è praticamente costante (da 2 a 5 per mille nati) mentre è variabile l'incidenza dei gemelli dizigotici. Questi aumentano molto nei paesi dove numerose sono le gravidanze assistite (4 al 50 per mille).

L'incidenza di gemelli dizigotici è più frequente nelle famiglie con una storia di gemelli.

Ugualmente la gemellarità è più frequente in alcune etnie: è più frequente negli afroamericani (1-4%) rispetto ai caucasici (0,7-1%) e agli asiatici (0,3%). La più elevata percentuale di gemelli si ha tra gli Yorubas, popolazione della Nigeria occidentale, nella quale l'incidenza dei gemelli raggiunge valori del 4,5% di tutti i nati. Il 90 % di questi gemelli sono dizigotici (5).

Sebbene ci siano elementi che inducano a pensare all'intervento di una predisposizione genetica, non si conosce l'esatto meccanismo in base al quale l'ovaio è naturalmente stimolato a liberare più uova per ciclo.

Un altro fattore che sembra associato alla gemellarità è l'aumento dell'età materna al parto (picco 35-39 anni). Ugualmente l'esposizione a gonadotropine e al clomifene aumenta l'incidenza di gemelli di zigotici.

Nel periodo prenatale le problematiche che possono associarsi più frequentemente alla gravidanza gemellare sono l'*aborto spontaneo*, il *ritardo di crescita* di uno o più feti e la *trasfusione fetto-fetale*. Questa affezione, tanto più grave quanto più precocemente insorge, è caratterizzata dalla trasfusione da un gemello ad un altro ed è più frequente nelle gravidanze monocoriali nelle quali sono spesso presenti comunicazioni vascolari tra i due circoli placentari (6).

Nella gran parte delle gravidanze gemellari, la sovradistensione dell'utero scatena l'attività contrattile e di conseguenza il parto pretermine.

A causa delle più frequenti complicanze si consiglia nella gravidanza gemellari una astensione lavorativa dalle 20 settimane e un attento controllo specialistico.

Infatti l'ipertensione arteriosa e la preeclampsia, cinque volte più elevate nelle gravidanze gemellari rispetto alle gravidanze singole, si associano spesso ad ipossiemia cronica in utero, malnutrizione fetale e ritardo di crescita. Per tutte queste possibili evenienze si consiglia di far partorire le donne con gravidanze gemellari in quegli ospedali dove è anche presente un'unità di terapia intensiva neonatale.

Mediamente le gravidanze gemellari terminano a 36 settimane e quelle trigemine a 32 settimane.

Il peso medio alla nascita dei neonati, invece di 3200 g come si osserva nelle gravidanze singole a termine, è di 2400 g per i gemelli e di 1600 g per i nati da parto trigemino.

La prematurità e il ritardo di crescita intrauterino rappresentano i problemi clinici più importanti ai quali possono andare incontro i gemelli per le possibili complicanze associate (es. asfissia perinatale, malattia delle membrane ialine polmonari, disturbi metabolici,...).

La prognosi dei nati da gravidanze multiple dipende soprattutto dalle complicanze che sviluppano nel periodo perinatale e naturalmente sono tanto più frequenti quanto minore è l'età gestazionale alla nascita.

I gemelli e in particolare i gemelli monozigotici presentano più frequentemente malformazioni. Le anomalie più frequenti riguardano il sistema nervoso centrale, l'apparato cardiovascolare e gastrointestinale. Ugualmente le malformazioni congenite sono più frequenti nei gemelli nati da tecniche di procreazione medicalmente assistita e in questi casi un ruolo importante nel loro sviluppo è attribuito all'età avanzata delle coppie infertili, ai farmaci utilizzati per stimolare l'ovulazione e alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (es. assenza di selezione naturale dei gameti, ritardata fecondazione dell'ovocita, congelamento degli embrioni, microambiente delle colture embrionali) (7).

Non è stata ancora confermata con certezza l'osservazione di un maggiore rischio di malformazioni congenite nei nati nei quali si è ricorso alla tecnica ICSI (*intracytoplasmatic sperm injection*) (8, 9).

L'aumento del numero dei gemelli e della loro sopravvivenza, anche per età gestazionali particolarmente basse ha determinato una situazione molto critica nell'assistenza perinatale di molte Regioni centro meridionali italiane dove il numero di posti di terapia intensiva neonatale è inferiore ai fabbisogni riconosciuti (1 posto letto ogni 750 nati). Come conseguenza, spesso neonati prematuri, anche piccolissimi, non possono essere curati nel centro dove nascono, ma debbono essere trasferiti in un altro ospedale con un sicuro aumento del rischio di morte e di esiti a distanza. L'Agenzia di Sanità Pubblica del Lazio, regione dove mancano circa 20 posti di terapia intensiva, ha osservato che il rischio di morte dei circa 650 neonati con peso alla nascita inferiore a 1500 g nati nel 2008 era più di due volte maggiore nei trasferiti rispetto a quelli curati nello stesso ospedale.

Un miglioramento dell'assistenza potrebbe sicuramente aversi con una più efficiente organizzazione delle cure perinatali riducendo il numero delle piccole maternità (quelle in cui si verificano meno di 500 parti all'anno) che spesso non sono in grado di affrontare situazioni di emergenza e di offrire un'assistenza specialistica, e potenziando il numero dei posti di Terapia Intensiva, con il relativo personale, nelle grandi maternità dove vengono assistite donne con gravidanze a rischio. Questa politica sanitaria porterebbe ad una razionalizzazione delle spese e a migliori risultati.

Bibliografia

1. Lazio-Sanità Agenzia di Sanità Pubblica. *Le nascite nel Lazio. Anno 2007*. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/tut_mat_inf_new/tut_mat_inf_index.php?menu=s411; ultima consultazione 25/01/2010.
2. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Liu S, Allen AC, Kramer MS, Wen SW. Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins. *Pediatrics* 2001;108:1055-61.
3. Blickstein I. Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:352-5 .
4. Wadhawan R, Oh W, Perritt RL, Mc Donald SA, Das A, Kenneth Poole W, Vohr BR, Higgins RD. Twin gestation and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:e220-7.
5. Fletcher GE, Zach T, Pramanik AK, Ford SP. *Multiple Births*. Disponibile all'indirizzo: <http://emedicine.medscape.com/article/977234-overview> (ultima consultazione 12/4/2010).
6. Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:231-8.
7. Kurinczuk JJ, Hansen M, Bower C. The risk of birth defects in children born after assisted reproductive technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:201-9.
8. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346:725-30.
9. Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005;34:696-701.

I GEMELLI NEL MITO E NELL'ARTE (lettura magistrale)

Louis Godart

Consigliere del Presidente della Repubblica per il Patrimonio artistico

I miti affondano le loro radici nella storia e racchiudono un nucleo di “verità” storiche che l'archeologia ha spessissimo potuto svelare. Sono spiegazioni fornite dalle società antiche ai fenomeni naturali dai più rassicuranti come il sorgere del sole, ai più sconvolgenti come i terremoti e le tempeste. A volte illustrano anche eventi storici assai remoti il cui ricordo nella memoria degli uomini è vago.

I gemelli sono i protagonisti di alcuni miti dell'antica Grecia. Vorrei analizzate tre coppie di gemelli presenti nella mitologia greca evidenziandone l'attualità, il valore assoluto e il significato universale che la cultura greca ha voluto assegnare alla realtà dei gemelli.

La prima coppia di gemelli è costituita da due divinità: Apollo e Artemide.

Apollo è un dio legato alla seconda generazione delle divinità dell'Olimpo, è figlio di Zeus e di Leto e fratello gemello di Artemide.

La storia del parto dei gemelli è travagliata: Era la bella, ma irascibile sposa di Zeus, gelosa di Leto, insieme al drago Pitone rincorre la sfortunata in tutto il mondo impedendole di potersi fermare per poter partorire. Tutti gli abitanti della terra, spaventati della possibile vendetta di Era, negano l'ospitalità a Leto. Alla fine Leto vede in mezzo al Mar Mediterraneo orientale un'isola quasi deserta sulla quale cresce solo una palma: l'isola di Ortigia, l'isola delle quaglie (dal greco ortux, “quaglia”).

Leto chiede ospitalità alla piccola isola, che però non risponde subito. Ortigia infatti è stata informata che il figlio di Leto avrà un carattere bellicoso e irascibile, pertanto teme che il nuovo dio, vedendo il suo aspetto arido e spoglio, potrebbe affondarla nel mare.

Leto allora promette onori e doni alla futura patria di suo figlio, per cui è accolta dalla piccola isola e partorisce Artemide e Apollo.

In segno di riconoscenza il nuovo dio, cui è attribuito l'appellativo di “Febo” ovvero “lucente”, concede una sede fissa alla piccola isola ancorandola nel mare e le cambia il nome in “Delo” che vuol dire “brillante”, visto che con la nascita di Apollo l'isola diventa finalmente visibile a causa della luce di cui è circonfusa.

Gli antichi del I millennio a.C. ritengono che Artemide sia fondamentalmente la dea della caccia e la personificazione della luna. In alcuni testi del II millennio a.C. scritti in greco su tavolette di argilla rinvenute nelle residenze palazziali di Micene, Tirinto, Tebe, Pilo e Knosso vediamo che Artemide si identifica con la regina degli animali selvatici (in greco “potnia theron”), ma anche con la Madre Terra (Demetra), con la grande genitrice che ha consentito agli uomini di non morire di fame facendo crescere sul suo seno i cereali e i prodotti della natura.

Pertanto Artemide, in quanto Madre Terra, è legata a tutti gli animali tra cui i serpenti. Questi ultimi non devono sorprendere poiché la natura muore e rinasce in un viaggio eterno dalla vita alla morte e dalla morte alla vita; il serpente è un animale emblematico di questo processo perché molti serpenti entrano in letargo durante l'inverno e fanno parte del ciclo della natura più di altri animali.

Questa divinità protettrice degli animali e protettrice dei cereali ha un suo santuario a Delfi. Qui arriva, dopo un lungo pellegrinare, Apollo, dove uccide il drago Pitone che custodisce l'oracolo. Il dio si impossessa dell'oracolo, attribuisce alla sacerdotessa il nome di Pizia (o

Pitonesse) e le conferisce il potere di predire il futuro. Apollo così si vendica anche della madre che, prima della sua nascita, era stata perseguitata da Pitone fino all'isola di Delo.

In questa coppia di gemelli divini c'è una ambivalenza: Artemide, la prima a nascere, è la rappresentante della vecchia religione ctonia di età micenea, legata al culto della Madre Terra, considerata anche la religione degli Inferi per la ciclicità della natura con l'alternarsi della vita e della morte. Apollo invece è un dio della nuova generazione, un dio del cielo, uranico. Ambedue in definitiva costituiscono l'intera religione greca: il mondo degli Inferi e quello del Cielo ¹.

Un'altra coppia di gemelli è costituita dai Dioscuri ovvero "Figli di Zeus" e Leda: Castore e Polluce, fratelli di Elena e Clitemnestra.

Leda è la moglie di Tindaro, re di Sparta. Zeus si innamora di lei. Per poterla possedere prende le sembianze di un cigno e si unisce a lei. La stessa notte Leda si unisce anche al marito e così nascono due coppie di gemelli: da una parte Polluce ed Elena da Zeus, dall'altra Castore e Clitemnestra da Tindaro ².

I Dioscuri per antonomasia, a prescindere dalla progenie divina, sono Castore e Polluce, guerrieri fra gli eroi del mondo dorico, il primo un abile domatore di cavalli, il secondo un valente pugile.

I Dioscuri si oppongono a Teseo (l'eroe ateniese che a Creta nel labirinto aveva ucciso il Minotauro) poiché rapisce la sorella Elena. Mentre Teseo, per assecondare l'amico Piritoo, scende negli Inferi per conquistare Persefone, la moglie di Ade, i Dioscuri lanciano una spedizione contro Atene, liberano la sorella e fanno prigioniera la madre di Teseo. Dopo aver cacciato i figli di Teseo dal trono di Atene insediano il loro amico Menesteo.

I Dioscuri, guerrieri per eccellenza, partecipano anche alla spedizione degli Argonauti con Giasone per andare a conquistare il vello d'oro.

A questo proposito proprio perché gli antichi miti affondano le radici nella storia, si devono tenere presenti alcune recenti scoperte. Giasone e i suoi amici partono per il Mar Nero e il Caucaso per impadronirsi di questo montone straordinario che aveva una pelle coperta tutta d'oro. Nel 1993 è tornato alla luce dopo un lungo periodo di oblio il tesoro di Priamo presso il Museo Puskin di Belle Arti, a Mosca. Questo tesoro fu scoperto da Schliemann nel 1873 a Troia e conquistato dall'Armata Rossa nel sacco di Berlino del 1945. Con l'amico Cervetti ho scritto un libro ³ sulle peripezie legate alla scoperta del tesoro in Russia. È stato analizzato l'oro di questi oggetti provenienti dalla città di Troia e le analisi hanno dato una risposta convincente: questo oro viene dal Caucaso. Cervetti che è stato molti anni nel Caucaso mi ha detto che fino agli anni Sessanta del secolo XX, in primavera i contadini sbarravano i ruscelli che scendevano dalle montagne per raccogliere nella pelle di un montone le pagliuzze d'oro portate via dalle acque. Come vedete la storia del vello d'oro è una delle tante prove che le antiche leggende affondano sempre le radici nella storia.

Ritornando ai Dioscuri, la loro morte è estremamente emblematica del legame che coinvolge molto spesso i gemelli. La leggenda racconta che insieme ai loro cugini facevano illegalmente razzia di bestiame. Un giorno al momento di spartirsi il bottino, come spesso accade, cominciarono a litigare: il cugino Ida uccide Castore, mentre Polluce riesce ad uccidere l'altro

¹ Tale complementarietà è ulteriormente consolidata in seguito quando Artemide, dea della caccia, sorella di Apollo, dio del sole, sarà assimilata a Selene, la divinità protettrice della luna.

² Esiste un'altra versione del mito: Leda, dopo essersi accoppiata con Zeus genera due uova; da un uovo escono i Dioscuri, dall'altro Elena e Clitemnestra.

³ Cervetti G, Godart L. *L'oro di Troia. La vera storia del tesoro scoperto da Schliemann* Torino: Einaudi collana "Gli struzzi"; 1996.

cugino Linceo ⁴. Allora Zeus, padre dei Dioscuri, uccide Ida con un fulmine e decide di portare Polluce in cielo. A questo punto, però, Polluce fa sapere al padre Zeus di rifiutare l'immortalità a meno che questa dovesse essere concessa anche al fratello ucciso. Infatti normalmente quando un eroe greco moriva scendeva nell'Ade, il Regno dei morti e delle ombre, un luogo terribile ⁵. Polluce non può ammettere che questa sia la sorte riservata all'amato fratello gemello. Polluce quindi ottiene dal padre Zeus di vivere come Castore un giorno sull'Olimpo e un giorno nell'Ade consentendo così al fratello Castore di poter fruire anch'egli della felicità degli dèi immortali ⁶.

L'ultima coppia di gemelli è rappresentata da Clitemnestra ed Elena, la storia di due donne straordinarie unite dalla passione per la vita.

Clitemnestra è la sposa di Tantalo, re di Pisa, città del Peloponneso, ucciso in seguito ad una guerra da Agamennone, re di Micene. Agamennone costringe Clitemnestra a sposare proprio lui, l'assassino di suo marito. Si decide la spedizione contro Troia. Agamennone ne è il capo e si trova presso Aulide sulle coste della Beozia aspettando i venti favorevoli per salpare. I venti indugiano ad arrivare e gli dèi fanno sapere ad Agamennone che acconsentiranno ad Eolo, dio dei venti, di soffiare favorevolmente per spingere la flotta greca verso Troia a patto che Agamennone sacrifichi agli dèi immortali sua figlia Ifigenia. Agamennone non esita, manda a chiamare Clitemnestra rimasta a Micene, con il pretesto che Ifigenia sarebbe diventata la promessa sposa di Achille, il più famoso degli eroi greci. Clitemnestra parte per Aulide insieme alla figlia e quando arriva si rende conto che è stata ingannata. Ifigenia viene uccisa dal padre pur di assicurare alla flotta greca i venti favorevoli verso Troia. Clitemnestra così inizia ad odiare profondamente Agamennone e decide di vendicarsi. Soltanto quando Agamennone torna a Micene, dopo dieci anni, conclusa la guerra di Troia, Clitemnestra riesce ad uccidere il marito.

Questa è la passione straordinaria di una donna che non dimentica e accetta di essere biasimata dall'intero mondo greco e dall'intera letteratura greca pur di soddisfare la propria vendetta.

Elena, sorella gemella di Clitemnestra, è la donna più bella del mondo e inizialmente è rapita da giovane da Teseo e liberata dai fratelli Dioscuri. Il padre Tindaro allora decide di darla in sposa a qualcuno. Naturalmente i pretendenti sono infiniti, novantanove dice la tradizione. Ulisse consiglia ai pretendenti di firmare un patto: accettare la scelta fatta da Elena e soccorrere il marito in caso di necessità. Elena sceglie Menelao, re di Sparta, mentre la sorella Clitemnestra è legata, come abbiamo visto, ad Agamennone, re di Micene fratello di Menelao.

Elena è rapita da Paride, portata a Troia e inizia il conflitto fra Greci e Troiani ⁷. La bella Elena è male accolta nella città e soltanto due personaggi la trattano con rispetto e amore: il vecchio Priamo ed Ettore, lo sposo di Andromaca. Elena, come Clitemnestra, è posseduta da una passione straordinaria che ne fa il personaggio più interessante e affascinante di tutta

⁴ Si narra anche che Castore e Polluce avessero rapito le promesse spose dei cugini; nell'imboscata che ne seguì Castore fu ferito a morte.

⁵ Nell'XI canto dell'Odissea si racconta la discesa di Ulisse nell'Ade. Qui parla con l'ombra dell'indovino Tiresia ed ha un incontro struggente con la madre Anticlea che aveva lasciata viva ad Itaca. Nell'Ade fa un sacrificio e le anime dei morti vengono a bere il sangue di questo animale sacrificato. Fra le anime dei morti Ulisse vede Achille e gli dice che da vivo era onorato fra gli dèi, sicuramente da morto signoreggia nell'Ade. Ma Achille risponde "Non lodarmi la morte, splendido Odisseo. Vorrei esser bifolco, servire un padrone, un diseredato, che non avesse ricchezza, piuttosto che dominare su tutte le ombre consuete." (Omero, Odissea, canto XI, vv. 488 e sgg., traduzione di Rosa Calzecchi Onesti, Einaudi 1963).

⁶ Euripide ci riferisce che Zeus concesse ai due fratelli di vivere per sempre insieme, visto il profondo legame che li univa, sotto forma di costellazione.

⁷ Erodoto, un grande storico del VI-V secolo a.C., si interroga sui motivi della perenne opposizione tra Oriente ed Occidente e dice che il primo episodio della lotta tra Oriente ed Occidente è stata la guerra di Troia. Tuttavia egli aggiunge che nessuna donna può essere rapita contro il proprio volere.

l'Iliade: è una figura drammatica, incolpevole della sua bellezza, obbligata ad essere la moglie di Paride dalla dea Afrodite. Elena si ribella contro la sua condizione di prigioniera a Troia e grida la sua rabbia contro gli dèi in particolare contro Afrodite, colei che dovrebbe proteggerla.

Nel III canto Elena rivolgendosi alla divinità dice: “Dea, perché vuoi illudermi con le tue parole? Certo mi porterai ancor più lontano, in qualche bella città della Frigia o della Meonia dolcissima, se anche lì c’è un uomo a te caro. Poiché oggi Menelao ha sconfitto il glorioso Alessandro e vuole riportare a casa questa moglie odiosa, per questo ora mi vieni vicina, a tramare inganni? Va da lui dunque, lascia le vie degli dèi, non ritornare più sull’Olimpo, datti pena per lui, invece, e su di lui veglia per sempre, fino a che faccia di te la sua sposa o la sua schiava. Io non andrò – sarebbe indegno – non andrò a preparare il suo letto; parlerebbero male di me tutte le donne di Troia e io ho un’immensa pena nel cuore”⁸.

Nella letteratura greca è straordinario che un personaggio osi sfidare così la divinità. Solo due personaggi hanno avuto parole così pesanti nei confronti degli dèi: il primo è Elena, l’altro è Prometeo. Clitemnestra ha il medesimo atteggiamento di ribellione di fronte all’arroganza del marito. Elena e Clitemnestra sono due donne straordinarie che accettano di rompere l’ordine stabilito pur di seguire la propria passione e i dettami del proprio cuore.

Concludendo possiamo sintetizzare alcuni degli aspetti delle coppie di gemelli che sono state illustrate. Con la coppia divina abbiamo la complementarità, Artemide è una dea degli Inferi e Apollo è un dio delle divinità uraniche, attraverso l’unione di queste due divinità possiamo abbracciare l’insieme della religione greca. Con i Dioscuri è evidenziato l’amore forte e profondo che lega i due gemelli figli di Zeus. Elena e Clitemnestra sono due gemelle divorate dalla stessa passione per la vita e che insieme osano sfidare le leggi del loro tempo.

Forse ritroviamo queste caratteristiche e qualità nei gemelli di oggi se è vero che gli antichi miti affondano sempre le loro radici nella storia?

⁸ Omero, *Iliade*, canto III, vv. 399 e sgg., traduzione di Maria Grazia Ciani, Marsilio 1990.

I SESSIONE

Epidemiologia e genetica

Moderatori: Carlo Corchia, Massimo Moscarini

IL REGISTRO NAZIONALE GEMELLI

Maria Antonietta Stazi, Miriam Salemi, Cristina D'Ippolito, Luana Penna
Reparto di Epidemiologia Genetica, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG) è uno strumento di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il RNG è nato nel 2000 grazie a un finanziamento del Ministero della Salute, ha nel tempo ricevuto fondi dalla Commissione Europea nell'ambito del V e del VI Programma Quadro ed è attualmente sostenuto da un finanziamento dedicato dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando le fonti anagrafiche dei comuni italiani che forniscono dati relativi alla residenza di coppie di persone con lo stesso cognome, luogo e data di nascita. Le coppie di gemelli, o i genitori nel caso di gemelli minorenni, vengono di seguito contattate per posta e invitate a far parte del Registro.

La lettera che i gemelli ricevono contiene ampie spiegazioni sulle finalità del Registro e sulla modalità di partecipazione ai diversi studi. Il questionario include domande per confermare la condizione di gemello e valutare la zigosità secondo un algoritmo standard, domande sul peso e sull'altezza, sull'istruzione e sull'occupazione. La modulistica è diversa a seconda delle fasce di età della popolazione contattata. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia monozigoti (MZ) che dizigoti (DZ), dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, anche per la parte più propriamente legale (D.vo 196/2003, riguardante il trattamento dei dati personali e sensibili), si autorizza il RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 23.000 alla fine dell'anno 2009, di cui 4.500 in età pediatrica) possono essere ricontattati per partecipare a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del Dna. Nell'ottica di nuove soluzioni per il coinvolgimento attivo dei gemelli, stiamo implementando l'utilizzazione della piattaforma web Moodle per l'acquisizione di dati on-line.

La costituzione del Registro nazionale dei gemelli in Istituto ha consentito la partecipazione dell'ISS al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), che costituisce uno dei centri di eccellenza per la Genomica in Europa e si propone di combinare le informazioni epidemiologiche e genetiche relative a patologie comuni, definire il "profilo genetico" implicato nelle varie condizioni, identificare le interazioni tra genotipo e ambiente, e stimare il contributo del patrimonio ereditario e dello stile di vita al rischio di malattia.

Il RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi della Sapienza Università di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel Registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che il RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

Nel corso degli anni, il RNG ha instaurato rapporti di collaborazione con molte associazioni nazionali di gemelli che hanno offerto la loro esperienza e partecipazione ai progetti di ricerca, soprattutto in termini di informazione, orientamento, comunicazione e divulgazione. Il Registro è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che ne condividano le finalità scientifiche e intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Configurandosi come una risorsa condivisibile, nel rispetto delle disposizioni di legge, il RNG è stato in grado, e lo sarà maggiormente in futuro, di catalizzare in maniera sinergica diversi progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale, e diventare un ponte tra la ricerca biomedica e la ricerca in sanità pubblica.

In accordo agli obiettivi di questo convegno, vengono di seguito riportati gli ambiti di ricerca relativi alla pediatria, con risultati di sintesi conseguiti in questo settore.

Tutte le attività di ricerca del RNG e le relative pubblicazioni scientifiche sono consultabili sul sito www.iss.it/gemelli.

Salute mentale, psicologia clinica e genetica del comportamento

Il Registro collabora fin dalla sua istituzione con il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano; sono stati pubblicati diversi lavori, tra cui, recentemente i risultati di uno studio il cui obiettivo era quello di investigare il ruolo dei fattori genetici e ambientali per le due principali classi in cui vengono usualmente suddivisi i problemi emotivo-comportamentali in età evolutiva, e cioè i disturbi "internalizzanti" ed "esternalizzanti". La ricerca ha interessato circa 400 famiglie residenti nelle province di Milano e Lecco con coppie di gemelli di età compresa tra gli 8 e i 17 anni. L'analisi ha mostrato che la stima di ereditabilità è risultata modesta (12%) per il punteggio di internalizzazione e moderata (56%) per quello di esternalizzazione; inoltre, è emerso un sostanziale contributo di fattori sia genetici che ambientali, condivisi dalle due aree del comportamento, nel determinare la correlazione tra le rispettive scale di punteggio. I gemelli delle famiglie coinvolte in questo studio hanno anche partecipato ad un'indagine riguardante fenotipi ansiosi, e in particolare il "disturbo d'ansia generalizzato", la "fobia sociale", il "disturbo di panico" e il "disturbo d'ansia da separazione", rilevati tramite il questionario SCARED (*Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders*). Le stime di ereditabilità ottenute per questi fenotipi variano dal 53% al 60%.

Sono state avviate un insieme di ricerche, condotte su coppie di gemelli adolescenti, il cui obiettivo è stato quello di stimare il contributo relativo dei fattori ereditari, dei fattori culturali e dell'esperienza personale nella costituzione di aspetti della personalità importanti per la regolazione della vita emotiva. Sono stati messi a punto, in collaborazione con il reparto di Salute Mentale del CNESPS, i questionari per la valutazione delle emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali nei ragazzi.

Stiamo inoltre replicando, su un campione di gemelli adolescenti, uno studio finalizzato a quantificare la correlazione genetica tra i principali determinanti del benessere psicologico, e cioè l'autostima, la soddisfazione di vita e l'ottimismo. Lo studio originale era stato da noi condotto in collaborazione con la Facoltà di Psicologia 2 della Sapienza Università di Roma su giovani adulti e i risultati pubblicati sulla rivista *Behavior Genetics*.

Disturbi respiratori e allergie

È stato condotto uno studio per stimare il peso relativo dei fattori genetici (ereditabilità) e ambientali nel determinare la variabilità inter-individuale della suscettibilità ad asma e rinite allergica e stabilire se la frequente concomitanza delle due condizioni negli individui sia il risultato dell'influenza di stessi fattori genetici (pleiotropismo) o dell'esposizione a stessi determinanti ambientali. L'analisi ha fornito stime di concordanza del 67% (MZ) e 35% (DZ) per l'asma, e del 65% (MZ) e 31% (DZ) per la rinite. Inoltre, si è stimata un'ereditabilità del 92% per l'asma e del 78% per la rinite, e una correlazione genetica del 58% tra le due patologie.

Asma e rinite allergica vengono inoltre studiati in una indagine che coinvolge circa 1500 coppie di gemelli MZ e DZ, in parte già arruolati nel RNG, residenti nelle città di Milano, Roma e Palermo. Si intende effettuare confronti tra le stime ottenute per i due sessi e per diversi gruppi di età e aree geografiche. Lo studio fa parte del Programma Strategico Ambiente del Ministero della Salute sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico, per la valutazione dell'impatto sanitario associato alla esposizione ad inquinamento atmosferico in aree urbane. È in corso la fase di raccolta dati sui disturbi respiratori e allergici tramite questionario postale. Questa fase si è già conclusa per la città di Palermo, dove, parallelamente ai lavori per il Programma Strategico, si è iniziato uno studio sulla salute respiratoria in bambini e adolescenti in collaborazione con il CNR.

Malattie autoimmuni

Il Registro ha portato a termine diversi studi in questo settore. Uno di questi ha riguardato la celiachia: sono state individuate 73 coppie di gemelli in cui almeno uno dei due aveva la patologia, e per le quali la concordanza di malattia differiva significativamente tra monozigoti e dizigoti. Lo studio, il primo nel mondo in questo ambito, ha dimostrato una forte componente genetica per la malattia celiaca che è solo in parte spiegata dalla regione Hla (*Human Leukocyte Antigen*) ed ha quantificato la probabilità che il gemello non malato di un celiaco diventi egli stesso celiaco 5 anni dopo il fratello (9% per i DZ e 70% per i MZ).

Continua la collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) per lo studio sul diabete di tipo 1 (T1DM) con l'obiettivo di stimare le concordanze per zigosità e genere, l'ereditabilità e i tempi di discordanza di diabete di tipo 1 tra il gemello probando e il suo co-gemello. Hanno partecipato 36 centri diabetologici che hanno permesso l'identificazione di 1 tripletta e 147 coppie di gemelli, 83 delle quali sono state arruolate allo studio ed hanno in gran parte acconsentito al *biobanking* del DNA.

Ipotiroidismo congenito

L'ipotiroidismo congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva: in Italia un neonato su 2500 nati vivi è colpito da questa patologia. Lo studio approfondito dei gemelli affetti da IC costituisce uno strumento utilissimo per accrescere le conoscenze sull'eziopatogenesi della malattia e valutare il ruolo della componente genetica e ambientale nella sua insorgenza. L'individuazione e la caratterizzazione dei casi di IC nati da parto gemellare è stata possibile grazie alla continua e completa raccolta di informazioni effettuata dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC - Dipartimento di Biologia Cellulare e

Neuroscienze dell'Istituto Superiore di Sanità, responsabile scientifico Dott.ssa Antonella Olivieri). Sulla base dei dati del RNIC è stato stimato il tasso di gemellarità tra gli ipotiroidici congeniti, che è risultato essere circa 3 volte superiore a quello della popolazione italiana. Utilizzando i dati nazionali relativi ai parti singoli e multipli registrati in Italia dall'ISTAT è stato anche calcolato il rischio di IC permanente nelle gravidanze multiple (RR=3,1, P<0,05). Inoltre, l'importanza dei fattori di rischio ambientali è stata dimostrata da una bassissima frequenza di gemelli concordanti per l'IC alla nascita (*pairwise concordance rate*: 4,3%) e, parallelamente, il ruolo svolto dalla componente genetica nell'eziologia di questa patologia è stato messo in evidenza dall'elevato rischio di ricorrenza di Ipotiroidismo tra i fratelli di casi con IC (*sibling recurrence risk*: 34,5%).

Studio longitudinale di coorti di gemelli arruolati alla nascita

Il Registro ha iniziato un nuovo progetto che ha l'obiettivo di arruolare una coorte di genitori e loro neonati gemelli (circa 1000 coppie) come risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, rivolto al ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo. Lo studio raccoglierà anche informazioni sulla corionicità e ambiente intrauterino oltre che materiale biologico che confluirà nella banca biologica del RNG.

Obiettivo dello studio è la stima dell'ereditabilità e dell'interazione geni-ambiente su *outcome* neonatali e pediatrici. Nella fase iniziale verrà focalizzata l'attenzione sulla relazione genetica tra variazioni ponderali e disturbi del sonno.

L'istituzione di una coorte longitudinale di gemelli su cui si hanno informazioni alla nascita offre un'opportunità di ricerca unica anche per quanto riguarda l'eziologia di malattie che si sviluppano in età adulta dato che un'anomala crescita intrauterina può avere un'influenza negativa sullo sviluppo di malattie cardiovascolari e può favorire l'insorgenza di ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, e uricemia nell'adulto (*Barker Hypothesis*).

Il progetto verrà condotto in una collaborazione scientifica con la Società Italiana di Neonatologia (SIN).

Banca biologica

Il progetto più importante, attualmente, in cui il RNG è coinvolto riguarda la costituzione di una banca di materiale biologico donato dai gemelli afferenti al Registro. Il progetto, già sottoposto al vaglio del Comitato Etico dell'ISS nel 2006, in occasione dell'avvio di alcuni studi internazionali, prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di donatori volontari. In questo contesto, l'RNG ha stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l'Associazione Volontari Italiani Sangue (Avis) per raccogliere campioni ematici donati da gemelli afferenti al Registro Nazionale Gemelli presso le sedi Avis di tutto il territorio nazionale. Vengono inoltre conservati nella banca biologica campioni di saliva donati dai gemelli e raccolti per mezzo postale.

Nel contesto del velocissimo sviluppo delle biotecnologie e dell'altrettanto veloce sviluppo delle ipotesi scientifiche in campo biomedico, la Banca biologica rappresenta un prezioso strumento per gli avanzamenti delle conoscenze, in particolare nel settore dell'epidemiologia genetica. La sua costituzione presso l'Istituto, Ente pubblico di ricerca, avviene nel rispetto delle

raccomandazioni etiche (dignità dell'essere umano, autonomia, etc.) contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nell'aprile 2007. La Banca biologica permetterà di realizzare nuovi studi e testare nuove ipotesi scientifiche con un notevolissimo risparmio dei tempi tecnici di reclutamento, favorendo una maggiore disponibilità in termini numerici e in termini qualitativi dei campioni biologici e dei dati ad essi correlati. La Banca biologica dell'Istituto Superiore di Sanità si sta dotando di un proprio Regolamento che prevede, tra i punti più importanti, che l'uso di ogni singolo campione per ogni singolo studio non possa avvenire senza il consenso informato e consapevole del donatore che una volta contattato e informato dovrà esprimersi al riguardo con un consenso in forma scritta.

Staff del Registro Nazionale Gemelli

Il gruppo di lavoro (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità) è composto da: Maria Antonietta Stazi, Sabrina Alvit, Sonia Brescianini, Rodolfo Cotichini, Cristina D'Ippolito, Corrado Fagnani, Emanuela Medda, Lorenza Nisticò, Valeria Patriarca, Luana Penna, Miriam Salemi, Virgilia Toccaceli.

I GEMELLI COME STRUMENTO PER LA RICERCA IN EPIDEMIOLOGIA GENETICA

Corrado Fagnani (a), Valeria Patriarca (a), Maurizio Ferri (b), Guido Alessandri (c)

(a) *Reparto di Epidemiologia Genetica, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali (SIDBAE), Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Facoltà di Psicologia 2, Sapienza Università di Roma*

Nel presente contributo vengono illustrati gli aspetti fondamentali del “metodo gemellare”, dalle assunzioni di base, alle potenzialità, alle criticità, ai più recenti sviluppi di questo approccio investigativo, in riferimento alla ricerca nel campo epidemiologico-genetico (1). Sono anche introdotte alcune tra le principali misure e metodologie statistiche per l’analisi dei dati sui gemelli. Le questioni più tecniche sono solo brevemente accennate, mentre viene posta un’ enfasi particolare sulla interpretazione dei vari parametri e sulla applicabilità dei risultati nella sanità pubblica (2). Al fine di rendere i contenuti massimamente fruibili, sono descritti numerosi esempi di studi gemellari pubblicati nella letteratura biomedica degli ultimi anni. Alcuni degli esempi si riferiscono a ricerche condotte dal Reparto di Epidemiologia Genetica dell’Istituto Superiore di Sanità su coorti di gemelli arruolate nel Registro Nazionale Gemelli (RNG, 3).

Per iniziare, si richiamano brevemente gli obiettivi principali dell’epidemiologia genetica, che sono quelli di quantificare il peso dei fattori genetici e ambientali (e delle loro interazioni) in caratteri complessi, localizzare e identificare le varianti genetiche in essi implicate, e analizzare i profili di espressione di tali varianti. Successivamente, si mostra l’utilità dei gemelli rispetto agli obiettivi sopra elencati. Un particolare riferimento viene fatto al metodo gemellare classico e alla possibilità che esso offre di sciogliere il dilemma geni-ambiente che avvolge la totalità delle caratteristiche umane. Il punto nodale del metodo è costituito dal confronto tra il grado di somiglianza osservato in gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ), per una data caratteristica. Poiché i gemelli MZ sono geneticamente identici mentre i DZ condividono in media la metà del loro patrimonio genetico al pari di normali fratelli, una maggiore somiglianza nei MZ rispetto ai DZ può essere assunta come indicazione di un ruolo esercitato dai fattori genetici sulla caratteristica in esame. Il ragionamento è valido solo sotto l’assunzione che i MZ e i DZ condividano nella stessa misura le esperienze ambientali rilevanti per la caratteristica (*equal environments assumption*). A questo livello, gli strumenti statistici necessari servono a stimare il grado di somiglianza fenotipica tra i gemelli all’interno delle coppie. Per un tratto dicotomico, che descrive ad esempio la presenza/assenza di una determinata condizione patologica, si può utilizzare la “concordanza”, che esprime la frequenza con cui la patologia ricorre in entrambi i gemelli delle coppie del campione di studio. Tassi di concordanza simili tra MZ e DZ depongono per un contributo dei fattori ambientali condivisi in ambito familiare, mentre un eccesso di concordanza nei MZ rispetto ai DZ suggerisce che la suscettibilità genetica può essere implicata nell’insorgenza della patologia; inoltre, eventuali influenze ambientali individuo-specifiche portano ad osservare coppie di gemelli MZ discordanti per patologia, e cioè valori di concordanza nei MZ inferiori al 100%. Nel caso di un tratto dicotomico, oltre alla concordanza si può considerare la correlazione (detta “tetracorica”) tra le suscettibilità dei gemelli, in un modello che assume la presenza/assenza della patologia come espressione di una suscettibilità su scala continua, con un valore soglia che definisce lo stato di malattia. Per un

tratto di tipo quantitativo (indice di massa corporea, pressione arteriosa, livello di colesterolo, ecc.), il confronto tra MZ e DZ può essere effettuato sulla base della correlazione di Pearson tra le misure del tratto nei due gemelli delle coppie. Trattati sotto influenza genetica sono tipicamente caratterizzati da valori di concordanza, correlazione tetracorica o di Pearson significativamente più alti nei gemelli MZ. In uno studio sulla celiachia condotto su un campione di 73 coppie di gemelli iscritte al RNG, sono stati stimati valori di concordanza del 83% e del 17% nei MZ e nei DZ rispettivamente (4).

Talvolta, il campione di gemelli può essere costituito da sole coppie in cui almeno uno dei due gemelli è affetto dalla malattia di interesse, come nel caso in cui un registro gemelli venga “incrociato” con un registro di patologia. In una situazione di questo tipo, avendo a disposizione l’informazione sul tempo di insorgenza della malattia nel gemello indice (anche detto “probando”) e nel co-gemello, si può utilizzare il modello di Kaplan-Meier per confrontare la “sopravvivenza” dei co-gemelli MZ con quella dei co-gemelli DZ. Eventuali effetti genetici porteranno ad osservare una minore sopravvivenza (ovvero una maggiore incidenza della malattia) nei co-gemelli MZ. Nello stesso studio sulla malattia celiaca sopra citato (4), tale approccio ha portato a stimare valori di incidenza del 70% e del 9% nei co-gemelli MZ e DZ rispettivamente, a 5 anni dalla diagnosi di celiachia nel probando.

Vi è poi una classe di modelli complessi di genetica quantitativa basati sulla decomposizione della varianza fenotipica di un tratto in una componente genetica e una ambientale. La proporzione di varianza fenotipica dovuta alla componente genetica è nota col nome di “ereditabilità”, ed esprime il contributo delle differenze genetiche inter-individuali alla variabilità inter-individuale osservata per il tratto. Confrontando le stime di ereditabilità di una patologia tra sottogruppi di popolazione caratterizzati da diversi livelli di esposizione a specifici fattori ambientali, è possibile verificare se questi fattori sono in grado di modificare (amplificare o attenuare) l’espressione della suscettibilità genetica individuale alla patologia. Tramite gli stessi modelli è anche possibile stimare la “correlazione genetica” e la “correlazione ambientale” tra diverse caratteristiche, ad esempio malattie, allo scopo di verificare se e in quale misura la comorbidità di queste malattie può attribuirsi alla condivisione di fattori genetici o di determinanti ambientali. Recentemente, è stato condotto uno studio su 428 coppie di gemelli giovani adulti iscritte al RNG, incentrato su 3 caratteristiche della personalità considerate tra i principali determinanti del benessere psicologico, e cioè l’ottimismo, l’autostima e la soddisfazione di vita. Uno dei risultati dello studio riguarda le stime di ereditabilità dei tratti considerati, che sono state del 28% per l’ottimismo, del 73% per l’autostima e del 59% per la soddisfazione di vita. Dunque, i dati mostrano che l’autostima e la soddisfazione di vita sono influenzate, in larga misura, da fattori genetici, mentre per l’ottimismo il ruolo dell’ambiente sembra essere preponderante. Ma il risultato davvero innovativo dello studio è sicuramente rappresentato da un’elevata correlazione genetica e da una bassa correlazione ambientale stimate tra ottimismo, autostima e soddisfazione di vita. I fattori genetici, quindi, sembrano essere largamente condivisi dai tratti in esame, mentre le esposizioni ambientali potrebbero essere sostanzialmente specifiche per ciascuno dei tratti (5).

Nel corso degli ultimi anni, i gemelli si sono anche rivelati un setting particolarmente vantaggioso in cui alcuni disegni di studio, classicamente adottati in epidemiologia genetica, sono stati applicati con straordinaria efficacia. Ad esempio, i gemelli DZ possono essere utilizzati per effettuare studi genetici cosiddetti “di linkage” tramite il metodo denominato *affected sib pair*. L’obiettivo di questi studi, ora quasi sempre condotti su scala *genomewide* (cioè su tutto il genoma), è verificare se coppie di fratelli che presentano un certo carattere in esame, eventualmente una patologia, tendono a condividere le varianti di specifici geni in misura maggiore rispetto a quanto atteso sotto l’ipotesi che non vi siano legami tra il carattere in studio e quei geni. Se si osserva un eccesso di condivisione, ciò costituisce un’evidenza che quei

geni sono coinvolti (o localizzati vicino ai geni coinvolti) nell'espressione del carattere. Gli studi di linkage condotti su gemelli DZ, rispetto a quelli eseguiti su fratelli non gemelli, permettono sia di rimuovere la variabilità intra-coppia dovuta all'età, fattore fondamentale nell'insorgenza di tante patologie, sia di ridurre quella dovuta ad una serie di altri fattori, quali le esposizioni ambientali in utero e nella prima infanzia, conferendo così una maggiore potenza statistica al disegno di studio.

Un ultimo ambito al quale si fa riferimento in questo contributo è lo studio dei profili di espressione genica, e cioè dei diversi livelli di espressione di una stessa variante genetica sotto condizioni differenti, quali ad esempio determinati stati patologici. In tale ambito, risultano particolarmente utili le coppie di gemelli MZ discordanti per patologia, ovvero nelle quali la patologia è presente solo in uno dei due gemelli. Ciò consente un confronto dei livelli di espressione di varianti genetiche tra il gemello malato e quello sano, in una situazione di appaiamento ottimale per il resto del background genetico e per una serie di fattori ambientali. Un simile approccio è stato adottato in un recente studio finlandese che, considerando 13 coppie di gemelli MZ discordanti per obesità, ha mostrato la sotto-espressione, nel gemello obeso rispetto a quello non obeso, di una serie di varianti genetiche coinvolte nel meccanismo della fosforilazione ossidativa mitocondriale (6).

Bibliografia

1. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 2002;3(11):872-82.
2. Fagnani C, Brescianini S, Medda E, Stazi MA. Statistical methods for the analysis of twin data. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42(1):86-93.
3. Fagnani C, Brescianini S, Cotichini R, D'Ippolito C, Dukic T, Giannantonio L, Medda E, Nisticò L, Patriarca V, Pulciani S, Rotondi D, Toccaceli V, Stazi MA. The Italian Twin Register: New cohorts and tools, current projects and future perspectives of a developing resource. *Twin Res Hum Genet* 2006;9(6):799-805.
4. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzù G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55(6):803-8.
5. Caprara GV, Fagnani C, Alessandri G, Steca P, Gigantesco A, Cavalli Sforza LL, Stazi MA. Human optimal functioning: the genetics of positive orientation towards self, life, and the future. *Behav Genet* 2009;39(3):277-84.
6. Mustelin L, Pietiläinen KH, Rissanen A, Sovijärvi AR, Piirilä P, Naukkarinen J, Peltonen L, Kaprio J, Yki-Järvinen H. Acquired obesity and poor physical fitness impair expression of genes of mitochondrial oxidative phosphorylation in monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(1):148-54.

EPIDEMIOLOGIA DELLE NASCITE GEMELLARI

Domenico Di Lallo, Francesco Franco
LazioSanità-Agenzia di Sanità Pubblica del Lazio, Roma

Introduzione

Dagli anni '70 assistiamo ad un incremento costante della frequenza di gravidanze plurime (1, 2), attribuibile prevalentemente all'aumento dell'età materna al parto, e a una sempre maggiore frequenza d'uso di tecniche di procreazione medicalmente assistita (3, 4).

Negli Stati Uniti il tasso per 1000 nati di nascite gemellari dal 1980 al 2006 è aumentato del 70% passando dal 18,9 a 32,1; tale incremento è stato ancora più marcato per quanto riguarda la nascite trigemine o di ordine superiore che nelle stesso periodo sono passate da un tasso x 100.000 nati di 37,0 a 153,3 (5). Sempre i dati americani ci dicono che nel tempo è aumentato il contributo delle nascite trigemine o di ordine superiore sul totale delle nascite plurime con una percentuale che è passata dal 2% nei primi anni 80 al 4,5% nel 2006.

I tassi di nascite plurime non sono altresì omogenei fra i singoli paesi: i dati pubblicati dall'*European Perinatal Health Report* riferiti a 29 paesi europei indicano un gruppo di paesi come la Lituania, Polonia e Lettonia con valori inferiori a 12 per 1000 e un gruppo composto da Olanda, Danimarca e Cipro con valori superiori a 20 per 1000 (6).

L'aumento delle nascite da gravidanze plurime ha effetti rilevanti sia per il sistema sanitario che per la società per l'aumentato rischio di mortalità fetale e di morbosità e mortalità neonatale, significativamente più elevati rispetto ai nati da gravidanza singola (7-10). Questo differenziale sfavorevole di salute è stato attribuito alla maggiore occorrenza di parti pretermine, e quindi di basso peso alla nascita, di anomalie congenite così come di patologie fetali specifiche della condizione di gemellarità (11).

In termini di occorrenza del fenomeno, va inoltre ricordato che le gravidanze plurime che esitano nel parto di due o più neonati rappresentano solo una quota del totale dei concepimenti plurimi: in una revisione di 11 studi (12), condotta su coorti di gravidanze multiple senza induzione dell'ovulazione, si è stimata una frequenza di abortività spontanea e di un riassorbimento di uno o più embrioni, rispettivamente del 14% e del 58%.

Attualmente, oltre alla presenza di piccole e non sempre rappresentative coorti di concepimenti, le statistiche correnti sulle nascite, rappresentate dall'archivio dei Certificati di Assistenza al Parto (CedAP), rappresentano una delle fonti informative più interessanti alla conoscenza e monitoraggio delle nascite da gravidanze plurime.

Scopo del lavoro è quello di fornire una descrizione epidemiologica delle nascite da gravidanze plurime in Lazio, sia in termini di andamenti temporali che di caratteristiche materne e fattori assistenziali associati. Altresì verrà effettuata una analisi della mortalità infantile e della morbosità alla dimissione dei nati plurimi con età gestazionale molto bassa.

Materiali e metodi

I dati presentati fanno riferimento a tre fonti informative.

Registro delle nascite. Questo archivio raccoglie dal 1982 in Lazio le informazioni presenti nel Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), documento contenente insieme al dato del tipo di

gravidanza (singola o plurima) altre informazioni di interesse perinatale come l'età materna, il peso alla nascita e l'età gestazionale. Dal 1995 il CedAP è stato integrato nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO), quindi accanto alle informazioni perinatali sono disponibili anche i dati riferiti all'Istituto di assistenza, alle diagnosi e alla durata del ricovero (13).

Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM). Il registro, avviato dal 1986, è alimentato dalla raccolta dei modelli Istat D.4 e D.5 (scheda di morte oltre il primo anno di vita per maschio e femmina), e Istat D.4 bis e D.5 bis (scheda di morte nel primo anno di vita per maschio e femmina). Attraverso una procedura di record-linkage fra registro delle nascite 2001-2005 (n= 245.334) e dei decessi nel primo anno di vita (2001-2006) sono stati calcolati i tassi di mortalità infantile per classi di età gestazionale per nati vivi singoli e plurimi.

Network delle Unità di Terapia Intensiva Neonatale. Dal 2007 è attiva una collaborazione fra tutte e 13 le UTIN del Lazio con un database di tutti i ricoveri con età gestazionale compresa fra 22 e 31 settimane e peso uguale o inferiore a 1500 grammi. Scopo del Network è quello di conoscere lo stato di salute dei neonati ricoverati, monitorare le pratiche assistenziali e valutare gli esiti alla dimissione sia in termini di morbosità che di mortalità (14). Con le informazioni raccolte è quindi possibile produrre tassi di morbosità e mortalità specifici per singola settimana di età gestazionale per i nati singoli e plurimi. L'analisi presentata fa riferimento alle dimissioni del biennio 2007-2008.

Risultati

Nella Figura 1 è presentato l'andamento in Lazio delle nascite da gravidanze plurime nel periodo 1983-2008. Complessivamente, l'incremento è stato dell'80%, con un aumento più consistente dalla fine degli anni 90. Nel biennio 83-84, sui circa 48.000 nati vivi l'anno, 1 su 60 era riferito ad una gravidanza plurima, nell'ultimo biennio 07-08, con circa 55.000 nati vivi l'anno, tale rapporto si è ridotto a 1 su 32. Rispetto all'ultimo biennio va rilevato che sul totale dei nati da parto plurimo la quota di nascite da parto trigemino o superiore è di circa il 4%. Come noto i gemelli hanno una età gestazionale e un peso alla nascita inferiore rispetto ai nati singoli.

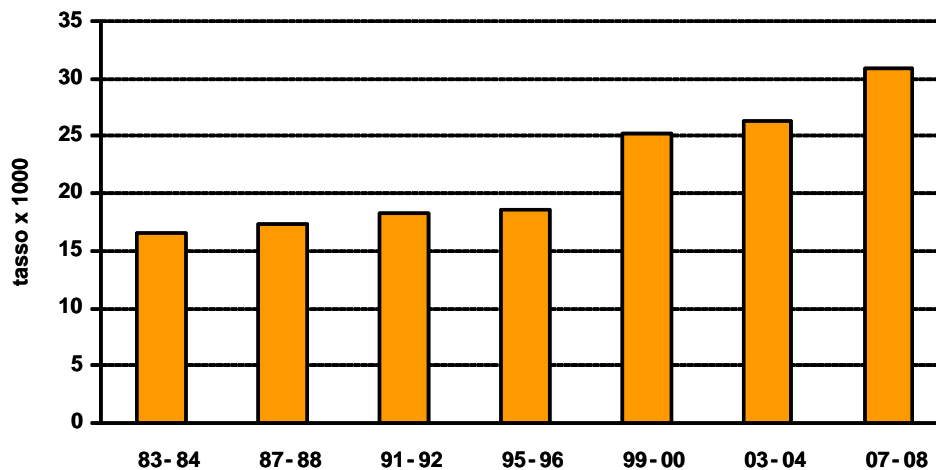


Figura 1. Tasso nati vivi plurimi. Lazio 1983-2008

Nella Figura 2 viene mostrata la mediana di questi due parametri con il range interquartile, per i nati vivi da gravidanza singola, gemellare e trigemina o di ordine superiore. La differenza

nei valori mediani è di tre settimane di EG (39 vs 36) fra singoli e gemelli e di quattro settimane fra gemelli e trigemini (36 vs 32). Rispetto al peso, le differenze nella mediana sono rispettivamente di 800 grammi sia fra singoli e gemelli che fra gemelli e trigemini. La forte associazione fra nati da gravidanze plurime e parto pretermine può essere altresì descritta dall'elevata percentuale di nati plurimi per singola classe di EG inferiore a 37 settimane: 31% a 22-27 settimane, 58% a 28-31 settimane e 23% a 32-36 settimane.

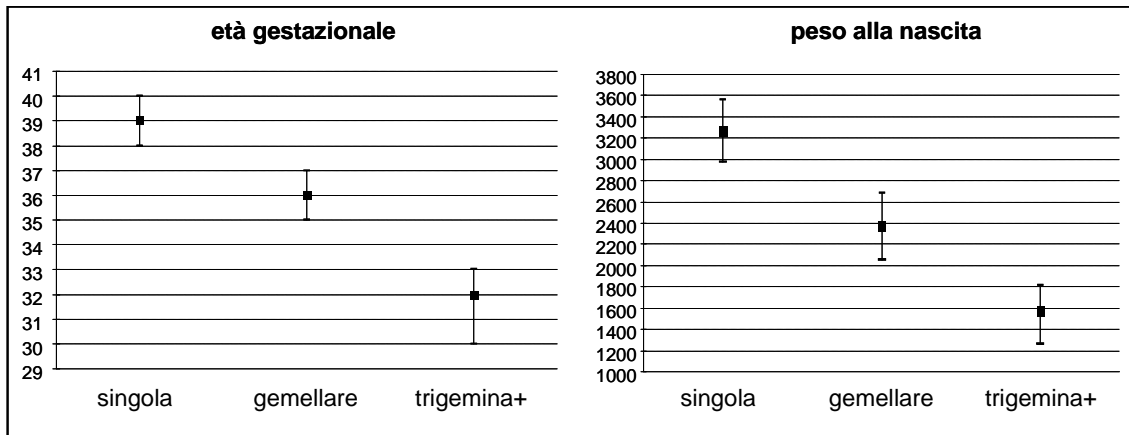


Figura 2. Età gestazionale e peso alla nascita mediani e range interquartile, per nati vivi da gravidanza singola, gemellare e trigemina +. Lazio 2007-2008

Numerose evidenze indicano che il tasso di gravidanze e parti plurimi aumenta con l'aumentare dell'età. Questo pattern è stato attribuito, da una parte ad un aumento con l'età del livello delle gonadotropine e dall'altra dal maggior ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita fra le donne di età più avanzata. Quest'ultimo aspetto può in parte giustificare l'incremento osservato in Lazio nella serie storica dal 1987 al 2008 delle nascite plurime da donne con età uguale o superiore a 35 anni che sono passate dal 2,2% nel biennio 87-88 al 4,5% in quello 2007-08 (Figura 3).

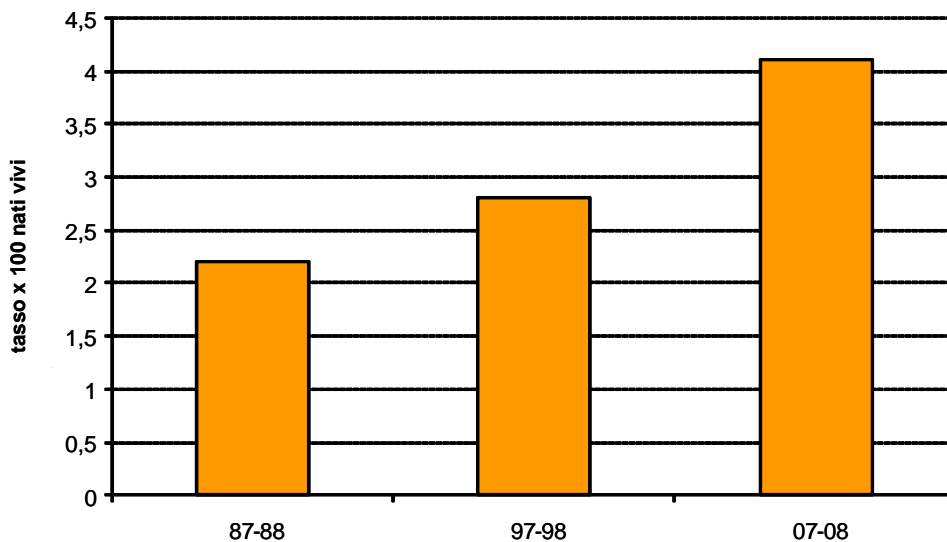


Figura 3. Tasso nascite plurime fra donne con età > 35 anni. Lazio 1987-2008

Accanto a questo fenomeno va detto che il contributo assoluto della nascite plurime attribuibile all'età materna avanzata sta aumentando in quanto è in costante incremento la quota di nascite da donne con età uguale o superiore a 35 anni: in Lazio tale proporzione è passata dall'8% nei primi anni 80 al 35% nel 2008.

Un altro aspetto di sanità pubblica rilevante nella valutazione dello stato di salute dei nati da gravidanza plurima riguarda l'accesso alle cure e le modalità di assistenza al parto. In un modello ottimale di organizzazione delle cure perinatali, queste gravidanze, particolarmente quelle a rischio di parto pretermine, dovrebbero essere riferite per l'assistenza al parto presso strutture con maggiore complessità assistenziale (III livello perinatale). In Lazio questo modello sembra funzionare abbastanza bene in quanto a fronte di una percentuale di circa il 40% di parti da gravidanza singola assistiti in strutture di III livello, quella riferita alla gravidanza gemellari è pari al 70% e alle gravidanze trigemine o di ordine superiore al 100%.

Nella Figura 4 sono invece presentati i tassi di taglio cesareo per classe di età gestazionale e tipo della gravidanza. Ad eccezione della classe di età gestazionale più bassa (22-27 settimane), il tasso di cesarei è vicino al 90% per le gravidanze bigemine e al 100% per quelle trigemine. A questo riguardo va segnalato che le linee guida sul taglio cesareo raccomandano il travaglio di prova quando ambedue i feti sono in posizione cefalica (15). Fra le gravidanze plurime la quota di tagli cesari con presentazione podalica è del 29%, valore che non giustifica un così alto ricorso al cesareo.

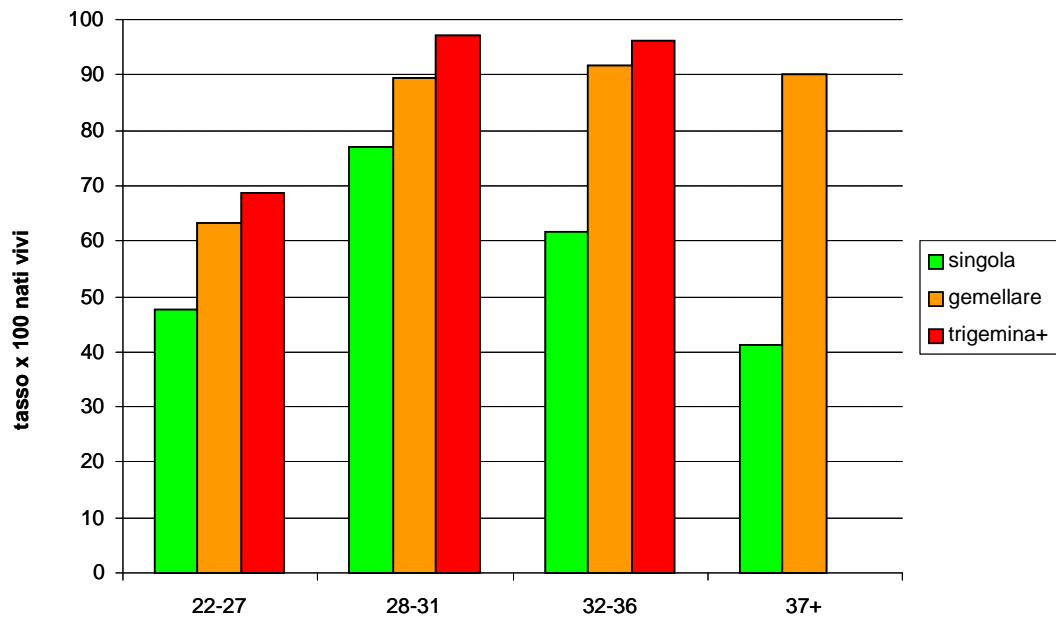


Figura 4. Tasso taglio cesareo per classe di età gestazionale e tipo di gravidanza. Lazio 2007-2008

Uno degli aspetti più importanti per una completa conoscenza dell'epidemiologia delle gravidanze plurime sono gli esiti di salute a breve e lungo termine. In questo ambito, sia i tassi di mortalità infantile che gli esiti alla dimissione per il gruppo più fragile con età gestazionale molto bassa (< 32 settimane di età gestazionale) rappresentano sensibili indicatori di salute che dovrebbero essere oggetto di monitoraggio continuo da parte delle agenzie sanitarie regionali. Nella Figura 5 è presentato il risultato di una analisi di *record-linkage* fra registro dei nati e schede di morte riferito alla coorte delle 245.334 nascite del periodo 2001-2005. Complessivamente, sul totale delle 939 morti infantili, il 13,3% era riferito a nati gemelli e

l'1,1% a nati da gravidanza trigemina+. In termini di tassi, il rischio grezzo di mortalità nel primo anno di vita per 1000 nati vivi risultava sei volte superiore nei gemelli rispetto ai singoli (20,6 vs 3,3) e quello dei trigemini+ di tre volte superiore rispetto ai gemelli (62 vs 3,3).

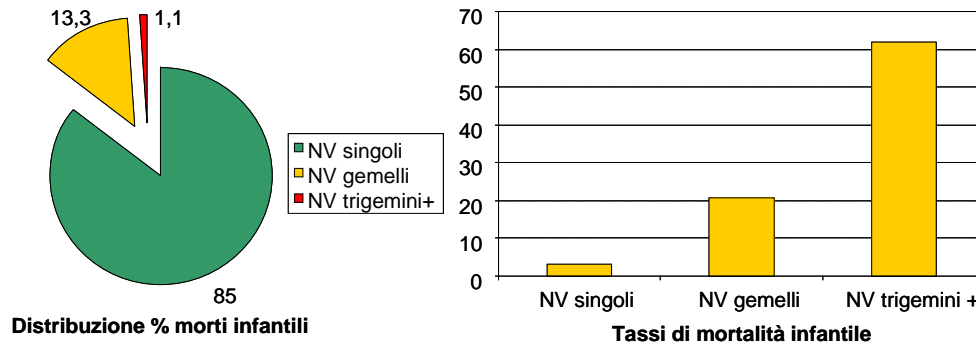


Figura 5. Mortalità infantile nei nati da parto plurimo. Uno studio di record-linkage fra registro nascita e di mortalità. Lazio 2001-2005

L'analisi grezza della mortalità se è molto informativa in termini di impatto, lo è poco per identificare in quali gruppi si verificano differenze. Nella figura 6 sono quindi mostrati i tassi di mortalità infantile specifici per classi di età gestazionale. Va sottolineata "l'originalità" di queste statistiche in quanto l'ISTAT ormai da molti anni non pubblica più i tassi mortalità infantile specifici per età gestazionale o peso alla nascita. Il differenziale negativo di mortalità dei plurimi rispetto ai singoli si osserva principalmente nella classe di età gestazionale a termine e in misura minore in quella degli estremamente pretermine, mentre nelle classi intermedie la condizione di nato da parto plurimo sembra essere protettiva.

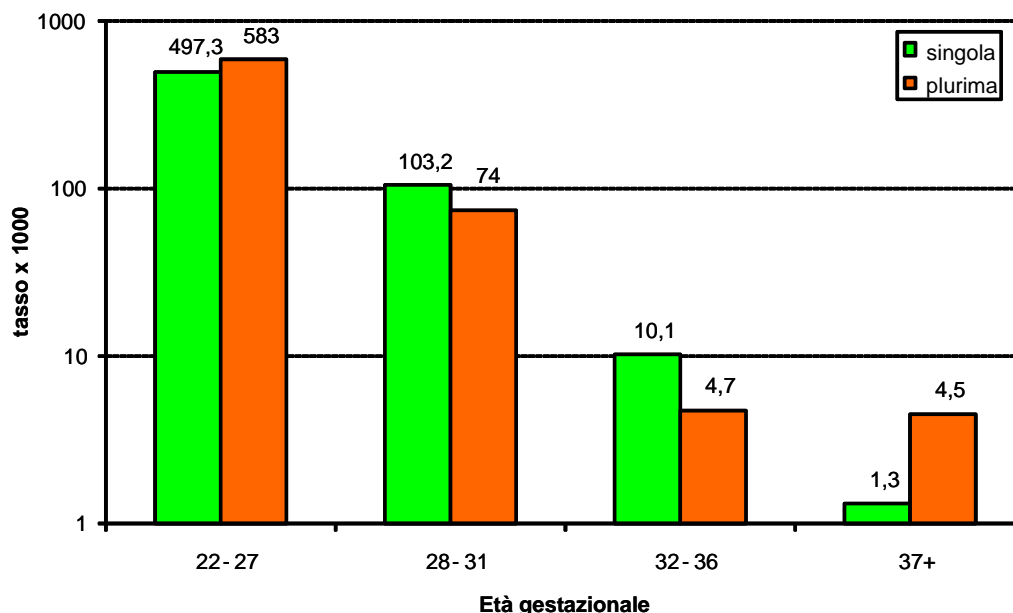


Figura 6. Tassi di mortalità infantile per classe di età gestazionale, per tipo di gravidanza. Lazio 2001-2005

I dati del network delle terapie intensive neonatali del Lazio forniscono una descrizione, oltre che della mortalità anche della morbosità alla dimissione dal reparto, classificata come presenza di almeno una delle seguenti condizioni: dipendenza da ossigeno, Leucomalacia Periventricolare, Emorragia Intraventricolare, Idrocefalo post-emorragico e Retinopatia del pretermine. Fra i bambini più piccoli (EG 22-25 settimane) la sopravvivenza risultava del 38% fra i singoli e del 27,6% fra i plurimi. Nella classe 26-27 settimane il differenziale maggiore si rileva nella morbosità (27,5% singoli vs 43,4% plurimi) piuttosto che per la mortalità (29% singoli vs 30,2% plurimi), mentre nella classe di età gestazionale 28-31 sett. le differenze con i singoli si riducono notevolmente con una sopravvivenza alla dimissione libera da esiti vicina all'80% sia nei singoli che nei plurimi.

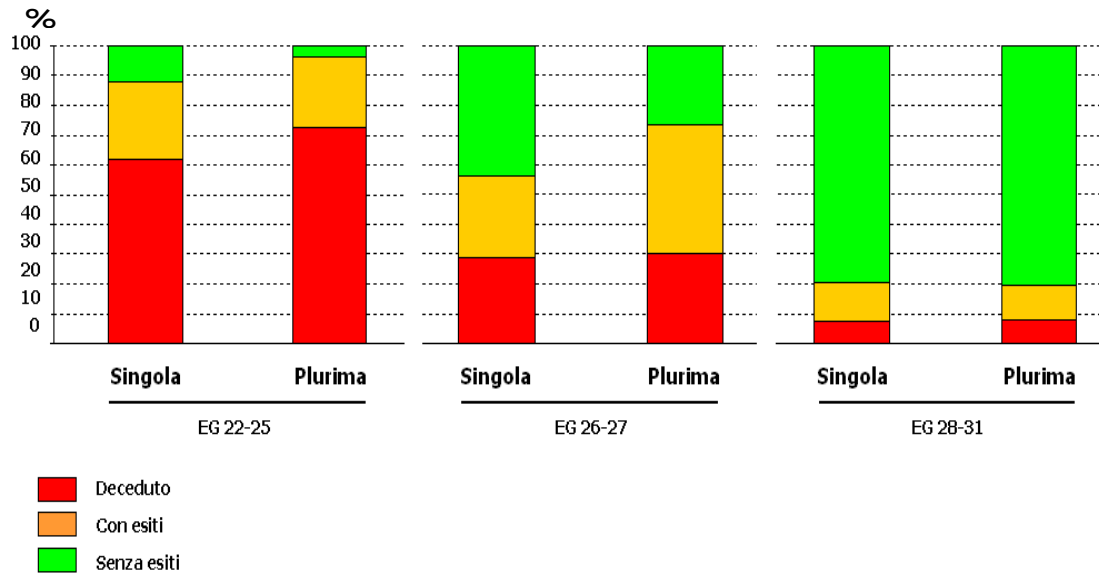


Figura 7. Esiti alla dimissione ospedaliera in Terapia Intensiva Neonatale per tipo di gravidanza, per classe di età gestazionale. Network delle UTN del Lazio, anni 2007-2008

Conclusioni

L'aumento dell'età materna al parto, l'incremento della procreazione medicalmente assistita sia con trattamenti di induzione farmacologica dell'ovulazione che con tecniche in vitro, la maggiore diffusione di inquinanti ambientali nonché il miglioramento delle cure sia ostetriche che neonatali fanno prevedere un continuo aumento delle nascite plurime. I dati del Lazio, consistenti a quelli di altre aree, confermano questo andamento, registrando un incremento dell'80% dai primi anni 80, con un aumento più consistente dalla fine degli anni 90.

La gravidanza plurima, necessita di una particolare presa in carico da parte dei servizi territoriali nel caso di gravidanza gemellare non complicata e di un monitoraggio più complesso, preferibilmente in ambulatori specialistici, in presenza di complicazioni materne o fetali o di gravidanza trigemina o di ordine superiore. Questa presa in carico deve poi garantire una corretta assistenza al parto e poi successivamente alla donna puerpera e al neonato. In questo percorso, la rete organizzativa deve essere particolarmente sensibile e tempestiva nel rispondere adeguatamente, sia con i servizi ambulatoriali che ospedalieri, ai bisogni di salute della donna e del neonato. Il riferimento dei parti gemellari e di quelli trigemini ai centri di III livello in Lazio

indica un buon funzionamento della rete, mentre l'elevato ricorso al parto con taglio cesareo nelle gravidanze gemellari evidenzia ancora possibili aree di inappropriata cura nelle cure ostetriche.

L'analisi della mortalità, valutata attraverso una accurata procedura di record-linkage fra registro delle nascite e registro di mortalità, evidenzia un rischio di mortalità di 6 volte superiore fra i nati da parto gemellare rispetto a quelli da parto singolo attribuibile prevalentemente al gruppo con età gestazionale a termine e in misura minore a quello altamente pretermine sotto le 28 settimane di età gestazionale. Tali risultati vanno ulteriormente approfonditi per valutare il contributo di altri fattori come la presenza di malformazioni congenite e di patologie specifiche della gravidanza plurima (Sindrome di *trasfusione* feto-fetale).

A fronte dell'aumento costante della sopravvivenza feto-infantile, osservato sia nei nati singoli che per i plurimi, la valutazione della morbosità, soprattutto per il gruppo dei neonati maggiormente pretermine (sotto le 32 settimane di EG) risulta di estremo interesse nella valutazione degli esiti delle gravidanze plurime, sia a medio che a lungo periodo. I nostri dati, raccolti in un network di area dimostrano che alcuni esiti maggiori alla dimissione sono maggiormente presenti nei nati da gravidanza plurima, soprattutto in quel gruppo di pretermine di 26-27 settimane dove l'intensità delle cure risulta massima rispetto al gruppo con età gestazionale inferiore e superiore.

Ribadendo l'importanza del profilo epidemiologico offerto dall'analisi di dati sanitari correnti, è necessario che la ricerca approfondisca ulteriormente il peso dei singoli fattori associati alla gravidanza plurima, con particolare attenzione a quelli maggiormente prevenibili, e si impegni sempre di più nella valutazione degli esiti a distanza attraverso studi di follow-up ben disegnati.

Bibliografia

1. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Seminars in Perinatology* 2002;26:239-49.
2. Russell RB, Petrini JR, Damus K, Mattison DR, Schwarz RH. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet Gynecol.* 2003;101:129-35.
3. Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC. Assisted reproductive technologies: Estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril.* 1996;65:361-6.
4. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, et al. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics.* 2003;111:1159-66.
5. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2006. *National vital statistics reports.* 2009;57(7). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.
6. European Perinatal Health Report: *better statistics for better health for pregnant women and their babies.* 2008. Disponibile all'indirizzo <http://www.europeristat.com/publications/european-perinatal-health-report.shtml>; ultima consultazione 15/4/2010.
7. Blondel B, Macfarlane AJ. Rising multiple maternity rates and medical management of subfertility. Better information is needed. *Eur J Pub Health.* 2003;13:83-6.
8. Blondel B, Kogan M, Alexander G, Dattani N, Kramer M, Macfarlane A & Wen SW. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Pub Health.* 2002;92:1323-30.

9. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:587-91.
10. Bryan E. The impact of multiple preterm births on the family. *BJOG*. 2003; 110 Suppl 20: 24-28.
11. Edres L, Wilkins I. Epidemiology and Biology of Multiple Gestations. *Clin Perinatol* . 2005; 32: 301– 314.
12. Little J, Thompson B. Descriptive epidemiology. In: MacGillivray I, Campbell DM, Thompson B, eds. *Twinning and twins*. John Wiley and Sons, Ltd; 1988. p. 37–42.
13. Di Lallo D, Farchi S, Polo A, Natali A, Guasticchi G. *Le nascite nel Lazio, anno 2008*. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/tut_mat_inf_new/tut_mat_inf_index.php?menu=s411; ultima consultazione 01/02/10
14. Di Lallo D, Farchi S, Franco F. *Rapporto UTIN 2007-2008*. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/tut_mat_inf_new/tin/TIN.php?menu=s411; ultima consultazione 01/02/10.
15. Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica. *Linee guida sul Taglio Cesareo (revisione Linee guida del 1999)*. Dicembre 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/files/files_cesareo/LG_taglio_%20cesareo_revisione_LG_99.pdf; ultima consultazione 01/02/10.

II SESSIONE

Periodo pre e post natale

Moderatori: Giovanni Corsello, Giovan Battista Ascone

ATTIVITÀ DEL REGISTRO NAZIONALE DELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA), DATI DELLE TECNICHE APPLICATE IN ITALIA NELL'ANNO 2007

Giulia Scaravelli, Vincenzo Vigilano, Simone Bolli, Josè Miguel Mayorga, Simone Fiaccavento, Roberto De Luca, Roberta Spoletini, Mauro Bucciarelli, Elena Mancini
*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS),
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Come funziona il Registro

Il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita raccoglie i dati dalle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati con tecniche di PMA. È stato istituito con decreto del Ministro della Salute del 7 ottobre 2005 (GU n. 282 del 3 dicembre 2005) presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in attuazione di quanto previsto dall'articolo 11 comma 1 della Legge 40/2004 (GU n. 45 del 24 febbraio 2004). Il decreto prevede che "l'Istituto Superiore di Sanità raccolga e diffonda, in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le informazioni necessarie al fine di consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti". La finalità del Registro è quella di "censire le strutture operanti sul territorio Nazionale e consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti". Lo strumento di raccolta dei dati sull'attività dei centri è il sito del Registro (www.iss.it/rpma) creato nel portale dell'ISS, al cui interno è presente un'area, con accesso riservato, dedicata ai centri. Ogni centro al momento dell'iscrizione al Registro viene dotato di un codice identificativo e di una password per inserire i propri dati. I centri censiti alla data del 31 gennaio 2009 e inseriti nel Registro sono 341 di cui 142 di primo livello (I livello) e 199 di secondo e terzo livello (II e III livello) (*). I centri pubblici, privati convenzionati e privati svolgono la loro attività sulla base di una autorizzazione regionale.

Il Registro italiano, inoltre, è formalmente collegato al Registro Europeo delle tecniche di riproduzione assistita (*European IVF Monitoring Consortium - EIM*), che raccoglie i dati dei Registri di altri 32 paesi europei. Tramite l'EIM stesso, successivamente, i dati del Registro Italiano affluiscono anche al Registro Mondiale ICMART (*International Committee Monitoring Assisted Reproduction Technologies*).

In Italia, le tecniche di PMA vengono effettuate in centri specializzati che si dividono a seconda della complessità e delle diverse applicazioni delle tecniche offerte in centri di I livello e centri di II e III livello. Il Registro raccoglie i dati da tutti i centri autorizzati dalle Regioni di appartenenza. Sono state create allo scopo due schede differenti: una riguardante l'applicazione della tecnica di I livello, ossia l'Inseminazione Semplice, IUI (*Intra Uterine Insemination*) e una seconda riguardante le altre tecniche di II e III livello: il trasferimento intratubarico dei gameti o GIFT (*Gamete Intra-Fallopian Transfer*), la fecondazione in vitro con trasferimento dell'embrione o FIVET (*Fertilization In Vitro Embryo Transfer*), la tecnica di fecondazione che

(*) 3° Report. Attività del Registro Nazionale Italiano della Procreazione Medicalmente Assistita – Dati 2007.

prevede l'iniezione nel citoplasma dell'ovocita di un singolo spermatozoo o ICSI (*Intracytoplasmatic Sperm Injection*), il trasferimento di embrioni crioconservati FER (*Frozen Embryo Replacement*), il trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati FO (*Frozen Oocyte*), la crioconservazione degli embrioni e degli ovociti e tutte le tecniche chirurgiche di prelievo degli spermatozoi. I centri di I livello sono quelli che applicano solamente l'Inseminazione Semplice e la crioconservazione del liquido seminale mentre i centri di II e III livello sono quelli che oltre ad applicare l'Inseminazione Semplice applicano anche le altre tecniche. L'obiettivo fondamentale della raccolta dei dati, è quello di garantire trasparenza e dare pubblicità alle tecniche adottate nel nostro Paese e ai risultati conseguiti. La raccolta dei dati dell'attività è effettuata, ogni anno, in due momenti diversi che si riferiscono a due differenti flussi di informazioni.

La prima fase della raccolta riguarda l'attività svolta e i risultati ottenuti nell'anno precedente al periodo di raccolta dati ed è effettuata da maggio a luglio. Per raggiungere la rispondenza totale a volte viene prorogata la data di scadenza fino alla fine di luglio e i centri non adempienti sono contattati telefonicamente. A questa attività è dedicato il lavoro di quattro membri dello staff del Registro per tutta la durata della proroga.

La seconda fase della raccolta, invece, riguarda le informazioni sugli esiti delle gravidanze ottenute da trattamenti di PMA iniziati nell'anno precedente la raccolta dati ed è effettuata dal ottobre a dicembre. Per raggiungere la rispondenza totale, a volte, viene prorogata la data di inserimento dati fino a fine gennaio e i centri non adempienti vengono di nuovo contattati telefonicamente. La modalità di inserimento dei dati segue una procedura oramai validata e standardizzata, realizzata mediante schede informatizzate. I campi previsti dalle schede sono stati realizzati per controllare la coerenza e la congruità dei dati inseriti. La procedura segue queste fasi: in primo luogo i centri sono accreditati dalle Regioni che inviano gli elenchi dei centri autorizzati all'ISS. L'ISS provvede a confrontare i dati provenienti dagli elenchi forniti dalle Regioni con le domande di iscrizione al Registro e verifica la congruità e la l'ammissibilità. Contemporaneamente l'elenco dei centri autorizzati viene inserito sulla homepage del sito internet. Terminata questa fase è possibile consegnare ai centri la password e il codice identificativo per accedere al sito e completare la registrazione. Una volta registrati, i centri inseriscono periodicamente i dati riguardanti la loro attività, e provvedono a modificare e aggiornare le informazioni presenti. I dati raccolti vengono elaborati statisticamente e valutati sotto il profilo epidemiologico in modo da offrire un quadro riassuntivo dell'attività della PMA in Italia, e divengono oggetto di una relazione annuale predisposta per il Ministro della Salute.

Come già descritto, il sito <http://www.iss.it/rpma> è il principale strumento di lavoro del Registro, nonché di contatto e di scambio con le istituzioni, i centri, le società scientifiche, le associazioni, i cittadini. Il sito web è strutturato sulla base di quattro differenti livelli informativi, diretti a diverse tipologie di utenti:

- i centri, che hanno accesso ai dati riguardanti esclusivamente la propria attività;
- le Regioni, che accedono ai dati dei centri che operano nel loro territorio;
- l'ISS e il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, che possono visionare i dati nazionali;
- i cittadini, che possono trovare nel sito informazioni sulla localizzazione, sul livello, le caratteristiche e le prestazioni offerte dai centri esistenti.

Oltre alla parte dedicata ai centri, che godono di un accesso riservato, il sito offre numerose pagine di informazione su tutti i temi correlati all'infertilità. Lo scopo è quello di offrire un'informazione completa e facilmente fruibile sulle risorse biomediche, scientifiche, culturali che possano essere di aiuto alle coppie con problemi di fertilità.

Il primo anno di attività in cui l'adesione alla raccolta dati effettuata dal Registro Nazionale è diventata obbligatoria in termini di legge, è quello riferito all'attività del 2005 che sarà, quindi,

il primo riferimento temporale utile per i successivi confronti negli anni. Nei due anni precedenti all'istituzione del Registro, la rilevazione venne effettuata su base volontaria riscontrando l'adesione di poco più della metà dei centri esistenti. Nel 2005 la rispondenza dei centri diventa pari al 91,2% per i centri di secondo e terzo livello e all'85,2% per i centri di primo livello. La rispondenza dei centri italiani è quindi aumentata sino a coprire l'attività di tutti i centri a partire dalla raccolta dati riferita al 2006. Anche per l'anno di attività 2007, l'adesione dei centri si è confermata al 100%. Il notevole miglioramento dell'adesione, fino a coprire l'intero universo dei centri di PMA esistenti in Italia, è avvenuta grazie al consolidamento e standardizzazione delle modalità d'inserimento dei dati, grazie alla finestra di inserimento più precisa e senza sovrapposizioni tra l'attività e i risultati delle tecniche e il conseguente monitoraggio delle gravidanze. Infine, ma non ultimo per importanza, la necessaria cooperazione e puntualità dei centri di PMA nel fornire i dati.

Il livello di adesione dei centri alle indagini del Registro Nazionale, rappresenta il primo e imprescindibile strumento di efficienza del sistema di rilevazione dei dati. Soltanto ottenendo una copertura totale dell'attività dei centri è possibile fotografare l'evolvere del fenomeno della Procreazione Assistita nel paese, altrimenti, qualsiasi considerazione o analisi non può che assumere un carattere quantomeno parziale.

Un altro punto importante per il funzionamento del sistema di rilevazione dati è rappresentato dal follow-up delle gravidanze ottenute nei vari centri di PMA. Soltanto limitando la quota delle gravidanze di cui non si conosce l'esito è possibile elaborare delle considerazioni in termini di efficacia e sicurezza dell'applicazione delle tecniche. Spesso però l'attività dei centri termina nel momento in cui la paziente ottiene una gravidanza e il recupero dell'informazione relativa all'esito della gravidanza stessa è un'attività complessa che non tutti i centri riescono a svolgere al cento per cento.

Nel primo anno di raccolta dati ufficiale del Registro, la perdita di informazioni ha raggiunto quote molto elevate e l'adesione alla raccolta dati, come già detto, non ha coperto l'intero universo dei centri attivi nel paese. Nella raccolta dati relativa al 2006 la perdita di informazioni è tornata a livelli più accettabili, anche se ancora non ottimali, e la copertura dell'indagine è stata totale. Nell'ultima raccolta dati, quella relativa al 2007, la copertura dell'indagine è rimasta costante, coprendo l'intero universo dei centri, mentre la perdita di informazioni sugli esiti delle gravidanze è ulteriormente diminuita attestandosi al 13,3%. L'obiettivo da perseguire nei prossimi anni sarà quello di limitare la perdita di informazioni relativa ai follow-up delle gravidanze al di sotto del 10%, dato comparabile con gli altri registri europei.

Accessibilità dei servizi

Come abbiamo già visto in precedenza, l'applicazione delle tecniche si distingue a seconda della complessità delle stesse: esistono tecniche di I e di II-III livello.

La tecnica di I livello, è l'Inseminazione Semplice o IUI (*Intra Uterine Insemination*).

Un ciclo di IUI ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale. Una volta ottenuta l'ovulazione, si procede con l'inseminazione che prevede l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina. In questo tipo di inseminazione è necessaria una idonea preparazione del liquido seminale. Se uno o più ovociti vengono fertilizzati e si sviluppano degli embrioni con la relativa formazione di camere gestazionali, il ciclo evolve in una gravidanza clinica. Il ciclo così descritto può essere interrotto durante ogni sua fase per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia.

La percentuale di gravidanze ottenute sul totale dei cicli iniziati è del 10,8%, e rappresenta un indicatore di efficacia dell'Inseminazione Semplice

Le tecniche di II e III livello comprendono:

- La FIVET (*Fertilization In Vitro Embryo Transfer*): tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna, e una volta fecondato l'ovocita, se si sviluppa un embrione, questo viene trasferito in utero.
- La GIFT (*Gamete Intra-Fallopian Transfer*): tecnica di PMA nella quale entrambi i gameti (ovulo e spermatozoi) vengono trasferiti nelle tube di Falloppio per favorirne l'incontro spontaneo.
- La ICSI (*IntraCyttoplasmatic Sperm Injection*): tecnica di PMA che utilizza l'inseminazione in vitro dove, in particolare, un singolo spermatozoo viene iniettato attraverso la zona pellucida all'interno dell'ovocita; una volta fecondato l'ovocita, viene trasferito l'embrione ottenuto in utero.

Tutte queste tecniche possono essere applicate in cicli definiti "a fresco", quando nella procedura si utilizzano sia ovociti che embrioni non crioconservati, o altrimenti in cicli definiti "da scongelamento" quando nella procedura si utilizzano ovociti crioconservati oppure embrioni crioconservati e nei quali è necessario per la loro applicazione lo scongelamento. Le tecniche utilizzate nei cicli "da scongelamento" sono:

- FER (*Frozen Embryo Replacement*) cioè il trasferimento di embrioni crioconservati;
- FO (*Frozen Oocyte*) cioè il trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati.

Inoltre nei centri di II e III livello vengono anche effettuate delle tecniche chirurgiche di prelievo degli spermatozoi quali sono TESA, TESE, MESA e PESA.

Un ciclo di PMA con tecniche a fresco ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, da quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale. Una volta prelevato l'ovocita viene messo a contatto con lo/gli spermatozoo/i in laboratorio. Se la fecondazione ha successo con le tecniche FIVET o ICSI, l'embrione prodotto viene trasferito nell'utero della donna attraverso la cervice. Se l'embrione trasferito si impianta nell'utero, con la relativa formazione della camera gestazionale, il ciclo evolve in una gravidanza clinica. Nella tecnica GIFT invece, vengono trasferiti direttamente i gameti, l'ovocita e gli spermatozoi, nelle Tube di Falloppio. Se avviene la fecondazione e l'embrione si impianta nell'utero, con la relativa formazione della camera gestazionale, il ciclo evolve in una gravidanza clinica. Il ciclo così descritto può essere interrotto/sospeso durante ogni sua fase per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia.

I centri che hanno partecipato alla raccolta dati relativa all'attività del 2007 sono 342 (140 di I livello e 202 di II e III). Per quanto riguarda i cicli di inseminazione semplice sono state attivate procedure su un totale di 18972 coppie di pazienti. I cicli iniziati sono pari a 31551, vale a dire circa 1600 procedure in più rispetto al 2006 (+5,5%). È da notare che il numero di cicli di Inseminazione Semplice effettuati nel Nord Ovest del paese corrisponde al 36,1% del totale, mentre nel meridione, a fronte di una presenza di centri pari al 28,4% del totale, viene applicato il 22,3% dei cicli di Inseminazione Semplice iniziati in Italia. In particolare un ciclo su quattro di Inseminazione Semplice viene somministrato nella sola regione Lombardia in cui viene iniziato il 25,3% del totale dei cicli di Inseminazione Semplice.

Per i cicli di PMA nel paese sono state trattate 33169 coppie di pazienti su cui sono state iniziate 40026 procedure con tecniche a fresco di procreazione assistita. Rispetto al 2006 abbiamo quindi circa 3000 coppie di pazienti e 3000 procedure a fresco in più. Tra le Regioni italiane esiste però una notevole differenza in termini di coppie trattate e di cicli a fresco effettuati. In alcune Regioni come il Veneto, il Lazio, la Sicilia e la Lombardia, che hanno un

numero simile di centri, viene, infatti, eseguito un numero di trattamenti molto diverso. Si va dal Veneto con l'8,1% di cicli eseguiti, alla Sicilia con l'8,1%, al Lazio con l'11,2%, mentre in Lombardia vengono eseguiti il 22,1% dei cicli totali del paese. La Lombardia si configura, quindi, come la regione in cui vengono trattati più pazienti e effettuate più procedure (1).

Sintesi dell'attività e dei risultati

Come già detto in precedenza, un ciclo di Inseminazione Semplice può essere sospeso dopo la stimolazione ovarica e prima di giungere alla fase dell'inseminazione. Nel 2007, sono stati sospesi 2969 cicli, che corrispondono al 9,4% dei cicli iniziati. Quindi il restante 90,6% dei cicli iniziati giunge alla fase dell'inseminazione. Le gravidanze monitorate, quelle cioè di cui si conosce l'esito, ottenute grazie all'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice sono state 2703 (79,5% delle gravidanze totali ottenute). Le 2703 gravidanze monitorate sono esitate, nel 76,8% dei casi in un parto.

Allo stesso modo dell'inseminazione semplice, non tutti i cicli di PMA iniziati arrivano alla fase del prelievo. Per motivi di varia natura, il ciclo può essere sospeso dopo la fase della stimolazione. Nel 2007 il 10,9% dei cicli iniziati viene sospeso e soltanto l'89,1% giunge al prelievo ovocitario. Anche tra la fase del prelievo e quella del trasferimento esiste la possibilità che il ciclo venga interrotto. Dei 35645 prelievi 4865 (13,6%) vengono interrotti. Dei 40026 cicli iniziati a fresco giungono alla fase del trasferimento 30780 cicli, ovvero il 78,9%. Le gravidanze monitorate ottenute grazie all'applicazione di tecniche di PMA sono state 7181, 5437 (13,6% dei cicli iniziati) sono esitate in un parto.

Il rischio di ottenere una gravidanza multipla effettuando una procreazione medicalmente assistita è alto ed è dovuto principalmente a tre fattori:

- *induzione dell'ovulazione:*
i protocolli di stimolazione fanno sì che la paziente produca un notevole numero di ovociti;
- *età della paziente:*
a parità di embrioni trasferiti in utero, il rischio di gravidanze multiple aumenta notevolmente al diminuire dell'età della paziente. Inoltre molto spesso è proprio in pazienti con età più bassa che si ottengono più facilmente un numero maggiore di embrioni trasferibili, con caratteristiche tali da rendere più probabile l'impianto in utero e il conseguente ottenimento di una o più camere gestazionali.
- *trasferimento contemporaneo in utero di tutti gli embrioni prodotti:*
la legge 40 imponeva, fino alla sentenza della corte costituzionale n. 151 dell'1 Aprile 2009, il trasferimento degli embrioni prodotti che in ogni caso non doveva essere superiore alle tre unità. Questo indipendentemente dal tipo di infertilità e dall'età della paziente.

Per quanto riguarda l'età della paziente, dai dati del Registro, si può osservare come aumenti la frequenza dei cicli sulle pazienti di età elevata (+4,5% nella classe 40-45 anni dal 2005 al 2007) e diminuisca la frequenza dei cicli in cui l'età delle pazienti è più bassa, (-2,0% per cicli su pazienti con meno di 30 anni e -2,4% per la classe di età 30-34 anni). Questo comporta un aumento dell'età media delle pazienti trattate, che passa dai 35,4 anni del 2005 ai 36,0 del 2007. Va evidenziato che l'età media delle pazienti che in Italia si sottopongono a terapie di procreazione assistita è più elevata rispetto a quanto si osserva in altri paesi europei. Applicando lo stesso tipo di calcolo dell'età media ai dati del Registro Europeo, otteniamo, infatti, per il 2005 un'età media di 33,8 anni.

Per quanto riguarda il trasferimento di tutti gli embrioni prodotti si può osservare come nel 2007 su 30.780 cicli a fresco che arrivano alla fase del trasferimento, nel 49,1% dei casi vengono trasferiti in utero tre embrioni. Nel 30,5% dei casi vengono trasferiti 2 embrioni e solo nel restante 20,4% del totale si trasferisce un solo embrione.

La percentuale di gravidanze bigemine nel 2007 è di circa il 18,5% mentre le gravidanze trigemine o di genere superiore sono il 3,4% del totale delle gravidanze ottenute con tecniche di PMA nel 2007 in Italia. Questa percentuale è influenzata per la gran parte dall'applicazione delle tecniche a fresco (96% di tutte le gravidanze). Più basse sono le percentuali di gravidanze gemellari per le altre tecniche.

Se analizziamo le percentuali di gravidanze gemellari per le classi di età delle pazienti possiamo vedere che nelle classi di età più basse il rischio di ottenere una gravidanza gemellare è decisamente più alta. L'incidenza delle gravidanze gemellari sul totale delle gravidanze decresce all'aumentare dell'età delle pazienti. Soprattutto nelle pazienti fino a 29 anni il rischio di ottenere una gravidanza gemellare con tecniche di II e III livello è del 23,0%, e in particolare del 5,4% quello di ottenere una gravidanza trigemina. Appare probabile che il trasferimento di tutti gli embrioni prodotti possa portare, in pazienti di giovane età, ad un aumento del rischio di ottenere una gravidanza gemellare o trigemina. Più basse sono le percentuali per quanto riguarda le tecniche di I livello (1).

Il numero di parti naturali plurimi in Italia nel 2005 è pari a 6735 che rappresenta l'1,3% del totale dei parti (*). Questa percentuale sale per quanto riguarda la procreazione medicalmente assistita dove nel 2007 il 19,9% dei 7513 parti è un parto plurimo. I nati totali registrati in Italia nel 2005 sono 554022, quelli rilevati attraverso il CeDAP sono 511436 (il 92% del totale dei nati). Il 2,6% di questi bambini è nato da parti plurimi. Per quanto riguarda la procreazione medicalmente assistita, il 34,4% dei 9137 bambini nati nel 2007 sono nati da parti plurimi. Per quanto riguarda la distribuzione dei nati sottopeso, ovvero i bambini che alla nascita pesano meno di 2500 grammi, per il genere di parto, la quota di bambini nati sottopeso da tecniche di PMA è pari al 25,7% del totale dei nati, 26,5% per le tecniche di II e III livello. Limitatamente ai parti singoli l'incidenza dei nati sottopeso è pari all'7,9%. Nei soli parti gemellari questa quota sale sino al 54,4% e nei parti trigemini sino all'87,3%.

Vengono definiti nati vivi pretermine, i bambini nati prima dell'inizio della 37ª settimana di gestazione. Osservando le incidenze dei bambini pretermine sul totale dei nati vivi, secondo il genere di parto, anche in questo caso si nota una corrispondenza con il genere di parto. In generale la quota dei nati prima della 37ª settimana è pari al 26,2% del totale dei nati vivi (più alta per le tecniche di II e III livello 29,1%). Questa quota nei parti singoli è del 9,2%, nei parti gemellari è del 53,6% e nei parti trigemini è pari all'85,3%.

Mettendo a confronto i dati, relativi all'anno 2005, sulla gemellarità dei parti in Italia con quelli degli altri paesi europei pubblicati dall'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) (**), possiamo notare che mentre la percentuale di parti bigemini (21,6%) è in linea con la media europea (21,0%), quella di parti trigemini (2,7%) risulta essere tra le più alte in Europa, più di tre volte maggiore della media europea (0,8%).

Bibliografia

Andersen N *et al.* and The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine

(*) "Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2005".

(**) "Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE".

inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 2009;1(1):1-21.

Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità, Direzione Generale del Sistema Informativo, Ufficio di Direzione Statistica. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2005*. Roma: Ministero della Salute; 2008.

SORVEGLIANZA PRENATALE NELLA GRAVIDANZA GEMELLARE

Silvana Arduino, Elena Vasario, Valentina Borgarello, Carlotta Bossotti, Tullia Todros
*Unità di Medicina Materno-Fetale, Dipartimento di Discipline Ostetriche e Ginecologiche,
Università di Torino*

Attualmente la gravidanza multipla costituisce un fenomeno epidemiologicamente sempre più importante, sia per l'incrementato uso di tecniche di fecondazione assistita sia per l'aumentata età media materna al concepimento (1, 2). In generale l'incidenza delle gravidanze bigemine, trigemine e plurime ha raggiunto il 3% di tutte le gravidanze (3). In particolare, in Italia il tasso di neonati gemelli è passato dall'1.8% del 1980 al 2.6% del 2001, con un incremento del 40% (4).

La gravidanza multipla, come è noto, è gravata da un'aumentata incidenza di complicanze materne e/o fetali, nonché da esiti neonatali a lungo termine.

La complicanza più frequente è il parto pretermine (2, 5) che coinvolge oltre la metà delle gravidanze gemellari. L'elevata incidenza di parto pretermine è in parte dovuta alla comparsa di travaglio inarrestabile con o senza rottura prematura pretermine delle membrane e in parte a cause iatrogene, legate ad altre complicanze materne e/o fetali che rendono necessario l'espletamento del parto. Non è noto in quale misura ciascun fenomeno concorra nel determinare l'elevata frequenza del parto pretermine.

Classicamente si è attribuito il parto pretermine da travaglio inarrestabile alla sovradistensione uterina tipica della gravidanza gemellare; in anni più recenti gli studi sulla gravidanza singola hanno evidenziato il ruolo cruciale delle infezioni genitourinarie nell'eziopatogenesi del parto pretermine (6, 7). Anche le complicanze materne e fetali rappresentano una importante causa di parto pretermine. È infatti descritta una maggiore incidenza nella gravidanza gemellare rispetto alla gravidanza singola di disordini ipertensivi (5,8), diabete gestazionale (5, 9), colestasi gravidica (10), restrizione di crescita intrauterina (11) e anomalie congenite fetali (12).

Il rischio di mortalità perinatale nella gravidanza gemellare risulta 10 volte maggiore rispetto alla gravidanza singola (13) ad ogni epoca gestazionale e sembrerebbe dovuto , indipendentemente dalla corionicità, all'effetto di una insufficienza placentare maggiore che nella singola alla stessa epoca gestazionale (14).

Ci sono alcune dimostrazioni che un approccio specializzato alla gravidanza gemellare possa determinare un miglioramento degli esiti, in particolare quelli perinatali (15-19). Dubois *et al.* (15) hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di parto prematuro e dei nati con basso peso alla nascita fornendo interventi nutrizionali specifici per la gravidanza gemellare; altri Autori (16-19), utilizzando protocolli di assistenza che prevedevano consulenze nutrizionali, astensione lavorativa anticipata e attenzione alla prevenzione del parto pretermine, hanno evidenziato un miglioramento complessivo degli esiti perinatali.

Dal 2004 presso l'Unità di Medicina Materno Fetale dell'Università di Torino è attivo un ambulatorio dedicato alla gravidanza gemellare, che adotta un approccio olistico, occupandosi della gravidanza gemellare a 360 gradi, in tutti i suoi aspetti medici e psicologici, garantendo inoltre la continuità assistenziale di una ristretta equipe. Presso il nostro ambulatorio viene utilizzato un protocollo di assistenza disegnato in base ai dati di letteratura (15-20) e alla conoscenza delle peculiarità fisiopatologiche della gravidanza multipla.

La prima visita, che dovrebbe avvenire entro il primo trimestre per permettere un'accurata definizione della corionicità, è dedicata a un attento counselling sulle possibili complicanze della gravidanza gemellare. Viene in particolare spiegato l'aumentato rischio di parto pretermine e si forniscono indicazioni relative alla prevenzione di tale complicanza. Come evidenziato da alcuni Autori (16,18,19), la paziente va "educata" sull'importanza della vita di riposo, dell'astensione anticipata dal lavoro e del riconoscimento delle contrazioni uterine. Il protocollo prevede inoltre accertamenti mirati alla ricerca, con conseguente terapia precoce e mirata, delle infezioni genito-urinarie (urocoltura mensile e batteriologico vaginale a 20 e 32 settimane).

Ad ogni visita, che viene effettuata mensilmente, viene posta particolare attenzione alla valutazione della cervice uterina, al controllo del peso e della pressione arteriosa; in particolare nel terzo trimestre si consiglia alla paziente di misurare la pressione arteriosa almeno due volte alla settimana. Il protocollo prevede che in tutte le gravidanze gemellari venga effettuato il test di screening per il diabete gestazionale (OGCT - *Oral Glucose Challenge Test*) a 23-25 settimane; in caso di sua positività, segue il successivo test diagnostico, l'OGTT, secondo le linee guida di Carpenter e Coustan (21). In caso di diagnosi di diabete gestazionale, in collaborazione con il diabetologo e le dietiste, si predispone il trattamento (dieta o insulina) e il controllo del compenso metabolico.

Una stretta collaborazione con le dietiste, indipendentemente dall'insorgenza di tale complicanza, è presente fin dall'inizio della gravidanza. Il Servizio di Dietistica della nostra Azienda ha infatti definito una dieta specifica per la gravidanza multipla, con l'indicazione delle dosi di carboidrati e proteine consigliate ad ogni pasto.

Il nostro protocollo prevede inoltre una stretta sorveglianza ecografica, di cui si occupa la stessa équipe che effettua le visite ambulatoriali. In considerazione della maggiore incidenza nella gravidanza multipla di casi di restrizione fetale, nelle gravidanze bicoriali sono previste valutazioni biometriche mensili. Nelle gravidanze monocoriali la sorveglianza ecografica è più intensa e complessa; ogni due settimane vengono valutate la biometria fetale, la quantità del liquido amniotico, lo stato delle vesciche fetali e la Dopplervelocimetria delle arterie ombelicali, al fine di identificare precocemente i casi di restrizione di crescita selettiva o di sindrome da trasfusione fetto-fetale (*Twin to Twin Transfusion Syndrome*, TTTS). La TTTS si verifica infatti nel 10-15% delle gravidanze monocoriali (11) a causa della trasfusione non bilanciata di sangue tra i due gemelli attraverso anastomosi vascolari placentari. Il donatore risulta anemico, schiacciato contro la parete uterina, *stucked*, perché la scarsa quantità di liquido amniotico impedisce i suoi movimenti, con un basso peso fetale stimato e con una vescica scarsamente o non evidenziabile. Al contrario il ricevente, pletorico, presenta elevato peso stimato e vescica di dimensioni aumentate. Il peggioramento della sindrome porta ad idrope fetale nel ricevente e morte endouterina di uno o entrambi i gemelli. Le opzioni terapeutiche prevedono la laser-coagulazione delle anastomosi, se la patologia si manifesta prima delle 24 settimane, e l'attesa con amnioriduzione o l'espletamento del parto se si verifica dopo le 24 settimane.

La sorveglianza ecografica è mirata anche alla diagnosi di eventuali malformazioni, la cui incidenza nella gravidanza gemellare risultata superiore rispetto alla gravidanza singola (12). Nelle gravidanze monocoriali vi è inoltre un'aumentata incidenza di malformazioni cardiache, che sembrerebbe essere correlata a difetti di placentazione che comportano un'alterata sintesi di fattori angiogenetici, come il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), coinvolti nell'embriogenesi cardiaca (22). Pertanto, in tutte le gravidanze gemellari monocoriali si effettua a 20 settimane, oltre all'ecografia di screening per l'identificazione delle malformazioni fetali, anche l'ecocardiografia fetale.

È tuttora aperto il dibattito circa quando considerare "a termine" una gravidanza gemellare. È infatti dimostrato (14) che nella gravidanza gemellare dopo le 36 settimane di età gestazionale

vi è un aumento di mortalità neonatale, come si verifica nella gravidanza singola dopo le 40 settimane di età gestazionale. È in corso un trial clinico randomizzato e controllato internazionale proposto dall'Università di Adelaide, denominato *Twins: Timing of Birth at Term* (23), a cui prende parte anche il nostro centro, con lo scopo di dimostrare che una politica di induzione del parto a 37 settimane riduce il rischio di morte perinatale e di complicanze severe nell'infanzia.

Sulla base dei dati epidemiologici (14) e delle linee guida del *Royal College* (20), in attesa dei risultati di questo trial, i monitoraggi cardiotocografici nelle gravidanze bicoriali biamniotiche vengono effettuati a partire dalle 36 settimane con espletamento del parto tra 37 e 38 settimane, mentre le gravidanze monocoriali iniziano i monitoraggi cardiotocografici a 35 settimane e il parto viene espletato tra le 36 e le 37 settimane di età gestazionale.

Le modalità del parto vengono dettate principalmente dalla presentazione dei feti: il parto per via vaginale viene proposto se entrambi i feti sono in presentazione cefalica, mentre i dati della letteratura sono controversi quando il primo gemello sia in presentazione cefalica e il secondo in situazione trasversa o presentazione podalica. Per chiarire quale sia la modalità del parto più appropriata nella gravidanza gemellare è attualmente in corso un trial randomizzato condotto dall'Università di Toronto (24).

In considerazione dell'elevata assistenza che richiede la gravidanza gemellare, oltre ai monitoraggi ambulatoriali ed ecografici vengono garantite dall'equipe medica dell'ambulatorio una reperibilità telefonica 24 ore su 24 e una continuità assistenziale dalla prima visita fino al momento dell'espletamento del parto e del puerperio.

Inoltre, proprio perché dal punto di vista somatico la gravidanza gemellare è, fin dall'inizio, da considerarsi a rischio, si è rilevata (25-28) la necessità di un supporto psicologico costante per i gemelli e le loro famiglie, fin dal momento della diagnosi di gravidanza gemellare che richiede alla donna “[...] un maggiore spazio fisico e conseguentemente un “doppio” spazio mentale” (29). È nata quindi una stretta collaborazione con il Dipartimento di Psicologia dell'Università di Torino e con il Progetto Gemelli, che offrono supporti psicologici durante la gravidanza e dopo il parto, affiancando l'equipe ostetrica durante questo particolare “percorso nascita”.

L'intervento del Progetto Gemelli consiste nell'affiancamento psicologico in parallelo alle visite ginecologico-ostetriche e nella collaborazione alla conduzione dei corsi di accompagnamento alla nascita specifici per le gravidanze gemellari. L'intervento del Progetto Gemelli in tali corsi, riguarda l'approfondimento degli aspetti psicodinamici della gravidanza e della genitorialità gemellari. È attivo, inoltre, un laboratorio sulle rappresentazioni del ruolo materno e del ruolo paterno; particolare attenzione, infatti, viene data anche ai padri, che vengono coinvolti attivamente in questo percorso.

Infine, i mesi successivi al parto, per molte donne, sono caratterizzati da tristezza, ansia e depressione. È provato che circa il 15% delle neo-mamme soffrono di sintomi depressivi nell'arco del primo anno dopo il parto (30), e poiché tali sintomi hanno una maggior incidenza nelle gravidanze a rischio, come quella gemellare, che presenta molti più rischi di mortalità/morbilità dei bambini, il Progetto Gemelli offre la possibilità di colloqui individuali successivi al parto, qualora se ne evidenzia la necessità.

Dal settembre 2004 al maggio 2009 sono state seguite presso il nostro ambulatorio 369 gravidanze gemellari, di cui 216 bicoriali biamniotiche, 94 monocoriali biamniotiche, 7 monocoriali monoamniotiche, 51 trigemine (9 bicoriali triamniotiche) e 1 quadrigemina.

Confrontando gli esiti di gravidanze bigemine afferite all'Ambulatorio con quello di gravidanze bigemine afferite al nostro Reparto nei quattro anni precedenti, che non erano quindi state seguite con un protocollo dedicato, è stato riscontrato nelle pazienti ambulatoriali un miglioramento in termini di esiti perinatali.

Non siamo tuttavia in grado di definire quale intervento in particolare abbia determinato il miglioramento degli esiti; inoltre, come sottolineato da una recente revisione della letteratura, non esistono trial randomizzati che dimostrino l'efficacia dell'assistenza alla gravidanza gemellare con protocolli dedicati.

Riteniamo comunque che l'utilizzo di un protocollo specifico per la gravidanza gemellare rientri nelle tendenze dell'ostetricia moderna, che sempre più pone attenzione alla differenziazione dei percorsi in base al rischio.

Bibliografia

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Special problem of multiple gestations. *Educational bulletin No. 253*. Washington DC: ACOG; 1998.
2. Errol Norwitz, Valentine Edusa. Maternal physiology and complication of multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29:338-48.
3. Warner BB, Kiely JL, Donovan EF. Multiple births and outcome. *Clin Perinatol* 2000;27:347-61.
4. ISTAT. *Avere un figlio in Italia. Approfondimenti tematici dall'indagine campionaria sulle nascite Anno 2002*. Roma: ISTAT Collana Informazioni n. 32; 2006. Disponibile all'indirizzo http://www.istat.it/dati/catalogo/20061220_00/inf0632avere_un_%20figlio_in_italia02.pdf; ultima consultazione 15/4/2010.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Multiple gestations: complicated twin, triplet and high-order multifetal pregnancy. *Practice bulletin* Vol 104, No. 56. Washington DC: ACOG; 2004.
6. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birthweight. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):576-82.
7. McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical Clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):1048-60.
8. Sibai BM, Hauth J, Caritis S. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938-42.
9. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D e Copes J. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:912-4.
10. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol* 1990;75:168-71.
11. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1203-7.
12. Mastroiacovo P, Castilla E, Arpino C, Botting B, Cocchi G *et al*. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999;83:117.
13. Dodd JM, Crowther CA. Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(1):131-53.
14. Dodd JM, Robinson JS, Crowther CA, Chan A. Stillbirth and neonatal outcomes in South Australia, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1731-36.
15. Dubois S, Dougherty C, Duquette MP, Hanley JA, Moutquin JM. Twin pregnancy: the impact of the Higgins Nutrition Intervention Program on maternal and neonatal outcomes. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1397-404.

16. Vergani P, Ghidini A, Bozzo G, Sirtori M. Prenatal management of twin gestation: experience with a new protocol. *J Reprod Med* 1991;36(9):667-71.
17. Ellings JM, Newman RB, Hulsey TC, Bivins HA, Keenan A. Reduction in very low birth weight deliveries and perinatal mortality in a specialized, multidisciplinary twin clinic. *Obstet Gynecol* 1993;81:387-91.
18. Ruiz RJ, Brown CEL, Peters M, Johnston AB. Specialized care for twin gestations: improving newborn outcome and reducing costs. *JOGNN* 2001;30:52-60.
19. Luke B, Brown MB, Misiunas R, Anderson E, Nugent C, Van de Ven C, Burpee B, Gogliotti S. Specialized prenatal care and maternal and infant outcomes in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:934-38.
20. Study group statement. Consensus views arising from the 50th Study Group: Multiple Pregnancy. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2006. Disponibile all'indirizzo <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/StudyGroupConsensusViewsMultiplePregnancy.pdf>; ultima consultazione 15/4/2010.
21. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
22. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman A, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations. *J Ultrasound Med* 2007;26:1491-8.
23. Discipline of Obstetrics and Gynaecology. *Twin Birth Study*. The University of Adelaide. Women's and Children's Hospital .Adelaide, Australia. Disponibile all'indirizzo www.utoronto.ca/cmcr/tbs; ultima consultazione 15/4/2010.
24. Spillman JA. Antenatal and postnatal influences on family relationships. In: Sanbank AC (Ed.). *Twin and triplet psychology. A professional guide to working with multiples*. New York: Routledge; 1999. pp. 19-35
25. Bryan E. Educating families, before, during and after a multiple birth. *Semin Neonatol* 2002;7:241-6.
26. Piontelli, A. *Twins*. From fetus to child. London: Routledge; 2002.
27. Klein, S.B. *Not all twins are alike. Psychological profiles of twinship*. Westport: Praeger Publisher; 2003.
28. Barbieri F, Fischetti C. *Crescere Gemelli*. Roma: Phoenix; 1997.
29. Glangeaud-Freudenthal N. Evaluation de la prevalence de la depression post-partum France. *Devenir* 1999, 11(2), 53-64.
30. Dodd JM, Crowthwr CA. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy to improve maternal and infant outcomes. *Cochrane database of sistematic reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005300. DOI: 10.1002/14651858.CD005300.pub2.

CRESCITA E CARTE ANTROPOMETRICHE NEONATALI DEI GEMELLI

Enrico Bertino (a), Mario De Curtis (b), Occhi Luciana (a), Rovelli Ilaria (a), Di Nicola Paola (a), Spada Elena (c), Milani Silvano (c), Fabris Claudio (a)

(a) *Struttura Complessa Direzione Universitaria Neonatologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi, Torino*

(b) *Dipartimento di Pediatria, Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma*

(c) *Istituto di Statistica Medica e Biometria "G.A. Maccacaro", Università degli Studi, Milano*

La gemellarità è una delle variabili fisiologiche che influenzano la crescita fetale, per questo motivo il modello di crescita prenatale dei gemelli è diverso da quello dei nati singoli (1). È quindi ormai riconosciuta la necessità di carte specifiche per una corretta classificazione antropometrica neonatale dei gemelli (2).

Negli ultimi quindici anni sono state proposte a livello internazionale alcune carte che tuttavia presentano limiti metodologici legati alla selezione dei neonati, alla rilevazione delle misure e alle tecniche di elaborazione. Alcune carte prendono in considerazione soltanto il peso, o non includono quelli con basse età gestazionali, o non considerano le differenze tra femmine e maschi. In alcuni studi emergono gli effetti di errori nella determinazione dell'età gestazionale, o non vengono specificate le tecniche e gli strumenti di misurazione (3-17). Infine solo una carta è riferita alla popolazione italiana (18). Tutto ciò rende problematico l'uso di tali carte.

Il Gruppo di Studio Nutrizione e Metabolismo della SIN ha promosso uno studio prospettivo (*Italian Neonatal Study - INeS*) che ha coinvolto 34 centri (allegati in Appendice) allo scopo di costruire carte neonatali nazionali di peso, lunghezza e circonferenza cranica relative ai singoli, a partire dalle 23 settimane di età gestazionale. All'interno di questo progetto sono stati raccolti anche dati di gravidanze bigemellari, la cui numerosità ha permesso di costruire carte specifiche per questa popolazione. Le carte hanno le caratteristiche di un *reference*, sono cioè riferite ad una popolazione obiettivo per la quale la presenza di patologie fetali o materne con effetto sulla crescita intrauterina non è criterio di esclusione.

Soggetti e metodi

In questa nota si tratterà delle carte neonatali, dalle 23 alle 39 settimane di età gestazionale (EG), basate sui 2,521 gemelli (1,282 femmine) che soddisfacevano i criteri di inclusione per la costruzione delle carte di riferimento: nati vivi, senza anomalie congenite maggiori, e con entrambi i genitori italiani. Il 76% di questi neonati proviene dalle Regioni del Centro-Nord Italia. L'EG determinata ecograficamente concordava (± 7 giorni) con l'EG post-mestruale nel 94% di questi neonati. In tutti i centri sono stati adottati gli strumenti e le tecniche di misurazione descritti da Cameron (19). Le carte sono state tracciate con un modello EMGF (20) derivato dalla funzione logistica generalizzata. In tale modello i centili grezzi della distribuzione della variabile auxologica neonatale condizionata all'EG sono stati espressi in funzione dell'EG e del normit corrispondente ai centili stessi.

Risultati e discussione

Effetto della gemellarità

Le curve del peso dei nati gemelli confrontate con quelle dei nati singoli (Figura 1), mostrano differenze rilevabili per i centili 3°, 50° e 97° a partire dalle 32 settimane e che aumentano in funzione dell'età gestazionale: a 37 settimane il peso differisce di circa 275 g (-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 età gestazionale).

Effetto del sesso

Così come per i nati singoli, è osservabile anche nei gemelli una differenza tra neonati maschi e femmine per peso, lunghezza e circonferenza cranica, rilevabile anche alle basse età gestazionali. Questa osservazione giustifica l'utilizzo di carte separate per sesso.

Effetto della parità

È noto che i figli di primipare hanno dimensioni inferiori rispetto alle pluripare. Anche nei gemelli è osservabile per il peso lo stesso effetto della parità, progressivamente più evidente con l'aumento dell'età gestazionale. Le differenze sono più modeste per la lunghezza e la circonferenza cranica.

La costruzione di carte aggiustate per le covariate fisiologiche sesso e parità, così come per i nati singoli anche per i gemelli, permette di costruire carte individualizzate che, rispetto a quelle di popolazione, consentono una migliore identificazione dei neonati SGA.

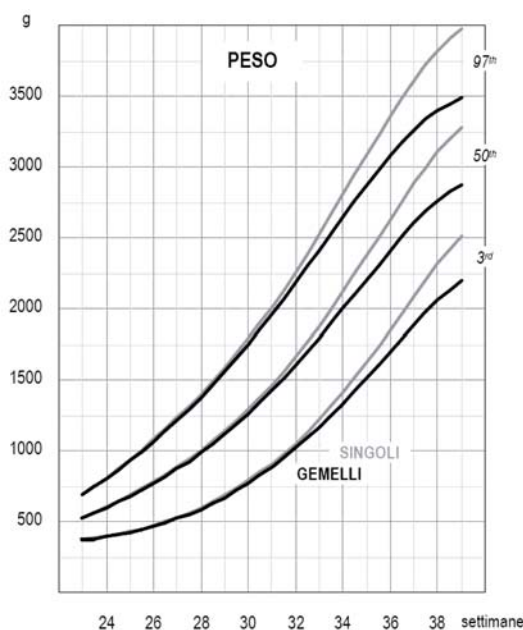


Figura 1. Curve del peso (INeS 2009) per i nati bigemini tra la 23^a e la 39^a settimana di età gestazionale, corrette per sesso e parità. Confronto con i centili 3°, 50° e 97° delle carte delle INeS 2009 relative ai singoli

Conclusioni

Queste nuove carte per gemelli posseggono la qualità ritenuta oggi necessaria per una carta antropometrica neonatale affidabile (21) e potranno essere uno strumento utile da adottare in ambito clinico e di ricerca. In ambito clinico consentiranno di uniformare la classificazione auxologica dei gemelli italiani e forniranno informazioni di base per il follow-up. Nell'ambito della ricerca costituiranno la base per studi epidemiologici, quali il monitoraggio di eventuali variazioni antropometriche nel tempo o la valutazione degli effetti di differenti strategie assistenziali e nutrizionali.

Bibliografia

1. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9(5):419-25.
2. Joseph KS, Fahey J, Platt RW, Liston RM, Lee SK, Sauve R, Liu S, Allen AC, Kramer MS. An outcome-based approach for the creation of fetal growth standards: do singletons and twins need separate standards? *Am J Epidemiol* 2009; 169(5):616-24.
3. Rydhström H. A birthweight-for-gestation standard based on 4737 twins born in Sweden between 1983 and 1985. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71(7):506-11.
4. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* 1993; 81(1):39-48.
5. Buckler JM, Green M. Birth weight and head circumference standards for English twins. *Arch Dis Child* 1994; 71(6):516-21.
6. Cohen SB, Dulitzky M, Lipitz S, Mashiach S, Schiff E. New birth weight nomograms for twin gestation on the basis of accurate gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1101-4.
7. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(1):114-25.
8. Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol* 1998; 91(6):917-24.
9. Minakami H, Izumi A, Sato I. Gestational age-specific normal birth weight for Japanese twins. Risk of early neonatal death in small-for-gestational-age and large-for-gestational-age twins. *J Reprod Med* 1999; 44(7):625-9.
10. Roberts CL, Lancaster PA. National birthweight percentiles by gestational age for twins born in Australia. *J Paediatr Child Health* 1999; 35(3):278-82.
11. Glinianaia SV, Skjaerven R, Magnus P. Birthweight percentiles by gestational age in multiple births. A population-based study of Norwegian twins and triplets. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(6):450-8.
12. Buckler JM, Green M. A comparison of the early growth of twins and singletons. *Ann Hum Biol* 2004; 31(3):311-32.
13. Kato N. Reference birthweight range for multiple birth neonates in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4(1):2.
14. Kato N, Uchiyama Y. Reference birth-length range for multiple-birth neonates in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(1):43-9.
15. Ticona Rendón M, Huanco Apaza D, Rossi Blackwelder G, Gonzáles Rivera J. Intrauterine growth in a selected group of Peruvian twins. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74(3):144-52.

16. Hong JS, Yi SW, Han YJ, Park YW, Nam CM, Kang HC, Ohrr H. Fetal growth and neonatal mortality in Korea. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(5):397-410.
17. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, Loos RJ, Souren NY, Paulussen AD, Zeegers MP, Derom R, Vlietinck R, Nijhuis JG. Twin-specific intrauterine 'growth' charts based on cross-sectional birthweight data. *Twin Res Hum Genet* 2008; 11(2):224-35.
18. Bertino e, Bagna R, Licata D, Luzzi MB, Murru P, Prandi G, Coscia A, Leone A, Nicocia M, Martano C, Becchino L, Fabris C. Standard antropometrici del neonato da parto bigemino. *Riv Ital Pediatr* 1999; 23:98-105.
19. Cameron N. Measuring techniques and instruments. In: Nicoletti I, Benso L, Gilli G, (Ed.) *Physiological and Pathological Auxology* Firenze: Edizioni Centro Studi Auxologici; 2004: pp.117-59.
20. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29:581-93.
21. Bertino E, Milani S, Fabris C, De Curtis M. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92:7-10.

Appendice

Centri partecipanti

Asti. Sezione Neonatale SOC di Pediatria Ospedale "Cardinal Massaia": *Savina C, Debenedetti E.*

Benevento. Ospedale Sacro Cuore di Gesù - Fatebenefratelli: *Vetrano G, Rabuano R.*

Bergamo. Ospedali Riuniti, Azienda Ospedaliera: *Rossi F, Mangili G.*

Bologna. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Maggiore: *Sandri F, Alati S.*

Cagliari. Terapia Intensiva Neonatale, Puericultura e Nido. Università degli Studi: *Fanos V, Costa L.*

Cesena. AUSL Cesena Ospedale M. Bufalini: *Mariani S, Biasini A*

Cuneo. Terapia Intensiva Neonatale - Neonatologia ASO S. Croce e Carle: *Gancia P, Bellagamba O.*

Ferrara. Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia, Università degli Studi: *Vigi V, Fanaro S.*

Foggia. "Ospedali Riuniti" - Azienda Ospedaliero-universitaria. SC di Neonatologia e Terapia Intensiva: *Di Gianni AM, Cella AVP.*

Genova. IRCCS Giannina Gaslini: *Traggiai C, Di Battista E.*

Lecco. Patologia Neonatale e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Manzoni: *De Poli S, Bellù R.*

Messina. Azienda Ospedaliera-universitaria "G. Martino" Patologia neonatale e TIN: *Arco A, Pagano G.*

Milano. Istituto di Pediatria e Neonatologia, Fondazione IRCCS. Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena. Università: *Roggero P, Morlachi L.*

Milano. Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni. S.C. di Neonatologia - Patologia Neonatale - Terapia Intensiva Neonatale: *Arslanoglu S, Moro GE.*

Milano (Rho). Reparto di Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia Ospedale: *Coppa I, Micanti M.*

Napoli. Neonatologia Ospedale Santa Maria del Popolo degli Incurabili ASL NA1: *Saporito M, Esposito L.*

Napoli. Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli: *Salvia G, Fonterico V.*

Novara. Clinica Pediatrica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Az. Osp - Univ. "Maggiore della Carità": *Bona G, Zaffaroni M.*

- Palermo. Casa di Cura Candela SpA: *Cinquegrani MR, Birriolo Piazza E.*
- Palermo. UO Pediatria e TIN Dipartimento Materno Infantile, Università: *Corsello G, Piro E.*
- Pavia. UO Patologia Neonatale e Terapia Intensiva. IRCCS Policlinico San Matteo: *Bozzola E, Ferrari G.*
- Pisa. UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva. Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana: *Ghirri P, Bartoli A.*
- Roma. Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura. Sapienza Università: *Lucchini R, Marciano A.*
- Roma. Fatebenefratelli Ospedale San Pietro. Dipartimento Materno-Infantile. UOC Terapia Intensiva Neonatale e Patologia Neonatale: *Finocchi M, Pacella M.*
- Roma. UOC Neonatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore: *Romagnoli C, Maggio L.*
- Torino. ASL To5 Regione Piemonte, Ospedale S. Croce di Moncalieri. SC di Pediatria e Neonatologia, SS di Neonatologia-TIN: *de Vonderweid U, Marra A.*
- Torino. Cattedra di Neonatologia, Università, Azienda Sanitaria Ospedaliera OIRM-S.Anna: *Bertino E, Occhi L.*
- Torino. Neonatologia ASL TO2, Ospedale Maria Vittoria: *Caroni G, Savant Levet P.*
- Torino. Struttura Complessa Neonatologia Ospedaliera S. Anna: *Leonessa M, Farina D.*
- Trapani. UOC Neonatologia-TIN AO S. Antonio Abate: *Galia A, Porsio A.*
- Trento. Presidio Ospedaliero S. Chiara UO di Neonatologia - Terapia Intensiva Neonatale: *De Nisi G, Franco E.*
- Trieste. UC di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale. IRCCS Burlo Garofolo: *Forleo V, Demarini S.*
- Udine. Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia"; Struttura Operativa Complessa "Neonatologia" del Dipartimento Materno-Infantile: *Da Riol R, Furlan R.*
- Viareggio. UO di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Versilia, USL 12: *Gagliardi L, Merusi I.*

NATI DA GRAVIDANZE MULTIPLE: PATOLOGIA POSTNATALE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

Ringraziamenti

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

III SESSIONE

Studi di gemelli in età pediatrica e prospettive di ricerca

Moderatori: Costantino Romagnoli, Luigi Greco

PROFILO ENDOCRINO-METABOLICO IN COPPIE DI GEMELLI

Ambra Bartoli, Laura Serino, Antonio Boldrini, Paolo Ghirri
*UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento Materno-Infantile,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

A partire dalle prime osservazioni dell'epidemiologo inglese D. Barker negli anni '80, numerosi studi hanno evidenziato l'associazione tra basso peso alla nascita e aumentato rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari in età adulta (obesità, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, stroke, diabete tipo 2) (1-2).

Il fenotipo risparmiatore (*thrifty phenotype*) è stato ipotizzato essere alla base di questa documentata associazione (3). Secondo questo modello etio-patogenetico, il feto esposto ad una condizione di malnutrizione intrauterina si troverebbe costretto a dirigere i pochi nutrienti disponibili in favore della sopravvivenza di organi vitali come il cervello, a scapito di altri tra cui pancreas e muscolo, e a scapito dell'accrescimento, dando così luogo ad una restrizione di crescita intrauterina (*Intrauterine Growth Restriction, IUGR*). Quando tutto ciò avviene in periodi critici per la crescita embrio-fetale, cioè periodi caratterizzati da un rapido accrescimento cellulare, può determinare complicanze metaboliche a lungo termine, che rappresenterebbero l'effetto della riprogrammazione endocrina (*reprogramming*) avvenuta durante la vita fetale (1).

Gli studi sperimentali condotti fino ad oggi hanno mostrato che la ridotta sensibilità all'insulina è uno degli elementi centrali alla base della documentata associazione, come è stato evidenziato nei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale già in età pre-puberale e infantile (4-6), anche se alla nascita questi neonati presentano una sensibilità all'insulina aumentata rispetto ai nati di peso adeguato (7).

Tuttavia l'esatto ruolo dell'ambiente intrauterino e dei fattori genetici nel determinismo di tali alterazioni metaboliche non è ancora completamente chiarito. Inoltre sappiamo che i nati da gravidanza gemellare presentano rispetto ai nati da gravidanza singola, un aumentato rischio di andare incontro ad alcune complicanze, tra cui il basso peso alla nascita e la prematurità (8, 9). Proprio per tale motivo, i gemelli e in particolare quelli discordanti per il peso alla nascita (gemelli in cui vi sia una significativa differenza in peso), rappresentano un modello ideale e offrono un'opportunità unica per studiare le relazioni tra fattori genetici e ambientali nella determinazione di alcune caratteristiche come l'accrescimento staturale-ponderale e il profilo endocrino-metabolico.

Nell'Unità Operativa di Neonatologia di Pisa abbiamo condotto uno studio su coppie di gemelli discordanti per il peso alla nascita, analizzati in età prescolare, di cui riportiamo i dati preliminari relativi alla sensibilità all'insulina, alla pressione arteriosa, ai livelli di leptina e allo stato minerale osseo.

Le coppie di gemelli discordanti considerate erano costituite da un bambino nato SGA (*Small for Gestational Age*, con peso alla nascita < 10° centile per età gestazionale e sesso) e l'altro AGA (*Adequate for Gestational Age*, di peso compreso tra il 10° e il 90° centile, in base ad opportuni standard antropometrici di riferimento), con una differenza in peso tra i due superiore al 15% (10). È infatti ben noto che la discordanza in peso presenta una relazione diretta con il rischio di *outcome* a lungo termine sfavorevole, soprattutto nel gemello di peso inferiore e per età gestazionali alla nascita più basse (11, 12).

Il nostro studio preliminare è stato condotto su 34 coppie di gemelli discordanti nati da gravidanza bicoriale (in modo da poter eliminare le variabili riconducibili a fattori ambientali materni durante l'accrescimento intrauterino), con una età gestazionale alla nascita ≥ 34 settimane e un'età al momento dello studio compresa tra 2 e 6 anni (la zigosità è stata considerata valutando il sesso, il gruppo sanguigno e markers genetici specifici).

Abbiamo analizzato i parametri antropometrici mediante una visita ambulatoriale, il profilo lipidico e ormonale mediante un prelievo ematico, e per la valutazione dello stato minerale osseo abbiamo utilizzato una metodica non invasiva: la densitometria quantitativa ad ultrasuoni (*Quantitative Ultrasound*, QUS). Questa è stata applicata a livello delle falangi prossimali della mano, esaminando due parametri densitometrici che misurano la velocità e il tempo di trasmissione del segnale attraverso il tessuto osseo (*Amplitude Dependent Speed of Sound*, AD-SoS e *Bone Transmission Time*, BTT).

Per quanto riguarda i parametri auxologici, il peso, la lunghezza e il BMI al momento dello studio erano inferiori nei bambini nati SGA, rispetto agli AGA, ma soltanto il peso SDS (*Standard Deviation Score*, o meglio il valore del peso corretto sulla base dell'età e del sesso del soggetto in esame) risultava significativamente più basso, indicando che era avvenuta una crescita di recupero, seppure non ancora completata.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, nei bambini nati piccoli soltanto i trigliceridi risultavano significativamente più elevati tra i parametri considerati, mentre la sensibilità all'insulina risultava ridotta (il rapporto Glicemia/Insulina e QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*) più bassi, HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*) più alto con aumentati livelli di IGF-I e leptina. Abbiamo ipotizzato che gli aumentati livelli di IGF-I possano essere attribuiti alla crescita di recupero, mentre i livelli di leptina potrebbero indicare un'aumentata massa grassa nei gemelli nati SGA, indipendentemente dal peso attuale e dal BMI.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa (PA), la PA sistolica risultava significativamente maggiore nei gemelli nati SGA, anche se i valori rientravano nel range di normalità sulla base dell'età. La valutazione dello stato minerale osseo ha evidenziato una differenza significativa per la variabile BTT, che risultava aumentata nei nati SGA, e un aumento, anche se non significativo, dell'AD-SoS nei gemelli SGA rispetto agli AGA. Le analisi di correlazione eseguite tra i parametri in oggetto non hanno mostrato correlazioni significative tra i parametri BTT, AD-SoS, IGF-I e leptina nei due gruppi di bambini nati SGA e AGA. Le relazioni tra parametri di sensibilità all'insulina, leptina e stato minerale osseo sono attualmente oggetto di notevole interesse in letteratura, con risultati non concordi (13). Alcuni studi suggeriscono che la leptina in una fase precoce possa avere un effetto anabolico sull'osso, mentre ad alte dosi possa avere un effetto opposto (14).

Dal nostro studio è emerso che i bambini nati piccoli hanno una ridotta sensibilità all'insulina e aumentati livelli di leptina in presenza di un peso SDS e un BMI inferiori rispetto ai loro gemelli nati di peso adeguato, in accordo con i dati della letteratura (15, 16). I parametri densitometrici ossei potrebbero riflettere nei pazienti SGA modificazioni della geometria ossea in determinate epoche dell'accrescimento, che potrebbero portare all'acquisizione di un maggiore spessore e area corticale (in particolare a livello delle falangi della mano) (17).

In conclusione, i dati di questo studio preliminare condotto su coppie di gemelli sembrano confermare quanto riportato in letteratura riguardo all'aumentata deposizione di tessuto adiposo a livello centrale, al progressivo sviluppo di insulino-resistenza e alle modificazioni nella geometria ossea nei nati di basso peso.

Saranno necessari studi di follow-up a lungo termine in queste coppie di gemelli che includano ulteriori valutazioni della sensibilità all'insulina e della composizione corporea (per

verificare la distribuzione dei depositi di tessuto adiposo) al fine di istituire eventuali interventi preventivi e terapeutici precoci.

Bibliografia

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
2. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
3. Barker DJ. Fetal origins of coronary disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
4. Ibanez L. *et al.* Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-up Weight Gain in Small for Gestational Age Children *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(6):2153-8.
5. Verkauskiene R. *et al.* Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007;157:605-12.
6. Fowden A.L. and Forhead A.J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming *Reproduction* 2004;127:515-26.
7. Ghirri P, Ladaki C, Bartoli A, Scirè G, Vuerich M, Spadoni GL, Maiorana A, Geremia C, Boldrini A, Cianfarani S. Low birth weight for gestational age associates with reduced glucose concentrations at birth, infancy and childhood. *Horm Res.* 2007;67(3):123-31.
8. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18(4):613-23.
9. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res.* 2003;6(6):526-31.
10. Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D, Coraiola N, Furlan R, Agostini L, Milani S. Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana Nord-Orientale. *Riv Ital Ped* 1999;25:159-69.
11. Bagchi S, Salihu HM. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(4):291-6.
12. Appleton C. *et al.* Near term twin pregnancy: clinical relevance of weight discordance at birth. *J Perinat Med* 2007;35:62-6.
13. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):905-12.
14. Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust MH, Vico L, Thomas T. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. *Endocrinology.* 2007;148(7):3419-25.
15. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iñiguez G, Dunger DB. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005;48(12):2609-14.
16. Ibanez L. *et al.* Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small for Gestational Age Children *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2153-8.
17. Chen M. *et al.* Bone ultrasound velocity in small- versus appropriate for gestational age preterm infants. *J Perinat Aug* 2007;27(8):485-9.

STUDIO LONGITUDINALE SU UNA COORTE DI NEONATI GEMELLI

Sonia Brescianini, Rodolfo Cotichini, Laura Serino, Emanuela Medda
*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS),
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Background

Le nascite gemellari sono in aumento nel nostro paese come in altri paesi industrializzati. In particolare, in Italia, l'aumento è stato del 50% dal 1981 al 2003. Responsabili di questo incremento sono principalmente due fattori: l'aumento dell'età materna al parto e il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). In particolare la proporzione di gemelli da PMA si stima essere intorno al 14%-20%.

Perché studiare i gemelli

Le possibilità di indagine offerte dallo studio dei gemelli interessano sia i caratteri normali che quelli patologici. Il punto chiave dello studio dei gemelli è rappresentato dal confronto tra la somiglianza fenotipica dei gemelli monozigoti (MZ) e quella dei dizigoti (DZ). Se viene rilevata una maggiore uniformità ("concordanza" o "correlazione") tra i fenotipi MZ rispetto ai DZ, questa è assunta come indice di ereditabilità del tratto in studio nell'ipotesi che i gemelli MZ condividano le esperienze ambientali nella stessa misura dei DZ e cioè siano esposti agli stessi fattori ambientali (*equal environment assumption*).

In particolare i gemelli offrono tre strumenti di ricerca:

1. Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne l'ereditabilità.
2. Se il carattere in questione è ereditabile, utilizzando i dati relativi ai gemelli DZ, è possibile effettuare studi genetici di linkage per verificare se entrambi i gemelli di una coppia che presentano il carattere, condividono anche alcune zone del genoma in misura maggiore di quanto atteso nei fratelli, dando così il via all'identificazione di polimorfismi genetici di suscettibilità. Gli studi di linkage condotti sui gemelli DZ, rispetto a quelli eseguiti su fratelli non gemelli, presentano il vantaggio di poter controllare perfettamente per l'età, fattore fondamentale nell'insorgenza di tante patologie.
3. Il confronto delle modificazioni epigenetiche (indotte da fattori esterni) tra gemelli MZ (che quindi hanno ereditato lo stesso background genetico) discordanti per carattere (o patologia), costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico dei segmenti di DNA a confronto.

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha iniziato uno studio longitudinale in collaborazione con alcuni centri nascita italiani. Lo studio intende stimare l'ereditabilità di alcune caratteristiche dei bambini, tra le quali l'accrescimento, lo sviluppo neurologico e psicomotorio. Altre coorti dello stesso tipo esistono a livello internazionale quali l'*East Flanders Prospective Twin Study* in Belgio, il *Quebec Newborn Twin Study* in Canada e il

Tokyo Twin Cohort Project. L'Italia, data la numerosità della sua popolazione, può dare un forte contributo alla ricerca in questo settore.

Metodi

Disegno dello studio: longitudinale prospettico

Criteri di inclusione: Tutti i nati da gravidanza multipla nei Centri nascita partecipanti che rispettano i seguenti criteri di inclusione: entrambi nati vivi con età gestazionale maggiore o uguale a 32 settimane. Non verranno reclutati nello studio i nati i cui genitori non diano il consenso scritto alla partecipazione e/o nessuno dei genitori parli la lingua italiana.

Numerosità campionaria: 1000 coppie.

Procedure di arruolamento

Tutte le informazioni inerenti lo studio vengono fornite sia in forma orale che scritta (nota informativa) dal medico che segue l'evento nascita e/o la gravidanza nei giorni seguenti il parto, lasciando quindi tempo ai genitori di fare una scelta informata e consapevole. Se la famiglia è eleggibile e vuole partecipare allo studio, le informazioni cliniche vengono direttamente desunte dalla cartella clinica previa un'autorizzazione rilasciata dai genitori durante la procedura di consenso informato.

In particolare il personale che effettuerà l'arruolamento avrà cura di verificare la realizzazione delle seguenti procedure:

In ospedale i genitori dovranno compilare un questionario che riguarda il loro stato di salute e gli stili di vita prima e durante la gravidanza e firmare il consenso relativo allo studio.

Il personale medico provvederà a compilare il questionario che riguarda il parto e i primi giorni di vita dei gemelli.

Se i genitori acconsentono anche alla raccolta di un campione di saliva dei propri figli, per la successiva estrazione del DNA, allora si procederà al prelievo in modo totalmente NON invasivo per i gemelli.

Se anche i genitori acconsentiranno a donare un campione di saliva gli verranno consegnati i kit per l'autoraccolta che dovranno riconsegnare al momento della dimissione dei loro figli insieme ai consensi informati firmati.

Follow-up a 6, 12, 18 e 24 mesi (dalla data presunta del parto)

Per quanto riguarda le fasi successive dello studio, le famiglie saranno contattate ogni 6 mesi (a 6, 12, 18 e 24 mesi di vita dei bambini) dal personale dell'azienda ospedaliera e/o dal personale del Registro Nazionale Gemelli per la raccolta di informazioni sullo stato di salute dei loro figli, sul loro accrescimento e sullo sviluppo psicomotorio e/o per una visita di controllo.

Risultati preliminari

Lo studio è iniziato nella primavera/estate 2009 presso l'Azienda Policlinico Umberto I di Roma, l'azienda Universitario-Ospedaliera di Pisa e il Policlinico "P. Giaccone" di Palermo. Alla fine del 2009, nei 3 ospedali partecipanti, erano nate 107 coppie di gemelli di cui solo 81 rispettavano tutti i criteri di eleggibilità (entrambi nati vivi, settimane gestazionali ≥ 32 , almeno 1 genitore che parla italiano). Complessivamente sono state arruolate quarantanove coppie, di cui 15 MZ, 25 DZ, e 9 con zigosità ancora in via di determinazione. Per 9 coppie siamo ancora in attesa di una risposta di partecipazione allo studio da parte dei genitori. In tutto sono stati raccolti 168 campioni di saliva.

Sviluppi futuri

Nel mese di febbraio 2010 altri 3 centri hanno aderito allo studio: il Policlinico “A. Gemelli” di Roma, l’Azienda Ospedaliera “S. Anna” di Torino e l’Azienda Ospedaliera Universitaria “S. Orsola Malpighi” di Bologna.

Lo studio epidemiologico longitudinale, però, necessita di diverse centinaia di coppie. Per questo motivo il RNG invita altri centri nascita a partecipare a questo studio multicentrico per cui sono già pronti e testati i protocolli e i questionari. Lo studio rappresenta una risorsa per la ricerca su geni, ambiente e la loro interazione per la salute del neonato e del bambino

Bibliografia

- Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR; Neonatal Genetics Study Group. *et al.* Familial and Genetic Susceptibility to Major Neonatal Morbidities in Preterm Twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-6.
- Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, Zhang H, Bhandari V. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-63.
- Dubois L, Girard M, Girard A, Tremblay R, Boivin M and Pérusse D. Genetic and Environmental Influences on Body Size in Early Childhood: A Twin Birth-Cohort Study. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(3):479-85.
- Fagnani C, Brescianini S, Medda E, Stazi MA Statistical methods for the analysis of twin data. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42(1):86-93.
- Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, Hussain N, Buhimschi CS, Gruen JR, Zhang H, Bhandari V. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2009;66(6):693-7.

EREDITABILITÀ DELLA CELIACHIA E DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1: STUDI MULTICENTRICI DEL REGISTRO NAZIONALE GEMELLI

Lorenza Nisticò (a), Rodolfo Cotichini (a), Alfonso Galderisi (b), Virgilia Toccaceli (a), Corrado Fagnani (a), Luigi Greco (c), Dario Iafusco (b), Maria Antonietta Stazi (a)

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli*

(c) *Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"*

Dalla sua fondazione nel 2000 ad oggi (2009) il Registro Nazionale Gemelli ha coordinato due studi multicentrici sulla ereditabilità della malattia celiaca e del diabete mellito di tipo 1 in coppie di gemelli in età pediatrica. Le ricadute dell'applicazione del metodo gemellare attengono agli ambiti della ricerca eziologica e della consulenza clinica.

Lo studio sulla malattia celiaca (MC), è stato svolto in collaborazione con il professor Luigi Greco del Dipartimento di Pediatria dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" e l'Associazione Italiana Celiachia (AIC) e i risultati sono stati pubblicati (1, 2). Lo studio sul diabete mellito di tipo 1 (DMT1), che è in fase di conclusione, è in collaborazione con il dottor Dario Iafusco del Dipartimento di Pediatria della Seconda Università di Napoli e il Gruppo di studio sul diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

In entrambi gli studi abbiamo identificato una coorte di coppie di gemelli con almeno uno ammalato di MC o di DMT1. Gli obiettivi erano stimare la concordanza e l'ereditabilità delle due malattie e, nelle coppie in cui entrambi si sono ammalati, osservare il tempo intercorso tra la diagnosi nel primo e nel secondo gemello (tempo di discordanza tra gemello indice e co-gemello) e la proporzione di co-gemelli che si è ammalato ad un tempo definito dalla diagnosi nel primo gemello.

Identificazione delle coorti dei gemelli con MC o DMT1

Per identificare le coorti di gemelli con una o l'altra patologia abbiamo utilizzato una procedura che riduce la possibilità di un campionamento preferenziale di gemelli monozigoti e concordanti rispetto ai dizigoti e discordanti, che porterebbe alla sovrastima di tutti i parametri oggetto dello studio. Abbiamo incrociato gli elenchi di pazienti affetti da una o l'altra patologia con i database del RNG. Nello studio sulla MC l'incrocio di circa settemila nominativi di iscritti all'AIC delle Regioni del Sud Italia e del Piemonte con il RNG, ha portato all'identificazione di 81 coppie con uno o entrambi i gemelli con la malattia. Settantatre coppie hanno partecipato allo studio fornendo informazioni sull'insorgenza della MC e donando il DNA; i gemelli apparentemente non celiaci, hanno acconsentito a sottoporsi al test per il dosaggio degli autoanticorpi e – se positivi – alla biopsia della mucosa intestinale. Il DNA è stato usato sia per caratterizzare i geni DRB1 e DQB1 della regione HLA che conferiscono suscettibilità alla MC, che per stabilire la zigosità delle coppie dello stesso sesso. Ventitré coppie erano monozigoti (MZ) e 50 coppie dizigoti (DZ).

Nello studio sul DMT1, incrociando oltre tredicimila nominativi di pazienti, seguiti nel corso degli anni dai diabetologi pediatri della SIEDP (vedi appendice), abbiamo identificato 147 coppie e una tripletta con uno o entrambi i gemelli affetti da DMT1. Settantasette coppie e la tripletta hanno partecipato allo studio; delle rimanenti, alcune sono tuttora in fase di arruolamento, altre hanno rifiutato e la maggior parte non sono rintracciabili perché attualmente seguiti dai centri di diabetologia dell'adulto. Le 77 coppie partecipanti hanno risposto ad un questionario con domande sull'insorgenza del diabete, sulla composizione della famiglia e sulla ricorrenza familiare di DMT1 o altre malattie associate. In gran parte hanno anche donato la saliva dalla quale abbiamo estratto il DNA che è stato usato per determinare la zigosità e quindi conservato in banca biologica perché possa essere utilizzato per ulteriori studi sui geni di suscettibilità al DMT1 e malattie associate. Ventinove coppie di gemelli erano MZ, 50 DZ e la tripletta era trizigote.

Concordanza per MC e per DMT1

Nello studio sulla MC, abbiamo attivamente ricercato i segni di una malattia sub-clinica nei co-gemelli che erano apparentemente non celiaci. A coloro che sono risultati positivi al dosaggio degli autoanticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi è stata eseguita la biopsia della mucosa intestinale. Al termine di questa verifica a 5 co-gemelli clinicamente silenti è stata diagnosticata la MC. Complessivamente, 17 delle 23 coppie MZ e 5 delle 50 coppie DZ erano concordanti per celiachia (cioè entrambi i gemelli erano affetti da MC); nelle rimanenti 5 MZ e 45 DZ solo un gemello dei due era affetto da MC.

Nello studio sul DMT1, tra le 29 coppie di MZ, 8 erano concordanti e 21 discordanti. Tra le coppie DZ, 3 erano concordanti e 47 discordanti, inclusa la tripletta, in cui solo 1 gemello era affetto da DMT1 e che è stata contata come 2 coppie DZ discordanti.

La concordanza *proband-wise*, che è la probabilità che un gemello di una coppia sia malato dato che l'altro gemello lo è, è significativamente maggiore nei MZ rispetto ai DZ in entrambe le malattie.

L'effetto dei genotipi HLA sul rischio di concordanza è stato studiato nelle coppie con MC: queste sono state stratificate in 5 gruppi di genotipi secondo una gerarchia di rischio che era stata precedentemente osservata nella popolazione italiana (3). Sia nelle coppie MZ che in quelle DZ non era evidente un effetto gerarchico dei genotipi di rischio sulla proporzione di coppie concordanti: secondo il modello di regressione di Cox, essere gemello MZ di un gemello celiaco è l'unico fattore che aumenta significativamente il rischio di sviluppare la celiachia, anche dopo aver aggiustato per HLA e sesso.

Tempo di discordanza nella MC e nel DMT1

Nella nostra coorte l'età media alla diagnosi nel primo gemello che si ammala di MC è di 8,8 anni (intervallo 0-57 anni). La metà di questi si è ammalato entro i 3 anni di età. In 16 su 17 coppie MZ concordanti la diagnosi nel secondo gemello è stata fatta entro 2 anni dal primo, e in una coppia a distanza di 10 anni. In 4 su 5 coppie DZ concordanti per la MC il tempo intercorso fra le diagnosi nel primo e nel secondo gemello è di 1 anno. In una coppia DZ concordante la diagnosi al secondo gemello è stata posta dopo 37 anni. Cinque co-gemelli MZ e 45 co-gemelli DZ non si sono ammalati dopo un intervallo di 1,4-26,9 anni dalla diagnosi nel gemello indice.

Nella coorte di gemelli con DMT1 l'età media alla diagnosi nel primo gemello è 8 anni (intervallo 1,1-20,5). La metà di questi si è ammalato entro i 7 anni di età. Gli 8 co-gemelli MZ concordanti si sono ammalati da 0 a 5,2 anni dalla diagnosi nel primo gemello, con un tempo mediano di poco più di un anno. Nelle 3 coppie DZ concordanti l'intervallo tra le diagnosi nel primo e nel secondo gemello è compreso tra 3,6 e 7 anni con una mediana di 4,7 anni. Ventuno gemelli MZ e i 47 gemelli DZ non si sono ammalati dopo un intervallo di 0,2-31,8 anni dalla diagnosi nel primo.

In conclusione, in entrambe le malattie sembrerebbe che la gran parte delle diagnosi nel secondo gemello della coppia, sia MZ che DZ, avvenga nei primi anni dalla diagnosi nel primo gemello. Dopo 10 anni dalla diagnosi di MC nel gemello indice, non si è ammalato circa il 20% dei co-gemelli MZ e il 90% dei co-gemelli DZ; dopo lo stesso periodo di osservazione dalla diagnosi di DMT1, oltre il 60% dei co-gemelli MZ ed 90% dei co-gemelli DZ non ha sviluppato la stessa malattia. La differenza tra MZ e DZ all'interno di ciascuna malattia è significativa, difatti i gemelli MZ di individui celiaci hanno un rischio relativo di ammalare di celiachia, nel corso degli anni, da 6 a 8 volte più alto di quello dei gemelli DZ. I gemelli MZ di individui con DMT1 hanno un rischio relativo rispetto a quello dei gemelli DZ che è da 3 a 6 volte superiore.

Ereditabilità della MC e del DMT1

L'applicazione dei modelli di decomposizione della varianza fenotipica ai dati raccolti nelle due coorti di gemelli ci ha permesso di stimare il contributo del patrimonio genetico ereditato e dell'ambiente alla suscettibilità alla MC e al DMT1. Nella celiachia il contributo dei geni, cioè la quota di ereditabilità, è dell'87% e il contributo delle esperienze ambientali condivise e non condivise è, rispettivamente, del 12% e dell'1%. Il contributo dei geni alla suscettibilità al DMT1 può essere stimato intorno al 63%, le esperienze ambientali non condivise dai gemelli all'interno della coppia si aggirano attorno al 20% e le esperienze condivise contribuiscono per circa il 15%. Per quest'ultima malattia è possibile fare un confronto con 2 studi precedenti – simili per approccio sulle popolazioni danese e finlandese (4, 5) – dal quale emerge una sostanziale coerenza: la quota di ereditabilità è prevalente rispetto al contributo dell'ambiente, sebbene con delle differenze riguardo il modello che spiega meglio i dati (che nella popolazione finlandese non include l'ambiente condiviso), e le stime puntuali.

Conclusioni

Negli ultimi anni sono stati individuati, oltre l'HLA, 11 loci associati alla celiachia e 21 associati al diabete tipo 1 (6). Solo una quota dell'ereditabilità della MC e del DMT1 è spiegata dall'HLA e dagli altri geni. La parte di ereditabilità non ancora spiegata, la cosiddetta *missing heritability*, potrebbe essere dovuta, almeno in parte, a varianti rare con un effetto moderato, che andrebbero ricercate ricorrendo al sequenziamento massivo; oppure a varianti che conferiscono un rischio ancora più piccolo di quelli finora identificati, il cui ruolo potrebbe essere messo in evidenza da meta-analisi; le interazioni gene-gene potrebbero contribuire a spiegare la quota di ereditabilità mancante; infine altre cause potrebbero essere le *copy number variations*, o le modificazioni epigenetiche. Per queste due ultime classi di variazioni, profili differenti sono stati descritti in coppie di gemelli monozigoti (7, 8): le variazioni del genoma insorte *de novo*, cioè non trasmesse da una generazione all'altra, potrebbero spiegare la quota di ambiente non condiviso responsabile della suscettibilità alle patologie e in questo senso i gemelli monozigoti

discordanti si stanno dimostrando una importante strumento di informazione per capire le tante fonti della variabilità dei fenotipi.

Bibliografia

1. Greco L *et al.* The first large population based twin study of celiac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
2. Nisticò L *et al.* Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55:803-8.
3. Margaritte-Jeannin P *et al.* HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562-7.
4. Kyvik KO *et al.* Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995;311:913-7.
5. Hyttinen V *et al.* Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs. *Diabetes* 2003;52:1052-5.
6. Smyth DJ *et al.* Analysis of polymorphisms in 16 genes in type 1 diabetes that have been associated with other immune-mediated diseases. *BMC Medical Genetics* 2006;7:20.
7. Fraga MF *et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(30):10604-9.
8. Bruder CE *et al.* Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008;82(3):763-71.

Appendice

Lista delle abbreviazioni

| | |
|-------|--|
| AIC | Associazione Italiana Celiachia |
| DMT1 | diabete mellito di tipo 1 |
| DZ | dizigoti |
| HLA | <i>Human Leukocyte Antigen</i> |
| MC | malattia celiaca |
| MZ | monozioti |
| RNG | Registro Nazionale Gemelli |
| SIEDP | Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica |

Diabetologi pediatri del Gruppo di studio sul diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica che hanno partecipato allo studio multicentrico

Coordinamento: Dr. Dario Iafusco, Seconda Università di Napoli

Bari, Policlinico di Bari, Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva: L. Cavallo, C. Zecchino, M. Del Vecchio
Benevento, Ospedale Civile "G. Rummo": G. de Filippo

Bologna, Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", Clinica Pediatrica, Serv. Diab. Pediatrica: S. Salarci, S. Zucchini, G. Maltoni

Bolzano, Ospedale Generale Regionale, Divisione di Pediatria: *B. Pasquino, P. Kaufmann*

Brindisi, ASL BR Ospedale "A. Perrino": *F. Gallo*

Campobasso, Ospedale "A. Cardarelli", UO di Auxoendocrinologia e Diabetologia Pediatrica: *M. Cicchetti*

Caserta, Azienda Ospedaliera "S. Anna e San Sebastiano": *E. Castaldo*

Catanzaro, Ospedale "Pugliese", UO Pediatria: *F. Citriniti*

Chieti, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Servizio Diabetologia: *F. Chiarelli, S. Tumini, A. Di Stefano*

Cosenza, Ospedale Civile dell'Annunziata, Reparto di Pediatria: *D. Sperli, R. De Marco*

Ferrara, Arcispedale "S. Anna", UO Pediatria e Adolescentologia: *P. Banin*

Firenze, Azienda universitaria Ospedale "Meyer", Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica: *S. Toni, L. Lenzi*

Genova, Ospedale "G. Gaslini", Centro Diabetologia Pediatrica: *R. Lorini G. D'Annunzio*

Messina, Policlinico Universitario, Istituto di Clinica Pediatrica: *F. de Luca, F. Lombardo, G. Salzano*

Milano, Ospedale "San Raffaele", Reparto di Pediatria: *G. Chiumello, F. Meschi, R. Bonfanti, G. Frontino*

Modena, Azienda Policlinico, Dipartimento Pediatria: *L. Iughetti*

Napoli, Università di Napoli "Federico II", Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica: *A. Franzese, P. Buono, I. De Simone*

Napoli, Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni": *F. Prisco, D. Iafusco, A. Galderisi*

Novara, Ambulatorio e Day Service di Diabetologia Pediatrica: *F. Cadario*

Padova, Università di Padova Dipartimento Pediatria, Pediatria 2: *C. M. Monciotti, V. Savio*

Palermo, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Diabetologia Pediatrica: *F. Cardella*

Parma, Azienda Ospedaliera Universitaria, Clinica Pediatrica, Centro di Riferimento Regionale per la Diabetologia Pediatrica: *M. Vanelli, G. Chiari, K. Errico, B. Iovane*

Pavia, IRCCS Policlinico "San Matteo", Dipartimento di Scienze Pediatriche, UOS Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica: *V. Calcaterra*

Potenza, ASL2 Unità Semplice di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica: *F. Citro*

Reggio nell'Emilia, Ospedale "S. Maria Nuova", U. O. di Pediatria Ambulatorio di Diabetologia: *S. Cantoni*

Rimini, Azienda USL di Rimini, Modulo di Endocrinologia Pediatrica: *A. Marsciani*

Roma, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Servizio di Diabetologia Pediatrica: *N. Sulli*

Roma, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" (sedi di Roma e Palidoro): *M. Cappa, P. Patera, R. Schiaffini*

Torino, Università di Torino, SCU Diabetologia Pediatrica, Day Hospital Diabetologia: *F. Cerutti, I. Rabbone*

Trento, Ospedale "Santa Chiara", U.O. Pediatria: *V. Cauvin, M. Bellizzi*

Treviglio (BG), Ospedale Civile Consorziato, Reparto Pediatria: *L. Gargantini*

Tricase (LE), Ospedale "Card. G. Panico": *D. Ingleto*

Trieste, IRCCS "Burlo Garofalo", Endocrinologia Pediatrica: *G. Tonini, E. Faleschini*

Varese, Università dell'Insubria, Ospedale Filippo del Ponte, U.O. Clinica Pediatrica: *A. Salvatoni*

Verona, Azienda ULS20, Servizio Autonomo di Diabetologia Pediatrica: *L. Pinelli, G. Contreas*

IV SESSIONE

La famiglia e lo sviluppo

Moderatori: Gian Vittorio Caprara, Massimo Pettoello Mantovani

ESSERE GENITORI DI GEMELLI

Sarah Gangi

Dipartimento di Pediatria, Unità di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

La maggior parte delle coppie vive la nascita gemellare come un evento imprevisto, non programmato, che comporta radicali cambiamenti nella vita familiare e di coppia. Durante la gravidanza i genitori formano delle rappresentazioni rispetto alla nascita dei gemelli che sono frutto di speranze, paure e aspirazioni per il futuro che li attende (1).

La gestazione è accompagnata, infatti, da preoccupazioni di ordine pratico, economico e organizzativo. La coppia è investita inizialmente di e ansie che riguardano il doppio parto, il rischio che avvenga pretermine e che, di conseguenza, possa esporre i bambini a condizioni cliniche di maggior fragilità.

Questi pensieri ben presto, però, lasciano spazio a sentimenti di autocompiacimento e fierezza (2) determinati anche dalla curiosità e dall'ammirazione che l'ambiente familiare e sociale circostante riserva ai gemelli.

La fierezza legata al fatto di essere portatori di un evento percepito come straordinario è all'origine di quei comportamenti genitoriali che tendono a rinforzare agli occhi propri e altrui la somiglianza e l'uguaglianza dei propri figli rendendoli così simili da confonderli (3).

La causa del mancato sviluppo delle differenze della coppia di gemelli è attribuita, in molti casi, allo stile educativo detto "ipergemellizzante" in cui i figli sono trattati come se fossero un unico esemplare fatto in due copie.

La psicologia gemellare ha individuato, nella coppia, l'esistenza di una chiara suddivisione dei ruoli.

Il primo autore che intuì questa separazione di funzioni tra i gemelli fu Von Bracken nel 1939 che descrisse il ruolo di "ministro degli esteri" e "ministro degli interni". Von Bracken definì il primo come colui che si occupa di intrattenere e regolare i rapporti col mondo esterno alla coppia e il secondo, il detentore del ministero degli interni, è il gemello che, più sensibile al vissuto interno della coppia, dirige i giochi prendendo le decisioni e assumendone la guida.

Gedda (4) evidenziò la presenza di un ruolo più attivo e uno più passivo, che a volte si intrecciano a volte si interscambiano, ma più di frequente tendono a stabilizzarsi nel tempo. Questi ruoli non sempre risultano così evidenti possono, infatti, essere giocati a diversi livelli: tenuti segreti o esposti in modo evidente. L'elemento dominante sceglie, dunque, per la coppia attraverso un processo di identificazione con il co-gemello. Il dominato avvertendo che nelle decisioni prese vengono appagate le proprie necessità, sente le soluzioni adottate in assoluta armonia con quelle che avrebbe stabilito lui. Questo atteggiamento peraltro è funzionale poiché gli impedisce di provare un invalidante senso di frustrazione.

Dominante diventa chi nella coppia è tendenzialmente il più forte, chi nasce per primo e con maggior peso alla nascita, mentre il ruolo di dominato è assunto dal bambino nato per secondo, con peso inferiore o se, alla nascita, presenta condizioni di sofferenza. Nelle coppie miste a dominare sarebbe la femmina poiché nella costruzione della dominanza intervengono fattori che spiccano con maggior evidenza nelle bambine quali la precocità nella pulizia, una maggior resistenza alle malattie ed, in seguito, un miglior rendimento scolastico (2). Secondo Zazzo la relazione tra caratteristiche fisiche alla nascita e differenze psicologiche non è diretto, risulta invece fortemente influenzato dall'atteggiamento dei genitori. Madre e padre, infatti, sono inclini a spendere più tempo col gemello più delicato e fragile, offrendo maggiori attenzioni e

cure al bambino che si propone appunto come il più bisognoso. Questa delicatezza riservata al più debole, che di conseguenza godrebbe di un rapporto più stretto con i genitori però, col tempo ribalterebbe i ruoli dominato-dominante.

Nei numerosi studi condotti su coppie di gemelli, Zazzo ha enfatizzato l'elemento coppia come il fattore determinante delle differenze psichiche tra gemelli (2).

Secondo l'autore, infatti, la personalità viene formata e plasmata proprio dalla dinamica relazionale confermando, in questo modo, l'impossibilità di studiare i gemelli considerandoli come individui separati, avulsi dal contesto di cui fanno parte cioè la coppia.

L'autore pone in luce, in particolare, la differenza psicologica presente nei monozigoti.

Il paradosso dei gemelli, infatti, consiste nel fatto che, pur essendo identici geneticamente, quindi pur avendo stessa eredità, stesso ambiente, stesso sesso e stessa età, non sono affatto identici da un punto di vista psicologico. Paradossale proprio perché si è inclini a credere che il biologico valuti la condizione dei gemelli come se fosse lo stesso individuo fatto in due copie (2).

Questa diversità viene interpretata, quindi, come effetto della relazione di coppia che, come terzo fattore, si affiancherebbe ad eredità e ambiente.

È interessante inoltre notare che i membri della coppia di gemelli fungono anche l'un per l'altro da figura di attaccamento (5).

I gemelli, dunque, non evolvono in maniera parallela bensì interattiva, dando origine a comportamenti e relazioni che sono peculiari di ogni singola coppia.

La coppia gemellare sarebbe pertanto una coppia "eccessiva", non eccezionale (2).

La gemellarità rappresenterebbe un caso "eccessivo" della situazione generale di coppia che ciascuno di noi conosce nelle sue molteplici manifestazioni, quali una distribuzione più o meno stabile dei compiti nelle attività quotidiane, una suddivisione che si organizza precocemente (ad esempio nella relazione madre bambino) in cui ciascuno delimita confini, ruoli, doveri, dove la personalità di ciascuno è sostenuta dall'altro e in rapporto con l'altro.

Ma come si può costruire un'individualità e un'adeguata autonomia se si è costantemente e fin dalla nascita parte di una coppia?

Winnicott (6, 7) rilevò l'importanza del processo di separazione dalla madre nella formazione dell'identità. Il bambino riesce a costruire una coscienza di sé, attraverso non solo la possibilità di stare con altri che non siano la madre, ma anche di stare da solo, di sperimentare cioè l'unicità esistenziale.

Il vissuto di autonomia necessita, per potersi costituire di una madre "sufficientemente buona", capace cioè di contenere e di modificare quelle sensazioni di ansia che invadono di frequente e inspiegabilmente il bambino.

Una madre "sufficientemente buona", pur rimanendo sempre disponibile a rispondere in modo appropriato alle necessità del figlio, è una madre che non interferisce costantemente nei suoi spazi, ma lascia che il bambino giochi e sperimenti l'ambiente in autonomia.

Il bambino che si trova nella condizione gemellare difficilmente sperimenta una situazione di non interazione con l'altro: la presenza dell'altro, infatti, è quasi sempre reale e interattiva. Dalla nascita i gemelli sono intrecciati in una relazione e raramente vengono date loro occasioni per testarsi come soggetti indipendenti.

Riflettere sull'importanza evolutiva dell'essere solo aiuta a comprendere l'importanza di tenere talvolta i gemelli separati, facendoli interagire con adulti impegnati in altre occupazioni. Il distacco crea la possibilità di interiorizzare sia l'altro che la relazione con l'altro, è il modo in cui ciascuno dei gemelli impara a stare solo e, disgiunto dall'altro, supera la condizione di simbiosi.

La chiusura stessa della coppia renderebbe alquanto difficili i rapporti distinti con la madre, ostacolando la possibilità di ricevere attenzioni differenziate e cure individualizzate. Sono

proprio i momenti di gioco e quelli delle cure personali (ad esempio il bagnetto o il cambio del pannolino) a costituire le occasioni di intensa comunicazione affettiva tra il bambino e la mamma.

Attraverso il contatto, la manipolazione e la stimolazione sensoriale avviene lo scambio affettivo e la costruzione dei limiti corporei che consentiranno poi la formazione del sé del bambino.

Il linguaggio segreto dei gemelli detto criptofasia, è interpretabile come la conseguenza di una relazione di coppia esclusiva, di un rapporto preferenziale con il co-gemello. La criptofasia sarebbe quindi l'effetto di un eccessivo isolamento dal contesto familiare soprattutto dalla madre che per i nati singoli rappresenta, almeno inizialmente, invece il polo di una comunicazione esclusiva.

Il linguaggio segreto dei gemelli è un effetto della vita di coppia stretta dove la madre, assorbita dagli incombenti lavori domestici, spesso dedica un tempo insufficiente all'interazione verbale con i figli.

L'ambiente circostante e i genitori, inoltre, hanno la tendenza a rivolgersi ai gemelli come coppia e non come individui singoli chiamandoli o parlando di loro come "i gemelli". Questo atteggiamento rinforzerebbe l'inclinazione stessa dei gemelli a comunicare preferenzialmente fra di loro escludendo il mondo e costituendosi come un'unità di fronte al mondo esterno.

La criptofasia, conseguenza negativa dell'eccessiva autosufficienza della coppia, sarebbe associata ad un ritardo nello sviluppo intellettuale, a timidezza e ad isolamento sociale.

Esistono, però, anche degli aspetti positivi legati alla vita di coppia, tra questi troviamo la precoce acquisizione della dimensione psicologica e relazionale, il senso di responsabilità e la presenza di una maggior capacità autocritica dei gemelli grandi confrontati con i fratelli della stessa fascia d'età (3).

L'attitudine da parte della madre a conformare i gemelli rendendoli simili nell'aspetto, comunque, è assecondata dalla loro stessa propensione all'uguaglianza e all'assimilazione.

I genitori spesso hanno difficoltà anche solo a pensare ad un solo gemello come individuo singolo, scivolano di continuo nella coppia pensando e parlando dei bambini utilizzando il plurale e questo è un chiaro segno che anche a livello psichico è bloccata la separazione dei figli (8).

I genitori allora attuano comportamenti che sono fortemente gemellizzanti, disposizione che si manifesta con maggior evidenza nei monozigoti. Ad esempio alcuni autori (9, 10) hanno dimostrato che è spiccata l'inclinazione dei genitori a relazionarsi ai bambini come se si trattasse di un'unità vestendoli in modo uguale, utilizzando un unico guardaroba per entrambi, nutrendoli contemporaneamente magari con lo stesso cucchiaino e lo stesso piattino o ancora utilizzando lo stesso lettino.

Molto interessante risulta a questo proposito l'attribuzione dei nomi.

Il nome proprio di persona, infatti, non è mai assegnato in modo casuale e perciò va considerato come un segno che in qualche modo rispecchia emozioni, vissuti e aspettative di chi lo attribuisce. Si può considerare che per colui che lo riceve il nome rappresenti una metafora per mezzo della quale chi lo assegna indica a chi lo riceve funzioni e ruoli da svolgere all'interno e all'esterno della famiglia, in ogni caso possiamo ritenere che il nome segni l'inizio della relazione genitori-figli (3).

I nomi, così come le scelte educative, seguono percorsi simili e la differenziazione dei membri della coppia viene talvolta intenzionalmente evitata.

L'attitudine ad assegnare nomi simili conferma la presenza di una rappresentazione non differenziata dei gemelli. In alcuni casi i genitori di gemelli non sembrano consapevoli dei significati sottesi alla scelta dei nomi (3), che sono decisi a volte in base a significati particolari che richiamerebbero membri della famiglia (ad esempio i nonni) altre volte in base ad assonanze

fonetiche, oppure per la somiglianza tra le iniziali o per la lunghezza del nome, altre volte ancora perché evocano ricordi particolarmente significativi. È piuttosto diffuso il conferimento di nomi “eccezionali” (ad esempio di grandi personaggi della storia o di personaggi famosi) a dimostrazione della percezione di eccezionalità della nascita gemellare.

Madre e padre coinvolti in questa straordinaria esperienza che è la nascita gemellare (2), a volte mascherano i loro sentimenti con meritevoli principi. Giustificato come desiderio di evitare di attuare delle preferenze, infatti, optano per l'acquisto degli stessi giocattoli, degli stessi regali, degli stessi abiti così come dello stesso taglio di capelli. I genitori riferiscono che, quando viene dato in dono un oggetto i bambini lo confrontano e, quindi, procurare giocattoli identici preverrebbe litigi e pianti e poi, sempre come riportato dai genitori sarebbero i gemelli a richiedere di ricevere le stesse cose. Il principio di uguaglianza, però, demolisce ogni differenza impedendo lo sviluppo dell'individualità di ciascun bambino.

Altre volte ancora, la parificazione e l'omologazione dei bambini, è indotta e giustificata come necessità organizzativa. Far frequentare le stesse scuole, gli stessi amici e le stesse attività sportive, così come utilizzare lo stesso guardaroba e accorpare le pratiche igieniche, ad esempio, è legittimata come una necessità di ordine pratico. Lasciare i gemelli sempre vicini, magari nella stessa stanza, renderebbe più semplice il loro accudimento e il loro controllo.

A volte i genitori si inseriscono in modo inconsapevole tra i figli proiettando le loro aspettative in quel processo detto dicotomizzazione, in cui madre e padre modellerebbe il proprio gemello a propria immagine e somiglianza (1).

La coppia potrebbe venire così divisa dalla doppia direzione: o verso il padre o verso la madre. I modelli forniti dai genitori, infatti, hanno un'influenza decisiva sull'individualizzazione del bambino anche nel caso di gemelli identici, nonostante la dicotomia nei monozigoti in realtà risulti meno pregnante. La spartizione non è un fattore negativo di per sé, a patto che non sia totale, a patto che ciascuno genitore non si fissi esclusivamente su un figlio e, soprattutto, a patto che la coppia non sia distrutta da questa spartizione (2).

Altrettanto negativi sono da considerare anche quei comportamenti attuati dai genitori che favoriscono la spontanea suddivisione dei ruoli assegnando a uno una valenza positiva della dominanza e all'altro, ad esempio, il ruolo negativo della sottomissione (3).

Per aiutare i bambini nella conquista della loro autonomia e della loro identità, è indispensabile che i genitori rinuncino a quel piacere narcisistico legato all'eccezionalità di aver generato due gemelli e mettano in atto stili educativi “degemellizzanti”.

Differenziare non significa diversificare forzatamente col rischio di tracciare e sollecitare ruoli opposti.

Affinché i gemelli si sperimentino come esseri autonomi è necessario degemellizzare attraverso l'attuazione di una loro separazione fisica, e la modalità più semplice per realizzarla è di creare delle occasioni di confronto con gli altri. L'inserimento dei bambini in diverse scuole, con la possibilità di intessere amicizie differenti l'interazione individualizzata con i genitori ad esempio aiutano il bambino nello sviluppo della sua identità.

Gli effetti dell'esclusività del rapporto e delle mancate occasioni di separazione della coppia gemellare viceversa si ritroveranno con forza in età adulta dove ai gemelli risulterà molto arduo attuare la separazione determinando progetti di vita limitati e reciprocamente condizionati. L'esito più importante si ritroverà, in modo evidente, nella carenza e nella lacunosità della struttura di personalità di entrambi. Il co-gemello potrebbe essere vissuto come parte di sé e, dunque, come una presenza assolutamente indispensabile.

I genitori devono abituarsi a pensare ai gemelli non come due parti di un intero, ma come esseri disgiunti e questo sia nei pensieri che nei giudizi, senza essere comparati, omologati o differenziati sulla base della loro identità. Ai gemelli dovrebbe essere data l'occasione di percorrere una strada che, se pur talvolta incrociandosi, sia psicologicamente autonoma.

Bibliografia

1. Stern D. *La costellazione materna*. Torino: Bollati Boringhieri; 1995.
2. Zazzo R. *Il paradosso dei gemelli*. Firenze: La Nuova Italia; 1987.
3. Del Miglio C. *Il sé gemellare*. Roma: Borla; 1995.
4. Gedda L. *Studio dei gemelli*. Roma: Orizzonte medico; 1951.
5. Tancredy CM, Fraley RC. The nature of adult twin relationships: an attachment-theoretical perspective. *Journal of Personality and Social Psychology* 2006;90(1):78-93.
6. Winnicott D. *I bambini e le loro madri*. Milano: Raffaello Cortina; 1987.
7. Winnicott D. *Dalla pediatria alla psicoanalisi*. Firenze: Martinelli & C.; 1975.
8. Valente Torre L. *La singolarità del doppio*. Firenze: La Nuova Italia; 1999.
9. Robin M, Le Maner-Idrissi G, Corroyer D. Mothers' representations of their 13-month-old twins and child-raising attitudes. *Infant Mental Health Journal* 1998;19(1):1-19.
10. McGuire S, Roch-Levecq AC (Ed.). Mothers' perceptions of differential treatment of infant twins. In: Hewitt E. *Infancy to early childhood*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p.247-256.

LO SVILUPPO NEUROPSICOLOGICO NEI GEMELLI

Carla Arpino, Denise Cacciatore, Eliana Compagnone, Angela De Luca
UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma

La gravidanza gemellare costituisce da sempre un fenomeno riproduttivo di grande interesse particolarmente per le problematiche materne e fetali che comporta. La sua frequenza può essere stimata circa 1 su 80 gravidanze con una prevalenza maggiore nelle popolazioni africane e minima in quelle orientali (1); nei paesi occidentali l'incremento rilevato negli ultimi decenni è sicuramente correlabile all'introduzione delle moderne tecniche di fecondazione assistita. Nella gravidanza gemellare due variabili estremamente importanti sono rappresentate dalla zigosità e dalla corionicità. La percentuale dei gemelli monozigoti è pari al 30% di cui il 70-75% è rappresentato dai monocoriali biamniotici (se la divisione dello zigote avviene tra il 5° e l'8° giorno dal concepimento); il 20-25% è rappresentata dai bicoriali biamniotici (se la divisione dello zigote avviene nei primi 3-4 giorni dal concepimento) mentre l'1-5% è rappresentato dai monocoriali monoamniotici (se la divisione dello zigote avviene dopo l'8° giorno dal concepimento). La percentuale dei gemelli dizigoti, invece, è del 70% (95-100% bicoriali biamniotici) (2). L'incidenza di gemelli dizigotici è particolarmente legata ad ovulazioni multiple e risente quindi di fattori predisponenti genetici (familiarità positiva) e fattori materni (multiparità, età avanzata), fattori che invece non sembrerebbero significativi nelle gravidanze gemellari monozigotiche (3).

La corionicità assume un'importanza particolare nella valutazione generale della gravidanza gemellare; il rischio di mortalità e morbilità perinatale è aumentato nei gemelli monocoriali rispetto ai bicoriali, e ciò sembrerebbe legato ad uno sbilanciamento emodinamico causato dalla presenza di anastomosi vascolari presenti su entrambi i lati della placenta (4). La condizione di monocorionicità è inoltre associata ad un aumentato rischio di nascita pretermine, basso peso alla nascita (*Low Birth Weight*, LBW) e prolungata permanenza nell'unità di terapia intensive neonatale (5-7).

Unitamente a questi fattori, il twinning può essere associato a complicanze quali la Sindrome da trasfusione fetto-fetale (*Twin-twin transfusion syndrome*, TTTS), la morte in utero del feto co-gemello e la discordanza di peso (3).

Ciascun fattore costituisce un possibile determinante di outcome avverso e la combinazione di diversi fattori può a sua volta essere responsabile di una modificazione di effetto. La morte in utero del feto co-gemello aumenta del 20% il rischio di sviluppare un danno cerebrale nel co-gemello sopravvissuto (8, 9). Tale danno sembrerebbe essere la conseguenza di fenomeni trombo-embolici, attraverso le anastomosi vascolari, dal feto morto al co-gemello.

La TTTS complica approssimativamente il 15% delle gravidanze monocoriali (5); la patogenesi di tale sindrome sembrerebbe legata ad uno sbilanciamento del flusso sanguigno attraverso le anastomosi vascolari dal gemello donatore (ischemico) al gemello ricevente (pletorico), con conseguente instabilità emodinamica risultante in una significativa mortalità e sequele neurologiche a lungo termine. Se non trattata tempestivamente la TTTS presenta un tasso di mortalità superiore al 90% (3).

La morte in utero del feto co-gemello, il basso peso alla nascita e la nascita pretermine sono fattori associati ad un maggior rischio per i gemelli, rispetto ai nati singoli, di sviluppare una Paralisi cerebrale (PC) (10). Il tipo di PC più frequentemente riscontrato nei gemelli è la PC bilaterale spastica. Il rischio di PC sembra maggiore nei trigemini rispetto ai bigemini e in questi rispetto ai nati singoli (rispettivamente 28 ‰, 7,3 ‰, 1,6 ‰) (11). Inoltre il rischio

rimane più elevato nei gemelli rispetto ai singoli anche quando il peso supera i 2500 g (4,2 % nei gemelli e 1,1 % nei nati singoli).

Rispetto alla corionicità, il rischio di sviluppare PC nei gemelli monocoriali è dell'8% rispetto all'1% nei bicoriali (12). Le gravidanze monocoriali presentano un tasso più elevato di complicanze perinatali rispetto alle gravidanze bicoriali, la monocorionicità infatti è associata ad una maggiore incidenza di morte del feto co-gemello, parto pretermine, elevata discordanza di peso tra i gemelli e TTTS.

Lo sviluppo cognitivo e sociale dei gemelli (bi e trigemini) è talvolta problematico e le cause di ciò sono molteplici; accanto ai fattori già citati (es. prematurità) non può essere ignorato il contributo dell'ambiente, e in particolar modo la relazione madre-bambino. Il grande stress legato alla nascita gemellare, la fatica, il senso di inadeguatezza che spesso accompagna le madri e la coppia genitoriale incidono negativamente sulla relazione genitori/bambini. In particolare, il rapporto di esclusività che si instaura fin dai primi giorni di vita tra madre e figlio, i comportamenti materni nelle prime fasi di vita del bambino quali vocalizzo modulato (motherese), adattamento e pronta risposta agli stati d'allerta del nato, dimostrati promuovere l'acquisizione di competenze cognitive, vengono attuati in modo diverso, e forse meno "efficiente", quando i bambini sono due, gemelli, o tre, trigemini. Quando poi si aggiunge, una scarsa capacità autoregolatoria del bambino, la presenza di irritabilità e di difficile consolabilità, la funzione genitoriale diventa ancora più difficile e stressante. L'interazione tra fattori biologici e contesto familiare sembra condizionare una più lenta acquisizione di competenze cognitive durante la prima infanzia, anche se le differenze in questo senso tra gemelli e nati singoli tendono ad essere riassorbite nel corso del tempo (13).

Per quanto riguarda lo sviluppo del linguaggio, nella letteratura gemellare esistono numerose segnalazioni di un maggior rischio per i gemelli per quanto riguarda ritardo/disturbi del linguaggio (14). In particolare, è opinione diffusa che i gemelli presentino un linguaggio unico ed esclusivo in virtù del contesto sociale condiviso e del loro stretto rapporto, ma le evidenze scientifiche in tal senso sono molto modeste. La componente genetica gioca un ruolo importante nello sviluppo del linguaggio, e ciò è valido naturalmente sia per i gemelli che per i nati singoli. Comunque, nonostante i gemelli MZ condividano il 100% di alleli comuni spesso presentano profili linguistici discordanti. Esperienze discordanti *intra-partum*, *post-partum* e ambientali possono essere alla base di questa discordanza (2).

Studi longitudinali che valutino accuratamente lo sviluppo del linguaggio in questi bambini sono necessari al fine di chiarire se effettivamente questi bambini abbiano un rischio maggiore di sviluppare questo disturbo rispetto ai singoli, e se necessitino di intervento precoce. Per quanto riguarda i disturbi psichiatrici, la letteratura medica riporta dati controversi; gli studi disponibili sono prevalentemente orientati a valutare l'ereditabilità di questi disturbi utilizzando il metodo gemellare, mentre gli studi finalizzati al confronto tra tassi nella popolazione dei gemelli rispetto a quella dei singoli sono eseguiti e di difficile interpretazione.

In conclusione, i gemelli mostrano un rischio maggiore rispetto ai singoli di disturbi del neurosviluppo. È importante che la diagnosi sia precoce in modo da poter attuare un intervento appropriato. Un monitoraggio attento dello sviluppo neuro-psicomotorio dei bambini associato ad un counseling della coppia genitoriale rappresentano gli strumenti migliori per individuare ed eventualmente trattare questi disturbi.

Bibliografia

1. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735-43.
2. Stromswold K. 2006. Why aren't identical twins linguistically identical? Genetic, prenatal and postnatal factors. *Cognition* 2006;101(2):333-84.

3. Luu TM, Vohr B. 2009. Twinning on the brain: The effect on neurodevelopmental outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C (2):142-7.
4. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115(1):58-67.
5. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(10):1203-7.
6. Hatkar PA, Bhide AG. Perinatal outcome of twins in relation to chorionicity. *J Postgrad Med* 1999;45:33-7.
7. Vicotria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol* 2001;97:310-5.
8. Sutcliffe AG, Derom C. Follow-up of twins: Health, behaviour, speech, language outcomes and implications for parents. *Early Hum Dev* 2006;82(6):379-86.
9. Pharoah POD, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000;355 (9215):1597-602.
10. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(9):587-91.
11. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993;307:1239-43.
12. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:156-63.
13. Feldman R, Eidelman AI, Rotenberg N. Parenting stress, infant emotion regulation, maternal sensitivity, and the cognitive development of triplets: a model for parent and child influences in a unique ecology. *Child Dev* 2004;75(6):1774-91.
14. Ganger J, Stromswold K. Innateness, evolution, and genetics of language. *Hum Biol* 1998;70(2):199-213.

LA PSICOLOGIA GEMELLARE E LA SEPARAZIONE: “EFFETTO COPPIA” E COMPORTAMENTO

Piera Brustia

Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Torino

Il forte sentimento che lega i gemelli ha origine sin dall'utero materno e determina quella che sarà la relazione tra loro e con il mondo esterno, in particolare con la mamma.

I gemelli sono nella condizione unica di dover dividere la figura di attaccamento l'uno con l'altro, però, soprattutto i gemelli monozigoti, hanno il co-gemello su cui fare affidamento e da cui ottenere consolazione, compagnia e supporto. Tranne per pochi gemelli che sono stati divisi alla nascita, ciascun gemello da quel momento in poi, condivide il proprio sviluppo con il co-gemello e il forte legame d'attaccamento che si instaura fra loro è denominato “attaccamento orizzontale” (1).

I gemelli (soprattutto i monozigoti) si tengono, molto spesso, un'ottima compagnia e per questo motivo sono lasciati soli più spesso che non i fratelli nati singoli. Mentre per la madre è quindi difficile instaurare un rapporto diadico e interagire con un gemello escludendo l'altro, tra i gemelli si instaura facilmente un'attrazione quasi magnetica che esclude la madre, anche se fisicamente presente (2).

In particolare questo problema può tradursi in *collective mothering* (o *maternage* collettivo) in cui la madre non cerca d'individuare i bisogni di ciascun bambino, ma tratta la coppia gemellare come un tutt'uno (3). Padre e madre dovrebbero invece riuscire ad avere entrambi rapporti individualizzati con ciascun gemello (4, 5).

Anche nei casi di mamme poco presenti il gemello può riempire un vuoto che un nato singolo invece proverebbe, dando rassicurazione e supporto affettivo (6).

I gemelli imparano quindi sin dalla più tenera età, a fidarsi del co-gemello in caso di bisogno e per avere conforto emotivo e solitamente questo avviene in modo completamente spontaneo.

Il processo di separazione e individuazione nei gemelli

Il piccolo degli esseri umani ha naturalmente bisogno di molto tempo per raggiungere l'indipendenza fisica dalla madre; il suo iniziale senso di identità si basa proprio su questo rapporto (7).

Secondo la teorizzazione di Spitz (8) quando il bambino si rende conto di esser separato dalla madre sviluppa l'angoscia di separazione, verso l'ottavo mese (9). Nel caso dei gemelli l'angoscia di separazione si manifesta non tanto e non solo nei confronti della madre, ma anche nei confronti del co-gemello (2). Se il bambino infatti è un gemello, all'inizio si sentirà a disagio se il suo gemello non gli è accanto. Il processo di separazione-individuazione per un gemello è peculiare, perché si caratterizza per la simultanea presenza della mamma e del co-gemello, dai quali deve contemporaneamente separarsi e individuarsi (6).

Nei primi anni il rapporto è così stretto che la separazione (per esempio un ricovero ospedaliero) spesso provoca una grossa sofferenza. Con il trascorrere del tempo si fa però strada in lui la consapevolezza che il co-gemello gli è costantemente vicino, mentre il processo di separazione e individuazione permette di percepire la madre come persona dotata di un'identità autonoma, nei confronti del co-gemello ha luogo un processo che fa sì che l'uno percepisca

l'altro parte della sua identità. Questo processo viene rafforzato se il mondo esterno li tratta come se fossero una persona sola (10).

I gemelli si mostrano meno angosciati rispetto ad un bambino singolo quando la mamma è assente. Sandbank (10) sostiene che l'angoscia di separazione si manifesta non tanto o non solo nei confronti della madre, ma anche nei confronti del co-gemello. Quest'angoscia di separazione dal co-gemello tende ad essere più difficilmente superabile dell'angoscia di separazione dalla madre. Non avendo mai avuto la certezza di assorbire totalmente l'attenzione della madre, infatti, il bambino sopporta meglio di perderla se il gemello è con lui. Questo lo fa sentire più sicuro ed è al tempo stesso la garanzia che la madre non dedicherà probabilmente all'altro le attenzioni che gli vengono sottratte.

Piontelli (1) evidenzia, attraverso l'utilizzo della *Strange Situation*, che nei gemelli monozigoti la figura principale di attaccamento è il co-gemello, mentre quella dei gemelli dizigoti sembra essere la madre.

I gemelli s'identificano quindi non solo con la madre, ma anche con il co-gemello; se la reciproca identificazione non è seguita da una graduale separazione, ne può conseguire una confusione di identità e quindi un ritardo nello sviluppo dell'io. L'identificazione gemellare quanto più è esclusiva e prolungata, tanto più interferisce nella relazione tra la madre e ciascun gemello e riduce la possibilità di entrare in rapporto con altri oggetti che non siano il co-gemello. Questo perché spesso la relazione tra i gemelli può essere molto gratificante e per questo loro sembrano autosufficienti (6).

Secondo Valente Torre (2) anche se nei gemelli si è sviluppata una coscienza di sé diverso dall'altro e l'identità è costruita con precisione in ciascun gemello, è sempre forte la resistenza a vivere fisicamente separati. Secondo l'autrice questo avviene perché in ciascun gemello si crea una sorta di dipendenza esistenziale dall'altro e un'intrinseca necessità d'interazione costante. Il grande problema dei gemelli sembra confermarsi quello del superamento della simbiosi, con la realizzazione di una separazione dall'altro che è contemporanea alla costituzione del sé, comprensivo di spetti fisici e aspetti psichici.

Secondo Sandbank (10), la separazione dalla figura materna non è mai completa; l'altro gemello rappresenta un cordone ombelicale costante.

Nonostante il processo di separazione-individuazione di un bambino gemello si distingua da quello di un bambino singolo, poiché, per esempio, avviene più lentamente, può ugualmente portare alla costituzione di una personalità sostanzialmente sana, e permette di sperimentare sensazioni uniche e originali, come un maggior grado di empatia e sintonia con un altro essere umano (6).

I gemelli che sono stati aiutati da bambini a crescere come individui autonomi si distaccano di solito in fase adolescenziale. È più facile per i gemelli non identici, perché hanno acquisito un maggior senso di identità personale di quelli identici, che sono spesso in dubbio sulla loro completezza come individui e spesso continuano a viverli come parte di un binomio.

I gemelli che sono stati aiutati a trovare un'identità personale nel corso dell'infanzia, da adolescenti saranno in una posizione più forte che consentirà loro di affrontare meglio il percorso verso la costruzione di una positiva immagine di sé.

Come nell'adolescenza si passa attraverso il rifiuto dei genitori per attuare la separazione e individuazione, così un gemello arriva talvolta a respingere l'altro e la stessa gemellarità allo scopo di raggiungere l'autonomia. Perlopiù i gemelli raggiungono una reale capacità di distacco con un certo ritardo rispetto ai nati singoli.

Nell'adolescenza, la ricerca di un'identità separata può sfociare nell'amicizia esclusiva con una persona dello stesso sesso o di sesso opposto e il gemello estromesso può sentirsi triste e disorientato. Talvolta fa di tutto per rovinare le cose, convinto che l'amico-intruso rappresenti una minaccia per la stabilità di coppia e persino per la sua identità. I gemelli cominciano

generalmente tardi a corteggiare od a essere corteggiati: sono spesso timidi e i coetanei si fanno spesso scrupoli prima di intromettersi in un mondo così esclusivo o non sanno quale dei due scegliere (10).

L'effetto coppia nei gemelli

Zazzo (11, 12) è il primo psicologo a descrivere e a studiare l'effetto coppia nei gemelli. Egli mette in evidenza che il carattere dei gemelli si forma non solo grazie alla dotazione genetica e all'educazione, come per i nati singoli, ma anche attraverso specifiche dinamiche interne proprie della coppia gemellare.

L'effetto coppia non va solo inteso come causa della chiusura dei gemelli all'esterno, ma anche come un effetto che gli altri provocano sulla coppia gemellare.

Secondo Sandbank (10) l'effetto coppia porta i gemelli a specializzarsi in aree specifiche, il risultato è quello di un gioco ad incastro: ognuno ha bisogno dell'altro per completarsi. Il rischio più grande per i gemelli è così quello della chiusura nella relazione duale: le potenzialità psichiche si sviluppano nei due in modo complementare, ma in senso riduttivo. Il pericolo è quello di sviluppare un'identità distorta nell'intento di differenziarla da quella del co-gemello (13) e più si sviluppano ruoli complementari, più aumenta l'impossibilità di separarsi perché questa comporta la perdita di una parte esistenzialmente indispensabile.

L'effetto coppia comporta comunque anche aspetti positivi.

I gemelli imparano, ad esempio, sin dalla più tenera età, a fidarsi del co-gemello; non c'è nessuno che conosce meglio i modi, i ritmi e i bisogni di un bambino, del co-gemello; a volte si comprendono con una semplice occhiata. Talvolta sono loro persino attribuite qualità telepatiche, probabilmente proprio per la loro intensa, mutua comprensione, inclusa la particolare capacità di decifrare il linguaggio del corpo del co-gemello (14). Piontelli (1) sostiene però che non c'è niente di misterioso o di paranormale; probabilmente la presenza precoce dell'altro sempre vicino, dei suoi ritmi, delle sue sostanze corporee può promuovere un'intensificazione della reciproca sensibilità nei gemelli, che imparano così i modelli di comportamento e il linguaggio del corpo dell'altro.

Un'ulteriore peculiarità dell'effetto coppia è il possibile sviluppo di un linguaggio segreto, denominato anche criptofasia, a volte sottovalutato dai genitori (15). Agli altri suona come una stenografia convenzionale contenente parole e gesti che comunicano al gemello messaggi immediati. Insieme, i gemelli danno vita a un mondo di segni autonomo, non del tutto coincidente con quello della famiglia e degli amici (10).

Secondo Schave Klein (16) i gemelli hanno problemi di comunicazione con l'esterno, perché abituati ad esser compresi immediatamente dal co-gemello e faticano a trovare un ascolto pieno e profondo come quello del gemello. In interviste effettuate dall'autrice i gemelli sostengono di aver provato a confidare i propri sentimenti o problemi ad altre persone, ma nessuno ha saputo comprenderli come il co-gemello.

Dal momento, poi, in cui i gemelli iniziano ad imparare le regole del linguaggio sociale, diminuisce il linguaggio segreto e loro sono felici di riuscire ad utilizzare una forma comprensibile e diffusa di comunicazione (1, 17).

Un altro aspetto in cui i gemelli sono condizionati dall'essere in due è la distribuzione delle competenze. La convivenza tra due persone è sempre caratterizzata dal bisogno di stabilire quali siano i doveri di ognuno; le competenze emotive e pratiche. Dato che i gemelli sono una coppia che generalmente passa l'infanzia insieme, è possibile che uno impedisca all'altro di sviluppare certe qualità, pratiche o emotive. Più stretta è stata la vita di coppia, più pronunciata è la

tendenza a specializzarsi, ma se l'equilibrio del rapporto si altera, le competenze vengono ridistribuite (10).

Tra i gemelli è molto forte la conflittualità; anch'essa ha origine nell'utero, dove devono competere per lo spazio, per l'alimentazione e per la sopravvivenza. Questa competitività si trasforma, nei primi anni di vita in rivalità, in quanto è difficile per entrambi trovare la possibilità e la modalità per soddisfare adeguatamente i bisogni che spesso insorgono nello stesso momento. Secondo Pearlman e Ganon (15) le loro lotte possono essere una manifestazione del processo di individuazione e separazione e sono una modalità che permette di cambiare il loro ruolo all'interno della coppia.

A volte la conflittualità si può presentare come un'indifferenza reciproca. Il conflitto può anche scoppiare in età adolescenziale e può essere compreso paragonandolo al conflitto con i genitori, necessario per acquisire un'identità propria. L'effetto coppia appare nel conflitto in tutta la sua negatività, l'aggressività può quindi essere rapportata al fatto di non poter risolvere il rapporto simbiotico, all'angoscia per la limitazione della libertà, alla riduzione delle possibilità di scelta esistenziale, alla percezione dell'altro come ostacolo nell'acquisizione dell'identità (18).

Chi vive quotidianamente con i gemelli può subire attacchi da parte loro; essi sono l'espressione della loro solidarietà e complicità che tuttavia può essere espressa anche attraverso un controllo reciproco e dalla negazione delle differenze. La difficoltà sta nell'accompagnare questi persone verso un rapporto di collaborazione e complicità "sane" contenendo le tendenze distruttive.

Come intervenire

Identici o non identici per poter essere se stessi i gemelli devono essere trattati come individui distinti e non come coppia. Nei limiti del possibile, bisogna far sì che abbiano, ad esempio, armadi separati e giocattoli differenti nell'intento di favorire la formazione di due diversi caratteri.

I gemelli vengono messi a confronto per tutta l'infanzia: piccole differenze sono chiamate in causa per definire le particolarità dei gemelli identici (10).

Spesso è proprio la comparazione continua della coppia, sia da parte dell'esterno, sia da parte dei gemelli stessi, a portare problemi di rivalità. I gemelli iniziano a fare paragoni anche per potersi dare un'identità: compararsi per trovare differenze. Però poi questo comportamento deve cessare, perché ci sarà sempre uno dei due più bravo a scuola, più atletico, più ubbidiente. Possono iniziare lotte spietate per primeggiare e se uno dei due è più svantaggiato in più campi possono nascere in lui vissuti d'inferiorità e possibili disagi futuri (16). Secondo Pearlman e Ganon (15) le loro lotte possono essere una manifestazione del processo di individuazione e separazione, possono essere un metodo per alleviare la noia, una modalità per liberarsi della rivalità fraterna permettendo di cambiare il loro ruolo all'interno della coppia.

Del Miglio (19) sottolinea quanto sia importante occuparsi in modo differenziato di ciascun gemello, soprattutto se monozigoti, al fine di favorire i normali processi che conducono ogni bambino alla conquista della sua identità e della sua autonomia.

Si suggerisce una separazione terapeutica quando gli effetti-coppia sono troppo negativi, conseguenza di una relazione simbiotica che scatena resistenze fortissime, oppure anche in casi di evidenti asimmetrie di coppia (20). Valente Torre (2) pone l'accento sull'importanza dell'insegnare ai gemelli sin da piccoli a stare separati, perché se i legami di coppia non sono allentati sin dalla più tenera età, la loro separazione in età adulta richiede ancora più sforzo ed essi non potranno che avere progetti di vita limitati.

Importante è organizzare situazioni che abituino i gemelli a non pensarsi come una coppia, a separarli nei pensieri, nei programmi e nei giudizi.

Spesso c'è l'infondata credenza da parte dei genitori, della famiglia, degli insegnanti e del mondo in generale che "condividere" sia un comportamento naturale per i gemelli. Ma il fatto che condividano il grembo della madre per nove mesi non fa automaticamente di loro delle persone in grado di condividere. Essi, infatti, non sono psichicamente più equipaggiati dei bambini nati singoli a condividere la propria madre, i propri giocattoli e i propri amici (10).

Stante questa situazione estremamente complessa si è ritenuto indispensabile pensare ad un progetto per il sostegno alla gemellarità. Grazie al finanziamento della Regione Piemonte - Assessorato Welfare e Lavoro, si è potuto dar vita al Progetto Gemelli all'interno del Dipartimento di Psicologia dell'Università degli Studi di Torino, per sviluppare attività di ricerca, prevenzione e sostegno.

La situazione gemellare, infatti, densa di aspetti positivi, necessita di particolare attenzione perché vengano prevenuti alcuni rischi conseguenti alla relazione di coppia: è auspicato da tutta la bibliografia un supporto (medico, psicologico) alla famiglia fin dal momento in cui viene diagnosticata una gravidanza gemellare.

È importante che i genitori e gli operatori abbiano corrette informazioni, tratte da molte esperienze e da approfonditi studi. Tutto ciò al fine di evitare che, a causa di preconcetti, la positività di vivere in coppia per i gemelli si trasformi, con il passare degli anni, nell'impossibilità di vivere separati.

Fondamentale è sembrato un programma finalizzato alla prevenzione del disagio e alla promozione di una psicologia della salute, intervenendo non solo direttamente sulle famiglie e sui gemelli, ma anche sugli operatori

Il Progetto si propone di: conoscere, attraverso l'impostazione di ricerche e contatti con la realtà gemellare, le problematiche delle famiglie di gemelli o nati multipli; prevenire, nei gemelli e nei loro genitori, disagi psicologici in genere collegati ad un'informazione non corretta o incompleta, attraverso percorsi informativi e formativi; sostenere, le famiglie o le persone in difficoltà, favorendo una dinamica relazionale costruttiva per l'intero nucleo familiare.

La finalità del Progetto è offrire un servizio di consulenza per gemelli e plurigemini che collabora con la rete dei servizi territoriali, finalizzato alla promozione della salute e alla prevenzione del disagio in situazioni gemellari, agendo a livello individuale, familiare, di gruppo e sociale. Il progetto offre cicli di incontri per genitori, gruppi di formazione-informazione per operatori, corsi di accompagnamento alla nascita e un servizio di consulenza (individuale, di coppia, osservazioni familiari) attivo fin dal momento della diagnosi di gravidanza gemellare (21).

Bibliografia

1. Piontelli A. *Twins: From Fetus to Child*. London: Routledge; 2002.
2. Valente Torre L. *La singolarità del doppio*. Firenze: La Nuova Italia; 1999.
3. Tatano Beck C. Mothering multiples, a meta-synthesis of qualitative research. *American Journal of maternal Child Nursing* 2002;27:214-21.
4. Brustia P, Pogliano S, Rollè L. *L'ambivalenza verso la gravidanza: un confronto fra future madri di gemelli e di mononati*. Numero monografico della Rivista di Studi Familiar 2008;13:137-56.
5. Brustia P, Rollè L, Pogliano S. The twin pregnancy in future twin's father. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2009;22(1):42.

6. Barbieri F, Fischetti C. Crescere gemelli. individuazione psichica e relazione con l'ambiente delle coppie gemellari. Roma: Phoenix editrice; 1997.
7. Mahler M, Pine F, Bergman A. *La nascita psicologica del bambino*. Torino: Bollati Boringhieri; 1978.
8. Lis A, Stella S, Zavattini G.C. *Manuale di psicologia dinamica*. Bologna: Il Mulino; 1999.
9. Hill Goldsmith H, Lemery-Chalfant K, Schmidt NL, Arneson CL, Schmidt CK. Longitudinal Analyses of Affect, Temperament, and Childhood Psychopathology. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(1):118-26.
10. Sandbank A. *Manuale ad uso dei genitori di gemelli*. Milano: Raffaello Cortina Editore; 1994.
11. Zazzo R. Les jumeaux, le couple et la persone. Paris: P.U.F. ; 1960.
12. Zazzo R. *Il paradosso dei gemelli*. Firenze: La Nuova Italia; 1987.
13. Segal N. *Entwined Lives: Twins and What Tell Us about Human Behavior*. Plume Books; 1999.
14. Playfair G. Telepathy and identical twin. *Journal of the society for psychological research* 1999;63:86-9.
15. Pearlman E. M, Ganon J. A. Raising Twins. *What parents want to know (and what twins want to tell them)*. New York: Harper Collins Publishers Inc; 2000.
16. Schave Klein B. Not all twins are alike. Psychological profiles of twinship. Westport: Praeger Publisher; 2003.
17. Brustia P, Rollè L, Martinengo L, Iatta M. Lo sviluppo psicofisico nei gemelli: una ricerca pilota. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, INFAD, Badajoz, Espana 2009;2:513-20.
18. Valente Torre L, Cameriere S. Progetto Gemelli, Ricerca, Formazione, Consulenza psicologica per promuovere il benessere dei gemelli e delle loro famiglie. Torino: Regione Piemonte; 2004.
19. Del Miglio C. *Il sé gemellare*. Roma: Borla;1995.
20. Passi Tognazzo D. *Lo studio dei gemelli in psicodiagnostica*. In: Valente Torre L. I gemelli. Il vissuto del doppio. Firenze: La Nuova Italia; 1989. p. 211-215.
21. Brustia P, Rollè L, Garbarini C, Gerino E, Marino E. Twins Project: psychological support for twins and parents. *Arheia Etaireias Psuhologik & S. Psuhiatrik*. Athens, Greece; 2009.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, aprile-giugno 2010 (n. 2) 1° Suppl.