

Wolfgang Moroder et al.

Diagnosi precoce della gravidanza multipla e ruolo dell'ecografia

in La gravidanza gemellare, a cura di Tiziana Frusca et al., Brescia, Grafo, 2003.
ISBN 88 7385 588 1

Premesse di embriologia

I complessi meccanismi alla base della gemellarità nella specie umana possono essere compresi solo partendo da una adeguata conoscenza della placentazione nelle gravidanze multiple. In linea di principio possiamo distinguere le gravidanze gemellari in base alla zigosità ed in base alla corionicità. Esistono quindi gemelli “fraterni, meglio definiti dizigotici, e gemelli “identici”, meglio definiti monozigotici (MZ). I primi, 2/3 del totale, risultano dalla fecondazione di due ovociti da parte di due spermatozoi diversi ed avranno così corredo cromosomico diverso, proprio come due fratelli; sono conseguenti ad una poliovulazione che può essere ereditaria, di origine etnica, correlata all'età o iatrogena per la somministrazione di gonadotropine o altri ormoni, cause queste che hanno tutte in comune una iperattività ipofisaria risultante in un aumento dei livelli di FSH. Fra le gravidanze dizigotiche vanno anche menzionate quelle conseguenti a “superfecondazione” in cui due ovociti sono fecondati, a breve distanza di tempo l'uno dall'altro, da due spermatozoi provenienti da coiti diversi e quindi, ipoteticamente, da padri diversi (caso riportato da Teraski nel 1978 in cui le differenze antigeniche HLA dei 2 gemelli provavano la diversa origine dei gameti maschili).

I gemelli monozigotici derivano invece dalla divisione di un singolo ovocita fecondato ed hanno quindi genotipo identico. La divisione di un singolo ovocita fecondato, la cui patogenesi rimane ancora inspiegata (teoria di Bocklage) nonostante qualche ipotesi teorica, è un evento casuale ed infatti la incidenza delle gravidanze monozigotiche (MZ) è pari al $3,5 \times 1000$ ed è costante nel tempo e nelle diverse aree geografiche, rappresentando comunque un terzo della gravidanze gemellari.

Alcune evidenze dimostrano nei mammiferi e persino nell'Uomo l'esistenza di un terzo tipo di gemelli: MZ non identici, derivanti comunque da una singola ovulazione; questo fenomeno si verificherebbe qualora un ovocita con 2 nuclei venisse fecondato da 2 spermatozoi, o qualora vengano fecondati da 2 spermatozoi sia l'ovocita vero e proprio, sia il suo secondo globulo polare, creando dei gemelli provenienti da un singolo genoma materno, ma da due genomi paterni (due spermatozoi). L'incidenza di questo particolare tipo di gravidanze gemellari potrebbe ammontare a circa all'1% dei gemelli classificati come DZ per alcune diversità nei loro genotipi. In tal modo si spiegherebbe anche la evidenza di un solo corpo luteo associato a gemelli classificati come DZ, ferma restando la possibilità che un secondo corpo luteo sia nascosto in posizione difficilmente osservabile. Il concetto è stato sviluppato da Boklage nel 1987 che ha suggerito il termine di “ovocita terziario” piuttosto che di fecondazione del corpo polare.

Nelle gravidanze MZ, a seconda dell'epoca in cui si è verificata la separazione degli abbozzi embrionali, vi possono essere delle possibilità diverse di differenziazione degli annessi.

L'uovo fecondato o zigote infatti si divide in cellule sempre più piccole, i blastomeri. Le mitosi non sono sincrone, per cui il germe passa attraverso stadi in cui è costituito da 3, 4 e 5 cellule fino alla fase in cui alla fine della prima settimana, allo stadio di blastocisti si impianta nello spessore dell'endometrio.

Nei vertebrati superiori soltanto una piccola parte dei blastomeri va a formare l'embrione, il resto è destinato a formare strutture che avvolgono, proteggono, e nutrono l'embrione fino alla nascita dell'organismo. Queste strutture sono comunemente note come “annessi embrionali” e costituiscono un sistema integrato con una struttura a tre foglietti germinativi (ectoderma, entoderma e mesoderma extraembrionali) che si sviluppa con tutti gli stessi processi di determinazione, induzione, differenziamento e morfogenesi che caratterizzano lo sviluppo embrionale; per questo

sarebbe più corretto considerare gli annessi embrionali come un vero e proprio organismo (l'extraembrione) che si sviluppa in parallelo all'embrione stesso. In altri termini la blastocisti (ovvero lo zigote al quarto giorno di sviluppo) è costituita da due distinti gruppi di cellule: un bordo esterno di blastomeri chiamato trofoblasto che contribuirà, a formare prima il corion e poi la placenta, e da un bordo cellulare intermo, la massa cellulare interna o polo embrionario, i cui blastomeri formeranno l'embrione ed in parte altri tessuti extraembrionari quali la membrana amniotica ed il sacco vitellino.

Le cellule dei blastomeri sono totipotenti, cioè sono capaci di formare sia i tessuti embrionali che quelli extra-embriionali; tale capacità viene mantenuta fino a quando il blastomero è costituito da 8 cellule (terzo giorno di sviluppo). La possibilità di formare le cellule embrionali invece viene mantenuta più a lungo, sicuramente oltre lo stadio di 64 cellule (4 giorni di sviluppo), ovvero di blastocisti. Nel 1979 Gardner e Rossant con tecniche di microchirurgia su embrioni di topo riuscirono a separare il trofoblasto dalla massa cellulare interna, impiantandoli rispettivamente in due diverse nutrici; osservarono che il trofoblasto aveva già perso la capacità di formare cellule embrionali, la massa cellulare interna invece, incapace di formare un nuovo trofoblasto manteneva la possibilità di formare un embrione completo, se associata ad un altro trofoblasto. Da ciò deriva che col progredire dello sviluppo, le cellule dei blastomeri perdono progressivamente "la totipotenza extraembrionale" cioè la capacità di formare gli annessi, ma mantengono più a lungo la "totipotenza embrionale", cioè la capacità di formare un embrione completo. Questo significa che più tardi avviene la divisione, più strutture annessiali saranno condivise dai due embrioni: se la divisione dello zigote avviene entro il terzo giorno di sviluppo, ciascuna delle due "identiche" linee cellulari derivanti sarà in grado di generare un embrione ed i suoi annessi; si avrà così una gravidanza dicoriale-diamniotica (DiDi); se invece la divisione avviene dopo il terzo giorno ma entro l'ottavo, la linea cellulare neoformata sarà in grado di generare un secondo embrione "identico" al primo, ma sprovvisto di placenta propria, si avrà cioè una gravidanza monocoriale-diamniotica (MoDi); se la divisione avviene fra l'ottavo ed il dodicesimo giorno si avranno dei gemelli monocoriali-monoamniotici (MoMo) in quanto in questa fase è già stata persa la capacità di formare l'amnios (da parte di alcune delle cellule della massa cellulare interna); se la divisione avviene dopo il tredicesimo giorno, essendosi già formato (dal mesoderma extraembrionario) il peduncolo di attacco si genereranno dei gemelli siamesi.

Fra le gravidanze monozigoti, che rappresentano 1/3 di tutte le gravidanze gemellari, 2/3 sono monocoriali e di questi la grande maggioranza ha 2 amnios, solo l'1-2% ha invece un solo amnios (MoMo).

Esistono quindi due tipi di placenta gemellare: monocoriale e dicoriale. La placenta monocoriale spesso si presenta come disco unico, più raramente come due strutture placentari separate connesse da piccoli ponti (rilievo osservato nei gemelli congiunti). Le placente dicoriali possono essere fuse fra loro o essere due strutture distinte.

Le placente monocoriali usualmente hanno connessioni vascolari fra le circolazioni fetali, anastomosi che sono rarissime in placente dicoriali.

Sonoembriologia

Il ruolo principale dell'ecografia nella gravidanza iniziale, codificato nelle linee guida SIEOG, è la dimostrazione dell'impianto fisiologico della camera gestazionale in utero, della vitalità embrionale e l'individuazione delle gravidanze multiple.

Gli sviluppi non tanto recenti dello studio ecografico nella gravidanza iniziale (Timor Trisch) e soprattutto la diffusione ampia di sonde endovaginali ed apparecchiature a costo relativamente basso e ad alta risoluzione, permette sempre di più all'ecografista di individuare molto precocemente strutture embrionali delle quali spesso non è in grado di conoscere o valutare il significato. E' pertanto necessario in un approccio allo studio ecografico iniziale della gravidanza multipla conoscere quelle che sono le basi ecografiche dello sviluppo dell'embrione e degli annessi embrionali. Ma proprio l'utilizzo di queste apparecchiature ad alta risoluzione comporta anche un'ottimizzazione dell'immagine consistente nella giusta regolazione del guadagno, nella corretta

focalizzazione dell'immagine e corretto ingrandimento e nel settaggio delle sonde a frequenze il più possibile elevate, senza compromettere troppo la profondità di penetrazione. Per i segni ecografici iniziali della gravidanza si rimanda alla letteratura specifica (Moroder), ma vogliamo qui riesaminare alcuni parametri ecografici che servono soprattutto a determinare con sicurezza il numero degli embrioni, l'amnioticità e la corionicità.

La camera gestazionale

La camera gestazionale, con il suo aspetto circolare anecogeno, e un bordo a margini netti contornato da un alone iperecogeno rispetto all'endometrio circostante, si evidenzia già a 4 settimane di amenorrea nello spessore deciduale. Tale anello iperecogeno rappresenta lo sviluppo iniziale del corion. La camera gestazionale iniziale deve essere eccentrica rispetto alla rima endometriale, per distinguerla da una falsa immagine gestazionale, che può essere causata semplicemente da una raccolta liquida all'interno della cavità uterina.

Il sacco vitellino

Il sacco vitellino a 5 settimane di amenorrea è la prima struttura embrionale dimostrabile con l'ecografia. La presenza di una piccola formazione circolare anecogena all'interno della camera gestazionale descritta, costituisce una struttura anatomica relativamente complessa che consente di dimostrare e localizzare con notevole sicurezza una gravidanza. Il sacco vitellino iniziale ha una posizione sempre eccentrica all'interno della camera gestazionale, avendo origine da un punto della parete coriale; si allontana poi progressivamente dalla parete coriale per lo sviluppo del polo embrionale che si evidenzia come ispessimento tra sacco vitellino e parete della camera gestazionale. Lungo il bordo della cavità amniotica, che si evidenzia solo a sette settimane, si osserverà il sottile peduncolo vitellino connesso al sacco vitellino, il quale progressivamente si allontanerà dall'embrione. Il sacco vitellino si sviluppa fino a 9/10 settimane di amenorrea, giungendo ad un diametro massimo di circa 7 mm. Nel peduncolo vitellino, utilizzando sonde ad alta frequenza, si evidenziano flussi ematici anche con la ecografia bidimensionale senza l'utilizzo del Doppler, sfruttando l'effetto Tyndall che per l'alta frequenza utilizzata permette di evidenziare le sospensioni colloidali. La presenza del flusso vitellino generalmente persiste fino a 10 settimane di amenorrea (van Zalen-Sprock). Il peduncolo vitellino si congiunge in corrispondenza della parete amniotica al peduncolo allantoideo da cui originerà il cordone ombelicale definitivo (**vedi figura 1**).



Figura 1: Due sacchi amniotici distinti nel celoma extraembrionale con i relativi sacchi vitellini e peduncoli vitellini. Nell'embrione a destra si evidenzia la congiunzione del peduncolo vitellino con il peduncolo allantoideo che appare molto spessa (cordone ombelicale). I sacchi vitellini sono concordanti per dimensione. L'aspetto "pieno" del sacco a sinistra è solo un artefatto di sezione.

Il sacco amniotico

Appare circolare essendo sferico a differenza della camera gestazionale che può apparire più o meno ellissoidale. Il sacco amniotico avvolge l'embrione e il suo diametro corrisponde generalmente al diametro embrionale fino a circa 10 settimane di amenorrea (Grisolia). La visualizzazione del sacco amniotico nel primo trimestre non è sempre facile essendo le pareti molto sottili ed essendo il suo contenuto di eco-densità non molto differente da quella del celoma extra embrionario. Una distinzione tra le due cavità è più facile con sonde che utilizzano la cosiddetta seconda armonica e che rende più evidente la densità del celoma extra embrionario, sempre per il fenomeno fisico descritto da Tyndall.

L'embrione

Il polo embrionale evidenziabile fra le 5 e le 6 settimane di amenorrea fra sacco vitellino e corion manifesta presto all'interno una pulsazione riferibile al cuore embrionale. La frequenza cardiaca embrionale aumenta in modo lineare con l'epoca gestazionale fino a 9+3 settimane. L'estremo cefalico dell'embrione può essere già riconosciuto a sette settimane per la presenza di una delle tre vescicole cerebrali: la vescicola rombo-encefalica (**vedi figura 2**).



Figura 2: Gravidanza biamniotica monocoriale con camera gestazionale (celoma extraembrionario) contenente due sacchi amniotici distinti e relativi embrioni. Scansione dell'estremo craniale e visualizzazione delle vescicole romboencefaliche concordanti per aspetto e dimensione

Tale vescicola può assumere il diametro del sacco vitellino e quindi può essere anche confusa con esso; è pertanto importante individuare sempre entrambe le strutture ricordando che il sacco vitellino è in posizione extra amniotica (**vedi Figura 3**).



Figura 3: Gravidanza bicoriale 8 settimane. Gli embrioni con relativi sacchi amniotici e sacchi vitellini sono separati da uno spesso strato di corion. Nell'embrione a destra sono appaiati la vescicola romboencefalica ed il sacco vitellino. Non è evidente in questa scansione il sacco amniotico dell'embrione destro.

La frequenza cardiaca inizialmente rilevata a 6 settimane è di circa 100 battiti al minuto e aumenta fino a 160/180 battiti per minuto a 9 settimane e 3 giorni, per regredire poi lentamente e stabilizzarsi intorno ai 140/150 battiti per minuto per tutta la gravidanza. E' difficile un conteggio della frequenza cardiaca embrionale "manuale". Questo è possibile con la modalità time motion che permette anche una documentazione grafica della stessa. L'utilizzo del Doppler nel primo trimestre di gravidanza è sconsigliabile perché espone l'embrione ad elevate energie sonore. Il cordone ombelicale viene facilmente osservato dopo le 7 settimane e presenta un diametro piuttosto spesso con cisti "fisiologiche".

La gravidanza multipla

Lo studio dettagliato delle fasi di sviluppo embrionale in tempi appropriati permette di individuare o escludere la gravidanza multipla. Una diagnosi tempestiva ed accurata è pertanto possibile solo dopo l'individuazione certa di ogni singolo embrione e/o relativo annesso embrionale, consistente "visivamente" nel sacco vitellino. Eccezionalmente esiste un'associazione di due embrioni con sacco vitellino singolo in alcuni casi rarissimi di gravidanza monoamniotica o nei gemelli congiunti. La gravidanza plurima multicoriale può essere individuata molto precocemente a 4 settimane di amenorrea, dove si osservano due o più camere gestazionali nelle rispettive sedi di impianto nella decidua gravidica. In questa fase gestazionale possiamo però solo esprimere una diagnosi sul numero minimo di embrioni presenti, sapendo che in una singola camera gestazionale possono evidenziarsi in seguito altri embrioni. Bisognerà quindi attendere il palesarsi dei segni ecografici distintivi della presenza degli embrioni, quali: il battito cardiaco embrionale o meglio ancora la vescicola celebrale a 6/7 settimane. Bisogna attendere quindi le 7/8 settimane di amenorrea per

verificare l' amnioticità. Nella pratica clinica, per determinare con certezza la corionicità e l' amnioticità nelle gravidanze multiple, è necessario uno studio ecografico non prima delle 7/9 settimane di amenorrea e non oltre le 11/12 settimane.

Gravidanza multicoriale

Nella gravidanza multicoriale iniziale i singoli embrioni sono divisi dai due strati di corion che appaiono come un evidente setto che può superare un centimetro di spessore (**vedi figura 3**) e che divide le rispettive camere amniotiche. Tale strato si assottiglia progressivamente con la crescita delle camere gestazionali fino a costituire nel secondo trimestre una sottile membrana anche inferiore ai 2 mm di spessore. Nella gravidanza multicoriale, a nostro parere, il segno diagnostico inconfutabile è la separazione dei sacchi vitellini in cavità distinte separate dal corion. I segni classicamente descritti nella letteratura come "delta sign, lambda sign, twin peak sign", diagnostici per la gravidanza multicoriale, correlano fortemente con la gravidanza multicoriale sono tuttavia entità non sempre anatomicamente ben definite o soggette ad artefatti. Ad esempio una nicchia residua di celoma extra embrionario tra le due cavità amniotiche può simulare, soprattutto in presenza di artefatti da riverbero, un cuneo di corion caratteristico per il lambda sign. Tale artefatto è già stato descritto come "pseudo-lambda sign".

Gravidanza monocoriale

Nella gravidanza monocoriale si osservano, fra le 7 e le 10 settimane di amenorrea, i sacchi amniotici distinti in un' unica cavità gestazionale corrispondente al celoma extra embrionale singolo (**vedi figura 1**); i sacchi vitellini parimenti risiedono nella stessa cavità e non sono separati da corion, potendo spesso appaiarsi formando una tipica struttura ad otto. Nelle gravidanze monocoriali i sacchi amniotici non divisi da corion combaciano progressivamente verso la fine del primo trimestre fino alla obliterazione del celoma extraembrionario. La membrana divisoria risultante appare molto sottile e talora addirittura non è ecorilevabile essendo costituita dalle due membrane amniotiche appaiate senza interposizione di corion. La sezione ecografica della congiunzione ad angolo retto delle due membrane amniotiche con il corion produce un' immagine caratteristica a T (T-sign).

Gravidanza monoamniotica

La diagnosi di gravidanza monoamniotica può essere sospettata in presenza di embrioni molto contigui, ma non può essere fatta prima delle 7 settimane, quando con le opportune tecniche di ecografia ad alta risoluzione si riesce a evidenziare un' unica camera amniotica sferica. E' tuttora controverso il numero dei sacchi vitellini associati alla gravidanza monoamniotica. Dei tre casi di gravidanza monoamniotica precoce da noi osservati, in due abbiamo rilevato la presenza di un sacco vitellino per ogni embrione e in un caso un sacco vitellino unico per entrambi gli embrioni. In letteratura viene asserito l' assioma che ad ogni cavità amniotica corrisponda un sacco vitellino. Una volta rilevata la presenza di una gravidanza multipla monoamniotica è necessario valutare bene la totale separazione anatomica dei due embrioni al fine di escludere una gravidanza con gemelli congiunti.

Non sono infrequenti gravidanze trigemine, triamniotiche e bicoriali. Tali gravidanze possono, per esempio, insorgere dopo transfer tardivo di due embrioni allo stadio di blastocisti dove una blastocisti si divide ulteriormente, dopo l' annidamento, in gemelli con corion unico (**vedi figura 4**).



Figura 4: Gravidanza triamnioca bicoriale. La cavità amniotica superiore contiene due embrioni con relativi sacchi amniotici ben delineati e celoma extraembrionario indiviso. La cavità inferiore contiene un embrione singolo. Le due cavità celomatiche sono divise da un ampio strato di corion dello spessore di un centimetro ca.

In questi casi vanno applicati tutti i criteri di osservazione sonoembriologica fino a qui descritti.

Errori diagnostici

Frequenti sono gli aspetti ecografici della gravidanza iniziale che possono indurre falsamente a pensare ad una gravidanza multipla. L'ematoma retrocoarale, la cavità uterina residua o pseudosacco gestazionale, cisti di Naboth a livello istmico possono mimare in un esame poco attento una gravidanza multipla. Anche la diagnosi di "vanishing twin" richiede comunque la esatta dimostrazione di strutture embriologiche relative ad una perdita embrionale (early embryonic failure). Sono giunte talvolta a nostra osservazione gravidanze ritenute bigemine per la presenza di due sacchi vitellini. Ad un esame sonoembriologico accurato tali gravidanze si rivelarono essere costituite da un sacco vitellino regolare associato ad un sacco amniotico di uguale diametro contenente un piccolo embrione privo di attività cardiaca. In realtà una crescita sproporzionata del sacco amniotico, in presenza di un embrione privo di attività cardiaca, è indice di "early embryonic failure". Una corretta individuazione degli elementi anatomici-embriologici permette di evitare errori diagnostici che possono creare imbarazzo nel medico ma soprattutto ansia ingiustificata nella gestante.

Bibliografia

Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. Ed. Springer, 2000.

Bocklage CE. On the Timing of Monozygotic Twinning Events. In Gedda L., Parisi P. (Eds) Twin

Research 3: Twin Biology and Multiple Pregnancy. New York , Alan R. Liss Inc. 155-65.

Grisolia G., Milano K., Pilu G., Banzi C., David C., Gabrielli S., Rizzo N., Morandi R. and Bovicelli L. Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Volume 3 Issue 6 Page 403 - November 1993.

Jurkovic D, Jauniaux E (eds.) *Ultrasound and early pregnancy*. Progress in Obstetrical and Gynaecological Sonography Series. London: Parthenon, 1996.

Moroder W., de Bellis I. *L'ecografia nel primo trimestre di gravidanza*. Manuale di Ecografia Ostetrica. A cura del Consiglio Direttivo SIEOG, Editeam 2003.

Robertson EG, Neer KJ. Placental Injection Study in Twin Gestation. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 1983: 147; 170-4.

Souter VL, Kapur RP, et al. A Report of Dizygous Monochorionic Twins. *N. Engl. J. Med.* 2003: 349: 2, 154-8.

Timor-Trisch IE; Farine D, Rosen MG. A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ;159:676.

Van Zalen-Sprock MM, van Vugt JMG, Colenbrander GJ and van Geijn HP. First trimester uteroplacental and fetal blood flow velocity waveforms in normally developing fetuses: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 4(1994) 284-8.

[Centro di Medicina Prenatale Aurora Bolzano](#)

[home](#)