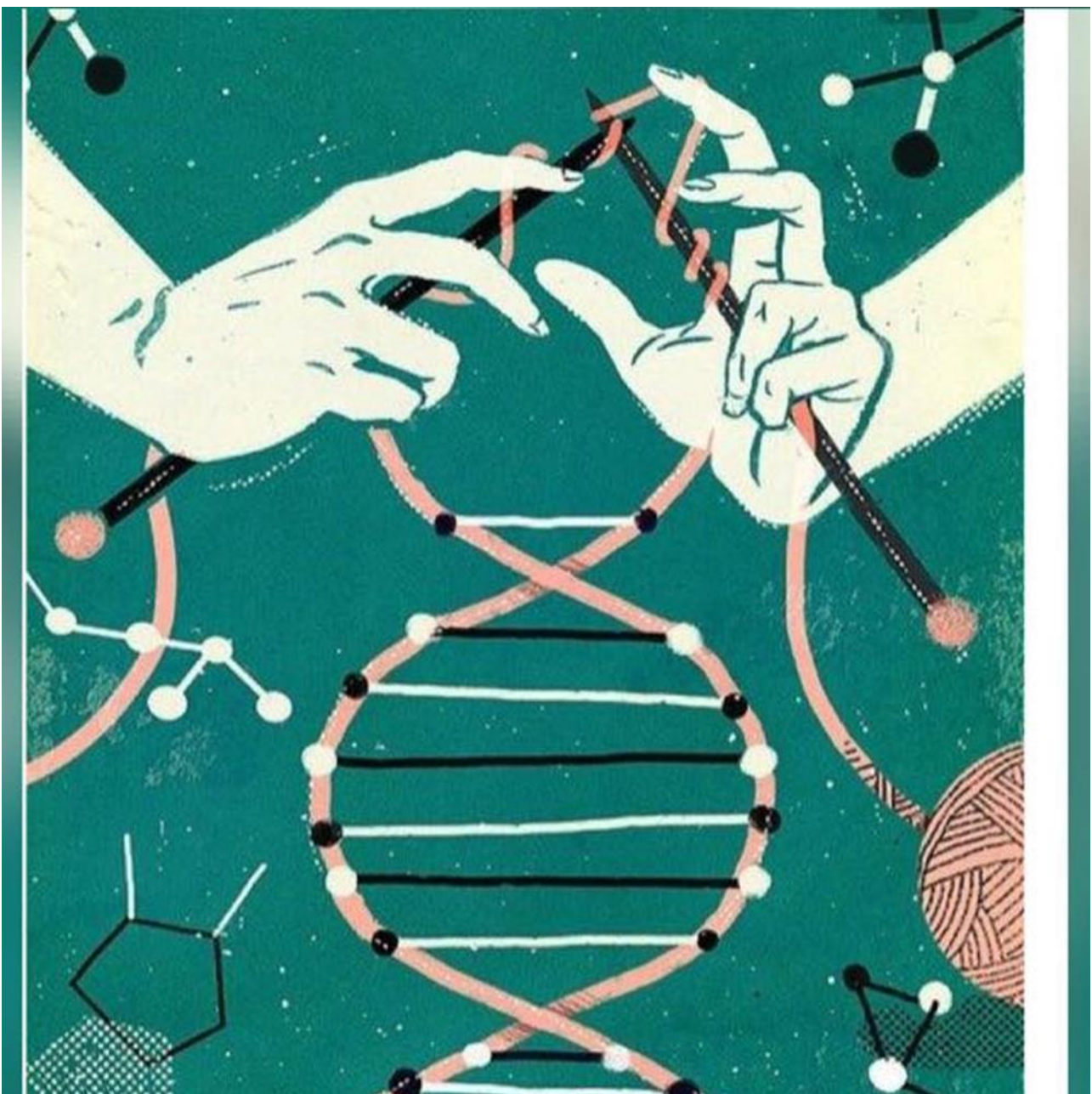


# SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

**RASSEGNA N. 42 DICEMBRE 2023**



## **Care colleghe e cari colleghi SIPNEI**

**Siamo un gruppo di soci, che vengono da percorsi differenti ma accomunati dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e migliorarci ogni giorno; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti Sipnei della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia in funzione di adulti più sani e resilienti.**

**Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.**

**La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali è arricchito da articoli correlati.**

### **Contributi a cura di:**

**Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda (MI) e Milano**

**Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma**

**Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)**

**Dott. Roberta Dell'Acqua – psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)**

**Dott. Lisa Gaiarsa – osteopata, Vicenza**

**Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)**

**Dott. Federica Lavista – medico psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)**

**Arch. Silvia Moneti – architetto e insegnante, Cesena**

**Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza**

**Dott. Rosario Savino – medico neuropsichiatra infantile, Napoli**

**Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona**

**Dott. Federica Taricco – ostetrica, Savigliano (CN)**

**Dott. Rossana Terni – psicologa psicoterapeuta, Vicenza e Napoli**

**Dott. Gloria Trapletti – medico pediatra, Cagliari**

**Rassegna a cura di: Dott. Vera Gandini**

**La sindrome del gemello scomparso (VTS), identificata per la prima volta da Stoeckel nel 1945, è definita dalla perdita spontanea di un gemello nel primo trimestre, che viene riassorbita parzialmente, o di solito completamente, durante la gravidanza. Il sanguinamento vaginale è l'unico segno clinico descritto per la VTS, ma la maggior parte dei casi è asintomatica. La diagnosi è basata su due esami ecografici sequenziali, il primo alla VI-VII settimana, in cui si rileva una gestazione gemellare e il secondo verso la fine del primo trimestre in cui si presenta un unico feto con attività cardiaca.**

**La VTS è un fenomeno comune tra le gravidanze multiple (prevalenza 15-35% delle gravidanze gemellari), soprattutto in quelle ottenute mediante fecondazione in vitro (più spesso multiple e soggette a monitoraggi ecografici più frequenti). Il rischio aumenta con il numero di embrioni trasferiti. Tra i fattori di rischio per la VTS vi sono un aumento del numero di embrioni trasferiti e del numero dei sacchi gestazionali, l'età materna avanzata, la degenerazione placentare, il sito di impianto inappropriato, l'“affollamento placentare”, il sanguinamento intrauterino, malattie croniche materne o una storia di diabete gestazionale o di scarsa crescita intrauterina in gravidanze precedenti.**

**In questa rassegna vi invitiamo a leggere alcuni dei pochi studi presenti in letteratura sull'argomento, che indagano gli esiti ostetrici e perinatali della VTS. I dati sono discordanti: alcuni studi hanno dimostrato la correlazione tra VTS ed esiti avversi della gravidanza per il feto sopravvissuto, come basso peso alla nascita, parto pretermine, morte fetale oppure un impatto a lungo termine dovuto ad un aumento del rischio di depressione e complicanze metaboliche, cardiovascolari e renali. Altri studi non hanno trovato alcuna prova dell'impatto della VTS sui sopravvissuti. È stato ipotizzato che l'eterogeneità del tempo di perdita del feto da una parte (alcuni studi hanno incluso anche perdite fetali avvenute nel II e III trimestre) ed il limite dovuto ai campioni limitati dall'altra potrebbero giustificare i risultati contraddittori.**

**Il terzo articolo, in particolare, esplora gli effetti della perdita sulla salute psicofisica del gemello sopravvissuto, alla luce del ruolo epigenetico che hanno gli eventi stressanti nelle prime fasi di sviluppo dell'essere umano. Quando il lutto avviene in utero, il feto che sopravvive registra un trauma perinatale che comporterà una memoria implicita dello stesso e delle implicazioni a lungo termine.**

**Buona lettura!**

# ARTICOLO 1

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Nov;84:66-75

## The vanishing twin: Diagnosis and implications

doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.009. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35450773.

### ABSTRACT

Vanishing twin syndrome (VTS), defined by first-trimester spontaneous loss of a twin, is a common phenomenon with a reported prevalence of 15-35% of twin pregnancies. The etiology of VTS is obscure. Still, several risk factors have been identified, including an increased number of embryos transferred in pregnancies conceived by in vitro fertilization, an initial increased number of gestational sacs and advanced maternal age. The effect of VTS on obstetric and perinatal outcomes is controversial. Several studies have reported that pregnancies with VTS were associated with increased risk for preterm birth and small for gestational age neonates compared to singleton pregnancies, while others showed no difference in perinatal outcomes. The prevalence of placental vascular and anatomic abnormalities such as small placentas was higher in VTS. These findings lay an essential foundation for understanding how this phenomenon affects obstetric and perinatal outcomes of the surviving pregnancy.

### ABSTRACT TRADOTTO

La sindrome del gemello scomparso (VTS), definita dalla perdita spontanea di un gemello nel primo trimestre, è un fenomeno comune con una prevalenza del 15-35% delle gravidanze gemellari. L'eziologia della VTS è sconosciuta. Tuttavia, sono stati identificati diversi fattori di rischio, tra cui un aumento del numero di embrioni trasferiti durante la gravidanza concepita mediante fecondazione in vitro, un iniziale numero maggiore di sacchi gestazionali e l'età materna avanzata.

L'effetto della VTS sugli esiti ostetrici e perinatali è controverso. Diversi studi hanno riportato che le gravidanze con VTS erano associate ad un aumento del rischio di parto pretermine e di neonati piccoli per l'età gestazionale rispetto alle gravidanze singole, mentre altri non hanno mostrato differenze negli esiti perinatali.

La prevalenza di anomalie vascolari e anatomiche della placenta come le placente piccole era più alta nella VTS. Questi risultati costituiscono un base essenziale per comprendere come questo fenomeno influenzi gli esiti ostetrici e perinatali della gravidanza sopravvissuta.

## COMMENTO

La sindrome del gemello scomparso (VTS) è definita come la morte spontanea di un embrione in una gravidanza multipla nel primo trimestre di gravidanza. Come emerge dall'articolo presentato e dai correlati, l'incidenza della VTS è aumentata nelle gravidanze con tecniche di riproduzione assistita: in più del 50% di tutte le gravidanze iniziate con tre o più sacchi gestazionali subiscono una riduzione spontanea di almeno un feto prima della 12a settimana di gestazione e che tale riduzione si verifica anche nel 36% circa delle gestazioni gemellari. La prevalenza della VTS è in realtà molto più elevata, poiché la VTS spesso può non essere rilevata durante il corso della gravidanza e del travaglio. La perdita di uno o più feti aumenta significativamente il rischio di basso peso alla nascita (LBW) e morte pre-termine e gli studi dimostrano che la VTS non solo poteva alterare i risultati dei test biochimici utilizzati per lo screening dell'aneuploidia effettuati nel primo trimestre di gravidanza, ma era associata ad un aumento del rischio di anomalie congenite, malformazioni dello sviluppo corticale nei gemelli monocoriali, sanguinamento vaginale e rottura prematura delle membrane rispetto ad altri tipi di gestazione.

Tuttavia gli studi che analizzano gli esiti materni e perinatali della VTS sono molto scarsi. Negli studi qui presentati, confrontando gli esiti neonatali, è stato notato un aumento statisticamente significativo del tasso di mortalità perinatale nel gruppo VTS, superiore a quello dei gruppi formati da gemelli bicoriali e dei gruppi monocoriali. Inoltre, anche il peso alla nascita è risultato molto basso (VLBW; <1.500 g), così come è risultato basso il punteggio di Apgar dopo 1 e dopo 5 minuti dalla nascita e risultano significativamente più alti nel gruppo VTS anche le malformazioni fetali, il distacco placentare e i parti con taglio cesareo.

La VTS comporta un rischio significativamente più elevato di mortalità perinatale e malformazioni congenite caratterizzate da danni neurologici che producevano ad esempio paralisi cerebrale, oltre a danni cardiaci, renali e intestinali. Alcuni autori hanno ipotizzato che la probabile patogenesi di queste anomalie sia dovuta all'ischemia attribuibile ad uno squilibrio emodinamico promosso dalle anastomosi vascolari placentari, pertanto, è del tutto possibile che le anomalie riscontrate nei neonati apparentemente nati singoli siano in realtà la conseguenza del danno ischemico intrauterino associato alla perdita precoce di un feto gemello.

Il primo correlato si conclude confermando tali risultati sia per le gravidanze di gemelli monozigoti che in quelle di gemelli dizigoti. Tuttavia, pur essendo uno studio realizzato su una campione ampio e aver raggiunto la significatività statistica, il gruppo VTS presentato è relativamente piccolo. Di conseguenza, il potere di determinare con precisione l'impatto del VTS su ciascuno dei risultati rilevati viene ridotto, insieme al potere di correggere possibili fattori confondenti mediante l'analisi multivariata. Sono necessari ulteriori studi su campioni più ampi di VTS allo scopo di arricchire la letteratura scientifica recente e individuare programmi di screening perinatale adeguati e in grado di limitare il rischio di eventi avversi.

La fecondazione in vitro (IVF), come opzione finale o unica soluzione per le coppie infertili, ha portato a più di 8 milioni di nascite nel mondo. La nascita singola è stata l'esito più comune dopo il trattamento di fecondazione in vitro, che ha riguardato circa l'80% di tutte le gravidanze. Tuttavia, con l'uso routinario dell'ecografia nel primo trimestre e durante tutto il periodo della gravidanza, si è riscontrato che non tutti i neonati singoli provenivano da gravidanze singole.

Si stima che la sindrome del gemello scomparso (VTS), definita come la riduzione spontanea di un feto gemello, si verifichi nel 5%-30% delle gravidanze IVF/iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). Questa riduzione potrebbe verificarsi nel primo trimestre ed in questo caso si parla di “gemello a scomparsa precoce” (EVT) o nel trimestre finale di gravidanza per cui si parla di “gemello a scomparsa tardiva” (LVT).

In letteratura sono presenti dati discordanti sulla relazione tra VT ed eventi avversi delle gravidanze. Diversi studi hanno infatti dimostrato che, a differenza delle gravidanze singole, le gravidanze VT, sono correlate ad esiti avversi della gravidanza come basso peso alla nascita, parto pretermine e persino gravidanze e morti fetali e infantili con un impatto anche a lungo termine sulla salute della prole dovuto ad un aumento del rischio di depressione e complicanze metaboliche, cardiovascolari e renali. Inoltre, la stessa risposta fisiopatologica successiva all'aborto spontaneo nella VT può comportare un rischio aggiuntivo per il feto sopravvissuto. Altri studi, tuttavia, non hanno trovato alcuna prova dell'impatto della VT sui sopravvissuti. A questo proposito si è ipotizzato che proprio l'eterogeneità del tempo di perdita del feto nelle VT da una parte ed il limite dovuto ai campioni limitati dall'altra potrebbero portare a contraddizioni in questi studi.

Più tardivamente il feto svanisce, peggiori sarebbero gli esiti perinatali: perdite fetali avvenute nel secondo o terzo trimestre sono associate ad un aumento del tasso di esiti perinatali avversi probabilmente dovuti all'assorbimento dei tessuti fetoplacentari necrotici e rilascio di citochine e prostaglandine.

Alcuni risultati hanno mostrato che i feti sopravvissuti alla VTS hanno placente piccole (la disfunzione o anomalia della placenta era ben accettata come il fattore eziologico più importante: nella VTS, l'assorbimento del tessuto placentare fetale necrotico comporterebbe infatti un aumento del rilascio di citochine proinfiammatorie e prostaglandine, avviando successivamente un significativo processo infiammatorio).

Sulla base dei risultati, è stato suggerito un esame ecografico nel primo trimestre in tutte le donne con gravidanze gemellari, soprattutto in quelle nullipare o anovulatorie, per lo screening dell'EVT. I soggetti con diagnosi di VTS, in particolare LVT, dovrebbero essere curati e monitorati attentamente durante il periodo perinatale. Infine come soluzione fin dall'origine, è stato suggerito il trasferimento elettivo di un singolo embrione per mitigare il rischio di gravidanze multiple nella fecondazione assistita.

L'infertilità e i trattamenti associati alla fertilità possono influenzare il rischio di VTS. Uno studio ha riportato che la riduzione era meno frequente dopo l'induzione dell'ovulazione e tecniche di riproduzione assistita (ART) rispetto all'ovulazione spontanea. I tassi di riduzione spontanea sono stati del 62% per i gemelli non stimolati, del 31% per i gemelli indotti da clomifene citrato, il 38% per gemelli indotti da gonadotropine senza ART e 33% per gemelli ART. Gli autori hanno suggerito che il tasso inferiore di riduzione spontanea nell'induzione dell'ovulazione e nelle gravidanze gemellari ART era dovuto alla dimensione dei sacchi gestazionali risultanti dall'ovulazione di un gruppo di follicoli di dimensioni quasi uguali. Inoltre, è stato dimostrato che le procedure IVF e ICSI riducono il rischio di VTS rispetto a quello delle gravidanze spontanee e suggerendo che la procedura di selezione artificiale per embrioni morfologicamente normali diminuisce il tasso di difetti cromosomici nel feto e di conseguenza il tasso di VTS che seguono IVF e ICSI.

Inoltre, la presenza di malattie croniche nella madre, una storia di restrizione della crescita intrauterina (IUGR) e diabete mellito gestazionale (GDM) nelle gravidanze precedenti sono stati segnalati come fattori di rischio per VTS.

Nelle gravidanze VTS, il feto ridotto viene raramente riconosciuto come residuo embrionale incorporato nella placenta del sopravvissuto, a causa della precoce età gestazionale al momento della perdita del feto. Tuttavia, la VTS è spesso evidenziata da

reperiti patologici della placenta. Alcuni studi hanno esaminato le placente di gravidanze con VTS e descritto cambiamenti degenerativi focali composti da placche ben delineate di deposizione di fibrina perivillosa. Queste lesioni placentari, che rappresentano anomalie nella perfusione vascolare, esistono anche in circa il 25% delle placente derivanti da gravidanze a termine senza complicazioni. In un recente ampio studio retrospettivo di coorte su nuove gravidanze IVF autologhe, sono state valutate le differenze nella patologia placentare tra gravidanze VTS, singole e gemellari: la prevalenza di anomalie anatomiche placentari, come placente piccole (meno del 10° percentile), l'inserzione del cordone velamentoso e i lobi placentari accessori erano frequenti nelle gravidanze gemellari VTS rispetto alle gravidanze singole e gemellari. Gli autori, inoltre, hanno ipotizzato che la scomparsa di un feto potrebbe influenzare lo sviluppo placentare del gemello sopravvissuto, il che potrebbe portare a un esito perinatale avverso della gravidanza in corso. E' stato inoltre ipotizzato che la riduzione fetale nel primo trimestre possa causare infiammazione cronica portando ad una successiva limitazione della crescita fetale per il feto rimanente e alla nascita pretermine.

Diversi studi hanno studiato il rischio di danno neurologico nei sopravvissuti alla VTS e hanno riportato risultati controversi.

Alcuni studi hanno riportato cambiamenti nello screening biochimico del secondo trimestre per l'aneuploidia associata al VTS. Nelle gravidanze VTS è presente un lento aumento della gonadotropina corionica umana (hCG) rispetto a quello osservato nelle gravidanze gemellari con progressione normale. Inoltre, a seguito di VTS, sono stati descritti elevati livelli di alfa-fetoproteina sierica materna nel secondo trimestre.

Allo stesso modo, diversi studi hanno riportato che i valori biochimici del primo trimestre nelle gravidanze VTS sono alterati. Uno studio ha rilevato che la riduzione spontanea del feto da gemello a singolo entro quattro settimane era associato a livelli più elevati di proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) e di b-hCG libera rispetto con gravidanze singole senza riduzione fetale. Nelle gravidanze in cui si è verificata una riduzione spontanea, potrebbe esserci una funzione trofoblastica residua dalla gestazione non vitale, con conseguenti livelli più elevati di marcatori biochimici. Un'altra spiegazione per l'elevata b-hCG libera osservata è che l'aneuploidia è probabilmente responsabile di un'elevata percentuale di riduzione precoce dell'embrione, simile all'aborto spontaneo precoce.

Uno studio su un'ampia popolazione generale di screening ha dimostrato che utilizzando il test prenatale non invasivo (NIPT) basato sul polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), le gravidanze con VTS possono essere identificate dalla sua capacità di rilevare la presenza di ulteriori aploidi fetali.

Sono necessari ulteriori studi prospettici di grandi dimensioni per poter individuare e definire con maggiore chiarezza come la VTS possa influenzare gli esiti ostetrici e perinatali nei sopravvissuti.

## ARTICOLI CORRELATI

1.

Fertil Steril. 2015 May;103(5):1209-14

### **Vanishing twin syndrome: is it associated with adverse perinatal outcome?**

Evron E, Sheiner E, Friger M, Sergienko R, Harlev A  
doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.009. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25772775.

### **Abstract**

**Objective:** To evaluate whether vanishing twin syndrome (VTS) is associated with adverse perinatal outcome.

**Design:** A retrospective cohort study investigating the impact of VTS on perinatal outcome was conducted. Parturients were classified into three groups: those pregnancies that started with double fetal sacs and spontaneously reduced into one (VTS), those with dichorionic twins, and those with singleton pregnancies. Statistical analysis included multiple logistic regression models to control for possible confounders.

**Setting:** Tertiary university medical center.

**Patient(s):** The study involved 252,994 singleton deliveries between the years 1988 and 2012.

**Intervention(s):** None.

**Main outcome measure(s):** The impact of VTS on perinatal outcome.

**Result(s):** During the study period, 278 pregnancies with VTS were compared with 1,801 pregnancies of dichorionic twins and 252,994 pregnancies of singletons. A significant linear association was documented among the three groups and various adverse outcomes, including gestational diabetes mellitus (GDM), intrauterine growth restriction (IUGR), very low birth weight (VLBW), and perinatal mortality. The higher risk was noted in the VTS group, and the lowest in singletons. Using multivariable logistic regression models, while controlling for confounders such as fertility treatment and maternal age, VTS (as compared with singletons) was found to be an independent risk factor for several adverse perinatal outcomes including GDM, IUGR, VLBW, low Apgar scores, and perinatal mortality (adjusted odds ratios with their respective 95% confidence intervals, 1.4 [1.01-2.0], 2.7 [1.7-4.3], 6.9 [4.7-10.2], 1.9 [1.1-3.3], 2.4 [1.2-4.5]).

**Conclusion(s):** Pregnancies with VTS are associated with an adverse perinatal outcome, even after controlling for confounders such as fertility treatment and maternal age.



## 2.

Hum Reprod. 2020 Jul 1;35(7):1553-1561

### **The late vanishing of a co-twin contributes to adverse perinatal outcomes in the surviving singleton.**

Zhu J, Wang Z, Chen L, Liu P

doi: 10.1093/humrep/deaa120. PMID: 32613233.

#### **Abstract**

**Study question:** Is the vanishing of a co-twin after or before the ultrasonic registration of cardiac activity at approximately 6-8 weeks of gestation associated with adverse perinatal outcomes?

**Summary answer:** The timing of the demise of a co-twin after the registration of cardiac activity is an independent risk factor for adverse perinatal outcomes.

**What is known already:** A significant body of evidence has confirmed that vanishing twin (VT) pregnancies are associated with higher levels of risk for preterm birth (PTB), low birthweight (LBW), small-for-gestational age (SGA) and perinatal mortality, compared with singleton pregnancy. However, the impact of co-twin vanishing, before or after the presence, of cardiac activity, on perinatal outcomes has yet to be extensively investigated.

**Study design, size, duration:** We retrospectively reviewed the medical records of 38 876 singletons delivered from ART cycles between 2006 and 2018, at the Peking University Third Hospital.

**Participants/materials, setting, methods:** In total, 35 188 singletons were delivered from the singleton pregnancy group, 2256 singletons from the VT pregnancy group after that cardiac activity was noted, and 1432 singletons were delivered from the VT pregnancy group before cardiac activity could be registered. Using the Poisson model, the adjusted risk ratio (aRR) was used to estimate the incidence of PTB, LBW, SGA and perinatal mortality, in the pregnancies of two types of VT compared with singleton pregnancies after correction for potential confounding factors.

**Main results and the role of chance:** The vanishing of a co-twin after the registration of cardiac activity was associated with an increased risk of perinatal mortality when compared with the group of singleton pregnancies (0.5% vs 0.2%;  $P = 0.006$ ); this association still existed after adjustment for potential confounders (aRR 2.19, 95% CI 1.12-4.30;  $P = 0.023$ ). Furthermore, it was significantly associated with a higher risk of PTB (all cycles aRR 2.00, 95% CI 1.77-2.24;  $P < 0.001$ ; fresh transfer aRR 2.06, 95% CI 1.78-2.38;  $P < 0.001$ ; frozen transfer aRR 1.87, 95% CI 1.52-2.28;  $P < 0.001$ ), LBW (all cycles aRR 2.47, 95% CI 2.12-2.88;  $P < 0.001$ ; fresh transfer aRR 2.50, 95% CI 2.07-3.02;  $P < 0.001$ ; frozen transfer aRR 2.39; 95% CI 1.83-3.12;  $P < 0.001$ ) and SGA (all cycles aRR 1.56, 95% CI 1.35-1.80;  $P < 0.001$ ; fresh transfer aRR 1.53, 95% CI 1.29-1.81;  $P < 0.001$ ; frozen transfer aRR 1.62, 95% CI 1.24-2.11;  $P < 0.001$ ). However, prior to the presence of cardiac activity, the vanishing of a co-twin was not associated with a higher risk of perinatal mortality (all cycles aRR 0.71, 95% CI 0.17-2.92;  $P = 0.636$ ; fresh cycles aRR 0.51, 95% CI 0.07-3.70;  $P = 0.502$ ; frozen cycles aRR 1.29, 95% CI 0.17-9.66;  $P = 0.803$ ), PTB (all cycles aRR 1.11, 95% CI 0.91-1.34;  $P = 0.301$ ; fresh cycles aRR 1.10, 95% CI 0.87-1.39;  $P = 0.447$ ; frozen cycles aRR 1.13, 95% CI 0.81-1.58;  $P = 0.467$ ), LBW (all cycles aRR 1.19, 95% CI 0.91-1.55;  $P = 0.207$ ; fresh cycles aRR 1.08, 95% CI 0.77-1.51;  $P = 0.668$ ; frozen cycles aRR 1.45, 95% CI 0.93-2.25;  $P = 0.100$ ) and SGA (all cycles aRR 1.09, 95% CI 0.89-1.35;  $P = 0.405$ ; fresh cycles

aRR 0.97, 95% CI 0.75-1.26; P = 0.839). Pregnancies involving the two types of VT were significantly different in terms of PTB (all cycles aRR 1.80, 95% CI 1.45-2.24; P < 0.001; fresh cycles aRR 1.88, 95% CI 1.44-2.45; P < 0.001; frozen cycles aRR 1.65, 95% CI 1.13-2.40; P = 0.009), LBW (all cycles aRR 2.08, 95% CI 1.55-2.79; P < 0.001; fresh cycles aRR 2.32, 95% CI 1.61-3.36; P < 0.001; frozen cycles aRR 1.65, 95% CI 1.01-2.70; P = 0.046) and SGA (all cycles aRR 1.70, 95% CI 1.36-2.11; P < 0.001; fresh cycles aRR 1.87, 95% CI 1.42-2.45; P < 0.001).

Limitations, reasons for caution: The present data are not able to differentiate between co-twin demise occurring in the first or second trimester. Because the second trimester ultrasound scan is not an integral aspect of IVF assessment, this information was not available in the database.

Wider implications of the findings: Adverse perinatal outcomes in ART babies can be avoided by replacing one embryo at a time. It is possible to apply selective single embryo transfer strategy for all while maintaining acceptable success rates.

Study funding/competing interest(s): This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (Reference number: 31801251). No competing interests to declare.

Trial registration number: not applicable.

## ARTICOLO 2

J Ovarian Res. 2019 Jul 20;12(1):67.

### **Neonatal outcomes of singleton live births with vanishing twin syndrome following double embryos transfer in assisted reproductive technology: a retrospective cohort study**

Yan J, Guan Y, Fan H, Mu M, Sun S, Geng W, Zheng W, Xiao Z

PMID: 31325966. PMCID: PMC6642739 DOI: 10.1186/s13048-019-0539-8

## ABSTRACT

**Background:** Women with vanishing twin syndrome are associated with increased risks of adverse neonatal outcomes, such as preterm birth (PTB) and low birthweight (LBW), compared with those in singleton live births following single embryo transfer (SET) in assisted reproductive technology (ART).

**Methods:** Anonymized data on all cycles performed in China were obtained from the Reproductive Medicine Department at the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, which had involved 127597 cycles following double embryos transfer (DET), including 54585 fresh embryos transfer (ET) cycles and 73012 frozen embryos transfer (FET) cycles. In addition, the obstetric outcomes, such as gestation age, PTB, small for gestation age (SGA), birthweight (BW), LBW, congenital malformation, pediatric admission and Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission in the fresh ET and FET cycles, were analyzed. Moreover, logistic regression analysis was performed to adjust the confounders, including age of women, body weight index (BMI), value of AMH, infertile years, current cycle, antral follicles, cause of infertility, number of oocytes retrieved, endometrial

thickness at the date of transplantation, number of high-quality embryos, and embryo stage.

**Results:** In the fresh ET cycles, the BW and gestational age in study group were lower than those in control group, which were ( $2962.4 \pm 563.1$  vs.  $3104.9 \pm 498.5$ ,  $p = 0.000$ ) and ( $262.8 \pm 8.4$  vs.  $268.9 \pm 13.9$ ,  $p = 0.000$ ), respectively. Relative to control group, the study group was linked with increased risks of PTB (adjusted odds ratio (aOR) 2.45, 95% CI:1.98-3.03, adjusted  $p = 0.000$ ), LBW (aOR 2.11, 95% CI:1.67-2.65, adjusted  $p = 0.000$ ), pediatric admission (aOR 2.55, 95% CI:2.07-3.13, adjusted  $p = 0.000$ ), and NICU admission (aOR 1.98, 95% CI:1.32-2.96, adjusted  $p = 0.001$ ), but there were no statistically significant differences in the risks of SGA (aOR 1.09, 95% CI:0.82-1.45, adjusted  $p = 0.960$ ) and congenital malformation (aOR 0.94, 95% CI:0.53-1.68, adjusted  $p = 0.640$ ) between the two groups. In the FET cycles, the gestational age and BW in study group were lower than those in control group, which were ( $263.0 \pm 15.7$  vs.  $273.0 \pm 10.5$ ,  $p = 0.000$ ) and ( $3099 \pm 662.1$  vs.  $3352 \pm 671.5$ ), respectively. The study group was associated with increased risks of PTB (aOR 2.45, 95% CI: 2.23-3.43, adjusted  $p = 0.000$ ), LBW (aOR 2.67, 95% CI: 2.13-3.34, adjusted  $p = 0.000$ ), pediatric admission (aOR 2.62, 95% CI:2.14-3.21, adjusted  $p = 0.000$ ), and NICU admission (aOR 2.22, 95% CI:1.43, 3.46, adjusted  $p = 0.001$ ) compared with those in control group, but differences in the risks of SGA (aOR 0.98, 95% CI:0.71-1.36, adjusted  $p = 0.730$ ) and congenital malformation (aOR 0.99, 95% CI 0.60,1.63, adjusted  $p = 0.940$ ) between the two groups were not statistically significant.

**Conclusions:** Our study finds that singleton live births with VTS have higher risks of LBW, PTB, pediatric admission and NICU admission than those without VTS in both the fresh and frozen cycles, even after adjusting for confounders. However, no increased risks of SGA or congenital malformation are observed in singleton live births in both the fresh and frozen ART cycles following DET.

## ABSTRACT TRADOTTO

### Esiti neonatali di nati vivi singoli con sindrome del gemello scomparso in seguito al trasferimento di embrioni doppi nella tecnologia di riproduzione assistita: uno studio di coorte retrospettivo.

**Introduzione:** Le gravidanze di donne con sindrome del gemello scomparso sono associate a maggiori rischi di esiti neonatali avversi, come parto pretermine (PTB) e basso peso alla nascita (LBW), rispetto a quelle dei nati vivi singoli dopo il trasferimento di un singolo embrione (SET) nella tecnologia di riproduzione assistita (ART).

**Metodi:** I dati in forma anonima su tutti i cicli eseguiti in Cina sono stati ottenuti dal Dipartimento di Medicina Riproduttiva del Terzo Ospedale Affiliato dell'Università di Zhengzhou, che ha coinvolto 127597 cicli successivi al doppio trasferimento di embrioni (DET), inclusi 54585 cicli di trasferimento di embrioni freschi (ET) e 73012 cicli di trasferimento con embrioni congelati (FET). Inoltre sono stati analizzati gli esiti ostetrici, quali età gestazionale, prematurità, basso peso alla nascita (SGA), peso alla nascita (BW), macrosomia (LBW), malformazioni congenite, ricovero pediatrico e ricovero in unità di terapia intensiva neonatale (NICU) nei cicli ET e FET freschi. È stata inoltre eseguita un'analisi di regressione logistica per aggiustare i fattori di confondimento, tra cui età delle donne, l'indice di peso corporeo (BMI), il valore di AMH, gli anni non fertili, il ciclo attuale, i

follicoli antrali, la causa di infertilità, il numero di ovociti recuperati, lo spessore endometriale all'estremità data del trapianto, il numero di embrioni di alta qualità e lo stadio embrionale.

**Risultati:** Nei cicli di trasferimento di embrioni freschi (ET freschi), il peso corporeo e l'età gestazionale nel gruppo di studio erano inferiori a quelli del gruppo di controllo, che erano ( $2962,4 \pm 563,1$  contro  $3104,9 \pm 498,5$ ,  $p = 0,000$ ) e ( $262,8 \pm 8,4$  contro  $268,9 \pm 13,9$ ,  $p = 0,000$ ), rispettivamente. Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo di studio era collegato a un aumento del rischio di nascita pretermine (odds ratio aggiustato (aOR) 2,45, IC 95%: 1,98–3,03,  $p$  aggiustato = 0,000), LBW (aOR 2,11, IC 95%: 1,67–2,65,  $p$  aggiustato = 0,000), ricovero pediatrico (aOR 2,55, IC 95% 2,07–3,13,  $p$  aggiustato = 0,000) e ricovero in terapia intensiva neonatale (aOR 1,98, IC 95% 1,32–2,96,  $p$  aggiustato = 0,001), ma non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei rischi di SGA (aOR 1,09, IC al 95% 0,82–1,45,  $p$  aggiustato = 0,960) e malformazioni congenite (aOR 0,94, IC al 95% 0,53–1,68,  $p$  aggiustato = 0,640) tra i due gruppi. Nei cicli di trasferimento di embrioni congelati (FET) l'età gestazionale e il peso corporeo nel gruppo di studio erano inferiori a quelli del gruppo di controllo, che erano rispettivamente ( $263,0 \pm 15,7$  contro  $273,0 \pm 10,5$ ,  $p = 0,000$ ) e ( $3099 \pm 662,1$  contro  $3352 \pm 671,5$ ). Il gruppo di studio era associato ad un aumento del rischio di nascita pretermine (aOR 2,45, IC 95%: 2,23–3,43,  $p$  aggiustato = 0,000), LBW (aOR 2,67, IC 95%: 2,13–3,34,  $p$  aggiustato = 0,000), ricovero pediatrico (aOR 2,62, IC al 95% 2,14–3,21,  $p$  aggiustato = 0,000) e ricovero in terapia intensiva neonatale (aOR 2,22, IC al 95% 1,43, 3,46,  $p$  aggiustato = 0,001) rispetto a quelli del gruppo di controllo, ma differenze nei rischi di SGA (aOR 0,98, IC 95% 0,71–1,36,  $p$  aggiustato = 0,730) e malformazioni congenite (aOR 0,99, IC 95% 0,60, 1,63,  $p$  aggiustato = 0,940) tra i due gruppi non erano statisticamente significativi.

**Conclusioni:** Il nostro studio rileva che i nati vivi singoli con VTS hanno rischi più elevati di LBW, nascita pretermine, ricovero pediatrico e ricovero in terapia intensiva neonatale rispetto a quelli senza VTS sia se nati da trasferimento di embrioni freschi che congelati anche dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti. Non si osserva alcun aumento del rischio di SGA o di malformazioni congenite nei nati vivi singoli nei cicli ART freschi e congelati successivi al DET.

## COMMENTO

Questo studio ha fornito un importante supplemento alla letteratura esistente, che conferma che la VTS (sindrome del gemello scomparso) può comportare rischi più elevati di microsomia (LBW), prematurità (PTB), ricovero pediatrico e ricovero in terapia intensiva neonatale. I risultati sono coerenti con le conclusioni ottenute da studi precedenti, revisioni sistematiche e meta-analisi. Tuttavia, nessuno studio ha reclutato coppie infertili con solo fattori tubarici o fattori maschili (malattia dello sperma magro e debole). Questo è importante perché fattori materni metabolici o uterini o endocrini possono inficiare il risultato dello studio complessivo mentre il disegno di questo studio evita bias incontrollati. I risultati hanno indicato rischi più elevati di microsomia (LBW) e prematurità (PTB) tra i pazienti con sindrome del gemello scomparso (VTS) successivi a trasferimento embrionale (DET) sia nei cicli freschi che in quelli congelati. In accordo con uno studio precedente, rispetto ai parti singoli ottenuti da trasferimento di embrione singolo (SET), i neonati singoli che derivano da gravidanze con trasferimento di embrioni multipli sono più facilmente pretermine o macrosomi, alle gravidanze con gemello scomparso

(VTS) si collegano esiti ostetrici avversi (PTB e LBW) maggiori rispetto a quelli della gravidanza singola iniziale di IVF.

Per quanto riguarda la nascita di neonati piccoli per età gestazionale (SGA) in seguito a gravidanze con gemello scomparso è probabile che VTS induca in alcuni casi un effetto deleterio sulla gravidanza in corso a causa dello shunt sanguigno dalle anastomosi vascolari nella placenta gemella sopravvissuta. Inoltre, dopo che l'embrione morto a metà o fine gravidanza viene espulso dall'utero, l'embrione sopravvissuto nasce in tempo breve, il che può aumentare il rischio di nascita pretermine, può ridurre il peso corporeo medio ed aumentare le possibilità di ricovero in pediatria, così come il ricovero in terapia intensiva neonatale. Tuttavia tale evento è estremamente raro (circa 1/1000) e non aumenta il rischio di esiti avversi. La maggior parte delle VTS si verificano all'inizio della gravidanza (da 7 a 12 settimane), che è il vero fattore dominante degli esiti avversi. Inoltre, l'infiammazione cronica può spiegare altre ipotesi sull'impatto della VTS sul gemello sopravvissuto.

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 15;13:832665.

#### **The Influence of the Vanishing Twin on the Perinatal Outcome of Surviving Singleton in IVF Pregnancy.**

Li J, Li J, Zhang Y, Hu K, Chen N, Gao J, Hu J, Cui L, Chen ZJ

doi: 10.3389/fendo.2022.832665. PMID: 35370987; PMCID: PMC8965091.

#### **Abstract**

**Objective:** The purpose of this study was to clarify the influence of the vanishing twin (VT) on the perinatal outcomes in the surviving singleton and further identify the susceptible window.

**Study design:** Retrospective cohort study.

**Methods:** A total of 636 survivors of a vanished co-twin and 11,148 singleton controls were enrolled. The exposed group was further divided into early VT (EVT, VT  $\leq$ 13 weeks, N = 593) and late VT subgroups (LVT, VT >13 weeks, N = 43) according to the gestational age of the twin vanishing. All participants were conceived through *in vitro* fertilization (IVF). Perinatal outcomes including gestational age, birthweight, and the incidence of preterm birth (PTB), low birthweight (LBW), small for gestational age (SGA), neonatal intensive care unit (NICU) admission, umbilical cord abnormality, jaundice of the newborn, and oligohydramnios were compared among the groups.

**Results:** In our birth cohort, about 5.4% of all singleton deliveries originated from vanishing twin pregnancies. Compared with the singletons, both early and late VT pregnancy had a significantly lower birth weight ( $3337.57 \pm 532.24$  g and  $2916.05 \pm 526.07$  g

vs.  $3446.15 \pm 526.07$  g;  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ), more frequent neonatal jaundice (47.0% and 60.5% vs. 40.6%;  $p = 0.002$  and  $p = 0.008$ ), and decreased incidence of umbilical cord abnormality (15.5% and 7.0% vs. 19.9%;  $p = 0.009$  and  $p = 0.034$ ). Newborns in the early VT group were more likely to manifest as SGA (5.4% vs. 3.6%,  $p = 0.002$ ) and suffered oligohydramnios (5.4% vs. 3.4%;  $p = 0.008$ ) than the primary singletons. In addition, the gestational age of late VT survivors was shorter than that of the controls ( $37.25 \pm 3.25$  vs.  $39.04 \pm 1.63$ ,  $p = 0.001$ ) and had a significantly higher risk of PTB (30.2% vs. 6.6%;  $p < 0.001$ ) and NICU admission (27.9% vs. 9.4%,  $p < 0.001$ ). All differences except for SGA maintain significance after adjusting for maternal age, BMI, and parity.

**Conclusions:** Singletons with a vanished co-twin had worse perinatal outcomes compared with the original singletons, with LVT burden even much on the survival one. Therefore, close monitoring during the perinatal period was suggested in this type of neonates. Moreover, elective single embryo transfer should also be fully considered which could tackle the problem at its root.

## 2.

J Assist Reprod Genet. 2020 Nov;37(11):2783-2796

### Is vanishing twin syndrome associated with adverse obstetric outcomes of ART singletons? A systematic review and meta-analysis.

Li YX, Sun TZ, Lv MQ, Zhou L, Ge P, Li HN, Zhou DX.

doi: 10.1007/s10815-020-01928-x. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32840763; PMCID: PMC7642174.

#### Abstract

**Purpose:** The objective of our meta-analysis was to estimate the effect of VTS on obstetric outcomes of ART singletons.

**Methods:** PubMed, Embase, MEDLINE, and ClinicalTrials.gov were searched up to January 2019 to find studies reporting the obstetric outcomes of ART singletons with VTS. Dichotomous data were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Continuous data were expressed as weighted mean difference (WMD) with 95% CI.

**Results:** A total of 17 observational studies encompassing more than 60,000 ART singletons were included in this meta-analysis. The impact of VTS on singletons was highly dependent on the definition of VTS, precisely, the vanishing timing and intrauterine growth stage. When VTS happened at or before 14 weeks, regardless of intrauterine growth stage, there were no differences in terms of gestational age (GA) [WMD = - 0.08, 95% CI = - 0.27, 0.10], preterm birth (< 37 weeks) (PTB) [OR = 1.23, 95% CI = 0.89, 1.70], and low birth weight (< 2.5 kg) (LBW) [OR = 1.56, 95% CI = 1.00, 2.43] in original singletons versus singleton with VTS. On the contrary, VTS occurred after 14 weeks was associated with significantly shorter GW and lower BW, as well as higher risks of PTB and LBW. When the sac reduced in VTS was an empty gestational sac, there would be no differences in GW, PTB, and LBW between singletons versus singletons with VTS, whereas the loss of a fetus with cardiac-activity was associated with adverse obstetric outcomes.

**Conclusions:** This meta-analysis suggests whether or not VTS is harmful to obstetric outcomes is highly dependent on the vanishing timing and intrauterine growth stage.

## ARTICOLO 3

Zampi, R. (2023).

### **Sindrome del gemello scomparso: vita dopo il lutto perinatale.**

*Phenomena Journal - Giornale Internazionale Di Psicopatologia, Neuroscienze E Psicoterapia*, 5(1), 88–96.

<https://doi.org/10.32069/PJ.2021.2.191>.

### **ABSTRACT**

The aim of this study is to investigate a psychological phenomenon that is experienced by a fetus in a perinatal phase, or the loss of a twin. The interest in this topic comes from a clinical case treated in the psychotherapeutic path, through which I discovered the existence of a world within the uterus of which we still have little knowledge. This is the “Syndrome of the Missing Twin”, dealing with those deaths called “silent” that occur in the perinatal period, of which the mother has no awareness but the embryo that remains alive. This syndrome means the disappearance of an embryo in twin pregnancies confirmed by an ultrasound. Empirical research states that the latter already inside the uterus is capable of memorizing, learning, experiencing emotions and based on these experiences and the bond of attachment with the mother, will begin to build a prenatal memory that will carry with him throughout his life in an unconscious way. The emotional repercussions of a surviving twin vary from case to case. The numerous testimonies collected by the Austermann couple help us to understand how a widespread phenomenon is and to which little attention is still paid in the scientific world.

### **ABSTRACT TRADOTTO**

L'obiettivo di tale elaborato è quello di approfondire un fenomeno psicologico che viene vissuto da un feto in fase perinatale, ovvero la perdita di un gemello. L'interesse per tale argomento nasce da uno caso clinico trattato nel percorso psicoterapeutico, attraverso cui ho scoperto l'esistenza di un mondo all'interno dell'utero di cui si ha ancora poca conoscenza. Si tratta della “Sindrome del Gemello Scomparso”, tratta di quei lutti definiti “silenziosi” che avvengono nel periodo perinatale, di cui la mamma non ne ha consapevolezza ma l'embrione che resta in vita si. Con tale Sindrome si intende la scomparsa di un embrione in gravidanze gemellari confermate da un'ecografia. Ricerche empiriche affermano che quest'ultimo già all'interno dell'utero è capace di memorizzare, apprendere, provare delle emozioni e sulla base di queste esperienze e del legame di attaccamento con la madre, inizierà a costruirsi una memoria prenatale che porterà con sé per tutta la sua vita in modo inconsapevole. Le ripercussioni emotive di un gemello sopravvissuto variano da caso a caso. Le numerose testimonianze raccolte dai coniugi Austermann ci aiutano a comprendere quanto sia un fenomeno molto diffuso e al quale viene posta ancora poca attenzione nel mondo scientifico.

## COMMENTO

La perdita di un fratello o di una sorella rappresenta sempre un evento molto stressante, comportando numerose implicazioni psico-fisiche di natura adattiva per chi sopravvive, soprattutto se la perdita riguarda un fratello o una sorella gemella. Quando il lutto avviene in utero, il feto che sopravvive registra un trauma perinatale, cioè un evento avverso altamente stressante dal punto di vista psico-neuro-endocrino-immunologico che riguarda il sistema madre-feto e che comporterà una memoria implicita dello stesso e delle implicazioni a lungo termine. Rientrano nei traumi perinatali non solo la perdita per morte di un co-gemello, ma anche situazioni traumatiche non elaborate da parte della madre che inevitabilmente si riattiveranno durante la gravidanza influenzando il suo rapporto con il feto e lo sviluppo del legame di attaccamento con esso. Il lutto in utero o nei primi mesi dopo il parto inoltre costituisce trauma pre-verbale per il feto sopravvissuto e tende a diventare un trauma indicibile per la madre, lasciando traccia nel feto di una sorta di minaccia alla vita o all'integrità del Sé implicita e nella madre profondi vissuti di angoscia, fallimento e solitudine che condizioneranno la sua disponibilità psicobiologica nei confronti del feto sopravvissuto.

Questo articolo ha il proposito di arricchire le conoscenze sulle dinamiche psicobiologiche che si esprimono all'interno del mondo gemellare esplorando in particolare gli effetti sulla salute psicofisica di gemelli sopravvissuti alla perdita per morte di un co-gemello.

Sappiamo ormai dai numerosi studi che le prime fasi di sviluppo dell'essere umano siano estremamente sensibili agli stressors provenienti dall'ambiente uterino e dall'ambiente in cui vive la madre e che questi hanno epigeneticamente un ruolo importante nello sviluppo armonico dell'embrione e in particolare nello sviluppo adeguato dell'asse dello stress HPA: alti livelli di stress vissuti dai genitori durante la gestazione e il peripartum influenzeranno lo sviluppo del cervello del feto, la sua organizzazione metabolica e la maturazione del sistema immunitario, generando una programmazione fetale disfunzionale che promuoverà lo sviluppo di malattie croniche e un maggiore rischio di sviluppo di psicopatologia in età adulta.

Con il termine "Sindrome del gemello scomparso" si descrive nello specifico la scomparsa di un embrione durante i primi tre mesi di una gravidanza gemellare confermata da indagine ecografica (infatti è nei primi tre mesi di gravidanza che si ha un'alta possibilità di impianto di embrioni multipli, soprattutto quando la gravidanza è promossa da tecniche di riproduzione assistita).

Nell'articolo si afferma che l'8% e il 10% delle gravidanze si generano come multiple, ma solo l'11% di esse termina con la nascita di gemelli vivi. Gli embrioni sono visibili solo a partire dalla quinta settimana di gestazione e i gemelli, quando sono due prima della sesta settimana di gestazione, sono in grado di sentire la circolazione sanguigna dell'altro, il suo battito cardiaco e i movimenti. Quando uno dei due gemelli muore in utero molto spesso la madre non se ne accorge a meno che ci sia una piccola perdita ematica, ma il feto sopravvissuto in qualche modo "si accorge" della scomparsa graduale del battito cardiaco dell'altro, dei suoi movimenti e, da indagini ecografiche, si è visto che tende "ad evitare" il co-gemello morto, rallentando a sua volta i propri movimenti e spostandosi all'interno dell'utero lontano dal gemello morto. Sono ormai molti gli studi che dimostrano quanto i gemelli siano in continua interazione tra loro, condizionandosi reciprocamente nello sviluppo psicofisico, arrivando già in utero a manifestare dei pattern di coppia riscontrabili nella vita



post natale e a lungo termine. Sappiamo infatti, grazie all'affinarsi degli strumenti di indagine diagnostica, che gli embrioni sviluppano una sorta di proto-memoria cellulare di quanto sperimentato in utero, memorie implicite pre-natali fondate su schemi interni di natura neurobiologica che regoleranno la vita psicofisica anche durante l'età adulta. Gli studi infatti dimostrano che il feto ha una sua vita sensoriale ed è in grado di apprendere già in utero, scalzando la visione riduzionista vigente negli anni 50 secondo la quale il feto era semplicemente un organismo parassita della madre senza avere competenze specifiche. Gli apprendimenti in utero del feto influenzeranno gli apprendimenti successivi e la sua capacità di elaborare gli stimoli ambientali: a tal proposito si può fare riferimento agli studi di Mancina M. che elabora il concetto di *proto-funzione inconscia* sulla quale si strutturano le esperienze sensoriali, affettive ed emozionali del neonato.

In questo elaborato vengono descritte le ferite emotive e i sintomi fisici presentati dai gemelli sopravvissuti: senso di colpa, vissuti di solitudine e abbandono, evitamento del contatto emotivo, ritiro sociale, ansia, senso di vuoto e di panico oppure rapporti interpersonali di co-dipendenza, incapacità di creare legami autonomi e attitudine alla sottomissione, insicurezza, timore costante ed immotivato di subire altre perdite affettive, sviluppo di comportamenti sadici e masochistici; i pazienti in psicoterapia lamentano e presentano un dolore emotivo intenso e non razionale che è importante identificare per procedere ad un'elaborazione efficace del vissuto traumatico sottostante valutando pertanto in anamnesi la presenza di VTS (Vanishing Twin Syndrome).

Alcuni autori nominati in questo articolo, come Civallero e Rossi, evidenziano anche una sintomatologia fisica associata alla Sindrome del Gemello Scomparso o che può farla ipotizzare: scoliosi, asimmetrie fisiche, mancinismo, eterocromia iridea, disturbi dell'apprendimento, disturbi dell'alimentazione, discromie cutanee, etc., sintomi che tuttavia andrebbero ancora indagati in quanto le prove scientifiche a supporto sono ancora deboli e basate su ricerche retrospettive.

L'articolo si conclude con l'invito ad effettuare ulteriori disamine approfondite sull'argomento, valutando la complessità psico-neuro-endocrina-immunologica alla base della gestione ed elaborazione della morte in utero di un gemello da parte della diade madre-gemello sopravvissuto.

## ARTICOLI CORRELATI

1.

Elife. 2020 Jul 14;9:e56860

### **Risk of psychiatric disorders among the surviving twins after a co-twin loss**

Song H, Larsson H, Fang F, Almqvist C, Pedersen NL, Magnusson PK, Valdimarsdóttir UA.

doi: 10.7554/eLife.56860. PMID: 32660693; PMCID: PMC7360364

#### **Abstract**

Losing a co-twin by death is a severely stressful event yet with unknown impact on the surviving twin's risk of psychiatric disorders. We identified all Swedish-born twins who lost a co-twin by death between 1973 and 2013 ( $n = 4,528$ ), their 4939 non-twin full siblings, together with 22,640 age- and sex-matched non-bereaved twins. Compared to the non-bereaved twins, exposed twins were at increased risk of receiving a first diagnosis of psychiatric disorders (hazard ratio = 1.65, 95% confidence interval 1.48-1.83), particularly during the first month after loss. Similarly, compared to non-twin full siblings, the relative risks were significantly increased after loss of monozygotic co-twin (2.45-fold), and loss of a dizygotic co-twin (1.29-fold), with higher HR observed with greater age gaps between twins and non-twin siblings. As dizygotic twins share equal genetic relatedness to the deceased twin as their full siblings, this pattern suggests that beyond the contribution of genetic factors, shared early life experiences and attachment contribute to the risk of psychiatric disorders among surviving twins after co-twin loss.

2.

Rev Neurosci. 2014;25(1):163-75.

### **Challenges to free will: transgenerational epigenetic information, unconscious processes, and vanishing twin syndrome**

Bókkon I, Vas JP, Császár N, Lukács T.

doi: 10.1515/revneuro-2013-0036. PMID: 24231120.

#### **Abstract**

Here, we present various research results and thoughts with the intention of challenging notions about free choice. Namely, we describe the concept of transgenerational transmission of epigenetic information and discuss its non-conscious effects on cognitive abilities, behavioral and emotional patterns, and responses with regard to one's life and decisions, and the impact these have on the concept of free will. In addition, we discuss

the essential role of unconscious mechanisms in human decision processes. We also show that twin loss in the womb can have a powerful lifelong impact on the surviving twin through non-conscious context-dependent epigenetic changes. Finally, we hypothesize that human explicit self-consciousness may be an active executor that intermediates between unconsciousness and the external environment by means of feedback and feed-forward interactions. This executive function makes it possible for self-consciousness to continuously develop in self-organized evolution.