

Gravidanza plurigemina monocoriale con complesse Mostruosità fetali: Valutazioni d'ordine genetico e patogenetico*

M. Dellepiane, B. Macchioni

Per quanto fin dai tempi più remoti le mostruosità fetali siano state oggetto di attenzione e di studio, il capitolo della teratologia rimane tuttora uno dei più complessi e ricchi d'interesse.

Ciò è essenzialmente dovuto ai numerosi problemi insoluti che l'argomento ancora presenta, riguardanti non solo l'inquadramento e la classificazione delle varie deviazioni morfologiche, ma anche la loro interpretazione etiologica e patogenetica.

Conoscenze progressivamente più complete potranno in futuro svilupparsi sia sulla base di indagini nel campo della genetica e dell'embriologia sperimentale, sia attraverso lo studio dei nuovi casi di mostruosità che verranno ad arricchire la letteratura medica.

Tale ragione giustifica l'esposizione del caso da noi osservato che ci pare offra, per la sua eccezionalità, particolari motivi di interesse.

Ringraziamo vivamente il prof. Quaini, Primario all'Ospedale Ostetrico e Ginecologico « S. Anna », nel cui reparto si è verificato l'evento, per averci fornito il materiale di studio e le nozioni cliniche ad esso attinenti.

Prima di illustrare dettagliatamente le caratteristiche dei feti mostruosi che costituiscono l'oggetto della presente nota esponiamo brevemente i dati clinici in nostro possesso relativi alla madre.

B. L. in M. di anni 24.

Nulla a carico degli ascendenti (tuttora viventi) e dei collaterali. In particolare nessun caso di gravidanza gemellare tra gli ascendenti.

Menarca a 13 anni, flussi successivi sempre regolari per ritmo, intensità e durata, non dolorosi.

Ha superato i comuni esantemi dell'infanzia; fin dall'età di 14 anni ha cominciato a lamentare una sintomatologia dolorosa all'arto inferiore di destra legata alla comparsa di ectasie venose che si sono progressivamente accentuate. Per tale motivo è stata sottoposta, all'età di 20 anni, ad intervento chirurgico di safenectomia.

* La ricerca è stata condotta sotto gli auspici e con il finanziamento del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

La paziente si è coniugata nel marzo 1962 con uomo giovane, apparentemente sano, non consanguineo (neppure tra gli ascendenti del coniuge si ricordano gravidanze gemellari).

L'ultima mestruazione ha avuto inizio il 15 luglio 1962 ed ha presentato i normali caratteri. Successivamente sono comparsi fenomeni simpatici inizialmente consistenti in sciallorrea ed in seguito in nausea e vomiti post-prandiali di discerta entità.

Sottopostasi a visita specialistica è stata diagnosticata la presenza di una gravidanza in evoluzione ed è stata prescritta terapia ricostituente ed antiemetica.

La gestazione è normalmente proseguita dal II al V mese salvo l'abnorme protrarsi dei fenomeni simpatici ed una accentuata espansione del volume addominale. Al V mese sono stati avvertiti i movimenti fetali attivi ed in seguito la paziente si è sottoposta a periodici controlli ostetrici. Al VI mese si sono manifestati discreti edemi agli arti inferiori, solo parzialmente risolti con appropriata terapia diuretica e sono inoltre comparsi ripetuti accessi di emicrania trattati con abbondante uso dei comuni antalgici del commercio.

A causa del marcato aumento sia ponderale che del volume addominale, nonché sulla base delle valutazioni cliniche generali, veniva posto il sospetto di gravidanza gemellare.

Nessun'altra particolare sintomatologia veniva accusata dalla paziente fino al 12 marzo 1963, giorno in cui, alla comparsa di dolori ricorrenti in sede lombo-sacrale, si aggiungeva la scomparsa della percezione dei movimenti fetali attivi.

Ricoveratasi presso l'Ospedale Ostetrico e Ginecologico « S. Anna » il 13 marzo 1963, e cioè in prossimità dello scadere dell'VIII mese di gestazione, veniva osservata una abnorme espansione dell'addome con conseguente distensione delle sue pareti. Il B.C.F. non era percepito. Alla palpazione era possibile apprezzare numerose parti fetali.

All'esplorazione il collo dell'utero appariva appianato con orificio esterno dilatato di 2 cm. circa. Il sacco amniotico, integro, si interponeva tra il dito e la parte presentata che pareva costituita da un podice.

Negativo risultava l'esame dei vari organi ed apparati e quello delle urine per la presenza di elementi patologici. La pressione sanguigna era nei limiti della norma.

Veniva quindi posta diagnosi di travaglio di parto prematuro in primigravida all'VIII mese di gestazione con sospetto di gravidanza gemellare e di morte endouterina dei feti.

Il travaglio di parto proseguiva regolarmente nelle ore successive ed allorchè la dilatazione raggiungeva i 5 cm. si poteva accertare la presentazione podalica del primo feto e la perdita spontanea di liquido amniotico normale per quantità ma di colorito fortemente verdastro.

Nel corso della mattina del 14 marzo 1963 si verificava il parto spontaneo podalico del primo feto di sesso femminile, premorto e presentante segni di iniziale macerazione a carico della cute. Immediatamente dopo, senza rottura di un secondo sacco amniotico, faceva prospicenza in corrispondenza della rima vulvare la parte podalica di un secondo feto che, spontaneamente espulso risultava di dimensioni inferiori al primo e pure esso di sesso femminile, premorto e con iniziali note cutanee di macerazione. Dopo circa 20 minuti, pur essendosi evidenziati i segni del distacco placentare, non si riusciva ad ottenere il secondamento con le consuete manovre esterne normalmente atte a favorirlo. Persistendo tale situazione, accompagnata da una discreta metrorragia nel frattempo iniziata, veniva deciso l'intervento manuale. Introdotta la mano nella cavità uterina veniva percepita la presenza di due masse, di volume tra loro diverso, aderenti ad un margine della placenta dal cui parenchima si differenziavano nettamente sia per la forma che per la consistenza. Proprio queste masse, situate trasversalmente in prossimità della bocca uterina, impedivano la fuoriuscita della placenta. Si doveva quindi procedere al distacco prima dell'una e quindi del-

l'altra formazione dalle loro inserzioni alla placenta le quali risultavano costituite da tessuto avente caratteristiche di consistenza diverse da quelle proprie del tessuto placentare.

Tale manovra veniva compiuta senza alcuna difficoltà ed in seguito ad essa, quasi spontaneamente, si verificava la espulsione di due masse di tessuto informi e della placenta.

Il decorso post-partum avveniva senza alcuna complicazione se si esclude una lochia-zione ematica più abbondante che di norma.

A tre giorni dal parto si verificava la montata lattea che veniva subito bloccata.

Tutti gli esami effettuati, in particolare la reazione di Wassermann e coll. ed il test di Coombs, davano esito negativo.

In VII giornata la paziente poteva essere dimessa in buone condizioni.

Terminata questa necessaria esposizione dei dati clinici che hanno caratterizzato sia la gestazione che il parto, passiamo alla descrizione degli annessi ovarici e dei feti (fig. 1).

Premettiamo che, a causa di contrattempi da noi indipendenti, l'analisi del materiale in esame si è iniziata nel laboratorio della Clinica Ginecologica di Torino solo due giorni dopo il parto e quindi allorché le condizioni erano tali da rendere impossibili alcune interessanti indagini quali l'iniezione dei vasi ombelicali e placentari con liquido radioopaco, che avrebbe consentito di chiarire e documentare in modo esauriente le caratteristiche del circolo extrafetale, e la determinazione del cariotipo mediante cultura dei tessuti delle masse mostruose che avrebbe potuto fornire elementi più fondamentali di ordine genetico.

PLACENTA

La placenta (vedi Fig. 1) si presenta assai espansa in superficie. Il suo peso è di gr. 870 e la sua forma è grosso modo paragonabile a quella di un triangolo isoscele con lato maggiore ed altezza pari rispettivamente a 26 ed a 20 cm.; lo spessore medio, discretamente uniforme risulta essere di 3 cm. circa. L'organo è chiaramente unico e provvisto di un solo sacco amniotico. È evidente sulla superficie materna un uniforme disegno cotiledonare di colorito normale rosso-violaceo sul quale fanno spicco rari infarti bianchi. La superficie fetale, rivestita dalla membrana amniotica, presenta l'inserzione di due funicoli ombelicali della lunghezza di 40 cm. di cui uno a sede paracentrale, e di calibro maggiore (1 cm.) e l'altro, del calibro di 0.5 cm., a sede paramarginale in corrispondenza del lato maggiore della placenta e spostato verso uno dei due angoli adiacenti. Alla sezione dei due funicoli sono osservabili, anche macroscopicamente, tre lumi vasali di cui due riferibili ad arterie ed uno alla vena. Per trasparenza, al di sotto della membrana amniotica, è nettamente visibile il disegno delle ramificazioni dei vasi dei due funicoli: mentre le diramazioni del funicolo minore si sfoccano come di norma nel tratto di parenchima placentare circostante alla sede d'inserzione, dalle diramazioni del funicolo maggiore, oltre ad originare rami che si perdono nella superficie placentare circostante, si dipartono due ben evidenti e netti alberi vascolari che si dirigono l'uno verso l'angolo opposto al lato maggiore, l'altro verso uno dei lati minori della placenta. In corrispondenza di questi due punti il margine placentare, per il resto nettamente delimitato, presenta una soluzione di continuo riferibile all'interruzione delle connessioni che le due mostruosità assumevano con la placenta. Da quanto esposto appare evidente che le due masse teratoidi erano sprovviste di cordoni ombelicali ben differenziati. Per maggior chiarezza della descrizione diremo subito che al funicolo di

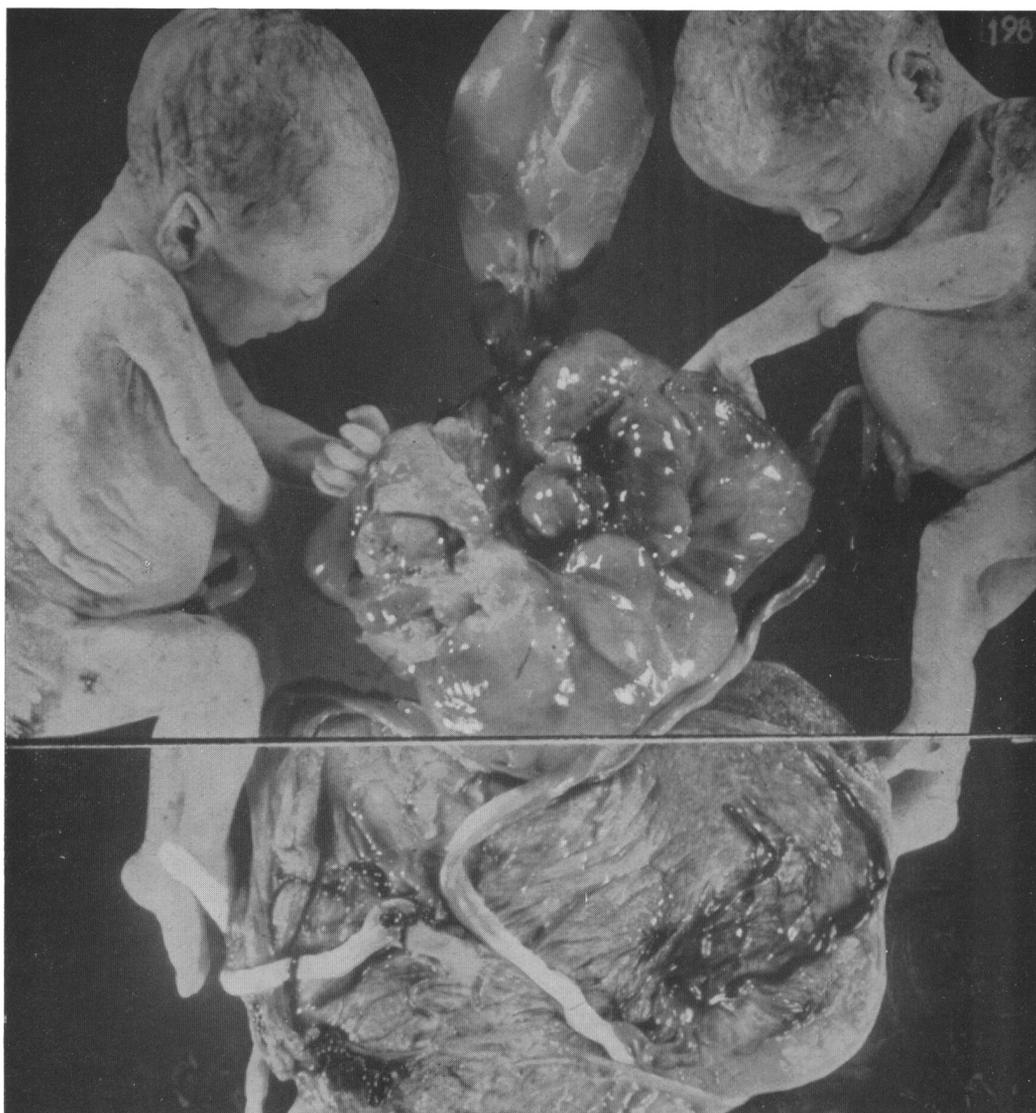


Fig. 1. Fotografia illustrante la placenta ed i prodotti del concepimento; ai lati i feti apparentemente normoconformati, al centro i due feti mostruosi

calibro minore corrispondeva il feto primo nato caratterizzato da un maggiore sviluppo corporeo, mentre a quello di calibre maggiore corrispondeva il feto con minor sviluppo staturo-ponderale.

Per semplificare la descrizione denomineremo d'ora innanzi questi due prodotti del concepimento rispettivamente Feto A e Feto B.

PRODOTTI DEL CONCEPIMENTO

Per la loro descrizione ci atterremo allo stesso ordine di successione che ha caratterizzato il periodo espulsivo del parto. Saranno quindi prima presi in considerazione i due feti apparentemente normali ed in seguito le due masse mostruose.

a) *Feti apparentemente normoconformati*

Feto A di sesso femminile, apparentemente ben conformato, con orifici naturali normalmente pervi. Il suo sviluppo staturò-ponderale (peso gr. 1.500 e diametro occipito-coccigeo pari a 29 cm.) risulta corrispondente a quello normalmente raggiunto al VII mese di gestazione. All'esame ispettivo si notano netti segni di macerazione cutanea mentre alla palpazione non si rileva alcunchè di anormale. Il funicolo ombelicale, sottile, presenta una sezione uniforme del diametro di 0.5 cm.

Feto B di sesso femminile, normoconformato con sviluppo somatico nettamente inferiore rispetto a quello del feto A già descritto. Sia il suo peso (gr. 1.190) che le sue dimensioni (diametro occipito-coccigeo 22.5 cm.) riproducono i caratteri propri dei feti presso il termine del VI mese di gestazione. Nè alla palpazione nè all'ispezione è dato di rilevare particolari caratteri degni di menzione ad eccezione di diffusi segni di macerazione cutanea e della evidente sproporzione esistente tra le ridotte dimensioni del feto ed il cospicuo calibro del funicolo ombelicale che alla sezione presenta il diametro di 1 cm.

b) *Masse teratoidi*

Per la complessità, la molteplicità e le differenze delle malformazioni presenti nelle due masse mostruose la loro descrizione macroscopica si manifesta non priva di difficoltà. Il nostro compito risulta però facilitato dalla presenza di una discreta documentazione fotografica cui rimandiamo per colmare le inevitabili lacune dovute ad una imperfetta descrizione anatomica.

Per conferire maggior semplicità e chiarezza all'argomento trattato denomineremo anche le due mostruosità con due lettere dell'alfabeto, rispettivamente C e D.

Massa mostruosa C (vedi Fig. 2): massa del peso di gr. 600, priva di alcuna forma ben definibile in cui è possibile grossolanamente distinguere una superficie dorsale ed una ventrale. La massa, che sulla parte dorsale presenta tre principali globosità rilevate, una craniale, una centrale ed una caudale, si presenta lievemente arcuata a concavità rivolta verso il lato ventrale. La sua superficie è provvista di un rivestimento liscio, non trasparente, di colorito roseo-grigiastro che pur non presentando evidenza di annessi cutanei può essere macroscopicamente riferibile ad epidermide. La parte ventrale, che per adattarsi alla forma arcuata della massa ha una estensione molto inferiore a quella dorsale, risulta caratterizzata principalmente da un intricato groviglio di formazioni canalicolari che si avvolgono irregolarmente attorno ad altre formazioni, variabili per forma e dimensioni, ma prevalentemente ovalari e del volume di una piccola noce. In tale sede manca il rivestimento presente sulla superficie dorsale. Questo infatti si interrompe bruscamente determinando un'ampia ed irregolare formazione anulare da cui fuoriesce la massa ventrale dianzi descritta.

In corrispondenza di tale massa è presente una soluzione di continuo del tessuto la quale corrisponde al punto di connessione del feto mostruoso con la placenta. Alla palpazione della parte dorsale si rileva una uniforme consistenza molliccia e si ricava la sensazione che esercitando con le dita una pressione più accentuata si determinerebbe la rottura del rivestimento superficiale. Passando al lato ventrale, ove è possibile compiere una palpazione



Fig. 2. Massa teratoide C assolutamente informe

più profonda, le masserelle ovalari già descritte si rivelano resistenti e dure, mentre più in profondità dirigendo la pressione dal lato ventrale verso quello dorsale si percepiscono alcune formazioni irregolari, sparse nel tessuto circostante, di consistenza ossea o cartilaginea.

Al riscontro anatomico-patologico, effettuato dopo aver espletato l'indagine radiologica di cui riferiremo, abbiamo potuto constatare la completa assenza nella massa di qualsiasi organizzazione di tessuti tendente a costituire organi od apparati. In particolare completamente assenti sono risultati il muscolo cardiaco ed un sistema scheletrico anche rudimentario.

Alla sezione della superficie in corrispondenza della faccia dorsale il rivestimento si è

presentato sottilissimo, di spessore pari a 1-2 mm circa. Attraverso la soluzione di continuo praticata si è notata la fuoriuscita spontanea di materiale molliccio, quasi fluido, di colorito grigiastro e di aspetto encefaloide. Detta sostanza era contenuta nella massa mostruosa dal rivestimento di superficie quasi come in un recipiente. Svuotato di questo contenuto, le globosità dorsali si sono spontaneamente appianate ad eccezione della più craniale. In tale

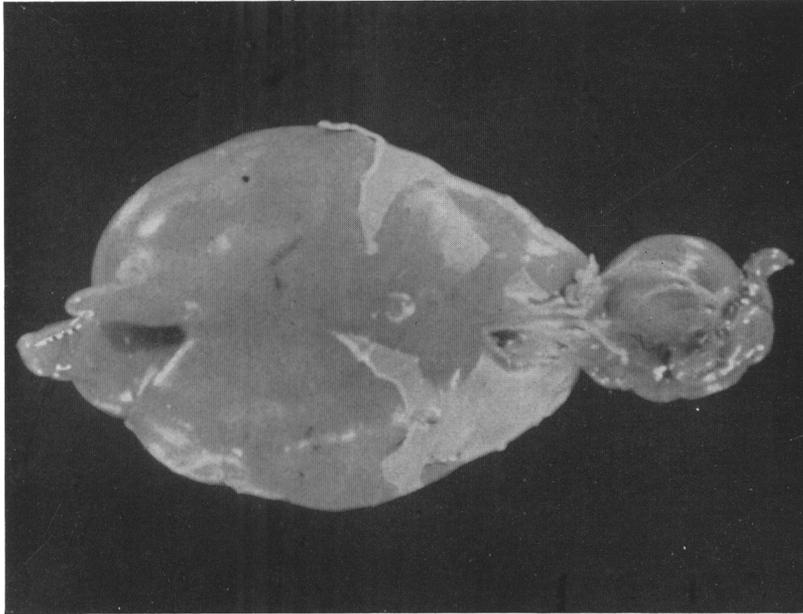


Fig. 3. Massa mostruosa D

sede il rivestimento di superficie aderiva infatti a tessuto discretamente solido che occupava l'intera porzione craniale della massa teratoide.

Ventralmente, alla sezione dei canalicoli, era possibile osservare anche macroscopicamente la presenza di un lume pervio delimitato da mucosa rosea e sottile, finemente sfrangiata. Le formazioni ovalari sezionate risultavano costituite da tessuto roseo-grigiastro, omogeneo e privo di alcun disegno. Attraverso la lama del bisturi si avvertivano però, qua e là disseminate nel contesto descritto, alcune formazioni granulari di consistenza cartilaginea maggiormente addensate in corrispondenza di una delle superfici.

Sono stati prelevati per gli esami istologici frammenti di tessuti in corrispondenza: 1) della globosità mediale; 2) della globosità craniale; 3) delle formazioni ovalari ventrali; 4) delle formazioni canalicolari.

Massa mostruosa D (vedi Fig. 3): massa appiattita del peso di gr. 140, di forma quasi regolarmente ovalare, dello spessore di due centimetri circa con diametri longitudinale e trasversale rispettivamente pari a 12 e 7 cm. Si distinguono in essa due superfici, dorsale e ventrale ed un margine di contorno che, come abbiamo già detto, ha lo spessore di circa 2 cm. La forma della mostruosità, per il resto regolarmente ovalare, presenta in corrispon-

denza del polo caudale una estroflessione digitiforme e sottile, della lunghezza di 15 mm. La superficie libera dell'intera formazione è provvista di un rivestimento liscio e roseo che ha i caratteri macroscopici dell'epidermide. In corrispondenza della superficie ventrale ed in prossimità del polo caudale detto rivestimento si interrompe bruscamente per determinare un ombelico cutaneo ristretto e regolarmente rotondeggiante attraverso il quale fa ernia una matassa costituita, come nel feto C, da canalicoli avvolti attorno a formazioni ovalari e solide. In tale sede si osserva una soluzione di continuo corrispondente al punto di connessione con la placenta. Alla palpazione si apprezza la presenza di segmenti ossei tra loro collegati in un rudimentario ed incompleto apparato scheletrico. Una appendice ossea si prolunga in corrispondenza della formazione digitiforme già descritta originantesi dal polo caudale della massa mostruosa.

Al riscontro anatomico-patologico è chiara la presenza di un abbozzo di sistema scheletrico, che verrà meglio descritto in seguito, mentre risulta anche qui assente un organo riferibile al cuore. I tessuti molli appaiono edematosi ed alla sezione rimane ad essi aderente il rivestimento cutaneo. Le formazioni che fanno ernia dall'ombelico cutaneo ventrale hanno le stesse caratteristiche già descritte a proposito della massa mostruosa C.

Per gli esami istologici sono stati eseguiti prelievi interessanti il rivestimento di superficie ed i tessuti molli sottostanti, i canalicoli e le formazioni solide ovalari presenti in sede ventrale.

Prima di accingerci a discutere il caso, che si presenta tanto complesso ed interessante, ci sembra opportuno riferire i risultati di alcuni esami da noi eseguiti per una sua più completa definizione. Di un'altra indagine verrà fatto cenno nel corso delle considerazioni allorchè lo richiederà la trattazione.

ESAMI ISTOLOGICI

Mostro C. Le tecniche di colorazione impiegate nel tentativo di ottenere dei preparati istologici interpretabili sul materiale encefaloide, apparentemente di natura nervosa, contenuto nella parte dorsale della massa mostruosa, non hanno dato purtroppo alcun risultato utile.

Per quanto concerne il rivestimento di superficie esso non è risultato costituito, come macroscopicamente sembrava, da epidermide.

Nel preparato allestito con materiale prelevato sezionando in corrispondenza della globosità craniale (vedi Fig. 4a) si osserva infatti che la parte più superficiale risulta da un addensamento di elementi connettivali che in tale sede determinano la formazione di una esile cuticola. Più in profondità, a piccolo ingrandimento, si osserva una struttura di tessuto connettivale molto lasso ed edematoso, ricco di capillari sanguigni e linfatici, spesso dilatati in modo cospicuo. In tale contesto sono presenti alcune formazioni ghiandolariformi, sezionate in modo variabile, di calibro ora ampio, ora piccolo, delimitate da un epitelio cilindrico alto. Il loro lume è occupato da un secreto otticamente indifferente. Qua e là nello stroma si notano inoltre alcune isolette rotondeggianti di tessuto cartilagineo. Nel complesso questo quadro, per alcune particolarità, ricorda quello della tiroide. Le gettate di tessuto cartilagineo, peraltro disordinatamente disposte, non contrastano con l'ipotesi.

Le sezioni allestite con materiale prelevato in corrispondenza di una delle masse ovalari presenti in sede ventrale (vedi Fig. 4b) consentono di visualizzare un sottile rivestimento

Fig. 4a. Preparato istologico relativo alla globosità craniale della massa mostruosa C; sono evidenti le formazioni ghiandolari e le isole cartilaginee (Col. em. eos. Ingr. 11×)

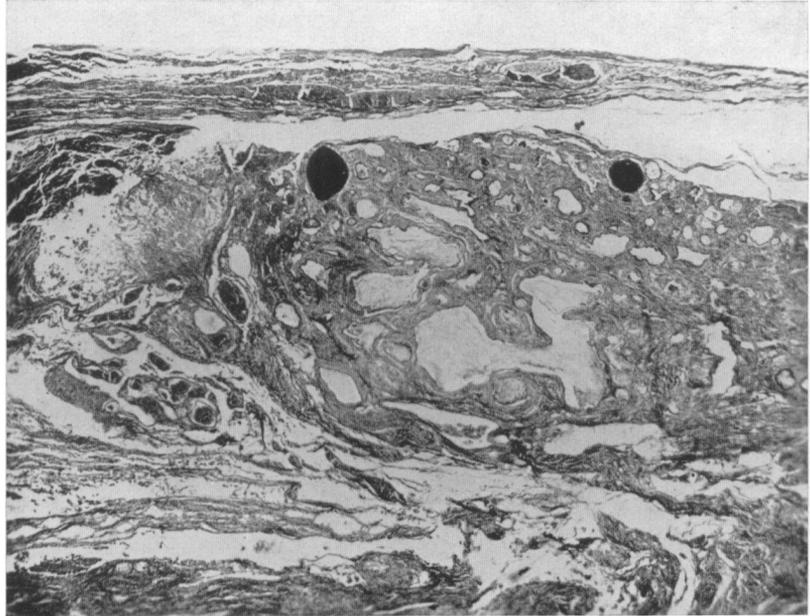
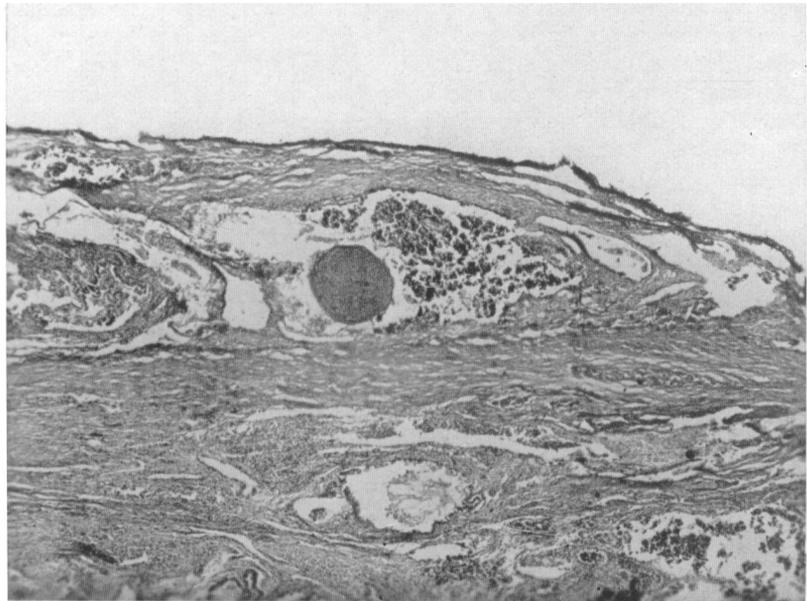


Fig. 4b. Microfotografia relativa ad una delle formazioni ovariali presenti ventralmente nella massa mostruosa C. Si notino i vasi ectasici, le isole cartilaginee e le formazioni ghiandolariformi (Col. em. eos. Ingr. 25×)



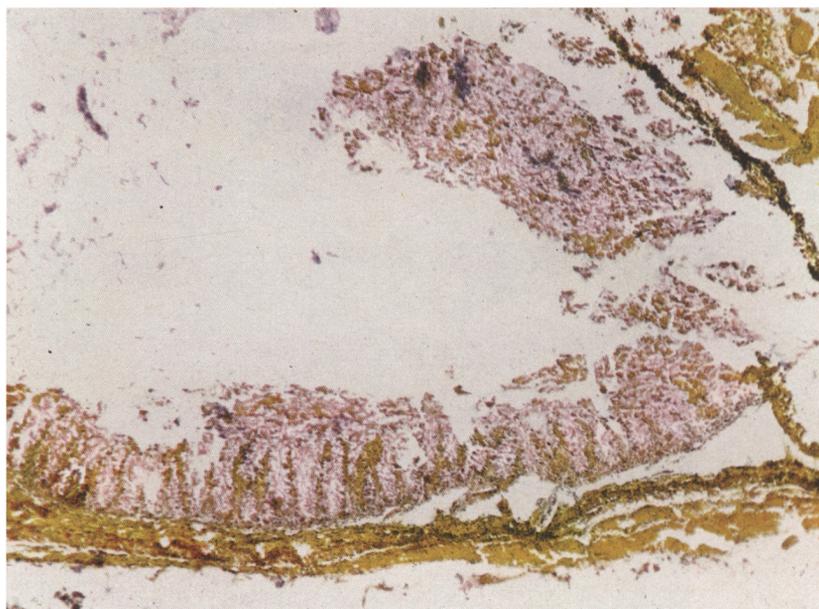


Fig. 4c. Sezione istologica relativa alle formazioni canicolari presenti in sede ventrale. È chiaramente osservabile la presenza di mucina nelle cellule cilindriche delimitanti il lume (Col. Mc Manus, Ingr. 75×)

periferico, costituito da elementi epiteliali disposti in più file, ed una componente centrale di connettivo molto edematoso abitato sia da formazioni ghiandolari che da grossi ed irregolari capillari ectasici ed in parte occupati da sangue. In prossimità di essi, e talvolta nel loro lume, si notano altre isole di tessuto cartilagineo. Non siamo in grado di formulare alcuna ipotesi sulla natura di questo reperto.

L'ultimo preparato istologico relativo al feto C (vedi Fig. 4c) deriva dalla sezione trasversale di una delle formazioni canalicolari presenti ventralmente. Si tratta evidentemente, come si può osservare, di un lime intestinale. Esso è infatti delimitato da cellule cilindriche che hanno risposto positivamente alla colorazione elettiva per la mucina. Più perifericamente si può notare la fine struttura muscolare.

Massa mostruosa D. I preparati allestiti con frammenti prelevati dal rivestimento di superficie (vedi Fig. 5) consentono di evidenziare uno strato ben differenziato di epidermide che qua e là si approfonda a costituire numerosi follicoli piliferi. Il derma è caratterizzato da intenso edema e da numerosi capillari sanguigni spesso variamente ectasici.

Esaminiamo ora i preparati istologici relativi ad una delle formazioni ovalari presenti nel feto, in sede ventrale.

Di essi riportiamo nella Fig. 6 le immagini fotografiche a vari ingrandimenti.

Si può osservare chiaramente nella Fig. 6a una delle formazioni sezionata trasversalmente e considerata nel suo insieme. Essa risulta caratterizzata da una esile struttura di connettivo lasso nel cui contesto si repertano numerosissime formazioni ghiandolariformi

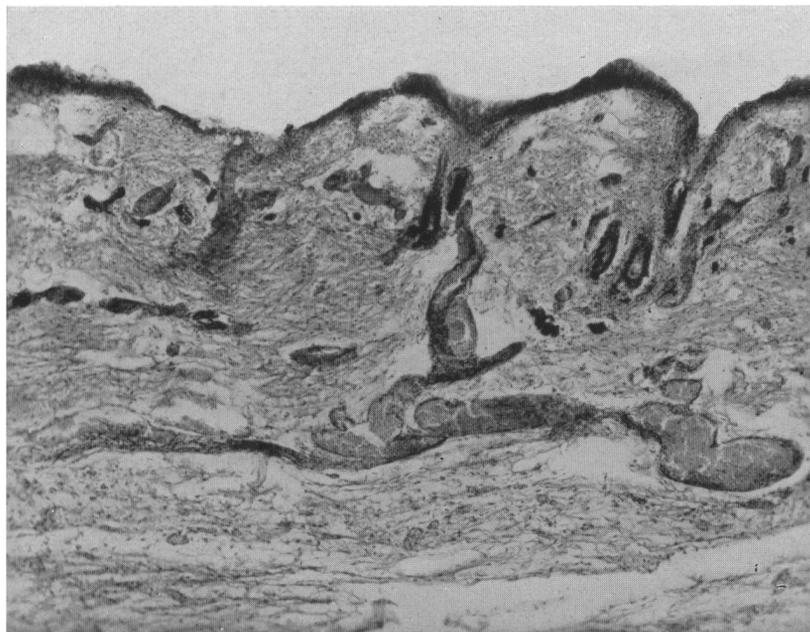


Fig. 5. Preparato istologico relativo al rivestimento di superficie del mostro D. Sono osservabili alcuni follicoli piliferi (Col. em. eos. Ingrand. 70×)

a sezione ovalare e di ampiezza pressochè uniforme. Su un lato della formazione è visibile la sezione trasversale di una formazione anulare le cui pareti sono costituite da tessuto cartilagineo. Passando a più forte ingrandimento si chiariscono maggiormente le caratteristiche della componente epiteliale e, nella Fig. 6d, è osservabile nel dettaglio una delle formazioni ghiandolari il cui investimento è costituito da epitelio cilindrico alto, molto regolare, monostratificato e secernente, apparentemente di aspetto muciparo. Numerosi vasi sono presenti specie in prossimità del tessuto cartilagineo.

Per quanto numerose siano le ipotesi formulabili circa la natura delle formazioni esaminate riteniamo più utile limitarci a riferirne le caratteristiche senza impegnarci su alcuna posizione.

Gli esami istologici allestiti su sezioni delle formazioni canalicolari (Fig. 7) mettono chiaramente in evidenza dei lumi ampi e delimitati da epitelio cilindrico monostratificato di tipo intestinale.

ESAMI RADIOLOGICI (vedi Fig. 8)

Massa C. La formazione presenta opacità irregolari, a margini abbastanza netti, di forma variabile, riferibili in prevalenza a parti molli. Nella porzione inferiore si osservano immagini scarsamente calcificate, in parte cartilaginee, di opacità irregolare. Dette formazioni ossificate potrebbero essere riferibili in parte ad abbozzi di formazioni dentarie, mentre la parte centrale potrebbe riferirsi ad un massiccio cranico con abbozzo dell'occipitale.



Fig. 6a. Microfotografia che comprende nel suo insieme una delle formazioni solide ovalari presenti ventralmente nella massa mostruosa D. Vi si nota una componente ghiandolare ed un ilo sede di grossi vasi circoscritti da cartilagine (Col. em. eos. Ingr. 5×)

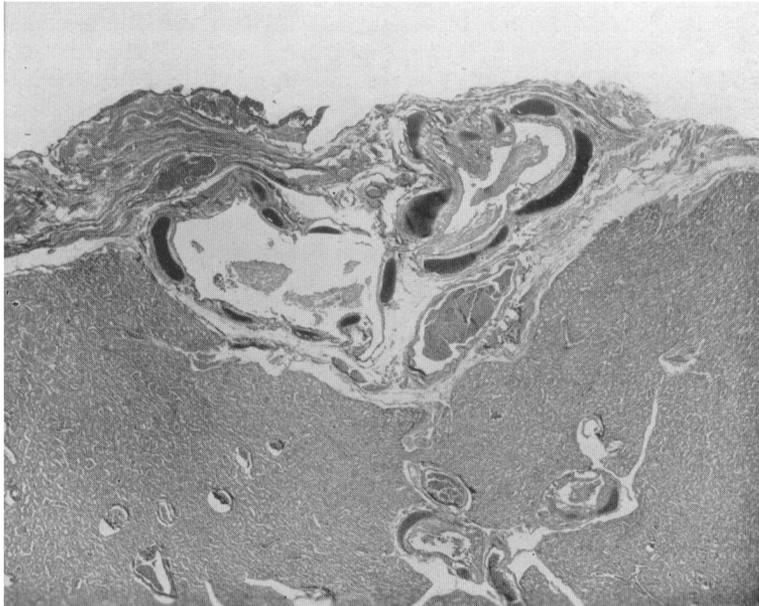


Fig. 6b. A maggiore ingrandimento un punto della formazione ovalare in cui si nota sia il parenchima ghiandolare che l'ilo (Col. em. eos. Ingr. 11×)

Fig. 6c. Si osservi a maggiore ingrandimento la componente ghiandolare (Col. em. eos. Ingr. 50×)

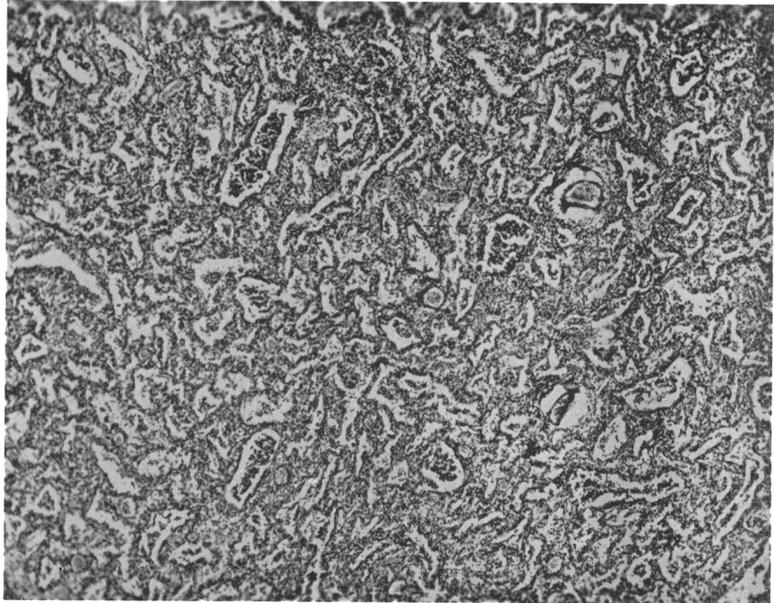


Fig. 6d. Un particolare delle figure precedenti. Si vede nel dettaglio una delle formazioni ghiandolariformi (Col. em. eos. Ingr. 120x)

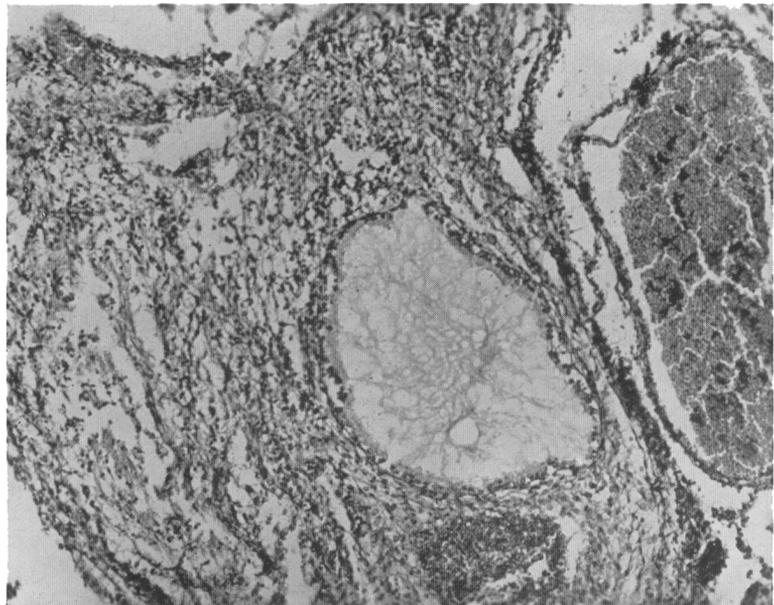




Fig. 7. Anche le formazioni canicolari ventrali presenti nella massa teratoide D sono risultate costituite da intestino. In questa microfotografia è bene evidente sia la componente epiteliale che quella muscolare (Coloraz. Mc Manus; Ingrand. 60×)

Massa D. Abbozzo scheletrico della porzione inferiore del corpo a cominciare dalle due ali iliache, dai due punti di ossificazione ileo-pubica, dalle diafisi femorali con le relative porzioni distali tibio-peroneali. Queste ultime paiono fondersi in un'unica formazione ossea con l'aspetto di una falange. La porzione alta dell'immagine è rappresentata da una lieve opacità per scarsa deposizione di sali di calcio che non può essere riferita ad una chiara formazione embrionale.

DETERMINAZIONE DEL SESSO CROMATINICO

Tale indagine è stata da noi eseguita per maggior completezza al fine di ottenere una indiretta conferma sulla natura monocoriale della gravidanza plurigemina in oggetto.

A tal fine si è proceduto alla ricerca della cromatina di Barr su preparati allestiti secondo l'usuale tecnica istologica effettuando il prelievo a livello del tessuto apparentemente di natura nervosa presente in sede dorsale nel feto C ed in corrispondenza del rivestimento cutaneo del feto D. Dai pezzi prelevati, previa fissazione in formalina ed inclusione in paraffina, si sono ottenute fettine aventi spessore non superiore a 5 micron. Queste sono state sparaffinate e passate nella serie degli alcoli fino all'acqua distillata e quindi sottoposte ad idrolisi acida mediante immersioni in acido cloridrico cinque-normale per 25 minuti primi. I preparati così trattati sono quindi stati tenuti per 90 minuti secondi in una soluzione di cresilvioletto « Merck » all'1%, passati in acqua distillata, decolorati per 20 minuti secondi in alcool a 80° ed infine montati su vetrino in balsamo. Sono state quindi esa-

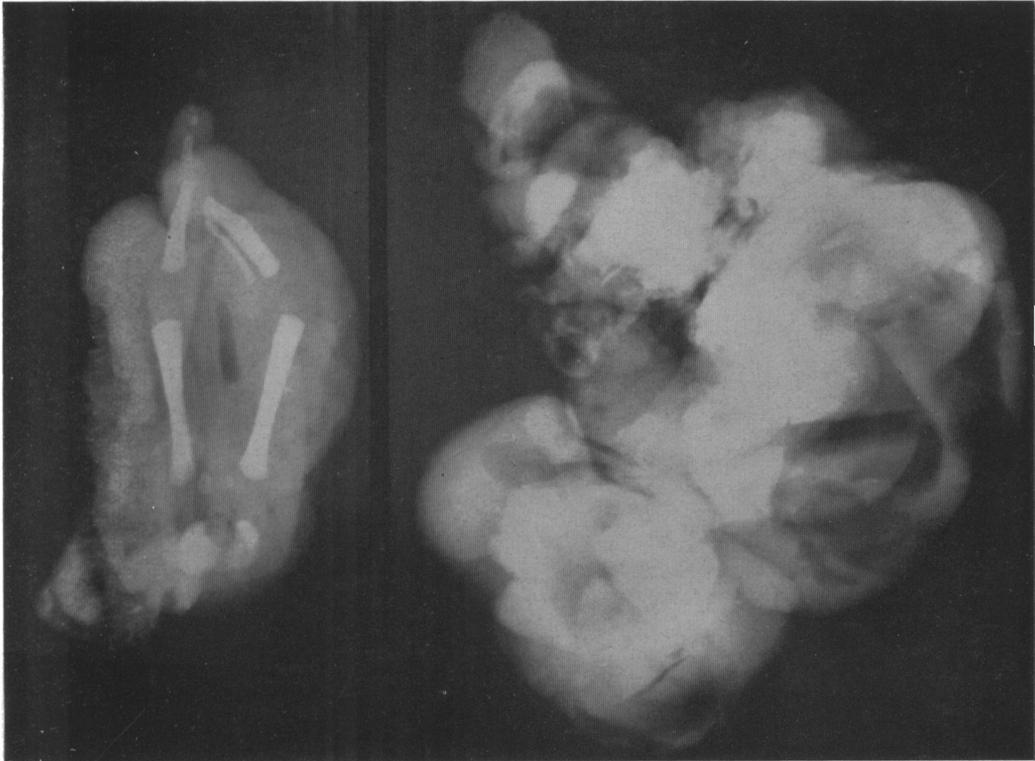


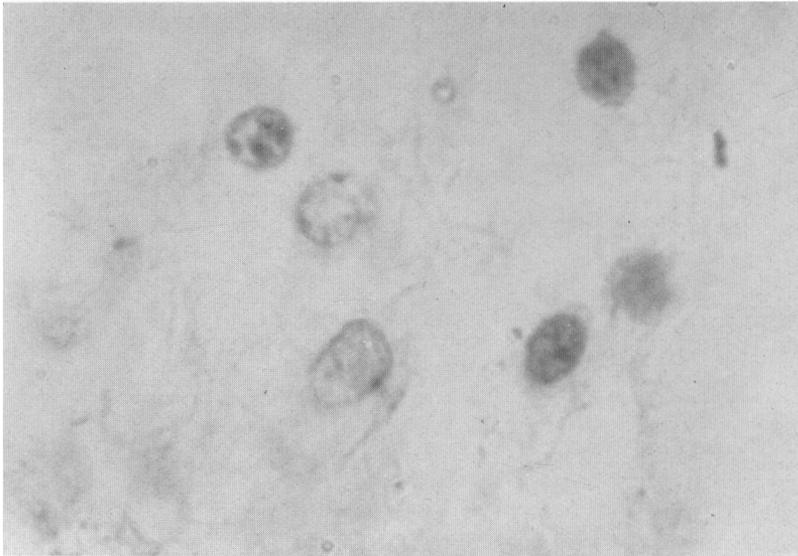
Fig. 8. Immagini radiografiche dei feti mostruosi: a sinistra il feto C, a destra il feto D

minate 100 cellule per ciascun preparato: la cromatina sessuale è risultata presente nel 16% degli elementi del feto C (vedi Fig. 9a) e nel 14% di quelli del feto D (vedi Fig. 9b).

Il basso indice di positività del corpo di Barr, per quanto già significativo per una diagnosi di sesso, è indubbiamente dovuto sia alla scarsa adattabilità del tessuto esaminato a questo tipo di ricerca, sia al fatto che il materiale era rimasto per circa 48 ore alla temperatura di $+4^{\circ}$ C prima di essere fissato, per cui buona parte dei nuclei delle cellule erano già sede di fenomeni autolitici che ne hanno compromesso la buona colorabilità.

Nonostante le difficoltà sopra esposte il corpo di Barr era chiaramente visibile in una buona parte delle cellule che, per morfologia e per giusta intensità di colorazione, si prestavano ad essere esaminate.

Riteniamo pertanto di poter concludere a questo riguardo che l'assetto cromosomico delle due mostruosità fetali deve corrispondere a 2 X.



a



Fig. 9. Sia in a che in b (preparati allestiti con tessuti dei due feti mostruosi) risulta evidente la presenza nei nuclei del corpuscolo di Barr. (Coloraz. Cresyl violetto; Ingrand. 900×)

Discussione

Da un riesame della letteratura medica sull'argomento, che per quanto accurato non può avere la pretesa di essere completo risalendo molti lavori agli ultimi anni dell'800 ed ai primi del '900, non abbiamo potuto trovare illustrazione di alcun caso presentante le caratteristiche di quello da noi osservato.

Ciò conferma l'eccezionalità dell'evento che è così sintetizzabile: gravidanza plurigemina monocoriale e monoamniotica con quattro prodotti di concepimento rappresentati da due feti apparentemente normoconformati e da due feti mostruosi presentanti caratteristiche tra loro diverse.

Il primo argomento che può entrare in discussione è quello sulla gravidanza gemellare monocoriale e monoamniotica. Secondo Taruffi questa evenienza non deve essere considerata come una semplice anomalia ma come una vera forma mostruosa dell'uovo.

Anche non volendo dare a questa affermazione un significato assoluto rimane sempre il fatto che la specie umana è ordinariamente unipara e che la gemelloparità costituisce una eccezione pur se i prodotti del concepimento possono rimanere nel limite del fisiologico.

Nel caso delle gravidanze gemellari vere, o monozigotiche, si deve pensare che al concepimento segue un fenomeno definito poliembrionia con il quale termine si vuole significare che da un unico zigote traggono origine due o più embrioni caratterizzati quindi da identico corredo cromosomico.

Sulla fase dell'ontogenesi su cui viene a gravitare il fenomeno determinante la poliembrionia non c'è accordo completo.

Secondo alcuni Autori infatti i meccanismi determinanti la gemellogenesi vera interverrebbero nella fase dell'ontogenesi definita come « stadio a due blastomeri ». Ognuno dei due blastomeri si rivelerebbe totipotente e, per segmentazione, originerebbe un morula.

Secondo altri, invece, tali meccanismi interferirebbero in una fase più tardiva dell'embriogenesi e precisamente allo stadio della vescicola blastodermica in cui sono già riconoscibili i due componenti principali dell'uovo: il trofoblasto ed il nodo embrionario.

In questi casi, non essendo ancora iniziata la differenziazione dell'amnios, le gravidanze, pur essendo monocoriali, dovrebbero risultare biamniotiche.

Vi è infine chi sostiene la possibilità che l'individualizzazione dei diversi embrioni avvenga in un periodo successivo con la formazione di più linee primitive.

Non esiste ragione fondata in grado di escludere la validità di ognuna delle teorie riportate, per cui la poliembrionia potrebbe essere determinata da meccanismi interferenti di volta in volta in diverse fasi dell'ontogenesi.

Si può tuttavia pensare in linea teorica che quanto più precocemente interviene la suddivisione, tanto più sia facile che le varie aree embrionali si dimostrino veramente totipotenti, tanto da essere in grado di originare ognuna un organismo completo e ben conformato.

Secondo Steiner, infatti, in casi di gravidanza plurima le malformazioni compaiono tanto più spesso quanto più la gemellogenesi si è iniziata tardivamente.

Il caso da noi osservato deve la sua veramente singolare eccezionalità sia al numero che alle caratteristiche dei prodotti del concepimento. Si tratta di un caso di malformazione uniovulare del tipo « gemini inaequales » essendo caratterizzata da due feti normali (pur se tra loro diversi per sviluppo ponderale) e da due feti mostruosi.

Per quanto riguarda questi ultimi essi possono essere innanzi tutto definiti con la dizione generica di « acardi », sotto il cui termine si trovano riunite numerose mostruosità doppie, complesse e diverse, caratterizzate dal fatto che esse non possono essere in grado di vivere una loro vita essendo in totale dipendenza del gemello normale, provenienti dalla stessa cellula uovo. Questi gemelli (il normale ed il mostruoso) hanno in comune la circolazione sanguigna la cui corrente è però determinata solo dal muscolo cardiaco del gemello normale.

Occorre inoltre notare che non è indispensabile per definire un feto come acardio la completa mancanza in esso del cuore; tale organo può anche essere presente in forma più o meno rudimentaria ma deve risultare comunque incapace di assicurare una regolare circolazione sanguigna cardio-placentare.

L'acardia, caratteristica principale di queste mostruosità, è da Ahlfeld interpretata come primitiva, mentre Strassmann ritiene che essa sia secondaria alla netta prevalenza funzionale dell'organo propulsore del gemello normale: gradualmente il cuore del feto mostruoso andrebbe incontro a fenomeni di atrofia tali da rendere spesso impossibile il reperto dell'organo nel corso del riscontro diagnostico.

Riteniamo probabile che entrambe le ipotesi siano valide e che quindi in alcuni casi si debba parlare di vera agenasia cardiaca, come espressione della lesione stessa che ha provocato la mostruosità, mentre in altri l'assenza del cuore debba essere ricondotta ad un processo di atrofia.

Riportiamo qui brevemente la classificazione degli acardi proposta dal Taruffi premettendo che tali feti mostruosi possono essere definiti olocardi od emicardi a seconda che il cuore risulti completamente assente oppure che sia presente in forma rudimentaria.

1. *Acardi paracefali*: in essi è presente la testa distinta in cranio e faccia, mentre il tronco e le estremità sono difettose o mancanti.

2. *Acardi acefali*: testa e collo sono mancanti; nei casi più gravi sono rappresentati la sola pelvi e gli arti inferiori.

3. *Acardi amorfi*: formazioni irregolarmente globose e prive di alcuna forma.

Dalla descrizione macroscopica e dalle indagini istologiche e radiologiche dei feti mostruosi riguardanti il caso da noi osservato e contrassegnati con le lettere C e D risulta che essi possono essere inclusi rispettivamente nel gruppo degli acardi amorfi ed in quello degli acardi acefali.

L'interpretazione etiologica e patogenetica di questi gravi dismorfismi congeniti rimane tuttora un problema lungi dall'essere risolto. Infatti malgrado si siano fino ad ora susseguite numerose ipotesi, nel tentativo di illuminare questa interessante questione, ben poco si conosce di preciso sulle cause prime che entrano in gioco nel determinismo dell'acardia e delle gravi alterazioni di sviluppo di altri organi ed apparati che in genere si accompagnano a questa condizione.

Numerosi sono gli Autori che hanno ricondotto le descritte mostruosità essenzialmente alle più o meno gravi alterazioni del sistema circolatorio cardio-placentare che sempre sono riscontrabili nei casi di malformazioni doppie e che condizionano, in ultima analisi, profonde anomalie circolatorie.

Queste alterazioni risultano costituite da anastomosi che si instaurano precocemente tra i territori vascolari degli organismi gemelli e che mettono in diretta comunicazione i vasi capillari, il distretto venoso di un gemello con l'arterioso dell'altro, ed i distretti arteriosi tra di loro. Dette anastomosi sono riunite sotto il termine di «terzo distretto circolatorio» che si differenzia dai primi due distretti feto-placentari ognuno dei quali appartenente ad un gemello.

Ahlfeld ha ipotizzato che l'allantoide di un feto si sviluppi più precocemente invadendo con i suoi vasi la maggior parte del corion comune; i vasi allantoidei del secondo gemello monocorio, mancando di spazio sufficiente alla loro espansione, finirebbero con l'anastomizzarsi con quelli del primo feto risultandone così un unico sistema circolatorio regolato dal solo cuore del gemello sano.

Strassmann sostiene invece che il cuore di uno dei due gemelli monocorii verrebbe a risentire, attraverso le descritte anastomosi, l'impulso dell'onda sanguigna trasmessagli dal cuore ipertrofico dell'altro gemello, cosicchè la sua efficienza contrattile andrebbe gradualmente affievolendosi fino all'arresto completo.

Senza voler per ora entrare nel merito delle questioni cogliamo l'occasione che si è presentata nel corso di queste considerazioni per illustrare le profonde alterazioni circolatorie che abbiamo riscontrato nel caso di nostra osservazione. I reperti ottenuti con le indagini eseguite sono risultati interessanti anche perchè hanno consentito di spiegare alcune osservazioni apparentemente paradossali risultate all'esame macroscopico ed alle quali già si è fatto un breve cenno, rappresentate, per esempio, dal piccolo diametro del funicolo ombelicale del feto apparentemente normoconformato e di peso maggiore (feto A) e per contro dal cospicuo diametro del cordone ombelicale del feto B con minor sviluppo staturale-ponderale.

Il non perfetto stato di conservazione del materiale pervenutoci in Laboratorio non ci ha consentito, come già si è detto, di documentare nel migliore dei modi le caratteristiche dei distretti circolatori feto-placentari e placentari. È infatti risultata impossibile l'iniezione ombelicale e placentare di liquido radioopaco con la corretta tecnica indispensabile per ottenere delle chiare e probative immagini radiologiche.

Per tale motivo abbiamo ripiegato su altre indagini ottenendo risultati non documentabili ma che si sono rivelati in grado di chiarirci le peculiarità anatomiche, e quindi funzionali, dei distretti circolatori in esame.

A tale scopo abbiamo in un primo tempo iniettato a forza, con soluzione di bleu

di metilene, la vena ombelicale del feto A (con cordone ombelicale a sezione più piccola) ottenendo l'iniezione dei vasi di calibro maggiore sfioccantisi dall'iniezione dell'ombelico alla placenta e, gradualmente, la diffusione del colore a una piccola area triangolare di parenchima placentare circostante.

Analoga operazione abbiamo ripetuto con la vena del cordone ombelicale a sezione più ampia appartenente al feto B (più piccolo) ed abbiamo visualizzato, esercitando una minore pressione sull'iniettore, i vasi maggiori originanti dell'iniezione placentare del cordone ombelicale stesso. In particolare abbiamo notato che, mentre il colore bluastro si diffondeva lentamente a quell'ampio tratto di parenchima placentare che non aveva risentito della prima iniezione, dai grossi vasi presenti nei due punti del margine della placenta ove si inserivano i feti mostruosi fuoriusciva goccia a goccia le soluzione iniettata.

In tal modo abbiamo potuto quindi innanzi tutto precisare che dei due feti apparentemente ben conformati al maggiore (A) spettava un territorio placentare molto piccolo, mentre al minore (B) competeva una cospicua zona di organo. Quest'ultima però risultava comune anche ai due feti mostruosi C e D.

Per rendere più completa la ricerca abbiamo a questo punto eseguito l'esame autotico, condotto secondo la usuale tecnica. Esso non ha messo in evidenza, nel gemello A, alcuna alterazione degna di nota a carico dei vari apparati. Nel gemello B, invece, si è avuto il chiaro reperto di una ipertrofia miocardica totale, di discreta entità. Il peso del cuore, infatti, determinato con una bilancia di precisione, è risultato di 11,6 grammi (contro gli 8,5 grammi del cuore del gemello più grosso) rappresentando

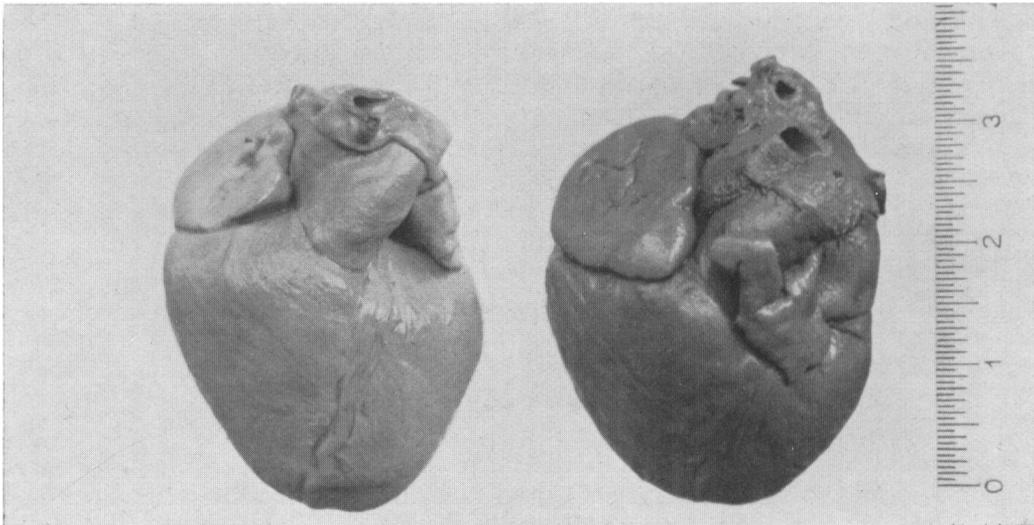


Fig. 10. Immagini fotografiche dei cuori dei feti A e B apparentemente normoconformati. È evidente il maggior volume del cuore del feto B (a destra nella foto)

quindi circa l'1% del peso corporeo totale (gr. 1190), mentre viene generalmente considerato valore normale per un feto a termine quello di 0.7% circa del peso totale.

Riportiamo nella Fig. 10 la fotografia relativa ai cuori isolati dei due feti A e B. A quanto detto aggiungiamo che lo spessore del muscolo cardiaco in corrispondenza del ventricolo destro è risultato di 3 mm per il feto A e di ben 5 mm per il feto B.

Dai dati esposti si ricava che la sproporzione è dovuta non tanto ad un difetto del cuore del feto A (pressochè nei limiti della norma rispetto allo sviluppo dell'organismo) quanto ad una marcata ipertrofia del muscolo cardiaco del feto B.

Nella Figura 11 riportiamo lo schema illustrante i risultati dell'indagine da noi eseguita.

Dalla sua analisi accurata emerge la spiegazione dei vari squilibri apparentemente paradossali che caratterizzano lo sviluppo sia dei cordoni ombelicali rispetto ai feti relativi, sia dei feti apparentemente normoconformati tra di loro.

Infatti il cordone ombelicale del feto A presenta un piccolo diametro in rapporto

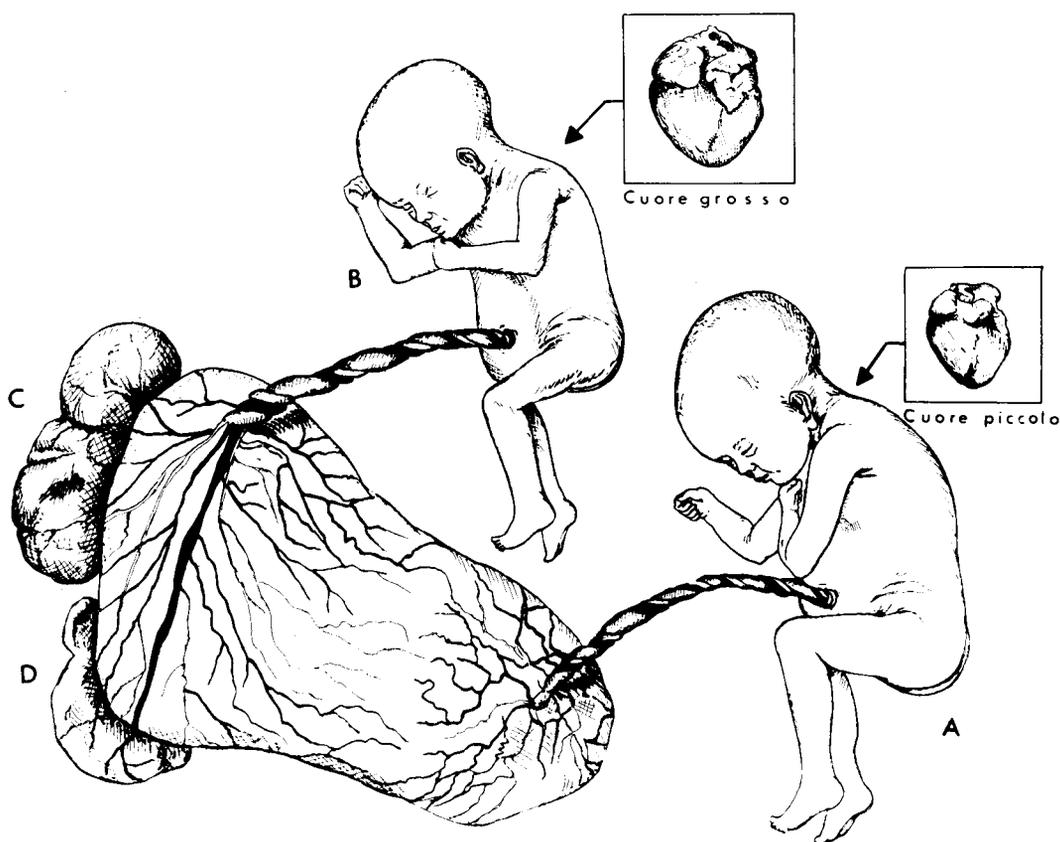


Fig. 11. Riproduzione schematica della circolazione feto-placentare nel caso da noi osservato

allo scarso volume di sangue circolante e direttamente dipendente dalla piccola estensione di territorio placentare di sua competenza. Le minime anastomosi esistenti tra il territorio placentare del feto A e la restante ampia zona di parenchima hanno fatto evidentemente sì che nel metabolismo svolgentesi a livello della piccola area placentare non interferissero in modo sensibile le attività vitali dei feti B, C e D. Ciò è anche indirettamente dimostrato dal fatto che il muscolo cardiaco del feto A ha uno sviluppo corrispondente alla norma. Per quanto quindi fosse scarsa la superficie placentare pertinente al feto A la mancata interferenza sulla sua attività di elementi estranei ha consentito un miglior sviluppo corporeo al feto stesso.

Per contro il feto B, pur disponendo di un'ampia area di parenchima placentare, doveva dividerne la vitale funzione con i prodotti mostruosi. Ciò spiega da una parte il mancato sviluppo somatico del feto e dall'altra l'ampio diametro del funicolo ombelico-

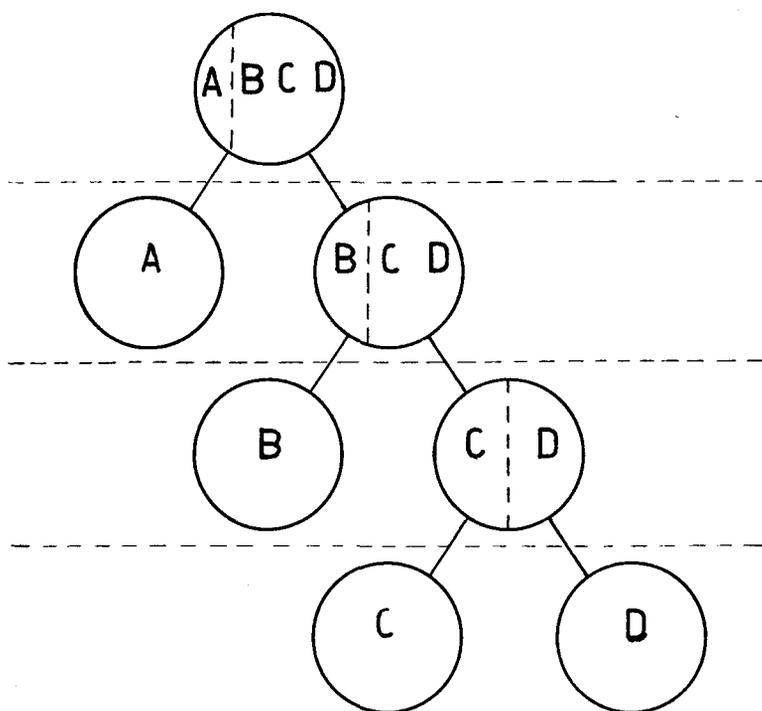


Fig. 12. Schema secondo il quale può essersi sviluppata la gemellogenesi nel caso in esame

licale nei cui vasi doveva scorrere un notevole volume ematico necessario sia per gli scambi del feto B che per quelli dei feti C e D. La netta ipertrofia cardiaca è in diretta dipendenza di questa situazione e consente di comprovare che la circolazione sanguigna dei due feti mostruosi era sostenuta dal cuore del gemello B.

Le anastomosi esistenti tra i territori vascolari del feto B e dei gemelli mostruosi e

l'unicità dell'organo propulsore ha ovviamente determinato l'inversione del normale circolo a livello dei feti C e D cui perveniva sangue già utilizzato dai tessuti del feto B.

La accertata situazione di correlazione anatomica esistente nel complesso caso da noi osservato ci ha incoraggiati a cercare di stabilire lo schema con cui può essersi verificata la divisione gemellare nel corso dell'ontogenesi.

Lo schema che qui riproduciamo, e che ci sembra accettabile, è in grado di spiegare esaurientemente le particolari correlazioni anatomiche e funzionali esistenti tra i feti B, C e D, e nel contempo la relativamente buona condizione in cui si è venuto a trovare il feto A (vedi Fig. 12).

Le suddivisioni dell'uovo si sarebbero così verificate in tre momenti successivi dell'ontogenesi procedendo dalla differenziazione degli abbozzi embrionari di A verso quella di B, C e D. L'ipotesi formulata consente di rendere ragione della particolare correlazione stabilitasi tra B, C e D e di spiegare nello stesso tempo il differente scalare grado di sviluppo che ha contraddistinto i quattro prodotti del concepimento.

Per quanto siano indubbiamente interessanti e di primaria importanza le alterazioni circolatorie cui abbiamo fatto cenno, le complesse deviazioni morfologiche e lo sconvolgimento delle strutture che caratterizzano queste mostruosità fetali, richiedono, per essere spiegate, delle cause che interferiscano in una fase molto precoce dell'ontogenesi.

Riteniamo utile a questo punto elencare succintamente ed in forma schematica tutti i numerosi fattori, che secondo le acquisizioni fin qui raggiunte (Dellepiane, Cappetti, Colla), possono essere ritenuti responsabili dei dismorfismi congeniti.

<p>I - <i>Fattori progenetici</i> (geniopatie o disgenesie)</p>	<p><i>paraereditari</i>: anomalie dell'ovocita o dello spermatozoo (mutazioni primitive o secondarie) esplicanti la loro influenza prima o nel momento della fecondazione.</p> <p><i>ereditari</i>: affezioni autosomiche ereditarie dominanti, recessive od intermedie - affezioni eterocromosomiche diageniche od oloandriche.</p>
<p>II - <i>Fattori metagenetici</i> (dipendenti dall'ambiente che circonda il nuovo essere nelle varie fasi di sviluppo determinanti embriopatie o fetopatie)</p>	<p><i>endogeni</i>: a) malattie proprie della gravidanza (minaccia d'aborto, gravidanze ectopiche, gestosi, gravidanza multipla, isoimmunizzazione); b) fattori endocrino-metabolici (diabete, tireopatie); c) malattie ginecologiche (endometriti, fibromi, malformazioni congenite, ipoplasia uterina).</p> <p><i>esogeni</i>: a) fattori infettivi (virosi, infezioni batteriche, infezioni da protozoi); b) fattori nutritivi (disvitaminosi); c) fattori fisici (tutti i tipi di irradiazioni, lesioni traumatiche in tentativi di aborto); d) fattori chimici (intossicazioni di vario tipo); e) fattori emozionali o neuropsichici.</p>

Per i motivi già espressi, riguardanti cioè la notevole anarchia di costituzione riscontrabile nei feti mostruosi da altri e da noi osservati, saremmo propensi a ritenere che le cause responsabili siano da ricercarsi tra quelle incluse nel gruppo delle pro-genetiche senza escludere tuttavia la possibilità che particolari fattori tossici o fisici possano determinare altrettanto gravi dismorfismi.

L'indagine anamnestica, che per quanto accurata non consente mai, se negativa, di giungere a definitive conclusioni, non ha rivelato, nel nostro caso, alcun dato che autorizzi a prendere in discussione fattori ereditari ed ha altresì escluso l'intervento di azioni lesive di natura infettiva, fisica e tossica. Non crediamo infatti che debbano essere presi in considerazione in tal senso i preparati del commercio di cui la madre ha fatto uso per la terapia sintomatica dei frequenti accessi di emicrania.

Gli edemi e l'accentuazione dei fenomeni simpatici di cui ha sofferto la gestante sono interpretabili, alla luce dei fatti, come fenomeni di ipergravidismo che costituiscono quindi l'effetto della gravidanza plurigemina e che non hanno motivo di essere considerati come cause dei dismorfismi riscontrati.

In definitiva si dovrebbe a questo punto siglare la presentazione del nostro caso facendo notare che nulla si può concludere per quanto concerne l'interessante questione dell'etiopatogenesi. Per quanto detta conclusione non subisca modificazioni desideriamo esprimere due ipotesi che, sollecitando d'esser criticate, si sono affacciate più volte alla nostra attenzione nel corso dello studio del caso ora esposto.

Per la prima di esse il danno genetico consisterebbe in un fattore direttamente condizionante la suddivisione in periodi successivi del germe embrionale nel determinismo di alcune poliembrionie. In altri termini dovrebbe esistere un gene particolare responsabile del fatto che non tutti i gemelli di una stessa gravidanza si differenziano in un unico momento precoce dell'ontogenesi, ciò che condurrebbe a prodotti del concepimento non mostruosi, ma in momenti diversi, cosicché gli ultimi ad essere differenziati si svilupperebbero da germi non più totipotenti ma con limitate possibilità d'evoluzione. Ciò spiegherebbe anche le anomalie osservabili nella vascolarizzazione placentare e feto-placentare le quali, d'altra parte, contribuirebbero ad aggravare il quadro finale.

Un'altra ipotesi patogenetica potrebbe essere rappresentata dalla possibilità che la lesione genetica condizioni direttamente ed unicamente lo sviluppo mostruoso del trofoblasto e quindi della circolazione placentare con conseguente formazione di embrioni donatori e di embrioni recettori, gli ultimi dei quali destinati ad uno sviluppo mostruoso.

Al termine dell'esposizione del caso da noi osservato, per i dati che ne sono emersi e per quelli che abbiamo desunto dal necessario, proficuo riesame della letteratura medica sull'argomento delle mostruosità, riteniamo che si debba concludere che nuovi sviluppi sulla conoscenza degli intimi meccanismi etiopatogenetici di molti dei gravi dismorfismi congeniti che si riscontrano con discreta frequenza, deriveranno dalla genetica e dall'embriologia sperimentale.

Riassunto

Viene descritto un caso di gravidanza monocoriale e monoamniotica caratterizzata da quattro prodotti del concepimento di cui due apparentemente normoconformati (nati morti) e due mostruosi.

In base alle classificazioni accettate questi due ultimi possono essere definiti l'uno acardio acefalo e l'altro acardio amorfo.

Dopo aver esposto i dati risultanti da tutte le indagini eseguite (Rxgrafia, cromatina sessuale, esami istologici, iniezione della circolazione placentare e feto-placentare) vengono discussi, in relazione al caso in esame ed in base alle più recenti acquisizioni, i fattori etiopatogenetici che possono essere presi in esame nel determinismo dei gravi dismorfismi congeniti.

Vengono inoltre prospettate due ipotesi etiopatogenetiche riposanti sul presupposto di una lesione genica, direttamente condizionante o la suddivisione in più embrioni in epoche successive dell'ontogenesi o la « mostruosità » del circolo placentare.

Sulla scorta delle risultanze emerse si può ritenere che ulteriori acquisizioni sull'argomento potranno derivare dalla genetica e dall'embriologia sperimentale.

Bibliografia

- AHLFIELD L.: Citato da Nicora.
ALFIERI E.: La gravidanza bigemina monocoriale e monoamniotica. *Ann. Ost. e Gin.*, 25, 280, 1903.
AUSTIN C. R.: Sex chromatin in embryonic and fetal tissue. *Acta Cyt.*, 6, 61, 1962.
BRIRIARELLI G.: Per l'anatomia patologica delle alterazioni di prima formazione; mostro olocardio amorfo. *Lav. Ist. Ant. ed Ist. Patol.*, 10, 141, 1951.
CHIARUGI G.: I gemelli. U.T.E.T. Torino, 1926.
COLLA G.: Il problema diagnostico e terapeutico delle gravidanze gemellari mostruose. *Min. Gin.*, 21, 8, 1956.
— MACCHIONI B.: Sulla prevenzione dei dismorfismi congeniti. *Medicina Sociale*, 8, 284, 1963.
CLIVIO I.: Trattato di Ostetricia. Ed. Vallardi, 1926.
DELLEPIANE G., CAPPEITI C. A., COLLA G.: Patologia feto-neonatale. Ed. Min. Med. Torino, 1963.
EYDAM A.: Etiological studies of a holocardius pseudocephalus dibrachius dipus. *Zentralblatt. f. Gynäk.*, 77, 392, 1955.
GEDDA L.: Studio dei Gemelli. Ed. Orizzonte Medico, Roma, 1951.
GIANNICE C., PAZZAGLIA L.: Morte intrauterina del co-gemello normale per strozzamento del funicolo da parte di una mostruosità acefala acardica. *Min. Gin.*, 23, 1195, 1960.
HIENZ H. A., STOLL P.: Sex determinations in intra uterine death by means of sex chromatin. *Acta Cyt.*, 6, 108, 1962.
LANCINI N.: Mostro acefalo acardico in parto trigemino. *Ann. Ost. e Gin.*, 1, 77, 1938.
MAGGIORA-VERGATO T., GENTILE G.: Un caso di gemello amorfo: l'olocardio amorfo globoso. *Clinica Ost. e Ginec.*, 4, 235, 1954.
PESCE G.: Di un caso di mostruosità doppia in aborto al II mese (considerazioni sulla genesi delle mostruosità doppie). *Atti Soc. Ital. Ost. e Ginec.*, 35, 264, 1939.
ROSS J. R. W.: Acardius amorphus in triplet pregnancy. *J. Obst. Gyn. Brit., Emp.*, 58, 835, 1951.
STRASSMANN R.: Citato da Nicora.
TARUFFI L.: Citato da Nicora.
-

SUMMARY

A case of monochorial and monoamniotic pregnancy is described. Of the four products of conception, two were apparently normal (still-born) and two were monsters.

On the basis of current classifications, the latter two can be defined one as *acardiacus a-cephalus* and the other as *acardiacus amorphus*. After presenting the data resulting from all the investigations carried-out (radiography, sex chromatin, histological examinations, injection of the placental and foeto-placental circulation) the etiopathogenetical factors to be examined in determining congenital serious deformities are discussed in relation to the case under examination and on the basis of the most recent findings.

Two etiopathogenetical hypotheses are then suggested, resting on the supposition of a genic lesion which directly conditions either the subdivision into several embryos following ontogenesis or the « monstruosity » of the placental circulation.

On the basis of the results obtained it can be held that further discoveries on the subject will derive from genetics and experimental embryology.

RÉSUMÉ

Les Auteurs ont observé un cas de grossesse monochoriale et monoamniotique caractérisée par quatre produits de la conception, dont deux de conformation apparemment normale (morts-nés) et deux monstrueux. Selon les classifications acceptées, ces deux derniers peuvent être définis l'un *acardio-acéphal*, et l'autre *acardio-amorphe*.

Après avoir exposé les données résultantes des examens effectués (radiographie, chromatine sexuelle, examen histologique, injection de la circulation placentaire et foeto-placentaire), les facteurs étiopathogéniques, qui peuvent être pris en considération dans le déterminisme des graves dysmorphies congénitales, sont discutés en relation au cas examiné et sur la base des acquisitions les plus récentes.

En outre deux hypothèses étiopathogéniques sont avancées, reposant sur la supposition d'une lésion génique directement conditionnante ou la subdivision en plusieurs embryons à des moments successifs de l'ontogenèse, ou la monstruosité du circuit placentaire. D'après les résultats apparus, l'on peut penser que des acquisitions ultérieures sur ce sujet nous viendront de la génétique et de l'embryologie expérimentale.

ZUSAMMENFASSUNG

Beschreibung einer Schwangerschaft mit einem Chorion und einem Amnion bei vier Empfängnisprodukten, von denen zwei scheinbar normal gestaltet (tot geboren) und zwei Missgeburten waren. Letztere können den angenommenen Klassifizierungen gemäss eins als *Acardio-azephalus* und das andere als *Acardio-amorphus* bezeichnet werden.

Nach Besprechung aller Untersuchungen (Röntgenaufnahmen, Geschlechtschromatin, histologische Analysen, Injektionen des Plazenta- und des Plazenta-Fötuskreislaufs) erfolgt unter Bezugnahme auf den Fall und auf die neuesten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet eine Erör-

terung der ätiopathologischen Faktoren, die beim Zustandekommen der schweren, angeborenen Dysmorphismen als bedingend untersucht werden können.

Zwei ätiopathogenetische Hypothesen werden angedeutet: beide gehen von der Voraussetzung aus, dass es sich um eine Läsion des Gens handelt, welche entweder die Unterteilung in mehrere Embryone zu aufeinanderfolgenden Epochen der Ontogenese oder aber die « Missgestaltung » des Plazentakreislaufs bedingt.

Aus den Ergebnissen ist anzunehmen, dass Genetik und experimentelle Embryologie weitere Erkenntnisse auf diesem Gebiet liefern können.