

Klinika za ženske bolesti i porođaje Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA I MALFORMACIJE BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

Vesna Sokol Karadjole, Marina Ivanišević

Pregled

Ključne riječi: blizanačka trudnoća, ultrazvuk, patologija blizanačke trudnoće

SAŽETAK. Broj blizanačkih trudnoća u konstantnom je porastu. Jedan od razloga tome je i odgođeno majčinstvo na kojeg se brojne žene zbog ritma i stila života odlučuju sve češće. Starija životna dob žene rezultira češćim zanošenjem uz pomoć medicinski potpomognute oplodnje i posljedično većim brojem višeplođnih trudnoća. Blizanačke trudnoće nose sa sobom veći rizik od perinatalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. To se posebno odnosi na monokorionske trudnoće. Ultrazvuk kao dijagnostičko sredstvo, predstavlja najvažniju metodu za redovito praćenje takvih trudnoća. Njegova važnost očituje se u ranoj detekciji kongenitalnih malformacija, intrauterine smrti jednog od blizanaca, diskordantnog rasta gemina i otkrivanju žena rizičnih za prijevremeni porođaj ali i detekciji i praćenju težih patologija posebno specifičnih za monokorionske trudnoće poput međublizanačkog transfuzijskog sindroma (TTTS-a), blizanačke sekvencije anemije i policitemije (TAPS) i blizanačkog sindroma retrogradne arterijske perfuzije (TRAP). Svaka blizanačka trudnoća komplicirana patologijom trebala bi biti redovito kontrolirana u tercijarnom centru za ginekologiju i opstetriciju.

Uvod

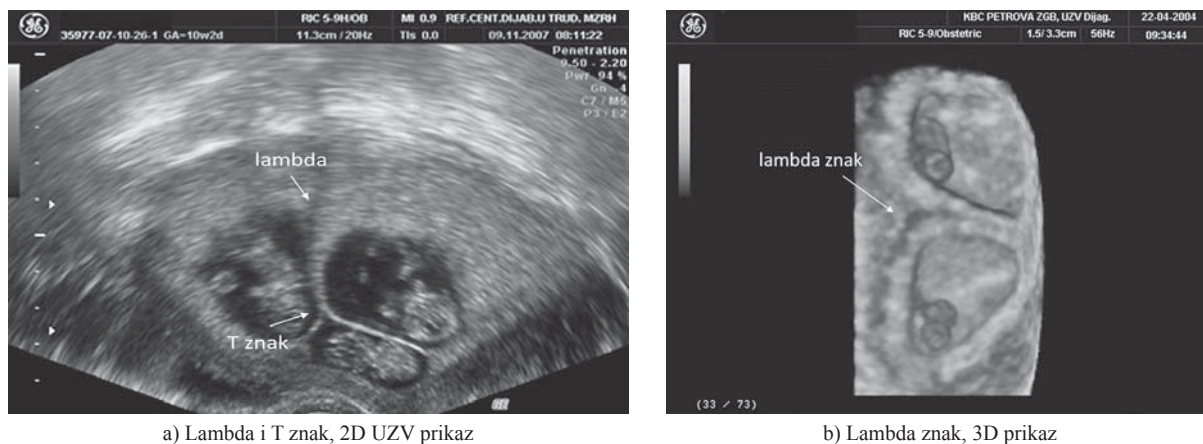
Blizanačke trudnoće čine 3% svih porođaja, a njihov broj ima konstantnu tendenciju rasta. Jedan od razloga tome je i odgođeno majčinstvo koje brojne žene odgađaju do kasne reproduktivne dobi tražeći potom pomoć u postupcima medicinski potpomognute oplodnje koji češće rezultiraju višeplođnim trudnoćama. U odnosu na jednoplođnu trudnoću, blizanačka trudnoća povezana je s većom stopom perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (1–4), a oko 60% svih blizanačkih trudnoća završava prijevremenim porođajem. Prijevremeni porođaj pridonosi povišenom riziku i za neonatalni morbiditet i mortalitet (5–8). Ultrazvuk, kao dijagnostičko sredstvo, predstavlja najvažniju metodu za praćenje blizanačkih trudnoća. Redovitim praćenjem biometrije plodova, anatomije, protoka kroz krvne žile (dopler) te redovitim analizom količine plodove vode, mogu se na vrijeme identificirati patološka stanja karakteristična za blizanačke trudnoće. Osnovna perinatalna skrb blizanačkih trudnoća obuhvaća određivanje gestacijske dobi i korioniciteta te detekciju kromosomskih i strukturnih anomalija fetusa. Kompleksnija perinatalna skrb kao i kompleksnija ultrazvučna dijagnostika obuhvaća detekciju i skrb o patologijama specifičnim za jednojajčane blizanačke trudnoće kao što su sindrom međublizanačke transfuzije (TTTS), selektivni zastoj rasta (sIUGR), blizanačka sekvencija anemije i policitemije (TAPS), blizanački sindrom retrogradne arterijske perfuzije (TRAP), praćenje sijamskih blizanaca i praćenje trudnoće nakon intrauterine smrti jednog od blizanaca.

Određivanje gestacijske dobi, korioniciteta i amniociteta

Prvi korak u vođenju blizanačkih trudnoća svakako predstavlja precizno datiranje trudnoće koje je najpouzdanije raditi kada je udaljenost tjeme trtica (*crown-rump*

length CRL) između 45mm i 84mm (između 11⁺⁰ i 13^{+6/7} tj gestacije). Kod žena koje su spontano zanijele gestacijska dob bi se, kao i termin porođaja, trebala određivati prema većem od dva CRL-a. Ukoliko se ultrazvučni pregled prvi puta obavi u 14-tom tjednu trudnoće, gestacijska dob se određuje prema većem promjeru glavice (HC). Kod trudnoća nastalih postupkom izvanuterozne oplodnje (IVF), datiranje se vrši na osnovu datuma embriotransfera.

Drugi korak, koji se također određuje između 11⁺⁰ i 13^{+6/7} tj gestacije predstavlja određivanje broja koriona i amniona. Korionicitet se definira mjerenjem debljine membrane na mjestu insercije amniona u posteljicu dajući T ili lambda znak kao i određivanjem broja posteljica. Amniocitet se određuje vizualizacijom intraamnijske pregrade (slika 1). Kod dvojajčanih blizanaca (BCBA, bikorijati biamnijati) membrana daje dojam "deblje" stjenke, a nastaje kao rezultat spojenih membrana koriona s dva tanka sloja amniona sa svake strane (lambda oblik). Kod jednojajčanih blizanaca (MCBA, monokorijati biamnijati) intraamnijska membrana izgleda puno "tanje" jer je građena samo od dva tanka sloja amniona (T znak). Kod žena koje se na pregled jave prvi put nakon 14. tjedna gestacije, korionicitet se može odrediti, ukoliko je moguće, brojenjem intramembranskih slojeva ili determinacijom različitih spolova plodova. Broj posteljica također može poslužiti kao diskriminacijsko sredstvo iako ta metoda nije pouzdana s obzirom da posteljice kod dvojajčanih blizanaca često mogu biti jedna do druge te se prezentirati kao jedna a kod 3% jednojajčanih blizanaca posteljice mogu biti u dva dijela. Ukoliko nikako nije moguće odrediti korionicitet, najsigurnije je blizance proglasiti kao monokorijate tj. jednojajčane. Nedostatak ili postojanje intraamnijske membrane najbolje je potvrditi vaginalnim ultrazvukom. Blizanci s jednim, zajedničkim amniomom (MCMA, monokorijati monoamnijati) imaju pro-



Slika 1.

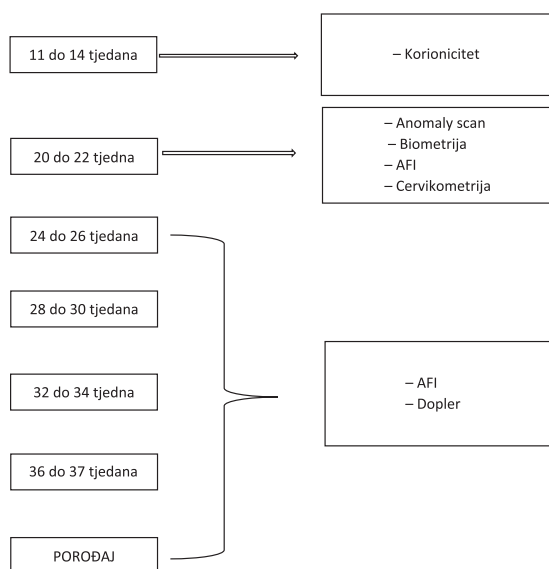
širenu, zadebljanu pupkovinu što se može potvrditi postojanjem dva različita doplera pupčane arterije uz dva različita ritma čedinjeg srca.

Označavanje blizanaca

Diferencijaciju, numeriranje, blizanaca trebalo bi napraviti što ranije u trudnoći i prema tim oznakama pratiti njihov daljnji rast i razvoj. Različite ustanove imaju različite metode numeriranja. Opcije su razne; označavanje ovisno o smještanju desno/lijevo ili gore/dolje u maternici. U nekim ustanovama bliznac 1 (A) je uvijek onaj bliznac koji je smješten maternalno desno dok je bliznac 2 (B) uvijek onaj smješten maternalno lijevo. Oznake koje blizanci dobiju na početku trudnoće treba jasno napisati i priložiti medicinskoj dokumentaciji trudnice tako da se omogući pravilno praćenje svakog od blizanaca neovisno o liječniku koji radi UZV (9). Kod trudnoća s diskordantnim rastom potrebno je naznačiti koji bliznac je potencijalni primatelj. Kod monokorijata monoamnijata (MCMA) označavanje blizanaca je manje točno, posebno u prvom tromjesečju. Zbog toga je tijekom njihovog opisa potrebno iznijeti što više detalja (npr. mjesto insercije pupkovine).

Antenatalna ultrazvučna skrb blizanačkih trudnoća

Kod dvojajčanih blizanaca tj. nekomplikiranih bikorionskih blizanačkih trudnoća, ultrazvučni pregled potrebno je napraviti jednom u prvom tromjesečju, jednom u drugom tromjesečju (anomaly scan; detaljan pregled anatomije blizanaca) te ukoliko je sve u redu, pregled ponavljati svaka 4 tjedna. BCBA komplicirani patologijom zahtijevaju češće UZV preglede ovisno o vrsti patologije (slika 2). Svaki UZV pregled trebao bi obuhvatiti procjenu TT fetusa, procjenu količine plodove vode (4 kvadranta vode (*amniotic fluid indeks* – AFI) ili najdublji slobodni džep (*maximum pool depth* – MPD) i dopler umbilikalne arterije (nakon 20 tjedana). Diskordantni rast, ukoliko je zamijećen, treba biti zabliježen kako bi se svakim idućim pregledom pratila razlika u rastu oba gemina.

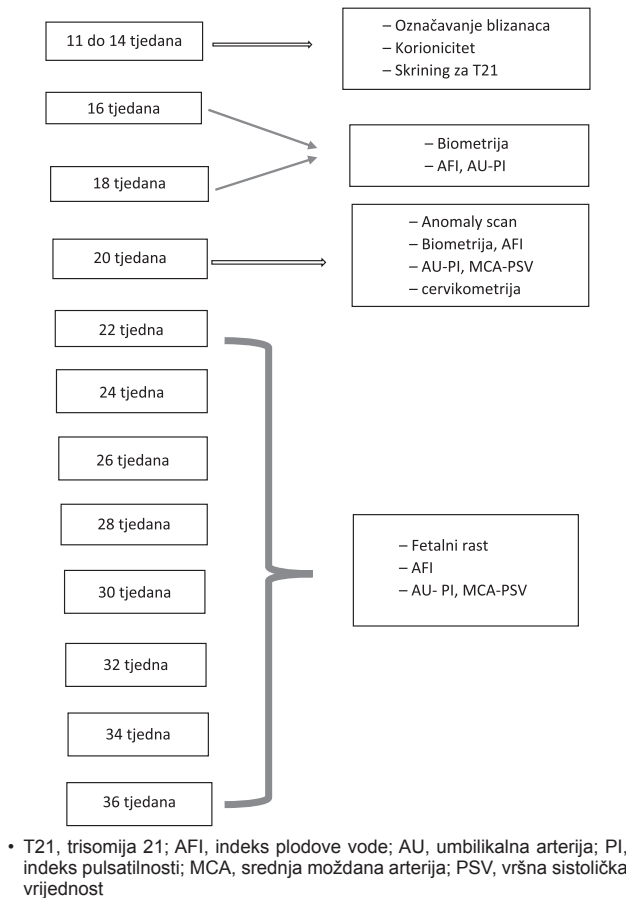


• T21, trisomija 21; AFI, indeks plodove vode

Slika 2. Ultrazvučni pregledi u nekomplikiranih bikorionskih (BCBA) trudnoća (*ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy*)⁶²

Kod jednojajčanih blizanaca tj. nekomplikiranih monokorijalnih blizanačkih trudnoća, ultrazvučni pregled potrebno je obaviti u prvom tromjesečju, a nakon 16-tog tjedna gestacije svaka 2 tjedna da bi se otkrila moguća patologija poput TTTS-a ili TAPS-a. MCBA ili MCMA komplicirani patologijom zahtijevaju češće UZV preglede ovisno o vrsti patologije (slika 3) (10, 11). Kod jednojajčanih blizanaca UZV pregled nakon 20. tjedna gestacije bi uz navedeno trebao još sadržavati i dopler središnje moždane arterije (*middle cerebral artery* – MCA) kod koje se prati otpor (*resistent indeks* – RI) i vršna sistolička vrijednost (*peak systolic velocity* – PSV) da bi se otkrio mogući TAPS. Kod svakog pregleda potrebno je odrediti i količinu plodove vode da bi se ustanovio mogući TTTS.

Kod svih žena s blizanačkom trudnoćom preporučljivo je u 20-tom tjednu gestacije učiniti cervikometriju



Slika 3. Ultrazvučni pregledi u nekomplikiranih monokorionskih (MCBA, MCMA) trudnoća (ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy⁶²)

i na taj način identificirati žene s povećanim rizikom za prijevremeni porođaj.

Skrining za kromosomske bolesti i strukturne abnormalnosti kod trudnica s blizanačkom trudnoćom. Malformacije blizanačkih trudnoća.

Kombinirani probir predstavlja skrining za kromosomske bolesti koji se sastoji od kombinacije ultrazvučnog mjerenja nuhalnog nabora (NT) i razine dva hormona u krvi majke: β -hCG i PAPP-a. Kombinirani probir radi se u prvom tromjesečju, između 11⁺⁰ i 13^{+6/7} tjedana. Iako je opće poznato da je stopa detekcije genetskih promjena ploda niža kod višeplođnih u odnosu na jednoplođne trudnoće, meta analiza iz 2014. god. ukazuje na sličnu stopu detekcije (89% za jednoplođne trudnoće, 86% za dvojajčane, a 87% za jednoajčane blizance uz stopu lažno pozitivnih rezultata od 5% (12).

Invazivni testovi (CVS, amniocenteza) češće rezultiraju komplikacijama kao što je gubitak trudnoće ili prijevremeno prsnuće vodenjaka u blizanačkim trudnoćama u odnosu na jednoplođne. Upravo je zbog toga važno obaviti detaljan informativni razgovor s roditeljima

o mogućim rizicima takvog zahvata, o mogućnostima dobivanja različitog genetskog materijala kod bikorijata kao i o rizicima selektivnog fetocida ukoliko se roditelji na njega odluče.

Kao za jednoplođne tako se i kod blizanačkih trudnoća danas sve češće primjenjuju neinvazivne metode detekcije kromosomskih promjena koje se baziraju na ekstrakciji fetalne DNK (cfDNA) iz krvi majke. Njihova prednost je, osim neinvazivnog postupka, veća stopa detekcije i niža stopa lažno pozitivnih rezultata u odnosu na kombinirani probir (13).

Prvi skrining za detekciju strukturnih, anatomskih, malformacija plodova obavlja se kao i kod jednoplođnih trudnoća između 11⁺⁰ i 13^{+6/7} tj gestacije kada se analizira postojanje velikih malformacija (14). Finija anatomija fetusa analizira se između 18⁺⁰ i 21^{+6/7} tj. gestacije (15). S obzirom na postojanje drugog fetusa, izvođenje *anomaly scan-a* kod blizanačkih trudnoća predstavlja veći izazov u odnosu na jednoplođne trudnoće te zbog toga sam pregled iziskuje više vremena (cca 45 min). Također, rizik za razvoj anomalija kod blizanaca je veći u odnosu na jednoplođnu trudnoću (16). Taj rizik je čak dvostruko veći za malformacije kardiovaskularnog i probavnog sustava dok se nešto rjeđe nalaze anomalije središnjeg živčanog sustava, koštano-mišićnog sustava, uha i dišnog sustava. Specifične malformacije koje se u 20. tjednu mogu detektirati ultrazvukom odnose se posebno na defekte neuralne cijevi poput makrocefalije, encefalokele, rascjepa usne i nepca, anomalije dijafragme (hernija), srčane greške, traheozofagealne fistule uz ostale malformacije probavnog trakta, defekte prednje trbušne stijenke poput umbilikalne hernije i malformacije bubrenog sustava poput cističnih bubrega. Sve malformacije češće su u monokorijata. Iako monozigoti imaju identičnu genetsku strukturu, oni su obično diskordantni za malformacije (diskordantna strukturna aneuploidija). Ako je kojim slučajem anomalija prisutna u oba blizanca, u jednoga je obično jače razvijena.

Upravo zbog toga uz detaljan *anomaly scan*, UZV pregled blizanaca trebao bi obuhvatiti i fetalnu ehokardiografiju. Rano otkrivanje anomalija fetusa daje roditeljima opciju analize ishoda određene patologije te odluku za eventualno dovršenje trudnoće. U slučaju letalnih dijagnoza, kod bikorijata se preferira ekspektativno praćenje dok je kod monokorijata potreban intenzivan nadzor nad trudnoćom s obzirom da smrt jednog gemina može ugroziti život drugog. U Republici Hrvatskoj selektivni fetocid nije zakonski dozvoljen.

Skrining za prijevremeni porođaj u blizanačkoj trudnoći

S obzirom na veliku učestalost, skrining za prijevremeni porođaj nužan je kod žena s blizanačkom trudnoćom (17). Više od 50% blizanačkih trudnoća završava porođajem prije 37. tjedna trudnoće (60% prije 37. tj, 12% prije 32. tj) (17). Duljina cerviksa <20 mm kod asimptomatskih žena između 20⁺⁰ i 23^{+6/7} tj. najtočniji je predskazatelj prijevremenog porođaja kod trudnoća

prije navršenih 32 i 34 tjedna gestacije. Trenutno ne postoje metode za njegovu prevenciju. Mirovanje, progesteronska terapija i tokoliza ne djeluju kao preventivna mjera za prijevremeni porođaj kod blizanačkih trudnoća (18–23).

Intrauterini zastoj rasta (sIUGR) u blizanačkim trudnoćama

Zastoj rasta (IUGR), odnosno diskordantni rast, je patologija specifična za blizanačku trudnoću i označava diskordantni rast gemina tj razliku između TT blizanaca >25% i stanje u kojem je TT jednog od gemina ispod 10. centile za gestacijsku dob (24, 25). U slučaju da oba blizanca imaju TT ispod 10. centile za gestacijsku dob, tada govorimo o geminima malima za gestacijsku dob (SGA) i to stanje ne predstavlja patologiju.

Diskordantnost oko 20% predstavlja vrijednost nakon koje se očekuje patološki ishod trudnoće. Uzroci zastoja rasta su različiti: kromosomske abnormalnosti, infekcije (CMV, toksoplazmoza, rubeola) dok je kod monokorijata najčešći razlog nejednaka raspodjela posteljicne mase i krvnih žila između blizanaca. Iako blizanci imaju drugačiju dinamiku rasta tijekom trudnoće (slabiji prirast TT u trećem tromjesečju), za praćenje rasta koriste se iste krivulje rasta kao i kod jednoplodnih trudnoća. Ta je različitost u dinamici rasta posebno izražena kod monokorijata. Iako bi se trebala formirati specifična krivulja rasta za blizance za sada je uputno držati se postojećih s obzirom da se zastoj rasta, koji se razvija u zadnjem tromjesečju, može lako zamijeniti s fiziološkim gubitkom na porastu TT.

Što je veća razlika u TT između blizanaca, veća je vjerojatnost za patološki ishod trudnoće (26). Prema NICE (National Institute for Health and Care Excellence) smjernicama, diskordantnost u rastu se treba notirati i pratiti na svakom UZV pregledu nakon 20 tjedana gestacije. Kada diskordantnost dosegne 25% razlike u TT potrebno je u analizu uključiti doplere i pojačati nadzor nad trudnoćom.

Klasifikacija sIUGR kod monokorijata

Kod monokorijalnih trudnoća govori se o selektivnom zastoju rasta (sIUGR). Klasifikacija selektivnog zastoja rasta kod jednojajčanih blizanaca bazira se na krivulji koja prikazuje brzinu protoka krvi na kraju dijastole kroz umbilikalnu arteriju (27). Tip I karakterizira pozitivan protok krvi na kraju dijastole u arteriji umbilikalis (*positive end-diastolic flow*). Kod tipa II protoka krvi na kraju dijastole nema ili je obrnut (*absent or reversed end-diastolic flow*, AREDF). Kod tipa III postoji ciklički, intermitentni uzorak nedostaka ili obrnutog protoka krvi na kraju dijastole. Stopa preživljenja i perinatalni ishod blizanaca ovisi o tipu dijastoličkog protoka. U tipu I stopa preživljenja je 90% dok se kod tipa II i III stopa kreće između 10–20%.

Bikorijati sa zastojem rasta slijede isti uzorak kao i jednoplodne trudnoće te je i antenatalna skrb slična. UZV preglede uz doplere (MCA, i UA) i procjenu rasta

dovoljno je provoditi svaka dva tjedna. Porođaj nije preporučljiv prije 32. do 34. tjedna trudnoće ali dovršenje trudnoće može biti indicirano i ranije u slučaju pogoršanog doplerskog ili CTG zapisa. Monokorijati sa sIUGRom zahtijevaju intenzivniji nadzor s obzirom da blizanci dijele posteljicu. Kod njih je moguć konzervativno praćenje uz raniji porođaj, laserska ablacija ili okluzija pupkovine slabije rastućeg blizanca (da bi se zaštitio drugi bliznac) (28). Doplere (MCA, UA) je potrebno raditi svaki tjedan dok je biometrija indicirana svaka 2 tjedna. U slučaju pogoršanja protoka u MCA ili AU potrebno je izmjeriti protok i u duktus venosus (DV). Cilj antenatalne skrbi trudnoća kompliciranih ovom patologijom je dovesti trudnoću barem do tjedana viabilnosti gemina, a da pritom ne nastupi intrauterina smrt slabijeg blizanca koji potom može životno ugroziti živućeg. Odluka o dovršenju trudnoće bazira se na intervalu rasta, procjeni stanja fetusa, krivulji protoka kroz DV i o CTG zapisu. Također, kod monokorijata s patološkim doplerskim nalazom, intrauterinom smrću jednog od gemina, i niskom gestacijskom dobi na porođaju, incidencija oštećenja mozga je oko 10%. Ono što je zanimljivo da su respiratorni distres sindrom (RDS) i lezije mozga češće kod većeg u odnosu na manjeg blizanca (29). Kad nastupi smrt jednog od blizanaca, drugi bliznac podliježe opasnosti zbog nagle promjene u krvotoku što može dovesti do hipoperfuzije mozga i ostalih organa. Preživjeli bliznac trebao bi imati tjedne doplere, posebice MCA-PSV da bi se na vrijeme utvrdila anemija. Ekspektativni postupak uz doplere (MCA i UA) i biometriju je obično najbolji postupak za preživjelog blizanca. U slučaju terminske trudnoće porođaj je indiciran bez čekanja. U ovakvim situacijama obavezno je obaviti informativni razgovor s roditeljima i objasniti im mogućnost neurološkog oštećenja kod preživjelog blizanca. Upravo je zbog toga kod djece preživjele intrauterinu smrt blizanca potrebno u drugoj godini života napraviti neurološku obradu.

Komplikacije blizanačkih trudnoća specifične za jednojajčane blizance (MCBA/MCMA)

Međublizanački transfuzijski sindrom (TTTS)

Karakteristika svih jednojajčanih blizanaca je da dijele posteljicu točnije da je njihova posteljica isprepletana krvožilnim anastomozama. Kada nastane poremećaj na razini te angioarhitekture točnije kada je hemodinamska raspodjela između blizanaca nejednaka, nastaje sindrom međublizanačke transfuzije (30–32). Dijagnoza TTTS-a postavlja se primarno na temelju razlike u količini plodove vode. Bliznac “donor” tj davatelj ima najdublji džep plodove vode (MPD) <2 cm (oligohidramnion), a primatelj >10 cm (polihidramniji). Razlika u TT plodova se često nalazi ali nije nužna za postavljanje dijagnoze. TTTS je teška komplikacija trudnoće i javlja se u oko 10–15% svih MCBA. Ukoliko ostane neotkrivena ili uz nedovoljnu perinatalnu skrb, smrtnost se kreće oko 90%. Uz pravodobnu dijagnozu i lasersko liječenje

stopa preživljenja iznosi 60–70% kod oba blizanca ili 80–90% kod jednog (32–34). Trenutno se za klasifikaciju TTTS koristi klasifikacija po Quinteru (30, 35). Postoje različite kritike prema navedenoj klasifikaciji poput činjenice da I. stadij može imati jako lošu prognozu ili da često nema pravilnog razvoja bolesti po stadijima (npr. I. stadij direktno preskoči u IV.). Ipak, danas je Quinterova klasifikacija jedina regularna klasifikacija za praćenje TTTS-a. Skrining za otkrivanje TTTS-a vrši se UZV pregledom svaka dva tjedna nakon 16. tjedna trudnoće. UZV pregled obuhvaća mjerenje količine plodove vode, vizualizaciju mokraćnog mjehura oba gemina te praćenje napetosti membrane između gemina. Ukoliko se razvije disbalans u količini plodove vode ili je membrana napeta, potreban je češći i intenzivniji nadzor. Quinterov I. stadij još uvijek zahtjeva konzervativno liječenje. Potreba za intervencijom nastupa kada TTTS progredira do stadija II. Tada je indicirana, ukoliko je dostupna, laserska ablacija krvnožilnih anastomoza posteljice. Ukoliko fetoskopska laserska koagulacija nije dostupna, nakon 26 tjedana može se učiniti amnioredukcija plodove vode kod gemina s polihidramnijem. Rani TTTS je onaj dijagnosticiran oko 16. tjedna gestacije dok se kasni TTTS dijagnosticira kasnije, nakon 26 tjedana. Smatra se da rani TTTS ima bolju prognozu ako se liječi fetoskopskom laserskom koagulacijom u usporedbi s amnioredukcijom. Stopa recidiva TTTS-a nakon laserske ablacije krvnožilnih anastomoza iznosi oko 14% i smatra se da nastaje zbog nepotpune koagulacije krvnožilnih anastomoza. Broj recidiva i TAPS-a se danas smanjio primjenom Solomonove tehnike (33, 34). Još jedna opcija liječenja TTTS-a je i selektivni fetid primjenom bipolarnog dijatermije ili laserske okluzije pupkotine kojom se žrtvovanjem jednog gemina pokušava spasiti drugi. U slučaju uspješne fetoskopske laserske koagulacije krvnožilnih anastomoza, normalizacija količine plodove vode trebala bi uslijediti 14 dana nakon tretmana (36). Srčana disfunkcija se kod primatelja obično normalizira kroz mjesec dana dok donor prolazi samo kroz privremenu disfunkciju miokarda. (37). Nakon laserske terapije potreban je ultrazvučni nadzor svaki tjedan prva dva tjedna nakon zahvata. Pregled bi trebao obuhvatiti procjenu količine plodove vode, ultrazvučnu biometriju i doplerska mjerenja oba gemina (MCA, UA, DV). Tijekom pregleda posebnu pozornost treba obratiti na mozak, srce i ekstremitete. Čak 10% preživjele djece u dobi od 10 godina ima dijagnosticiranu stenozu plućne arterije ili cerebralno oštećenje (38).

Ne postoji konsenzus oko tjedna porođaja ili načina porođaja za TTTS blizance liječene laserom ali je općenito mišljenje da bi donja granica trebala biti 34 tjedna (39). Optimalni način porođaja nije usuglašen.

Važno je naglasiti da unatoč pravodobnoj intervenciji i liječenju, blizanci su iz trudnoća opterećenih TTTS-om, sIUGRom, intrauterinom smrću jednog gemina, ili TAPS-om pod povećanim rizikom za razvoj moždanih i razvojnih anomalija (40–42). Moždane promjene su

moгуće i kod davatelja i kod primatelja zbog mogućeg razvoja ishemijskih odnosno hemoragičnih lezija (41).

Blizanačka sekvencija anemije i policitemije (TAPS)

Incidencija TAPSa koji se javlja spontano u monokorijata-biamnijata iznosi oko 5% dok se u čak 13% slučajeva TAPS javlja kao komplikacija liječenja TTTS-a fetoskopskom laserskom koagulacijom krvnožilnih anastomoza (43). Iako je uzrok nastanka nepoznat, smatra se da TAPS nastaje kao posljedica sitnih i uskih arteriovenskih anastomoza (<1mm) koje omogućuju sporu transfuziju krvi od davatelja prema primatelju što uzrokuje diskordantnu koncentraciju hemoglobina (Hb) na porođaju. Postnatalna dijagnoza TAPS-a postavlja se na temelju nalaza kronične anemije kod davatelja i policitemije kod primatelja. Prenatalna dijagnoza postavlja se na temelju razlike u protocima MCA uključujući MCA-PSV >1,5 MoM kod donora sugreirajući fetalnu anemiju ili MCA-PSV <1,0 MoM kod primatelja sugerirajući na policitemiju. Kod TAPS-a se kao dodatni UZV nalaz mogu naći i promjene debljine posteljice; svjetliji, deblji dio posteljice kod donora i tanki dio kod primatelja. Također jetra primatelja može izgledati poput "zvjezdastog neba" zbog smanjene ehogenosti jetenog parenhima. Klasifikacija TAPSa su prikazali Slaghekke F i sur. (44) i Lopriore E. i sur. (45).

TAPS može imati različiti ishod, od intrauterine smrti oba čeda pa do potpuno blagog oblika bolesti koji završava terminskim porođajem i urednim neonatalnim ishodom. Smatra se da je glavni uzrok neonatalnog morbiditeta anemija odnosno policitemija i potreba za transfuzijom (46). Najnovija saznanja ističu da je kod blizanaca koji su preboljeli TAPS neuromotorni razvoj usporen, u oko 20% (47). Upravo zbog toga, blizancima iz takve trudnoće preporučena je neurološka obrada u dobi od 2 godine.

Terapijski pristup TAPS-a varira od konzervativnog pristupa, prijevremenog porođaja, laserske ablacije ili intrauterine transfuzije za anemičnog blizanca (48). Najbolje liječenje TAPS-a je njegova prevencija što se može postići modeliranjem laserske tehnike tijekom liječenja TTTS-a (34, 49).

Blizanački sindrom retrogradne arterijske perfuzije (TRAP)

TRAP (Twin Reversed Arterial Perfusion) sindrom javlja se u 1% monokorijalnih trudnoća a karakteriziran je prisustvom brojnih malformacija i nedostatkom razvoja srca kod jednog od blizanaca "acardiac twin". Blizanac akardius opskrbljen je krvlju retrogradnim protokom kroz jednostruke arterijske anastomoze od strukturno normalnog blizanca "pump twin" (50). Kako trudnoća napreduje tako blizanac donor i njegova cirkulacija bivaju sve više opterećeni te postepeno može doći do kongestivnog srčanog zatajenja, polihidramnija i zašto u rastu fetusa. Perinatalni mortalitet za opterećenog blizanca iznosi 30% do 18 tjedana (51). Dijagnoza TRAP-a se može postaviti prilično rano, već u prvom

tromjesečju kada se vizualizira nedostatak srčane akcije uz slabo definirane dijelove tijela i edem zahvaćenog embrija.

Različite su tehnike i mogućnosti liječenja; okluzija pupkovine i fotokoagulacija anastomoza kao i intrafetalne metode poput laserske terapije. Stopa preživljenja blizanca donora nakon primjenjenih metoda iznosi otprilike 80%. Ako je liječenje potrebno, najbolje ga je provesti prije 16. tjedna gestacije (52). Nakon provedene terapije potreban je redoviti ultrazvučni nadzor blizanca donora.

Monokorijati monoamnijati (MCMA)

Monokorijati s jednom amnionskom vrećom su rijetka pojava i javljaju se u otprilike 5% svih MC trudnoća (53). MCMA predstavljaju najkompleksniji oblik blizanačke trudnoće i perinatalni gubitak im je jako visok. Već prije 16. tjedna gestacije iznosi oko 50% (54). Brojni su razlozi perinatalnog mortaliteta; fetalne anomalije, intrauterina smrt jednog od fetusa, TTTS, TRAP ili spontani pobačaj. Ipak, zbog pojačane skrbi i nadzora u tercijarnim centrima, stopa gubitka ovih trudnoća se sa 40% (55–57) spustila na 10–15% (58). Važno je naglasiti da je jedna od glavnih ultrazvučnih oznaka monoamnijata široka tj uvećana pupkovina. To proširenje pupkovine nije povezano s perinatalnim ishodom (58).

S obzirom da je po novijim saznanjima stopa intrauterine smrti jednog od blizanaca raste nakon 32 tjedna gestacije, smjernice sugeriraju dovršenje trudnoće carskim rezom između 32 i 34 tjedna trudnoće (59).

Sijamski blizanci

Sijamski blizanci su uvijek monoamnijati i predstavljaju rijedak fenomen. Javljaju se u oko 1% svih MC trudnoća (60). Njihova pojavnost je nešto viša u Jugozapadnoj Aziji i Africi. Dijagnoza se postavlja već u prvom tromjesečju trudnoće, kada se vizualizira bliska i fiksirana pozicija dva embrija. Sijamski blizanci nastaju zbog nepotpune podjele oplodene jajne stanice, a klasifikacija patologije ovisi o tome koji dio tijela blizanaca je spojen. Najčešći oblik je torakopagus kojeg karakteriziran spojem prsišta i abdomena fetusa (60). Oko polovice sijamskih blizanaca su mrtvorodeni a manji dio rađa se s malformacijama nespojivima sa životom.

Antenatalna skrb spojenih dvojaka zahtjeva detaljan UZV s ili bez MRI s posebnim naglaskom na detaljan UZV fetalnog srca i anatomije. Trudnoća se dovršava carskim rezom (61).

Zaključak

Svaka blizanačka trudnoća zahtjeva poseban nadzor. Osim povišenog rizika za prijevremeni porođaj, dvojajčani blizanci u većini slučajeva imaju uredan tijek trudnoće i antenatalna skrb takvih trudnoća gotovo je jednaka antenatalnoj skrbi jednoplodnih trudnoća. Jednoajčani blizanci pripadaju skupini visokorizičnih trudnoća zbog dijeljenja zajedničke posteljice a u određenom

broju slučajeva i zajedničke amnijske šupljine pri čemu su skloni razvoju kompleksnih patologija poput TTTS-a, TAPS-a ili TRAP-a. Upravo zbog toga monokorijalne trudnoće zahtijevaju kontinuirani nadzor u tercijarnom centru za ginekologiju i opstetriciju.

References

1. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203–1207.
2. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003;3:3
3. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Elseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115:58–67.
4. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:500–504.
5. Chan A, Scott J, Nguyen A, Sage L. Pregnancy Outcome in South Australia 2007. Pregnancy Outcome Unit, SA Health: Adelaide, 2008.
6. Elliott JP. High-order multiple gestations. *Semin Perinatol* 2005;29:305–311.
7. Laws PJ, Hilder L. Australia's Mothers and Babies 2006. AIWH National Perinatal Statistics Unit: Sydney, 2008.
8. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675–678.
9. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy: Evidence Update. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.
10. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandebussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:659–664.
11. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2013;34:456–459.
12. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014;34:1077–1083.
13. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:128–134.
14. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester

fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:102–113. 43.

15. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:116–126.

16. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735–743.

17. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1–102.

18. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124.e1–19.

19. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000110.

20. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004733.

21. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034–2040.

22. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD009166.

23. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000110.

24. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monozygotic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:342–348. 62.

25. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. Best practice and research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:215–226.

26. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:643–648.

27. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monozygotic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:28–34.

28. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon

LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monozygotic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013;33:109–115.

29. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monozygotic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet* 2012;15:541–546.

30. Quintero RAM, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1333–1340.

31. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:701–711.

32. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD002073.

33. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:234.e1–8. 87.

34. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:2144–2151.

35. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550–555.

36. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2010;29:1431–1436. 98.

37. Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Pediatr* 2010;Article ID 379792, DOI: 10.1155/2010/379792.

38. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012;120:15–20.

39. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Busieres L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:127.e1–6.

40. Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A, Sivan E, Schiff E, Lipitz S. Diffusion MRI findings in monozygotic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:212–216. 104.

41. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:589–597.

42. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118:928–940.

43. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chori-

onic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:796–803.

44. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:181–190.

45. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010;30:251–255.

46. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:54. e1–5.

47. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:316–321.

48. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, Lopriore E. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013;34:121–126.

49. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique against selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:526–533.

50. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005;25:796–806.

51. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:213. e1–4.

52. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin re-

versed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:6–14.

53. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med* 1973;288:1276–1284.

54. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015;35:274–280.

55. Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:323–330.

56. Wensinger JA, Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1254–1256.

57. Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963;86:875–881.

58. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:131–135.

59. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014;124:498–506.

60. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:743–752.

61. Agarwal U, Dahiya P, Khosla A. Vaginal birth of conjoined thoracopagus: a rare event. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:66–67.

62. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:247–263.

Adresa autora: Dr. Vesna Sokol Karadjole, Klinika za ženske bolesti i porodaje, Petrova 13, 10000 Zagreb, e-pošta: vskaradjole@gmail.com

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Centre Zagreb
School of Medicine University of Zagreb

THE ROLE OF ULTRASOUND IN TWIN PREGNANCIES. MALFORMATIONS IN TWINS.

Vesna Sokol Karadjole, Marina Ivanišević

Review

Key words: twin pregnancy, ultrasound, pathology of twin pregnancy

SUMMARY. The number of twin pregnancy is constantly rising. One of the main reasons for that is delayed childbirth and advanced maternal age at conception because of lifestyle changes. This results with widespread use of assisted reproduction techniques and consequently a greater number of multiple pregnancies. Twin pregnancies are associated with a high risk of perinatal and neonatal morbidity and mortality. This particularly applies to monochorionic pregnancies. Ultrasound, as a diagnostic tool, is the most important method for regular monitoring of these pregnancies. Its importance is in early detection of congenital anomalies, intrauterine death of one twin, discordant growth between twins, detection and risk stratification of women at high risk of preterm birth but also in a detection of severe pathology specific to monochorionic twins such as twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) and twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). Every twin pregnancy complicated with pathology should be referred to tertiary referral center for obstetrics and gynecology.