

Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb
Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

NAČINI PLACENTACIJE U LJUDI I NJIHOV UTJECAJ NA ISHOD TRUDNOĆE

Marina Kos

Pregled

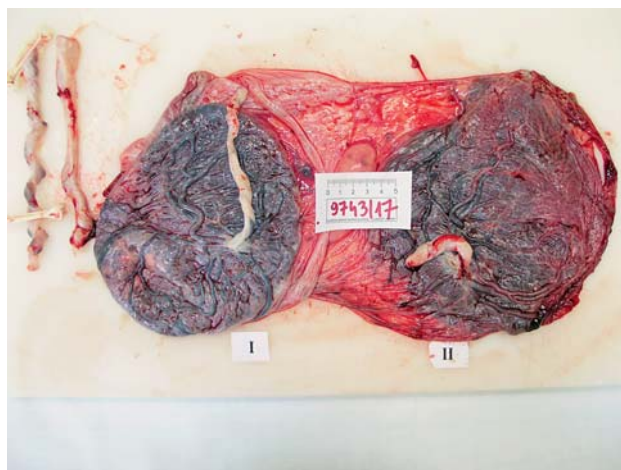
Ključne riječi: placenta, blizanci

SAŽETAK. Prikazani su mogući načini nastanka blizanačke trudnoće, kao i načini na koje dolazi do razvoja posteljice u ljudi u dva oblika blizanačke trudnoće: dvojajčane i jednojajčane. Posebni naglasak je stavljen na komplikacije blizanačkih trudnoća do kojih dolazi zbog načina placentacije. Kod blizanačkih trudnoća kod kojih se razvijaju dvije korionske ploče i dvije amnijske šupljine (odvojene ili srasle) komplikacije su uglavnom jednake kao u jednoplodnih trudnoća uz povećanu učestalost velamentozne insercije jedne ili obaju pupkovina, kao i razvoja samo jedne pupčane arterije, običnu u samo jednog blizanca. Kod jednojajčanih blizanaca sa samo jednom korionskom pločom i jednom zajedničkom amnijskom šupljinom najteža komplikacija je intrauterina smrt blizanaca do koje najčešće dolazi u drugom tromjesečju trudnoće uslijed komplikacija vezanih za zaplitanje pupkovina. Jednojačani blizanci čija je posteljica građena od zajedničke korionske ploče i dvije amnijske šupljine u posebnoj su opasnosti od razvoja sindroma fetofetalne transfuzije (eng. twin twin transfusion syndrome -TTTS) uslijed postojanja krvožilnih anastomoza. Opisan je način patološke makroskopske i patohistološke analize blizanačkih posteljica, način dokazivanja krvnožilnih anastomoza, kao i obdukcijски nalazi u slučajevima intrauterine smrti jednog ili oba blizanaca. Opisana je i komplikacija blizanačke trudnoća koja se naziva eng. twin reversed arterial perfusion – TRAP, pretpostavljeni način njezina nastanka i morfološki nalaz u blizanca u kojega se ta patološka promjena razvila.

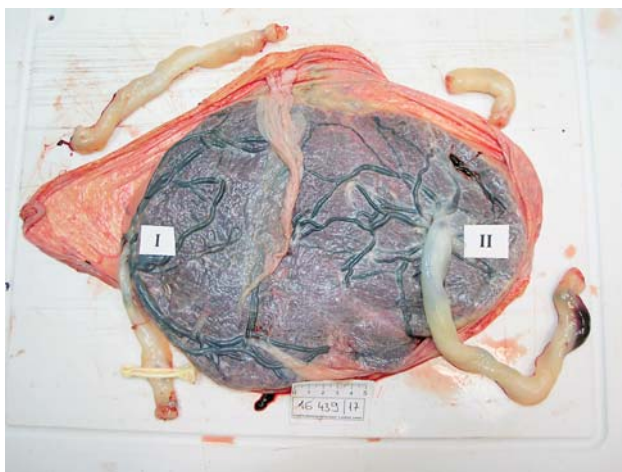
Uvod

Opasnost od perinatalne smrti i pobola je u blizanačkih trudnoća 3 do 7 puta veća nego u jednoplodnih trudnoća (1). Korionicitet se pokazao vrlo važnim čimbenikom, ponajprije u monokorionskih trudnoća, no i trudnoće u kojima svaki blizanac posjeduje vlastitu korionsku ploču rizičnije su od jednoplodnih trudnoća (1,2). S obzirom na zigositet, postoje dva tipa blizanaca, dvojajčani (eng. dizygotic - DŽ) i jednojajčani (eng. monozygotic - MZ). Dvojajčani blizanci nastaju zbog oplodnje dvije jajne stanice s dva spermija, te su djeca dvije genetski potpuno različite jedinke, koje mogu biti jednakog ili različitog spola. Jednojajčani blizanci nastaju zbog oplodnje jedne jajne stanice jednim spermijem, nakon čega se ona dijeli na dvije jedinke koje su genetski potpuno jednake i jednakog su spola. Sveukupna učestalost blizanačkih trudnoća je dugo bila ustaljena na 1/80 trudnoća, međutim se s primjenom metoda potpomognute oplodnje uvelike povećala (3-5). Učestalost spontano začetih dvojajčanih blizanaca ovisi ponajprije o etničkoj pripadnosti, rasi i okolišnim čimbenicima. Dvojajčani (višejajčani) blizanci nastaju zbog poliovulacije, koja je najvjerojatnije nasljedna i povezana s etničkom pripadnošću, rasom i sa životnom dobi majke. Poliovulacija može biti povezana s povećanim izlučivanjem folikul stimulirajućeg hormona (FSH) ili gonadotropina kao i s većom osjetljivošću folikula na FSH, a može ju se izazvati primjenom gonadotropina i drugih hormona, kao primjerice kod liječenja neplodnosti. U trudnica koje nose blizance FSH (a u manjoj mjeri LH i estradiol) je povišen, što ukazuje na vjerojatnost njegove uloge u nastanku višejajčane blizanačke trudnoće. Češća pojava blizanačkih trudnoća u nekim obiteljima može se objasniti genima odgovornim za povišenu razinu FSH u majke. Učestalost blizanačkih trudnoća raste

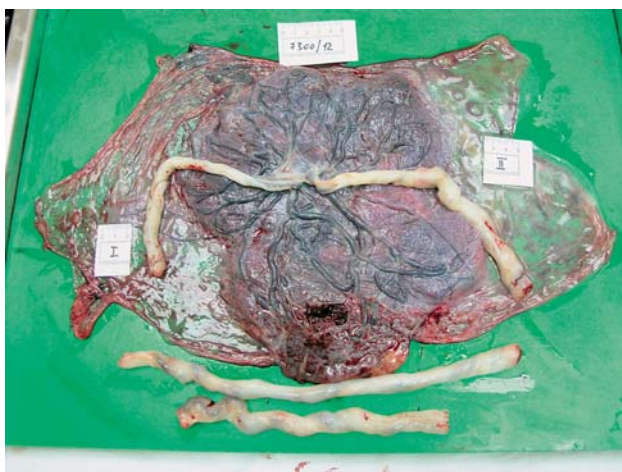
sva do 35. godine života žene, a potom se naglo smanjuje (6,7). Različitost u pojavljivanju višeplođnih trudnoća uzrokovana je razlikom učestalosti dvojajčanih blizanaca, dok je učestalost jednojajčanih blizanaca širom svijeta vrlo slična i podjednaka i čini se, sporadična. Za razliku od dvojajčanih, odnosno višejajčanih blizanaca, jednojajčani blizanci nisu povezani s obiteljskom pojavnošću. Jednojajčni blizanci nastaju spontanom razdvajanjem blastomere u ranom embrionalnom razdoblju. Nakon postupaka gonadotropinske stimulacije ovulacije obično dolazi do višeplođnih trudnoća, kod kojih su blizanci obično višejajčani, ali u istoj trudnoći mogu biti i višejajčani i jednojajčani (8,9). Osim uobičajenog načina nastanka dvojajčanih ili jednojajčanih blizanaca, bitna je i mogućnost superfekundacije. Superfekundacija je oplodnja dvije ili više jajnih stanica ovuliranih u istom menstrualnom ciklusu, s dva spermija koji potječu iz dva različita spolna odnosa. Na taj način otac blizanaca može biti isti, ali i različit. U slučaju da se radi o različitim očevima superfekundacija je heteropateralna, pri čemu su djeca u stvarnosti polubraća (10). Još jedna neobična pojava u blizanačkoj trudnoći je superfetacija. Superfetacija je zbivanje kod kojega dolazi do sazrijevanja jajne stanice, njezine ovulacije i oplodnje, a u okolnostima već postojeće rane trudnoće unutar maternice. U blizanačkim trudnoćama superfetacija (koja je iznimno rijetka) je praćena diskordantnim rastom blizanaca, ne uslijed nekog unutarnjeg čimbenika, već uslijed različite gestacijske dobi (11). Budući da je utvrđeno kako način placentacije može imati velikog utjecaja na ishod trudnoće, on je važan ne samo pri utvrđivanju da li su blizanci jedno- ili dvojajčani (pri čemu je patohistološka pretraga posteljice najdostupnija i najjeftinija metoda) već i pri objašnjenju određenih komplikacija tijekom same trudnoće do kojih dolazi češće nego u jednoplođnih trudnoća.



Slika 1A i 1B. Placenta biamniata bichoriata odvojena (A- lijevo) i srasla (B- desno). Kod dvojajčanih blizanaca način placencije je uvijek ovakav, a kod jednojajčanih blizanaca u slučaju kada do razdvajanja oplođene jajne stanice dođe u stadiju zigote, te nakon razdvajanja svaka zigota zasebno putuje prema šupljini maternice.



Slika 2. Placenta biamniata monochoriata. Blizanci dijele zajedničku korionsku ploču, koja je s fetalne strane pregrađena tankom pregradom i sadrži dvije amnijske šupljine.



Slika 3. Placenta monoamniata monochoriata. Blizanci dijele korionsku ploču i nalaze se u jednoj zajedničkoj amnijskoj šupljini.

Načini placencije blizanaca u ljudi

U ljudi postoje tri oblika blizanačke posteljice: placenta biamniata bichoriata (BiBi), placenta biamniata monochoriata (BiMo) i placenta monoamniata monochoriata (MoMo). Posteljice dvojajčanih blizanaca uvijek su BiBi jer oni nastaju oplođnom dvije jajne stanice koja se odvija neovisno jedna od druge, te oplođene jajne stanice odvojeno putuju niz jajovod i implantiraju se u maternici svaka zasebno. U tom slučaju su posteljice potpuno odvojene, kao kod jednoplođnih trudnoća (ali se svejedno dijagnosticiraju kao BiBi jer se radi o blizanačkoj trudnoći). S obzirom na ograničeni prostor maternične šupljine, češće se događa da se oplođene jajne stanice implantiraju jedna blizu druge, pa posteljice međusobno u različitoj mjeri srastaju (korionskim pločama ili ovojima). Tada se nalazi jedna posteljina masa koja se sastoji od dvije međusobno srasle korionske ploče, s dvije amnijske šupljine međusobno odvojene pregradom (BiBi). Posteljica jednojajčanih blizanaca može biti BiBi, BiMo i MoMo, što ovisi o tome kad je došlo do razdvajanja jedne oplođene jajne stanice na dvije jedinke. Smatra se da je najranije razdvajanje moguće u stadiju zigote (u prva tri dana nakon oplodnje) te se kao posljedica toga razvijaju dvije zigote koje zasebno putuju prema šupljini maternice, implantiraju se nezavisno jedna od druge, te svaka razvija svoju korionsku ploču i amnijsku šupljinu (BiBi, odvojena ili srasla), na potpuno isti način kao da se radi o dvojajčanim blizancima, što se zbiva u oko 25% slučajeva (Slika 1A i 1B). U oko 75% slučajeva, razdvajanje zigote na dvije jedinke se zbiva u preimplantacijskom stadiju blastociste (4-8. dana nakon oplodnje) kada je sloj koriona već razvijen, ali prije razvoja amnijske šupljine. Na taj način se razvijaju dva identična ploda koji imaju zajedničku korionsku ploču ali svaka ima svoju amnijsku šupljinu (BiMo) (Slika 2). Ukoliko do razdvajanja zametka dođe nakon implantacije (9.-15. dana nakon oplodnje), kada je zametak u stadiju bilaminarnog

zametnog štita, a neposredno prije pojave primitivne pruge, razvijaju se dvije jedinice sa zajedničkom korionskom pločom i zajedničkom amnijskom šupljinom (MoMo), do čega dolazi u oko 1% blizanačkih trudnoća (Slika 3). Kasnije razdvajanje embrija nije uspješno te nastaju različiti oblici sraslih, „sijamskih” blizanaca čija je posteljica MoMo.

Patološka pretraga blizanačke posteljice

Upravo zbog važnosti načina placentacije i na mogući utjecaj na ishod trudnoće, blizanačka trudnoća postavljena je kao jedna od indikacija za patološku pretragu posteljice još 1991. godine na multidisciplinarnom sastanku College of American Pathologists Conference XIX on the Examination of Placenta (12, 13). Makroskopska pretraga blizanačke posteljice u osnovi je jednaka onoj iz jednopodne trudnoće, osim što je potrebno odrediti način placentacije. Da bi pretraga bila potpuna i klinički korisna, u rađaonici je potrebno označiti pupkovine onim redosljedom kojim su djeca porođena. Označavanje se može poduzeti s jednom (pupkovina prvog blizanca), odnosno dvije (pupkovina drugog blizanca) ili više kvačica ili trakica, što se na žalost u našim rodilištima ne provodi. To je međutim vrlo važno u slučajevima kad se u jednoj od posteljica pronađu znakovi upale ili kada postoji diskordantni rast blizanaca (8). Ako su na pretragu primljene dvije odvojene posteljice, ili su posteljicne mase potpuno odvojene, ali srasle ovojima, radi se o placenti biamnijiati bichorijati (BiBi).

Ako je primljena jedna posteljicna masa koja je pregrađena u dvije amnijske šupljine, a poznat je podatak da je novorođenčad istog spola, postoje dvije mogućnosti:

1. radi se o dvojajčanim blizancima, u kojem slučaju je posteljica BiBi
2. radi se o jednojajčanim blizancima, u kojem slučaju posteljica može biti BiBi ili BiMo.

Kako bi se BiBi i BiMo posteljice razlikovale, ključna je pretraga pregrade (septuma) koji razdvaja dvije amnijske šupljine, a što je moguće utvrditi ultrazvučnom pretragom još tijekom trudnoće. U tu svrhu se odvojeno za mikroskopsku pretragu preuzima uzorak pregrade (na isti način kao što se preuzima uzorak slobodnog ruba plodovih ovoja) ili se uzima uzorak s mjesta na površini posteljice odakle pregrada polazi (tzv. “T” uzorak). Mikroskopski je pregrada kod BiBi posteljice građena od četiri sloja tkiva. S vanjskih strana nalazi se po sloj jednoslojnog kubičnog amnijskog epitela sa slojem rahlog veziva ispod, a prema sredini pregrade nalaze se dva tanka sloja korionskog tkiva koja se najčešće doimaju kao jedan zajednički, deblji sloj. Unutar korionskog sloja često se mogu naći ostaci decidue, degenerativno promijenjene resice i atrofični ostaci krvnih žila. Mikroskopski se kod BiMo posteljice pregrada sastoji samo od dva sloja amniona, dok slojeva korionskog tkiva između njih nema (Slika 4A i 4B). Iskusni patolog (odnosno porodničar) najčešće može već na te-

melju makroskopske pretrage odrediti radi li se o BiBi ili BiMo posteljici. Naime, pregrada između amnijskih šupljina kod BiBi posteljice je deblja i bjelkasta te sadrži ogranke krvnih žila, a na polazištu s korijalne ploče se nalazi greben fibrina, što čini osnovu ultrazvučnog razlikovanja bikorionske od monokorionske posteljice in utero (*eng.* twin peak znak). Osim toga, septum najčešće (ali ne uvijek) označava i mjesto srastanja dvaju korionskih (tzv. vaskularni ekvator) na kojem površne krvne žile ne prelaze s jedne na drugu korionsku ploču. Na tom je mjestu moguće lako razdvojiti dvije posteljice te potom izmjeriti i izvagati svaku posteljicu zasebno. Ako se radi o BiBi posteljici, nakon razdvajanja posteljica se patološka pretraga i uzimanje uzoraka za mikroskopsku pretragu nastavlja na isti način kao kod jednopodne posteljice. Kod BiMo posteljice pregrada je tanka i prozirna, ne sadrži krvne žile, niti pokazuje greben na polazištu s korionske ploče. MoMo posteljica lako se uočava jer je makroskopski građena od jedne amnijske šupljine i jedne korionske ploče na kojoj inseriraju obje pupkovine, obično unutar udaljenosti od 6 cm jedna od druge (14). Ako se radi o monokorionskoj posteljici, potrebno je utvrditi postojanje krvnožilnih anastomoza. Utvrđivanje postojanja anastomoza ne provodi se rutinski, već samo ukoliko je došlo do smrti jednog ili oba blizanca, ili ako nakon rođenja postoji sumnja na postojanje sindroma fetofetalne transfuzije (*eng.* twin-twin transfusion syndrome-TTTS) (15). Krvnožile anastomoze mogu biti arterijsko-arterijske (AA) koje su najčešće, vensko-venske (VV) koje su najrjeđe i arterijsko-venske (AV). Arterije i vene na površini korionske ploče se mogu makroskopski pratiti sve do završetka, i obično je jasno vidljivo koje od njih međusobno komuniciraju. Za bolji prikaz krvnih žila, obje pupkovine treba odvojiti od posteljice uz ostavljanje bataljka dugog nekoliko centimetara kako bi se smanjio otpor u žilama, te ostatke pupkovine treba stisnuti stezaljkom ili podvezati koncem, a amnion treba odljuštiti od površine korionske ploče kako bi se žile bolje prikazale (arterije teku iznad vena). Velike krvnožilne anastomoze se obično mogu prikazati potiskujući dlanom krv kroz njih. AV anastomoze, koje su ujedno i najvažnije za nastajanje TTTS nastaju za vrijeme razvoja posteljice kada dođe do spajanja krvnih žila jednog blizanca s krvnim žilama drugog blizanca unutar posteljicnih resica koje blizanci funkcionalno dijele. Ove anastomoze je i najteže prikazati. Može ih se uočiti kada arterija jednog blizanca koja nije praćena pripadajućom venom završi na periferiji korionske ploče, uranja u tkivo i iz njega izranja kao obližnja vena, koje zatim teče prema pupkovini drugog blizanca. Postojanje AV anastomoza se lakše utvrđuje injiciranjem mljeka, vode, tkivne boje ili, u nedostatku nabrojanog, zraka u žile korionske ploče (16) (Slika 4). AV anastomoze se nalaze u području jednog od kotiledona koji blizanci funkcionalno „dijele”, a smjer krvi kroz njih ovisi o hidrostatskim tlakovima unutar žila. Nakon pregleda žila korionske ploče patološka pretraga i uzimanje uzoraka za mikroskopsku pretragu nastavlja se na isti način kao kod jednopodne posteljice. Oba oblika placentacije



Slika 4. Prikazivanje krvnožilnih anastomoza kod monokorionske posteljice injiciranjem različitih tkivnih boja u krvne žile pupkovine.

kod kojih blizanci dijele zajedničku korionsku ploču (BiMo i MoMo) sadrže krvožilne anastomoze, no izuzetno se rijetko nalaze u MoMo posteljicama, dok se iznimno mogu naći i u BiBi posteljici, s mogućim kliničkim posljedicama (17).

Komplikacije višeplođnih trudnoća

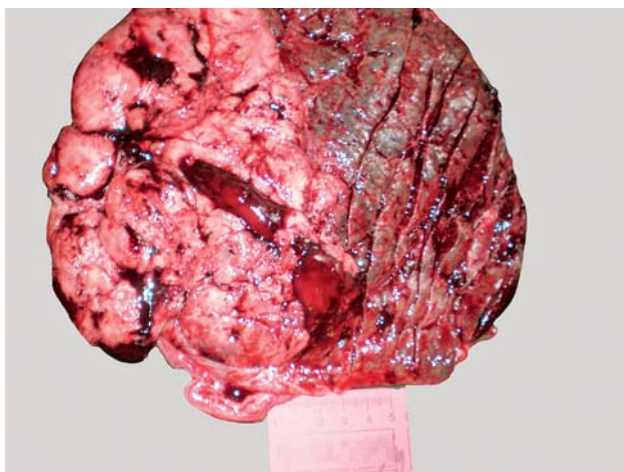
Osim što je incidencija prirodnih malformacija u blizanaca oko 3 do 5 puta veća nego u jednoplođnih trudnoća neke patološke promjene posteljice su također puno učestalije. Od promjena pupkovine to su velamentozna i marginalna insercija pupkovina, jedna arterija pupkovine (*eng.* single umbilical artery-SUA) i premalo izvijugana pupkovina (18-20). Kao što je već naglašeno komplikacije višeplođne trudnoće uvelike ovise o načinu placencije.

Tako je MoMo posteljica praćena s najvećom učestalošću intrauterine smrti fetusa, koja iznosi i do 40%. Kod ovog oblika posteljice do smrti obično dolazi u ranim stadijima trudnoće, kad su amnijska šupljina i količina plodove vode relativno veće u odnosu na fetuse, koji se gibaju slobodnije, te dolazi do međusobnog zaplitanja pupkovina, njihovog omatanja oko vrata fetusa ili stvaranja pravih čvorova (Slika 5) (21, 22). BiMo posteljica je praćena perinatalnom smrću u oko 25% slučajeva. Perinatalna smrt uz biamnijsku monokorionsku posteljicu u većini slučajeva je posljedica anastomoze među fetalnim cirkulacijama koje povezuju dva fetalna krvna optoka. U blizanaca s BiMo posteljicom TTTS se razvija u 8-15% (23-26). Premda sve monokorionske posteljice sadrže krvnožilne anastomoze, dominiraju AA anastomoze (koje su manje opasne u smislu razvoja najteže komplikacije monokorionske placencije, a to je TTTS.(27). Neka istraživanja ukazuju kako i postojanje VV anastomoza u monokorionskim posteljicama korelira s perinatalnom smrtnošću, ali nije neovisan prognostički čimbenik (28). Važno je naglasiti kako se AV anastomoze (unutar kojih protok krvi može teći u oba smjera) zbivaju uvijek putem dijeljenja koti-

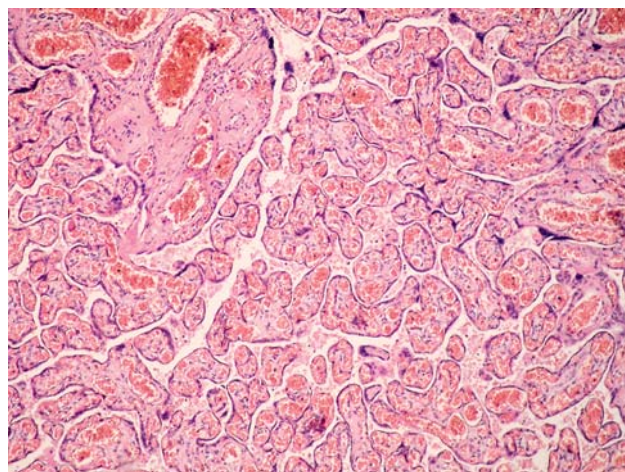
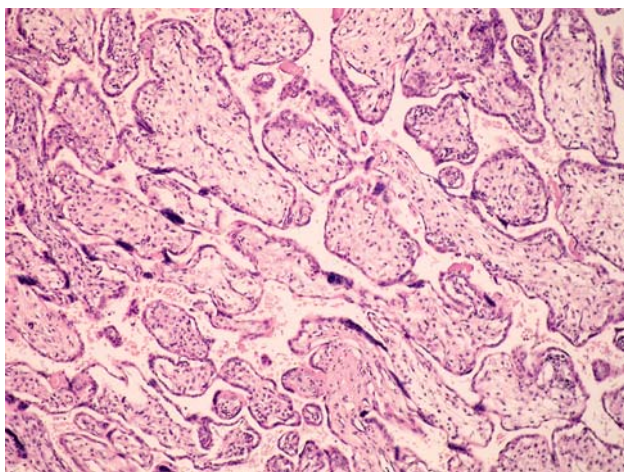
ledona, a ne neposrednom komunikacijom arterija i vena, čak niti u dubini kotiledona. Krv ulazi u kotiledon iz krvotoka jednog blizanca, a prazni se u krvotok drugoga. Zbog toga „treća cirkulacija” kod fetofetalne transfuzije podrazumijeva da jedna veća površinska arterija jednog blizanca opskrbljuje kotiledon resica koji oba blizanca razvojno dijele, te da krv koja iz njega izlazi putem vene ulazi u krvotok drugog blizanca. Drugim riječima, jedan bliznac (davatelj, donor) neprestano gubi krv u drugoga (primatelj, recipient). Smatra se kako se krv među blizancima može razmjenjivati i putem AA i VV anastomoza, što ovisi o njihovim pulsima i krvnom tlaku. Ovakva transfuzija opasna je za oba blizanca. Davatelj, koji zaostaje u rastu, anemičan je i hipoglikemičan, neprestano gubi krv u primatelja koji postaje hipervolemičan, hipertoničan te pojačano mokri u plodovu vodu stvarajući polihidramniju. Organi primatelja su prepunjeni krvlju, povećani, edematozni, a srce je hipertrofično. Zbog toga je on podložan dekompenzaciji srca, a zbog hemokoncentracije i trombozama, žutici i kernikerusu. Najizraženije posljedice nastaju kada postoji samo jedan AV shunt. No, većinom istovremeno postoje i AV i VA shuntovi različitog promjera, a ponekad i AA anastomoze mogu u izvjesnoj mjeri kompenzirati nepravdu raspodjelu krvi do koje dovodi AV spoj. Posteljica u slučajevima TTTS-a može pokazivati vrlo različitu kliničku izraženost. Makroskopski je dio posteljice (korion) koji pripada davatelju svijetlo ružičast, a dio koji pripada primatelju tamno-crven (Slika 6). Mikroskopski je dio posteljice koji pripada blizancu davatelju građen od resica povećanog promjera i edematozne strome, koja sadrži brojne Hofbauerove stanice, uz sitne kapilare s nukleiranim eritrocitima, dok je onaj koji pripada primatelju građen od resica zrelije građe, čije su krvne žile široke i prepunjene krvlju (Slika 7A i B). Druga moguća posljedica žilnih anastomoza kod monokorionske posteljice je oštećenje središnjeg živčanog sustava do kojeg dolazi davno prije porođaja. Ono je osobito izraženo kada jedan od blizanaca iz bilo kojeg razloga umre in utero, no opaženo je i u slučajevima kada su oba blizanca živorođena. Uzrok smrti jednog od blizanaca nije u svim slučajevima moguće dokazati, no često se nalazi masivna infarkcija njegove posteljice ili torzija pupkovine. Umrli se bliznac može pretvoriti u fetus papiraceus, što se zbiva osobito kada smrt uslijedi rano u trudnoći pa umrli bliznac bude pritisnut uz plodove ovoje rastućim preživjelim blizancem. Mrtvi bliznac se smanjuje uslijed resorpcije i dehidracije tkiva te postaje spljošten, nalikujući napoljetku amorfnj nakupini nekrotičnog tkiva (Slika 8). Ukoliko je do smrti došlo rano u trudnoći, a u nekrotično se tkivo odložio kalcij, govori se o kalcificiranom fetusu – litopedionu (*lat.* lithopedion). Veličina i oblik umrlog blizanca ovise o vremenu njegove smrti, a mnogi su, nema sumnje, previđeni u trenutku porođaja. Ovakva promjena može nastati i kod dvojajčanih i kod jednojajčanih blizanaca. Smrću jednog blizanca, blizanačka trudnoća pretvara se u jednoplođnu, no točna učestalost ovakve pretvorbe nije poznata. Pretvorba blizanačke u jednoplođnu trudnoću vezuje se za



Slika 5. Placenta monoamniata monochoriata u čijoj je zajedničkoj amnijskoj šupljini došlo do zaplitanja vrlo blizu inseriranih pupkovina blizanaca.



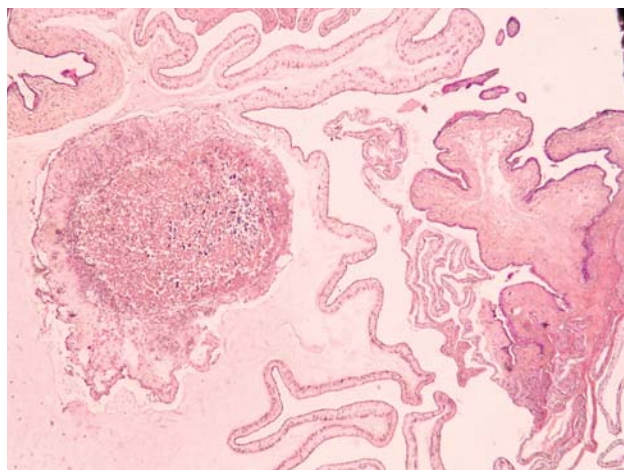
Slika 6. Bazalna ploča posteljice kod TTTS. Dio korionske ploče donora je blijed i na prerezima mekše konzistencije, a dio korionske ploče primaoca tamnocrvene boje, na prerezima kompaktne konzistencije.



Slika 7A i B. Histološka slika korionske ploče kod TTTS. Slika A (lijevo) prikazuje posteljične resice donora koje su krupne i edematozne, nezrelog izgleda, a slika B desno posteljične resice primatelja koje su zrelije građe, sitnije i krvnih žila prepunjenih krvlju.

pojam nestajućeg blizanca (*eng.* vanishing twin). Ovim se pojmom naziva porođaj jednog djeteta u majke kod koje je ultrazvukom postavljena dijagnoza višeploidne (blizanačke) trudnoće tijekom prvih 15 tjedana gestacije.

Pažljivom patološkom pretragom posteljice nakon porođaja mogu se pronaći dokazi postojanja druge gestacijske vreće sa ili bez embrija (koji je spljošten, bezobličan, smečkasto-žut uz nazočnost očnog melanina ili bez njega). No, može se dogoditi da putem vaginalnog krvarenja rano u trudnoći, ovakav odumrli bliznac bude pobačen (što je moguće u slučajevima kada je način placencije BiBi) te se pretragom posteljice nakon porođaja neće naći znakovi njegovog postojanja. Kada dođe do intrauterine smrti jednog od blizanaca, krvni tlak unutar njegovog optoka može pasti tako naglo da se puno krvi u tu cirkulaciju prebaci putem površinskih anastomoza, iz preživjeloga blizanca. To kod preživjeloga blizanca dovodi do akutne hipotenzije i često, do nekroza u središnjem živčanom sustavu (što vodi neurološkom oštećenju). Ovako poguban utjecaj je osobito izražen kada do njega dođe u drugoj polovici trudnoće, vjerojatno zbog većih vrijednosti krvnih tlakova koje se tada razvijaju. Medicinsko pravne implikacije ove pojave nisu zanemarive, upravo zbog toga što ovakva prenatalna zbivanja nisu uvijek dobro zabilježena i opažena, te je patološki nalaz fetus papiraceusa vrlo važan (29, 30). Kao posljedica krvnožilnih anastomoza može se razviti i TAPS (*eng.* Twin Anemia Polycythemia Sequence) definiran klinički znakovitom razlikom u koncentraciji hemoglobina, a bez razlike u količini plodove vode, koja obilježava TTTS. TAPS je rijetka pojava, do koje može doći spontano ili nakon laserske ablacije učinjene zbog dijagnoze TTTS-a postavljene in utero. Smatra se kako nastaje zbog kronične transfuzije kroz vrlo sitne duboke krvožilne anastomoze, no točna patogenezna je nepoznata (31). U slučajevima intrauterine smrti oba blizanca, uslijed kronične fetofetalne transfuzije, postoji razlika u masama organa koja iznosi više od 25%. Bliznac davatelj pokazuje osobine teškog intrauteri-



Slika 8. Mikroskopski izgled vrlo rano u trudnoći odumrlog blizanca, čije je tkivo skoro u potpunosti resorbirano, te se prilikom makroskopske pretrage posteljice može lako previdjeti.



Slika 9. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) u monokorionskih blizanca porođenih s 35 tjedana gestacije. Drugi blizanc je bio živorođen, uredne građe za dob.



nog zastoja u rastu (povećani omjer mase mozga i jetra i maleni timus), dok se u primatelja nalazi kardiomegalija, smanjena vrijednost omjera imase između mozga i jetre i hidrops. Valja naglasiti da je nesrazmjer masa između organa poput jetre, bubrega i srca tipično puno izraženiji nego nesrazmjer tjelesnih masa blizanaca. Masa srca primatelja često je i do dva do tri puta veća od mase srca davatelja, dok su mase oba mozga često slične i primjerenije gestacijskoj dobi. Mikroskopskom pretragom organa, najizrazitije promjene se uočavaju u tkivu bubrega, pri čemu bubreg davatelja pokazuje atrofiju proksimalnih tubula (sekundarna renalna tubularna disgeneza) uslijed kronične hipoperfuzije, dok bubreg primatelja pokazuje povećane glomerule uz mogući nalaz proliferacije mezangija zbog kronične hiperperfuzije (32)

Još jedna posljedica žilnih anastomoza je razvoj akardijusa (lat. acardius). Akardijus je izvana i iznutra malformirani fetus, a naziv je dobio po tome što se u njemu ne razvija srce (lat. holoacardius) ili se nalaze tek tragovi neorganiziranog tkiva srčanog mišića (lat. hemiacardius). Veličina koju akardijus dosegne je različita (čak i do 3500 g), a on je s posteljicom povezan pupkovinom koja najčešće sadrži samo dvije krvne žile (19, 33). Neki od ovih fetusa su potpuno amorfnе, bezoblične mase, dok drugi pokazuju razvoj trupa i ekstremiteta (Slika 9). Kako srca nema, ovog blizanca na životu održava drugi blizanc. Krv iz normalno razvijenog blizanca teče kroz široke AA anastomoze u umbilikalne arterije akardijusa i njegovo tijelo. Po povratku kroz umbilikalnu venu, putem VV anastomoza, krv se vraća u krvotok normalnog blizanca. O patogenezi razvoja postoje danas dvije glavne teorije: prema prvoj, srce se započinje razvijati, no zbog obrata cirkulacije regredira i resorbira se; prema drugoj se radi o primarnoj agenezi srca koju prati opisana cirkulacija tzv. TRAP (eng. Twin Reversed Arterial Perfusion). Pitanje koje se postavlja je, i da li prilikom cijepanja oplodene jajne stanice obje jedinice primaju jednak broj stanica, ili je akardijus već tom prilikom oštećen. Smatra se da je razvoj anastomo-



Slika 10. Posteljica trojaka.

Uzorke za patohistološku analizu uzima se zasebno od svake posteljice.

za povezan sa zbivanjima tijekom ranog razvoja krvnih žila u posteljici, kada alantoične krvne žile postupno povezuju embrij s posteljicom. Trudnoće s više od dva ploda sve su češće uz metode potpomognute reprodukcije. Većina trudnoća nastalih ovim metodama su poliovularne, a time i dvo- (ili više) jajčane, međutim u višeplodnim trudnoćama uz pomoć metoda potpomognute reprodukcije moguće je i razvoj jednojajčanih blizanaca. Spontano nastale troplodne (i više od toga) trudnoće mogu biti trojajčane (višejajčane) i kombinacija višejajčanih i jednojajčanih. Shodno tome, posteljice trojki (odnosno četvorki, petorki) će se razlikovati po broju korijalnih ploča pa će tako trizigotni trojci imati trikorijalne triamnijske posteljice (odvojene ili srasle) ili kombinaciju različitih oblika posteljica. Prilikom makroskopskog pregleda posteljica iz takvih trudnoća treba se pridržavati jednakih pravila kao i kad se radi o dvoplodnoj trudnoći, te preuzeti zasebno uzorke svake od posteljica kao i pregrade između svih amnijskih šupljina (Slika 10A i B).

Literatura

- Nikkels PG, Hack KE, van Gemert MJ. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol.* 2008;61(12):1247-53.
- Sherer DM. Adverse perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: review of the literature. *Am J Perinatol.* 2001;18(1):23-37.
- Myriantopoulos NC. An epidemiologic survey of twins in a large, prospectively studied population. *Am J Hum Genet.* 1970;22(6):611-29.
- Tandberg A, Bjorge T, Nygard O, Bordahl PE, Skjaerven R. Trends in incidence and mortality for triplets in Norway 1967-2006: the influence of assisted reproductive technologies. *BJOG.* 2010;117(6):667-75.
- Tandberg A, Bjorge T, Bordahl PE, Skjaerven R. Increasing twinning rates in Norway, 1967-2004: the influence of maternal age and assisted reproductive technology (ART). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):833-9.
- Lambalk CB, Schoemaker J. Hypothetical risks of twinning in the natural menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;75(1):1-4.
- Lambalk CB, Boomsma DI, De Boer L, De Koning CH, Schoute E, Popp-Snijders C, et al. Increased levels and pulsatility of follicle-stimulating hormone in mothers of hereditary dizygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):481-6.
- Baergen RN. *Manual of Pathology of the Human Placenta.* 2nd ed. New York: Springer; 2011.
- Sharara FI, Abdo G. Incidence of monozygotic twins in blastocyst and cleavage stage assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2010;93(2):642-5.
- Malinowski W, Waszynski E. Superfecundation in etiology of twin pregnancy. *Ginekol Pol.* 2006;77(10):797-803. Polish.
- Baijal N, Sahni M, Verma N, Kumar A, Parkhe N, Puliyl JM. Discordant twins with the smaller baby appropriate for gestational age – unusual manifestation of superfoetation: A case report. *BMC Pediatr.* 2007;7:2.
- Altshuler G, Deppisch LM. College of American Pathologists Conference XIX on the Examination of the Placenta: report of the Working Group on Indications for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115(7):701-3.
- Langston C1, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E, Peevy K, Clark B, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(5):449-76.
- Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. *Placental pathology.* Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- Kontopoulos E, Chmait RH, Quintero RA. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):175-83.
- Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, van Lith JM, Walther FJ, et al. Accurate and Simple Evaluation of Vascular Anastomoses in Monochorionic Placenta using Colored Dye. *J Vis Exp.* 2011;(55):e3208.
- Foschini MP, Gabrielli L, Dorji T, Kos M, Lazzarotto T, Lanari M, et al. Vascular anastomoses in dichorionic diamniotic fused placentas. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(4):359-61.
- Machin G, Still K, Lalani T. Correlation of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies. *Am J Med Genet.* 1996;61(3):229-36.
- Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta,* 5. ed. New York: Springer, 2006.
- Ramos-Arroyo MA, Ulbright TM, Yu PL, Christian JC. Twin study: relationship between birth weight, zygosity, placental and pathologic placental changes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1988;37(3-4):229-38.
- Benirschke K. Obstetrically important lesions of the umbilical cord. *J Reprod Med.* 1994;39(4):262-72.
- Bajoria R. Abundant vascular anastomoses in monoamniotic versus diamniotic monochorionic placentas. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(3 Pt 1):788-93.
- Huber A, Hecher K. How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(4):543-56.
- Lewi L, Schoubroeck D, Gratacos E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15(2):177-94.
- De Paepe ME, De Koninck P, Friedman RM. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta.* 2005 Jul;26(6):471-5.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):3-18.
- Umur A, van Gemert VJC, Nikkels PGJ. Monoamniotic versus diamniotic-monochorionic placentas: Anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1325-9.
- de Villiers SF, Zhao DP, Cohen D, van Zwet EW, Duan T, Oepkes D, et al. Correlation between veno-venous anastomoses, TTTS and perinatal mortality in monochorionic twin pregnancies. *Placenta.* 2015;36(5):603-6.
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5.
- Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, et al. Stage-based treatment of twin-

twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1333-40.

31. Moaddab A, Nassr AA, Espinoza J, Ruano R, Bateni ZH, Shamshirsaz AA, et al. Twin anemia polycythemia sequence: a single center experience and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:158-64.

32. Cox P. Pathology of twinning and higher multiple pregnancy. U: Cohen M, Scheimberg I, editors. *The pediatric and perinatal autopsy manual.* Cambridge: Cambridge University Press, 2016.p.93-104.

33. Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(6):349-56.

Adresa autora: Marina Kos, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: dr.marina.kos2412@gmail.com

Clinical department of Pathology and Cytology "Ljudevit Jurak",
Clinical Hospital Center "Sisters of Mercy" Zagreb
Department of Pathology School of Medicine, University of Zagreb

TYPES OF PLACENTATION IN HUMANS AND THEIR INFLUENCE ON THE PREGNANCY OUTCOME

Marina Kos

Review

Key words: placenta, twins

SUMMARY. Possible mechanisms of placental development in twins which can in humans can be dizygotic and monozygotic. Special emphasis is given to the possible complications of twin pregnancies with regard to the type of placentation. In twin pregnancies with two placentas (diamniotic bichorionic, either separate or fused), the complications are basically the same as in singleton pregnancies, with increased incidence of velamentous insertion of one or both umbilical cords, and increased incidence of single umbilical artery, usually in only one twin. In monozygous twins whose placenta is monoamniotic monochorionic, the main complication is intrauterine death of twins, that usually occurs in the second trimester and is caused by umbilical cords twisting or knots. In monozygous twins that share one chorionic plate, but have two separate amniotic cavities, the greatest danger is the development of fetofetal transfusion syndrome (twin twin transfusion syndrome-TTS). This syndrome develops because of blood vessel anastomoses between the twins. Pathological and histopathological examination of twin placenta is described, as well as the methodology of assessment of blood vessel anastomoses. Pathological findings in case of intrauterine death of one or both twins with TTTS are also described. The most bizarre complication of diamniotic monochorionic pregnancy is the development of twin reversed arterial perfusion (TRAP). The proposed ways of its development and morphological findings are also described.