

Pregledni članek / Review article

ZNAČILNOSTI, ZAPLETI IN BOLEZNI DVOJČKOV

FEATURES, DISORDERS AND DISEASES OF TWINS

S. Sitar Golob¹, G. Nosan²*(1) Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Kranj, Slovenija**(2) Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična Klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

IZVLEČEK

Pojavnost spontanah dvoplodnih nosečnosti je približno 1/86 nosečnosti in se v zadnjem času predvsem na račun zdravljenja neplodnosti vztrajno povečuje. Večplodna nosečnost pri človeku ni običajna. Zaradi pogostejših zapletov zahteva natančnejši nadzor, saj predstavlja večje tveganje za neugoden potek in izid nosečnosti. Čim večje je število plodov, tem več zapletov lahko pričakujemo. Tako se pogosto pojavljajo polihidramniji, nedonošenost, zastoj plodove rasti in nizka porodna teža, znotrajmaternična smrt, transfuzija od dvojčka k dvojčku in prirojene anomalije. Pogostejši so tudi zapleti med porodom, ki vodijo v večji maternalno in neonatalno obolevnost in umrljivost. V primerjavi z enojčki je pri dvojčkih perinatalna umrljivost večja približno za petkrat, pri trojčkih za desetkrat in pri četvorčkih celo za dvajsetkrat. Zaradi vseh možnih zapletov moramo nosečnost natančno spremljati ter poskrbeti za ustrezni predporodno pripravo in poporodno oskrbo.

Ključne besede: dvojčki, večplodna nosečnost, bolezni dvojčkov, sindrom transfuzije od dvojčka k dvojčku, nedonošenost.

ABSTRACT

The spontaneous incidence of twinning is about 1 in 86 pregnancies, but, in recent years, fertility treatments have increased the occurrence of multiple births. Multiple gestation is not common in the human species, therefore special care and attention are mandatory. Both the mother and the foetuses are at high risk during pregnancy and delivery. Problems of twin gestation include polyhydramnios, prematurity, intrauterine growth restriction, low birth weight, intrauterine foetal death, twin-to-twin transfusion syndrome and congenital malformations. Complications during labour are also more common, and perinatal mortality

is increased 5-fold for twins, 10-fold for triplets and 20-fold for quadruplets. Due to the increased risk of complications, close observation during pregnancy and adequate prenatal preparation and postnatal management are indicated.

Key words: twins, multiple pregnancy, diseases in twins, twin-to-twin transfusion syndrome, prematurity.

UVOD

Človeški organizem je v osnovi nagnjen k monoo- vulaciji ter donositvi in porodu enega otroka. Več- plodna nosečnost pri človeku ni običajna; zaradi večje obolevnosti in pogostejših zapletov zahteva natančnejši nadzor (1, 2). Pojavnost spontanah dvo- plodnih nosečnosti je približno $1/86$ nosečnosti, pojavnost spontanah nosečnosti s trojčki $1/86^2$, po- javnost spontanah nosečnosti s četvorčki pa $1/86^3$. V zadnjih letih se število večplodnih nosečnosti povečuje predvsem zaradi zdravljenja neplodnosti, delno pa tudi zaradi vse višje starosti mater ob zano- sitvi (3). V Sloveniji je bilo tako med letoma 2007 in 2016 kar 3739 porodov dvojčkov (pojavnost $1/56$ porodov), 32 porodov trojčkov (pojavnost $1/6568$ oz. 81^2 porodov) ter dva poroda četvorčkov (pojav- nost $1/10.5098$ oz. 47^3 porodov) (4).

Približno ena tretjina dvojčkov je enojajčnih oz. monozigotnih. Nastanejo torej iz enega oplojenega jajčeca in imajo enak genetski material, kar pome- ni, da so razlike med dvojčkoma v večini posledica delovanja dejavnikov okolja. Dve tretjini dvojčkov predstavljajo dvoajčni oz. dizigotni dvojčki, ki na- stanejo iz dveh posamezno oplojenih jajčec in imajo zato različen genetski material, ki je skupaj z dejav- niki okolja osnova razlik med dvojčkoma (1, 5, 6). Pri dvoajčnih dvojčkih je razmerje med spoloma primerljivo razmerju pri enojčkih, pri enojajčnih in siamskih dvojčkih pa prevladuje ženski spol, kar je verjetno posledica počasnejše rasti celice v času inaktivacije kromosoma X (5).

Ogoženost plodov pri večplodnih nosečnostih je bolj kot od zigotnosti odvisna od plodovih ovojev. Dvojajčni dvojčki imajo popolnoma ločeni poste-

ljici in ločene plodove ovoje (bihorijski biamnijski dvojčki). Pri enojajčnih dvojčkih v 70–75 % pre- vladujejo monohorijski biamnijski dvojčki s sku- pno posteljico, v 25–30 % imata dvojčka vsak svojo posteljico in ločene plodove ovoje (bihorijski bia- mnijski dvojčki), v 1–2 % pa si dvojčka delita tako posteljico kot tudi plodove ovoje (monohorijski monoamnijski dvojčki), kar zaradi možnosti preple- tanja popkovic oba ploda še dodatno ogroža. Gle- de na vrsto ovojev in posteljice lahko ocenimo, kdaj je prišlo do delitve oplojenega jajčeca – kasneje kot pride do delitve, več struktur si dvojčka delita (1).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA VEČPLO- DNO NOSEČNOST

Pojavnost enojajčnih dvojčkov je po vsem svetu bolj ali manj stalna in znaša 3–5 dvojčkov na 1000 živorojenih otrok, medtem ko je število dvoajčnih dvojčkov glede na populacijo zelo različno (1, 3). Najpomembnejšo vlogo pri spontanem nastanku dvoajčnih dvojčkov igra višja koncentracija folikel stimulirajočega hormona (FSH), ki je povišana pri visokih in težjih materah ter mnogorodkah, nez- nemarljivo pa nanj vplivajo tudi etnična pripadnost matere, geografska umeščenost in celo letni čas spočetja, saj je ob izpostavljenosti sončni svetlo- bi koncentracija FSH višja. Povečano tveganje za večplodno nosečnost imajo tudi ženske z anamnezo dvojčkov v družini, saj je nagnjenost k večplodni nosečnosti zaradi višje koncentracije FSH lahko po- dedovana. V zadnjem času se število večplodnih oz. dvoajčnih nosečnosti povečuje predvsem na račun postopkov zdravljenja neplodnosti (1, 6). Pogostost

večplodnih nosečnosti pri zunajtelesni oploditvi in uporabi zdravil za stimulacijo plodnosti, ki zvišajo koncentracijo FSH, je namreč kar dvajsetkrat večja kot pri naravni zanositvi (2).

POMEN DIAGNOSTICIRANJA IN SLEDENJA VEČPLODNE NOSEČNOSTI

Zaradi večjega tveganja zapletov in neugodnega izida nosečnosti moramo že med nosečnostjo opredeliti vrsto večplodne nosečnosti. Pri monohorijskih dvojčkih namreč pričakujemo več zapletov kot pri bihorijskih dvojčkih.

Dvojčka različnega spola sta vedno dvojajčna, če je spol enak, pa moramo ugotoviti zigotnost in vrsto prisotnih plodovih ovojev. Ultrazvočni prikaz tanke membrane med dvojčkoma kaže na biamnijske dvojčke, medtem ko odsotnost membrane in prepletanje popkovic govori v prid monohorijskih monoamnijskih dvojčkov (1, 3).

Po porodu pregledamo plodove ovoje in posteljico ter telesne značilnosti novorojenčkov. Enojajčna dvojčka sta istega spola in sta videti bolj ali manj enako: imata enako teksturo, barvo, porazdelitev in skodranost las, enak barvni odtenek oči in kože ter praktično enake antropometrične meritve (3).

Enojajčnih bihorijskih dvojčkov klinično ne moremo razlikovati od dvojajčnih dvojčkov istega spola. Za natančnejšo opredelitev je potrebna HLA-tipizacija ali genetska analiza. Tudi pri enojajčnih dvojčkih so lahko prisotne razlike, bodisi zaradi vplivov znotrajmaterničnega okolja, zaradi razlik v mitohondrijskem genomu ali zaradi posttranslacijskih epigenetskih modifikacij, ki so prav tako posledica delovanja dejavnikov okolja (3).

ZAPLETI VEČPLODNIH NOSEČNOSTI IN BOLEZNI DVOJČKOV

Večplodne nosečnosti tako za mater kot tudi za plod pomenijo večje tveganje neugodnega poteka nosečnosti ter neželenega izida nosečnosti in poroda. Čim večje je število plodov, tem več zapletov lahko pričakujemo (2, 3). Pojavljajo se lahko polihidramnij, nedonošenost, zastoj plodove rasti in nizka porodna teža, znotrajmaternična smrt, transfuzija od dvojčka k dvojčku in prirojene anomalije. Pogostejši so tudi zapleti med porodom (abrupcija posteljice, neoptimalna prezentacija ploda ob rojstvu, obporodna asfiksija ploda in večja potreba po operativnem dokončanju poroda), ki vodijo v večji maternalno in neonatalno obolevnost ter umrljivost (2, 7).

Nedonošenost

Več kot polovica večplodnih nosečnosti se konča pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti. Povprečna nosečnostna starost se z večanjem števila plodov v maternici zmanjšuje in pri enojčkih znaša 40 tednov, pri dvojčkih 36 tednov, pri trojčkih 32 tednov, pri četvorčkih pa 29 tednov (7). Dvojčki, spočeti z zunajtelesno oploditvijo, so v primerjavi s spontano spočetimi dvojčki pogostje nedonošeni (2).

Dejavnikov, ki vodijo v prezgodnji porod, je več in še niso popolnoma raziskani. Fiziološki mehanizmi, ki sprožijo začetek poroda (mehanski razteg maternice, izločanje kortikotropin sproščujočega hormona iz posteljice ter povečano izločanje surfaktanta iz plodovih pljuč v amnijsko tekočino), so v primeru večplodne nosečnosti zaradi številčnejših plodov in večje mase tkiva posteljice najverjetneje bolj intenzivni, kar bi lahko bil razlog prezgodnjega poroda. Na proces aktivacije poroda vplivajo tudi patološki, tj. bolezenski dejavniki, npr. okužbe (ki so najpogostejši vzrok prezgodnjega poroda), cervikalna insuficienca, ishemija in prevelik razteg maternice pa tudi duševni stres pri materi (8).

Poleg nedonošenosti veliko tveganje za plod prinaša tudi prenošenost. Ogroženost zaradi prenošenosti se pri dvojčkih pojavi že med 36. in 38. tednom nosečnosti, zato pri nosečnicah starosti 38 tednov priporočamo elektivni porod (7).

Znotrajmaternični zastoj plodove rasti in nizka porodna teža

Dvojčki se pogosto rodijo lahki za nosečnostno starost. Nizka porodna teža je prisotna pri kar 50–60 % dvojčkov, kar je pet- do sedemkrat več kot pojavnost nizke porodne teže pri enojčkih (6). Rast dvojčkov v maternici je do 28. oz. 30. tedna nosečnosti približno enaka rasti enojčkov, nato pa se postopno upočasni, zato plod v maternici ne doseže pričakovane rastnega potenciala, najverjetneje na račun pomanjkanja prostora in placentarne insuficience. Več kot je plodov, manjša je njihova teža za nosečnostno starost (1, 6). Pri monohorijskih dvojčkih, ki si delita posteljico, pogosto pride do diskordantne rasti in posledično večje razlike med porodnima težama plodov (7).

Prirojene anomalije

Prirojene anomalije so pri enojajčnih dvojčkih dvakrat do trikrat bolj pogoste kot pri enojčkih in dvojajčnih dvojčkih, pri katerih je pojavnost prirojenih anomalij približno enaka in znaša 2–3 %. Dvojčki, ki so spočeti z zunajtelesno oploditvijo, imajo v primerjavi s spontano spočetimi dvojčki dvakrat večje tveganje za pojav prirojenih anomalij. Kromosomopatije so pri dvojčkih enako pogoste kot pri enojčkih (1, 5, 7).

Med prirojene anomalije uvrščamo malformacije, disrupcije in deformacije. Za malformacije je značilna nepravilnost oblike ali funkcije telesa ob rojstvu, ki nastane zaradi motenega razvojnega procesa v zgodnjem embrionalnem ali fetalnem razvoju kot posledica delovanja intrinzičnih dejavnikov. Najpo-

gostejše malformacije pri dvojčkih so anencefalija, kloakalne anomalije, defekti nevralne cevi, defekti trebušne stene in prirojene srčne hibe. Pri dvojčkih v to skupino uvrščamo tudi siamske dvojčke. Disrupcije nastanejo zaradi zunanjih dejavnikov, ki delujejo na normalno tkivo med morfogenezjo. V to skupino uvrščamo npr. amputacije udov zaradi amnijskih tračkov ter anomalije, ki pri enojajčnih dvojčkih nastanejo zaradi skupne posteljice in žilnih povezav (npr. hemifacialna mikrosomija). Deformacije, ki nastanejo zaradi vpliva zunanjih dejavnikov na že normalno razvito tkivo, so večinoma posledica pomanjkanja prostora v maternici. Pogosti znaki so ekvinovarusne in položajne deformacije stopala, izpah kolka ter tortikolis (1, 5–7).

Znotrajmaternična smrt

Spontana znotrajmaternična smrt enega ali večih plodov pri večplodnih nosečnostih je relativno pogosta, in sicer kar trikrat višja kot pri enojčkih. Lahko je posledica genetskih napak, anatomskih anomalij, insuficience posteljice, okužbe, materine bolezni, zapletov transfuzije od dvojčka k dvojčku ipd.

Z novimi tehnikami vizualiziranja ploda v zgodnji nosečnosti so ugotovili, da se več kot polovica večplodnih nosečnosti v prvih tednih nosečnosti spontano konvertira v enoplodno nosečnost – gre za fenomen, ki ga v angleškem jeziku poznamo tudi kot »vanishing twin sindrom« ali »sindrom izginulega dvojčka«. Tudi ti dvojčki imajo, tako kot dvojčki nasploh, večje tveganje prirojenih anomalij in spontanega splava (3, 6).

Če smrt enega od dvojčkov nastopi v drugi polovici nosečnosti, je tveganje za preživelega dvojčka bistveno večje. Pri njem namreč pogosto pride do zastoja rasti, prezgodnjega rojstva, okvar osrednjega živčevja in ishemičnih poškodb različnih organov. Pogosteje se pojavljajo tudi ledvična odpoved,

atrezija tankega črevesa, gastroshiza in amputacije udov. Najbolj ogroženi so monohorijski dvojčki, pri katerih lahko zaradi placentalnih anastomoz pride do izgube krvi v umrlega dvojčka ter se odraža s hudo anemijo, nevrološkim posledicami in celo smrtjo drugega dvojčka (3, 9).

Sindrom transfuzije od dvojčka k dvojčku

Sindrom transfuzije od dvojčka k dvojčku se razvije, ko zaradi arterijsko-venske anastomoze med obema dvojčkoma pride do razlike v koncentraciji hemoglobina > 5 g/dl oz. do več kot 20 % razlike v telesni teži. Arterija iz enega dvojčka dovaja kri v veno drugega dvojčka, ki postane pletoričen in večji, donorski dvojček pa anemičen in majhen. Zaradi hipoperfuzije donorskega dvojčka pride do hipovolemije in oligurije, ki vodita v oligohidramnij, medtem ko pri prejemniku hiperperfuzija povzroči hipervolemijo in poliurijo, ki se kaže s polihidramnijem. Po rojstvu ima donorski dvojček nizko porodno težo in bledico zaradi anemije, večji dvojček pa je zaradi policitemije in hiperbilirubinemije pletoričen in zlateničen. Pri njem sta zaradi hipervolemije lahko prisotni tudi hipertenzija in hipertrofija srca. Pri obeh dvojčkih so pogoste tudi možganske kapi že pred samim rojstvom. Ob znotrajmaternični smrti donorskega dvojčka lahko pride tudi do nastanka generaliziranih fibrinskih trombov in diseminirane intravaskularne koagulacije pri preživelim dvojčku (3, 7, 10–12).

Sindrom obrnjene arterijske prekrvitve dvojčka

Sindrom obrnjene arterijske prekrvitve dvojčka (*angl.* twin reversed arterial perfusion, TRAP) se pojavi pri približno 1 % vseh monohorijskih dvojčkov. Pri tem sindromu ima en dvojček normalno srce, drugi pa nima srca oz. je srce nefunkcionalno (t. i. akardialni dvojček). Za perfuzijo obeh teles preko arterijsko-arterijskih in vensko-venskih anastomoz skrbi prvi dvojček, ki mu zaradi preobremenitve grozita srčna odpoved in hidrops. Pri akardialnem

dvojčku je zaradi nezadostnega krvnega pretoka zgornji del telesa slabo razvit, včasih pa je prisoten le nediferenciran skupek mase (1, 3, 10).

Zapleti monoamnijskih dvojčkov

Ogroženost monoamnijskih dvojčkov je zaradi skupne amnijske vrečke največja, saj lahko zaradi skupnega prostora pride do prepleta popkovic, nevrološke prizadetosti in smrti ploda. Prisotno je tudi večje tveganje nastanka malformacij (1, 5).

Zapleti ob porodu

Pri večplodnih nosečnostih lahko več zapletov pričakujemo tudi ob porodu. Ti obsegajo nepravilno vstavo, prezgodnjo ločitev posteljice, izpad popkovic in obporodno krvavitev. Vaginalni porod je varen samo, če je prvi dvojček v glavični vstavi, sicer je na mestu porod s carskim rezom (2, 3, 7).

Drugorojeni dvojček je bolj ogrožen zaradi možnosti prezgodnje ločitve posteljice po rojstvu prvega dvojčka, nepravilne vstave, zmanjšanega tonusa maternice in možnosti, da se po rojstvu prvega dvojčka začne zapirati maternični vrat. Kljub tradicionalni dogmi, da čas med porodom prvega in drugega dvojčka ne sme presežati 30 minut, izsledki najnovejših raziskav kažejo, da vmesni čas ni bistven, če je srčni utrip še nerojenega dvojčka optimalen. Obolevnost in umrljivost zaradi zapletov ob porodu sta pri trojčkih in četvorčkih še višji, zato se praviloma rodijo s carskim rezom (3, 7).

OBRAVNAVA MED PORODOM IN PO ROJSTVU

V primeru večplodne nosečnosti moramo v porodni sobi zagotoviti zadostno število osebja in opreme za oskrbo matere in vseh novorojenčkov, pri vaginalnem porodu pa mora biti ekipa pripravljena tudi na morebitni urgentni carski rez. Priporočamo

ustrezno analgezijo ter ultrazvočno spremljanje lege obeh plodov. Še pred porodom moramo preučiti vse dejavnike tveganja ter opredeliti trajanje nosečnosti, da lahko ocenimo plodovo nosečnostno starost in se ustrezno pripravimo na morebitne zaplete. Pričakujemo lahko splošne zaplete, ki pa niso nujno vezani na večplodno nosečnost (npr. nedonošenost, zastoj plodove rasti, prirojene anomalije), in zaplete, specifične za večplodne nosečnosti (transfuzija od dvojčka k dvojčku, siamski dvojčki). Pri dvojčkih moramo zaradi večje pojavnosti prirojene anomalije iskati tudi aktivno (3, 6).

NAPOVED IZIDA

Perinatalna umrljivost enojčkov se je v zadnjih letih vztrajno zniževala, medtem ko se perinatalna umrljivost pri večplodnih nosečnostih ni bistveno spreminjala. Perinatalna umrljivost dvojčkov je približno petkrat višja kot umrljivost enojčkov, perinatalna umrljivost trojčkov pa desetkrat višja kot umrljivost enojčkov (3, 9). V zadnjih desetih letih je bila v Sloveniji povprečna perinatalna umrljivost dvojčkov s porodno težo vsaj 500 g 16,5 na 1000 rojstev, kar je 3,2-krat več od perinatalne umrljivosti enako težkih enojčkov, ki je znašala 5,1 na 1000 rojstev (4). Tako umrljivost kot nevrološka prizadetost sta pri dvojčkih v veliki meri posledica prezgodnjega rojstva. Cerebralna paraliza je pri dvojčkih kar pet- do desetkrat pogostejša kot pri enojčkih, pri čemer so še posebej ogroženi tisti dvojčki, ki preživijo znotrajmaternično smrt drugega dvojčka (13). Pogosteje se pojavljajo tudi epilepsija, kognitivni zaostanek ter zaostanek v govornem in gibalnem razvoju. Pogoste so vedenjske in učne težave ter nižje socialne in komunikacijske sposobnosti (13, 14). Dvojčki naj bi imeli pogosteje raka na dojkah in modih, medtem ko povečanega tveganja za zgodnejši začetek hipertenzije, srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni v kasnejšem življenju (kar je značilno za zahirane enojčke) ne ugotavljamo (1).

ZAKLJUČEK

Rojstvo več otrok hkrati poleg večjega zdravstvenega tveganja s seboj prinaša tudi oteženo poporodno nego novorojenčkov, zato družina, predvsem mati, potrebuje dodatno pomoč in podporo. Že samo dojenje je za mater napor in časovna obremenitev, hkrati pa jo tudi skrbi, da z dojenjem ne bo zagotovila dovolj mleka za vse rojene otroke. Dojenje dvojčkov in trojčkov je navadno uspešno, znani so celo primeri uspešnega dojenja četvorčkov (9). Ob morebitnih zapletih in nevroloških posledicah pri novorojenčkih sta poporodna nega in zdravljenje še bolj zahtevni ter zato za starše in zdravstveni sistem še večja obremenitev.

LITERATURA

1. Hall JG. Twinning. *The Lancet* 2003; 362: 735–43.
2. Korošec S, Boc V. Nosečnost in porod dvojčkov po postopku IVF-ET. *Medicinski razgledi* 1999; 38: 49–67.
3. Waldemar AC. Multiple-Gestation Pregnancies. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015: 789–833.
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije. Dosegljivo na: <https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/>.
5. Little CM. Genetics and Twins. *Newborn & Infant Nursing Reviews* 2011; 11: 185–9.
6. Multiple Gestation. In: Gomella TL. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. 6th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2009; 585–90.
7. Blickstein I, Shinwell ES. Obstetric management of multiple gestation and births. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fa-*

- naroff & Martins Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2011; 343–9.
8. Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 15: 336–41.
 9. Lissauer T, Fanaroff AA, Miall L, Fanaroff J. *Neonatology at a Glance*. 3rd ed. Oxford, England: Wiley Blackwell; 2016; 14–5.
 10. Manning N. The influence of twinning on cardiac development. *Early Human Development* 2008; 84: 173–9.
 11. Bhat R. Twin to twin perfusion syndrome. *Kathmandu Medical Journal* 2010; 29: 87–90.
 12. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 517–26.
 13. Pharoah PO. Neurological outcome in twins. *Seminars in neonatology* 2002; 7: 223–30.
 14. Sutcliffe AG, Derom C. Follow-up of twins: Health, behaviour, speech, language outcomes and implications for parents. *Early human development* 2006; 82: 379–86.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. Gregor Nosan, dr. med., specialist pediatrije
Klinični oddelek za neonatologijo,
Pediatrična Klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Bohoričeva ulica 20,
Ljubljana.
E-pošta: gregor.nosan@kclj.si

Prejeto / Received: 10. 9. 2017

Sprejeto / Accepted: 10. 9. 2017