

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Πολύδυμες κήσεις Παθολογοανατομική προσέγγιση

Οι πολύδυμες κήσεις είναι συχνές, με συχνότητα που αυξάνεται τα τελευταία έτη λόγω της αύξησης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Προέρχονται από τη γονιμοποίηση διαφορετικών ωαρίων ή από τη διαίρεση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου. Στις δίδυμες, τρίδυμες, τετράδυμες και στις άλλες περισσότερες πολύδυμες κήσεις παρατηρούνται τα ίδια ευρήματα στους ζυγώτες και την πλακουντοποίηση. Εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με τη μονήρη κήση, που αντιστοιχούν σε υψηλή συχνότητα εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας, χαμηλό βάρος γέννησης, ανώμαλη ανάπτυξη και διαταραχή στη διάπλαση. Λεπτομερής εξέταση του πλακούντα μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τις αλλοιώσεις που παρατηρούνται στις πολύδυμες κήσεις και να βοηθήσει τους παθολογοανατόμους στην ακριβή διάγνωση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολύδυμες κήσεις είναι οι κήσεις στις οποίες υπάρχουν δύο ή περισσότερα έμβρυα. Είναι συχνές και η συχνότητά τους αυξάνεται τα τελευταία έτη εξαιτίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στην Αμερική, το 2000, η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αντιστοιχούσε στο 14% όλων των διδύμων γεννήσεων, ενώ το 45% των γεννήσεων με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι δίδυμες.¹

Οι πολύδυμες κήσεις εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με τη μονήρη κήση, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συγκεκριμένων παθήσεων, όπως είναι στις δίδυμες κήσεις το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο, η ασύμμετρη ανάπτυξη, ο ενδομήτριος θάνατος και οι ανωμαλίες στο διαχωρισμό των εμβρύων.

Ανάλογα με τον τρόπο γονιμοποίησης, τα έμβρυα εμφανίζουν ποικίλου βαθμού γενετικές και φαινοτυπικές ομοιότητες μεταξύ τους. Ο τύπος της πλακουντοποίησης μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τις αλλοιώσεις που παρατηρούνται στις πολλαπλές κήσεις. Η μορφή του ομφάλιου λώρου και η δομή της αγγείωσης του χορίου μπορούν επίσης να βοηθήσουν τους παθολογοανατόμους στην ακριβή διάγνωση.²

2. ΔΙΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ

2.1. Γενικά

Οι δίδυμοι προέρχονται από τη γονιμοποίηση δύο δια-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(3):308-314
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(3):308-314

Χ. Τσομπανίδου

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο,
Αντικαρκινικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο»,
Θεσσαλονίκη

Pathology of multiple pregnancy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Παθολογοανατομικά ευρήματα
Πολύδυμες κήσεις

Υποβλήθηκε 7.12.2006
Εγκρίθηκε 31.8.2007

φορετικών ωαρίων (διζυγωτικοί δίδυμοι) ή από τη διαίρεση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου (μονοζυγωτικοί δίδυμοι). Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι είναι συνήθως γενετικά και φαινοτυπικά πανομοιότυποι, αν και υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις με γενετικές και φαινοτυπικές διαταραχές (μονοωαριακοί δισπερμικοί/μονοζυγωτικοί ετεροκαρυωτικοί δίδυμοι). Οι διζυγωτικοί δίδυμοι εμφανίζουν γενετικές ομοιότητες παρόμοιες με εκείνες που υπάρχουν στις μονήρεις κήσεις. Στους διζυγωτικούς διδύμους, τα ωάρια γονιμοποιούνται από διαφορετικά σπερματοζώαρια ή από σπερματοζώαρια σε διαφορετικούς χρόνους, με αποτέλεσμα να υπάρχουν έμβρυα με διαφορετική ηλικία.³

Οι μονοζυγωτικοί ετεροκαρυωτικοί δίδυμοι αποτελούν σπάνιες μορφές μονοζυγωτικών διδύμων, οι οποίοι έχουν διαφορετικό καρυότυπο ή και διαφορετικό φύλο. Οι καταστάσεις αυτές οφείλονται σε χρωμοσωμιακές διαταραχές στα φυλετικά χρωμοσώματα.⁴

Η μονοωαριακή δισπερμική γονιμοποίηση είναι το αποτέλεσμα της γονιμοποίησης του ωαρίου και του πολικού σωματίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα έμβρυα γενετικά βρίσκονται μεταξύ του μονοζυγωτικού και διζυγωτικού διδύμου. Η συχνότητα αυτών των μορφών είναι άγνωστη.

Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι, με σταθερή συχνότητα εμφάνισης σε όλο τον κόσμο (0,35% των κήσεων), παρουσιάζουν μεγάλες γεωγραφικές διακυμάνσεις στη συχνότητα όλων των διδύμων. Φαίνεται να αποτελούν ιδιαίτερο πληθυσμό και οικογένειες, που αντανakλούν τις πολλαπλές ωοθυλακιορρηξίες και την αύξηση της FSH σε γυναίκες ηλικίας <35

ετών. Οι δίδυμοι παρατηρούνται σε συχνότητα περίπου 1 στις 80 κύησεις στην Αμερική και το 1/3 από αυτούς είναι μονοζυγωτικοί.

Οι πλακούντες στη δίδυμη κύηση μπορεί να είναι μονοχοριονικοί ή διχοριονικοί. Όλοι οι διζυγωτικοί δίδυμοι έχουν διχοριονικούς πλακούντες (διαμνιακοί-διχοριονικοί). Σε διπλή ωοθυλακιορρηξία, κάθε βλαστοκύστη δημιουργεί έναν πλακούντα. Εάν αυτές οι εμφυτεύσεις βρίσκονται σε στενή επαφή μεταξύ τους μπορούν να συμβούν διάφοροι βαθμοί συμφύσεων (συμφυτικοί πλακούντες), ενώ σε άλλες περιπτώσεις είναι τελείως ξεχωριστοί. Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι εμφανίζουν κάθε τύπο πλακουντοποίησης, ο οποίος εξαρτάται από το χρόνο που γίνεται ο διαχωρισμός. Εάν το απλό γονιμοποιημένο ωάριο διαιρεθεί πολύ νωρίς, πριν από τη διαφοροποίηση του χορίου (δηλαδή πριν από τις 2–3 ημέρες), η κατάσταση που δημιουργείται είναι ανάλογη με εκείνη των διζυγωτικών διδύμων. Εάν ο διαχωρισμός γίνει στο στάδιο της βλαστοκύστης, μετά το σχηματισμό του χορίου και πριν από το σχηματισμό του αμνίου (3η–8η ημέρα μετά από τη γονιμοποίηση), θα υπάρχει ένας πλακούντας με δύο αμνιακούς σάκους (διαμνιακός-μονοχοριονικός). Διαχωρισμός μετά από το σχηματισμό του αμνίου (8η έως και 13η ημέρα μετά από τη γονιμοποίηση) έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πλακούντα και μίας αμνιακής κοιλότητας (μονοαμνιακή-μονοχοριονική), που παρατηρούνται και σε όλους τους μετέπειτα διαχωρισμούς στους συνδεδεμένους διδύμους.⁵

Όλοι οι δίδυμοι με μονοχοριονικό πλακούντα είναι μονοζυγωτικοί, ενώ οι δίδυμοι με διχοριονικό πλακούντα μπορεί να είναι ή διζυγωτικοί ή μονοζυγωτικοί. Είναι φανερό ότι διαφορετικού φύλου έμβρυα είναι διζυγωτικοί δίδυμοι. Η συχνότητα των διαφόρων τύπων της πλακουντοποίησης είναι: μονοχοριονικοί 31%, διχοριονικοί 69%, μονοχοριονικοί-μονοαμνιακοί 1%, μονοχοριονικοί-διαμνιακοί 30%, μονοζυγωτικοί 13% και διζυγωτικοί 56%.

Επιπλέον, σχεδόν 20% των διδύμων με διχοριονικούς πλακούντες είναι μονοζυγωτικοί.⁶

Ο καθορισμός της πλακουντοποίησης είναι σημαντικός, επειδή σχετίζεται με την περιγεννητική θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Έχει παρατηρηθεί ότι οι δίδυμοι με μονοχοριονικούς πλακούντες εμφανίζουν μεγαλύτερη περιγεννητική θνησιμότητα σε σχέση με εκείνους που έχουν διχοριονικούς πλακούντες. Η μονοαμνιακή πλακουντοποίηση συχνά συνδυάζεται με υψηλότερη συχνότητα εμβρυϊκής θνησιμότητας (33–70%), η οποία οφείλεται στη συχνότερη εμφάνιση επιπλοκών από διαταραχές του ομφάλιου λώρου.⁷

Η παθολογοανατομική εξέταση μπορεί να καθορίσει τον τύπο της πλακουντοποίησης. Δύο τελείως ξεχωριστοί

πλακούντες είναι φανερό ότι είναι διχοριονικοί και ο καθένας απαιτεί ξεχωριστή εξέταση. Το κύριο θέμα για τους παθολογοανατόμους είναι η διάκριση ενός διαμνιακού-διχοριονικού πλακούντα από ένα διαμνιακό-διχοριονικό συμφυτικό πλακούντα, και αυτό μπορεί συνήθως να καθοριστεί από τη μακροσκοπική εξέταση. Το διάφραγμα στους διχοριονικούς συμφυτικούς πλακούντες είναι παχύ και ωχρό, εξαιτίας της παρουσίας του χοριονικού ιστού ανάμεσα στα δύο στρώματα του αμνίου. Αντίθετα, το διάφραγμα στο διαμνιακό-διχοριονικό πλακούντα είναι λεπτό και διαφανές, αποτελούμενο μόνο από δύο διακριτά στρώματα αμνίου. Η ιστολογική εξέταση του μεμβρανικού διαφράγματος ταυτοποιεί τα ευρήματα της μακροσκοπικής εικόνας. Η διάκριση αυτή πραγματοποιείται ευκολότερα σε τομές από τη θολωτή περιοχή της διαφραγματικής μεμβράνης. Σημαντικές πληροφορίες μπορούν να προκύψουν επίσης από τις τομές από την Τ ζώνη, όπου το διάφραγμα συναντάει την επιφάνεια του εμβρύου. Η λήψη αυτή είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις όπου οι μεμβράνες του διαφράγματος έχουν διαχωριστεί ή έχουν υποστεί άλλες διαταραχές που δεν τους επιτρέπουν να γίνουν θολωτές. Η λήψη της τομής από την περιοχή Τ είναι τεχνικά δυσκολότερη, κυρίως σε μονοχοριονικούς πλακούντες. Η μορφή των εμβρυϊκών αγγείων στη χοριονική πλάκα είναι επίσης χρήσιμη στο διαχωρισμό του διχοριονικού-διαμνιακού συμφυτικού πλακούντα από το μονοχοριονικό-διαμνιακό πλακούντα. Στους διχοριονικούς πλακούντες, τα εμβρυϊκά χοριονικά αγγεία πλησιάζουν αλλά δεν διαπερνούν την περιοχή της σύμφυσης. Στους διαμνιακούς-μονοχοριονικούς πλακούντες τα δύο αγγειακά δίκτυα διαγράφονται αδρά και η αναλογία τους στον πλακούντα διαμορφώνεται από τα δύο έμβρυα.⁸

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του μονοχοριονικού πλακούντα είναι η επικοινωνία των αγγείων ανάμεσα στην κυκλοφορία των δύο εμβρύων. Είναι γενικά αποδεκτό ότι κάποιοι σχηματισμοί αγγειακής επικοινωνίας παρατηρούνται στην πραγματικότητα σε όλους τους μονοχοριονικούς πλακούντες, αν και ποικίλλει το μέγεθος και η εντόπιση των αναστομωτικών αγγείων. Υπάρχουν λίγες αναστομώσεις στα μεγάλα αγγεία της χοριονικής πλάκας. Στην πλειονότητά τους, οι επιφανειακές αναστομώσεις παρατηρούνται μεταξύ των αρτηριών, ενώ είναι σπάνιες οι φλεβοφλεβικές αναστομώσεις. Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, οι οποίες εντοπίζονται μεταξύ των εν τω βάθει τριχοειδών, είναι μεγαλύτερης παθολογολογικής σημασίας, η οποία εξαρτάται από το μέγεθος των αγγείων, τον αριθμό τους και τη γενική διαταραχή της ροής του αίματος.⁹

Απογύμνωση του αμνίου από την εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα διευκολύνει τη μελέτη των αγγείων της χοριονικής πλάκας. Αναστομώσεις μεγάλων αγγείων

διακρίνονται εύκολα μακροσκοπικά και μπορούν να καθοριστούν με την έγχυση γάλακτος, αέρα και χρωστικών ουσιών. Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις είναι δύσκολο να καθοριστούν, επειδή περιλαμβάνουν τριχοειδή που δεν μπορούν να γίνουν εύκολα ορατά. Μπορούμε να υποπτευθούμε πιθανές θέσεις αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων όταν μονήρης αρτηρία από το ένα έμβρυο διαπερνά τη χοριοϊκή πλάκα σε στενή επαφή με μία μονήρη φλέβα από το δίδυμο. Μια απλή μέθοδος καθορισμού της παρουσίας των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων είναι η έγχυση χρωστικών ουσιών ή γάλακτος στο αγγείο που αιματώνει την υποτιθέμενη αναστόμωση και ο καθορισμός της επιστροφής της στον άλλο δίδυμο. Αυτή η μέθοδος μπορεί να επαναληφθεί σε πολλές θέσεις, σε μια προσπάθεια καθορισμού του αριθμού των αναστομώσεων. Η έγχυση αέρα θεωρείται περισσότερο αποτελεσματική, εύκολη και γρήγορη, επειδή η αντικατάσταση του αίματος καθιστά τον πλακούντα ωχρο και επιτρέπει τη διαγραφή των αναστομώσεων. Η μελέτη της έγχυσης είναι βέβαια ποσοτική και δεν αντανakλά την παθοφυσιολογική σημασία των αναστομώσεων στην ανάπτυξη των εμβρύων. Ο καθορισμός των αναστομώσεων είναι σημαντικός, γιατί αποτελούν αιτία δυσανάλογης εμβρυϊκής ανάπτυξης.¹⁰

2.2. Ομφάλιος λώρος, αγγειοβρίθεια του χορίου και μάζα πλακούντα

Οι διαταραχές του ομφάλιου λώρου είναι συχνότερες στις πολλαπλές κυήσεις. Η ανώμαλη πρόσφυση του ομφάλιου λώρου στους διδύμους είναι εννέα φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στη μονήρη κύηση. Η συχνότητα της ανώμαλης πρόσφυσης αυξάνει με την εγγύτητα των διδύμων, ακολουθώντας την πορεία από διαμνιακό-διχοριοϊκό συμφυτικό σε διαμνιακό-μονοχοριοϊκό και σε μονοαμνιακό μονοχοριοϊκό πλακούντα.¹¹

Η ανώμαλη πρόσφυση του ομφάλιου λώρου στις πολλαπλές κυήσεις έχει την ίδια σημασία με τη μονήρη κύηση. Συχνά συνδυάζεται με επιπλοκές, όπως είναι η δυσμορφία εμβρύου, το χαμηλό βάρος γέννησης, η αύξηση των αποβολών, η ανωριμότητα, το πολυυδράμνιο, η πρόωρη ρήξη μεμβρανών και η αιμορραγία μετά από τη γέννηση.

Η μονήρης αρτηρία παρατηρείται συχνότερα στις πολλαπλές (3%) σε σχέση με τις μονήρεις κυήσεις (0,53%), ενώ συνδυάζεται με συγγενή δυσμορφία και διαταραχή στην ανάπτυξη. Ο ομφάλιος λώρος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι κατά 7,5 cm μικρότερος.

Η μορφή της αγγείωσης του χορίου είναι η ίδια με εκείνη στις μονήρεις κυήσεις. Το φλεβικό δίκτυο θεωρείται ο καλύτερος δείκτης για την αιμάτωση του πλακούντα.

Διαταραχές στην ανάπτυξη των εμβρύων στη δίδυμη κύηση συνήθως συνδυάζονται με ασύμμετρη ανάπτυξη του πλακούντα, ενώ σπανιότερα ασύμμετρη ανάπτυξη του πλακούντα συνοδεύεται από έμβρυα που παρουσιάζουν διαταραχή στην ανάπτυξή τους. Στους διδύμους, ο μικρότερος πλακούντας εμφανίζει μικρότερο αριθμό χοριοϊκών αγγείων. Οι διχοριοϊκοί συμφυτικοί πλακούντες πρέπει πάντα να διαχωρίζονται, να μετράται το βάρος του καθένα και στη συνέχεια να γίνεται η παθολογοανατομική εξέτασή τους.¹²

2.3. Μονοχοριοϊκός μονοαμνιακός πλακούντας

Παρατηρείται σπάνια, σε ποσοστό <2% των διδύμων. Στην κύηση με μονοχοριοϊκό μονοαμνιακό πλακούντα τα δίδυμα αναπτύσσονται στον ίδιο αμνιακό σάκο. Παθολογικό στοιχείο αυτού του πλακούντα αποτελεί η συνέχεια του αμνίου στην περιοχή του ομφάλιου λώρου. Προσεκτική παρατήρηση, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να δείξει διαμνιακά διαφράγματα στον πλακούντα, στοιχείο το οποίο θεωρείται ενδεικτικό διαμνιακής προέλευσης ενός μονοαμνιακού πλακούντα.

Παρατηρούνται συχνά αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, με μικρότερη κλινική σημασία απ' ό,τι στο μονοχοριοϊκό διαμνιακό πλακούντα.¹³

Οι ομφάλιοι λώροι είναι μακρύτεροι, κοντά τοποθετημένοι (6 cm) και σπάνια υπάρχει μερική σύμφυση αυτών. Τα έμβρυα παρουσιάζουν περιτύλιξη του λώρου γύρω από τον αυχένα σε ποσοστό που ανέρχεται στο 53–71% και αυτό συχνά οδηγεί σε θάνατο του εμβρύου πριν από την 24η εβδομάδα της κύησης.¹⁴

3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΔΙΔΥΜΩΝ ΚΥΗΣΕΩΝ

3.1. Σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο

Η κύρια αιτία της περιγεννητικής θνησιμότητας στους μονοχοριοϊκούς διδύμους είναι το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο. Το σύνδρομο αυτό παρατηρείται όταν υπάρχει διαταραχή στη ροή αίματος από τον ένα δίδυμο (δότης) στον άλλο (δέκτης) διαμέσου των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων βαθιά μέσα στον πλακούντα.¹⁵

Το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο εκδηλώνεται κλινικά το τρίτο τρίμηνο με οξύ υδράμνιο και δυσαναλογία στην ανάπτυξη των διδύμων. Μακροχρόνια παρέκκλιση στη ροή του αίματος έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην ανάπτυξη του δότη συγκριτικά με το δέκτη, που εμφανίζει μεγαλύτερη ανάπτυξη. Ο δότης συνήθως παρουσιάζει ολιγουδράμνιο και μείωση των

κινήσεων. Το υδράμνιο που παρατηρείται συνήθως στο δέκτη μπορεί να προκαλέσει δυσφορία και αναπνευστική δυσχέρεια στη μητέρα.

Μετά από τη γέννηση υπάρχει δυσαναλογία στο μέγεθος των βρεφών και την εμφάνιση των πλακούντων. Ο δότης δίδυμος είναι μικρότερος, χωρρός και αναιμικός, ενώ ο δέκτης είναι βαρύτερος, οιδηματώδης, πληθωρικός και πολυκυτταραιμικός. Επίσης, υπάρχει δυσαναλογία στο μέγεθος και το βάρος των οργάνων των εμβρύων, όπου τα όργανα του δέκτη είναι μεγαλύτερα και βαρύτερα σε σχέση με εκείνα του δότη. Η καρδιά του δέκτη είναι συγκριτικά μεγάλη και υπάρχει υπερτροφία του μυοκαρδίου. Παρατηρείται επίσης αύξηση του μυϊκού ιστού στις αναπνευστικές αρτηρίες αλλά και στις αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας. Η καρδιά του δότη συνήθως είναι μικρή σε μέγεθος και ο μυϊκός ιστός στις αρτηρίες ελαττωμένος. Τα νεφρικά σπειράματα είναι μεγάλα σε μέγεθος (διπλάσια από τα φυσιολογικά) στο δέκτη, ενώ είναι φυσιολογικά ή μικρότερα σε μέγεθος στο δότη.

Οι πλακούντες του δότη και του δέκτη μπορεί να είναι επίσης δυσανάλογοι. Ο πλακούντας του δότη συνήθως είναι μεγάλος, θαμπός και χωρρός, αντανακλώντας την αναιμία του εμβρύου. Οι λάχνες είναι μεγάλες και οιδηματώδεις, με υπερπλασία των κυττάρων και μικρά τριχοειδή αγγεία που περιέχουν εμπύρνηνα ερυθρά. Σε περίπτωση ολιγοϋδράμνιου παρατηρείται οζώδης αμνιακή επιφάνεια. Ο πλακούντας του δέκτη είναι γενικά μικρός, συμπαγής και ερυθρωπός, με ώριμες λάχνες που έχουν διατεταμένα αγγεία.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου ποικίλλουν. Η αιματολογική διαφορά στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης >5 g/dL και η ανατομική διαφορά στο βάρος των εμβρύων >15–20% θεωρούνται σημαντικά κριτήρια για τον καθορισμό του συνδρόμου. Η διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη, επειδή οι μονοχοριονικοί δίδυμοι μπορεί να εμφανίζουν ασύμμετρη ανάπτυξη για πολλούς άλλους λόγους εκτός από το σύνδρομο. Οι λόγοι αυτοί αναφέρονται σε διαταραχές του ομφάλιου λώρου ή του πλακούντα. Επιπλέον, η υπερανάπτυξη του ενός διδύμου και η αναιμία του άλλου μπορεί να αντανάκλουν οξεία μετακίνηση αίματος μέσω μεγάλων επιφανειακών αναστομώσεων ή εμβρυομητρική αιμορραγία.

Η δυσκολία στον καθορισμό του συνδρόμου δικαιολογεί και το μεγάλο εύρος στη συχνότητα εμφάνισής του, που κυμαίνεται από 15–30% στις μονοχοριονικές κυήσεις. Για άγνωστους λόγους, παρατηρείται συχνότερα στα θήλεα έμβρυα.¹⁶

Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από το μέγεθος, τον αριθμό και τον τύπο της επικοινωνίας των αγγείων. Η εμφάνιση του συνδρόμου κατά το δεύτερο τρίμηνο συνδυ-

άζεται με θάνατο του ενός από τα δύο έμβρυα ή αυξημένη θνησιμότητα εάν τα έμβρυα επιζήσουν. Η θνησιμότητα ανέρχεται στο 70–100% και εξαρτάται από την ηλικία της κύησης. Ο δέκτης μπορεί να εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια, αιμολυτικό ίκτερο και θρόμβωση, που προκαλούνται από αιμοσυγκέντρωση.

Εάν ο ένας δίδυμος (συνήθως ο δότης) πεθάνει στη μήτρα και παύσει η μεταφορά του αίματος, η κατάσταση μπορεί να υποστραφεί και ο επιζών δίδυμος (συνήθως ο δέκτης) να αναπτυχθεί φυσιολογικά. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, οι αναμενόμενες σχέσεις βάρους/χρώματος ανάμεσα στους δύο διδύμους μπορεί παράδοξα να διατηρηθούν. Νεκρωτικές αλλοιώσεις σε πολλά όργανα, ανεγκεφαλία, ατρησία του εντέρου και απλασία του δέρματος μπορεί να παρατηρηθούν στον καθέναν ή και στους δύο διδύμους και να αποδοθούν στις αιμοδυναμικές διαταραχές.

Οι δυνατότητες αντιμετώπισης είναι περιορισμένες και συχνά ανεπιτυχείς. Σε σοβαρές περιπτώσεις έχουν εφαρμοστεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα, όπως είναι οι πολλαπλές αμνιοπαρακεντήσεις, η θεραπεία της μητέρας με διγοξίνη, η ενδομήτρια απολίνωση του ενός ομφάλιου λώρου και η υποβοηθούμενη ερυθροποίηση. Επιτυχής έκβαση φαίνεται να επιτυγχάνεται και με την εφαρμογή LASER.

Η χρησιμοποίηση Doppler μπορεί να καθορίσει αφενός τη σοβαρότητα της κατάστασης και αφετέρου το αποτέλεσμα της θεραπείας.¹⁷

3.2. Ασύμμετρη ανάπτυξη

Παρατηρείται σε διχοριονικό και μονοχοριονικό πλακούντα και εκφράζει τη διαταραγμένη ανάπτυξη των εμβρύων σε σχέση με εκείνη της τελειόμηνης μονήρους κύησης. Χαρακτηρίζεται από ελάττωση του βάρους του εμβρύου με την εξέλιξη της κύησης. Όταν υπάρχει δυσαναλογία στα δίδυμα έμβρυα, το ένα αναπτύσσεται φυσιολογικά ενώ το άλλο εμφανίζει σταδιακή μείωση της ανάπτυξής του καθώς προχωράει η κύηση. Η διαταραχή αυτή παρατηρείται στους διχοριονικούς διδύμους γύρω στην 25η εβδομάδα και στους μονοχοριονικούς νωρίτερα, περίπου κατά τη 18η–20ή εβδομάδα της κύησης.

Στην ασύμμετρη ανάπτυξη, συχνά παρατηρούνται ινωτικές και ανάγγειες λάχνες κατά την παθολογοανατομική εξέταση του πλακούντα.

Κλινικά, η πάθηση σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, περιγεννητικό θάνατο και νεογνική θνησιμότητα.¹⁸

Αν και η χοριονική μετάγγιση αποτελεί την κύρια αιτία, άλλοι παράγοντες, όπως είναι διαταραχές του ομφάλιου λώρου, συνεισφέρουν λιγότερο ή περισσότερο στη δημιουργία της πάθησης, η οποία παρατηρείται συχνότερα

στο μονοχοριονικό πλακούντα, λιγότερο συχνά στο διχοριονικό συμφυτικό και ακόμη πιο σπάνια στο διχοριονικό πλακούντα.

Οι διαταραχές στον ομφάλιο λώρο αποτελούν την κύρια αιτία της διαφορετικής ανάπτυξης του πλακούντα. Παρατηρείται ανάλογη ανάπτυξη μεταξύ εμβρύων και πλακούντα Έτσι, μικρά νεογνά έχουν μικρούς πλακούντες. Υπάρχουν βέβαια και σπάνιες περιπτώσεις δυσαναλογίας εμβρύων και πλακούντα, η αιτιολογία των οποίων είναι άγνωστη.¹⁹

3.3. Ενδομήτριος θάνατος

Παρατηρείται σχεδόν με την ίδια συχνότητα όπως στη μονήρη κύηση, αν και έχει αναφερθεί μικρή υπεροχή στους μονοχοριονικούς διδύμους. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα εξαρτώνται από την ηλικία του θανάτου εμβρύου και από το χρόνο παραμονής του στη μητρική κοιλότητα. Το θανάτον έμβρυο αποβάλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης ή αναγνωρίζεται κατά τον τοκετό του δεύτερου εμβρύου. Παρατηρείται συχνότερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης. Τα έμβρυα εμφανίζουν διαταραχή στην εμφάνισή τους, αναπτυξιακή δυσοργανογένεση και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.²⁰

3.3.1. Μη αναπτυσσόμενος δίδυμος. Είναι η δίδυμη κύηση που μετατρέπεται σε μονήρη λόγω του πρώιμου εμβρυϊκού θανάτου του ενός διδύμου. Σύμφωνα με τον Levi, διαγιγνώσκεται πριν από τη 10η εβδομάδα της κύησης.²¹ Οι Robins και Gains παρατήρησαν ότι στο 71% των περιπτώσεων τα έμβρυα αναπτύσσονται και γεννιούνται με τη μορφή του μονήρους εμβρύου.²² Όταν το έμβρυο πεθάνει το πρώτο τρίμηνο, είναι δύσκολο ή αδύνατο να καθοριστεί υπόλειμμα, υπάρχει όμως σε αυτές τις περιπτώσεις πάχυνση του πλακούντα. Η μικροσκοπική εξέταση μπορεί πιθανόν να καθορίσει την παρουσία του θανάτου εμβρύου από την παρουσία ατροφίας του πλακούντα και συμπίεσης του εμβρυϊκού σάκου ή από τα υπολείμματα του εμβρύου κάτω από το νεκρωμένο άμνιο. Συχνά, κατά την παθολογοανατομική εξέταση παρατηρείται μια σκληρυντική μάζα πλακούντα, που περιβάλλεται από υγιή δίσκο.

3.3.2. Εγκυστωμένο και μομοποιημένο έμβρυο. Το μομοποιημένο και εγκυστωμένο έμβρυο είναι το αποτέλεσμα του εμβρυϊκού θανάτου, συνήθως το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Μπορεί να υπάρξει αποβολή των δύο εμβρύων ή του ενός εμβρύου και συνέχιση της κύησης με το έμβρυο που απέμεινε. Το νεκρό έμβρυο πιέζεται, συρρικνώνεται και, τελικά, μοιάζει με άμορφο νεκρωτικό υλικό. Η παρουσία του μπορεί να γίνει αντιληπτή με ακτινολογικό έλεγχο.

Η διαταραχή αυτή παρατηρείται τόσο στη μονοχοριονική όσο και στη διχοριονική πλακουντοποίηση.²³

Κατά την παθολογοανατομική εξέταση, ο πλακούντας αυτού του εμβρύου είναι ωχρός, λεπτός και σκληρυντικός, με ανάγγειες και ινωτικές λάχνες εγκλωβισμένες σε ινική.

3.4. Ανωμαλίες στο διαχωρισμό

Ασύμμετρος και ατελής διαχωρισμός έχει ως αποτέλεσμα την ακαρδία, τον παρασιτικό δίδυμο και τους συγκολλημένους διδύμους.

3.4.1. Ακαρδία. Παρατηρείται σε ποσοστό 1% στις μονοζυγωτικές δίδυμες κυήσεις. Στην ακαρδία υπάρχει έμβρυο με μακροσκοπική δυσμορφία, αναπτυξιακή δυσοργανογένεση και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.^{24,25}

Τα έμβρυα διαφέρουν σε μέγεθος, μακροσκοπική εμφάνιση και βαθμό οργανογένεσης. Τα έμβρυα με ακαρδία είναι συνήθως άμορφες ή λιγότερο σχηματισμένες μάζες, που εμφανίζουν στοιχειώδη ανάπτυξη σώματος και άκρων (συνήθως κάτω άκρων), ενώ σπάνια είναι πλήρως αναπτυγμένα. Τα ακάρδια έμβρυα δεν έχουν θωρακική κοιλότητα και καρδιά και, ως εκ τούτου, καρδιακή λειτουργία, ενώ η κυκλοφορία τους πραγματοποιείται αποκλειστικά από το δίδυμο έμβρυο. Το αίμα από το φυσιολογικό δίδυμο φθάνει στο ακάρδιο έμβρυο μέσω εκτεταμένων αρτηριοαρτηριακών αναστομώνσεων και επιστρέφει στο υγιές έμβρυο μέσω εκτεταμένων φλεβοφλεβικών αναστομώνσεων. Αυτές οι αγγειακές αναστομές μπορεί να υπάρχουν στον ομφάλιο λώρο και τη χοριονική πλάκα. Το ακάρδιο έμβρυο δεν έχει επικοινωνίες στα αγγεία του πλακούντα και γι' αυτό είναι αντίστοιχο με το συμφύομένο έμβρυο ή το έμβρυο που παρατηρείται στο σύνδρομο μετάγγισης από έμβρυο σε έμβρυο.²⁶ Κατά την παθολογοανατομική εξέταση του πλακούντα, αυτές οι ειδικές επικοινωνίες των αγγείων μεταξύ του ακάρδιου και του φυσιολογικού εμβρύου θέτουν τη διάγνωση της αλλοίωσης.

Το φυσιολογικό έμβρυο μπορεί να εμφανίσει καρδιαγγειακή υπερφόρτωση και τότε αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως το σύνδρομο της μετάγγισης.

Υπάρχουν δύο θεωρίες για την παθογένεια της αλλοίωσης: (α) Η αντίστροφη κυκλοφορία, η οποία είναι υπεύθυνη για την παλινδρόμηση ή την απορρόφηση της προηγούμενης σχηματισθείσας καρδιάς στο ακάρδιο έμβρυο. (β) Η ακαρδία είναι το αποτέλεσμα πρωτοπαθούς αγενεσίας της καρδιάς στο ακάρδιο έμβρυο, το οποίο επιζεί μόνον όταν υπάρχουν αγγειακές αναστομές με το φυσιολογικό δίδυμο. Σύμφωνα με τη μελέτη του καρυστύπου, παρατηρήθηκε ότι τα έμβρυα είναι του ίδιου φύλου.²⁷

3.4.2. Παρασιτικός δίδυμος. Παρατηρείται με τη μορφή μάζας που εμφανίζει ποικίλο βαθμό ανάπτυξης εμβρύου,

η οποία είναι προσκολλημένη εσωτερικά ή εξωτερικά στον άλλο δίδυμο.²⁸

3.4.3. Συγκολλημένοι δίδυμοι. Τα έμβρυα διατηρούν τη συμμετρία τους, αλλά είναι ατελώς διαχωρισμένα ή πιθανόν δευτεροπαθώς συγκολλημένα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.²⁹

4. ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΔΥΟ ΠΟΛΥΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ

Τα ίδια ευρήματα, τα οποία παρατηρούνται στους

ζυγώτες και την πλακουντοποίηση της δίδυμης κύησης, διαπιστώνονται και στην τρίδυμη, στην τετράδυμη και στις άλλες πολύδυμες κύσεις. Για παράδειγμα, οι τρίδυμες κύσεις μπορεί να είναι τριζυγωτικές, διζυγωτικές ή μονοζυγωτικές. Οι τριζυγωτικές έχουν τριχοριονική, τριαμνιακή πλακουντοποίηση, που μπορεί να είναι ξεχωριστή ή να εμφανίζει διαφορετικό βαθμό σύμφυσης. Τα διζυγωτικά τρίδυμα μπορεί να είναι διχοριονικά και τριχοριονικά. Οι μονοζυγωτικοί τρίδυμοι μπορεί να είναι μονοχοριονικοί, διχοριονικοί ή τριχοριονικοί.^{30,31}

ABSTRACT

Pathology of multiple pregnancy

C. TSOBANIDOU

Department of Pathology, "Theagenio" Anticancer Institute of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(3):308–314

Multiple gestations are common and becoming more so with the increasing application assisted reproductive techniques. They may arise from the fertilization of separate ova or from the division of a single fertilized ovum. The zygosity and placentation are the same in twin, triplet and higher multiple births. Multiple gestations associated with a disproportionate rate of complications, such as higher rates of morbidity and mortality, low birth weight, anomalous development and malformation compared with singletons. Careful histological examination of the placenta can provide valuable insight into problems peculiar to multiple pregnancies and pathologists must be aware of the special considerations required in the examination of placentas from multiple births.

Key words: Multiple pregnancy, Pathology

Βιβλιογραφία

- DILALLA LF. Social development of twins. *Twin Res Hum Genet* 2006, 9:95–102
- TAYLOR MJ. The management of multiple pregnancy. *Early Hum Dev* 2006, 3:42–45
- THORPE K, GARDNER K. Twins and their friendships: Differences between monozygotic, dizygotic same-sex and dizygotic mixed-sex pairs. *Twin Res Hum Genet* 2006, 9:155–164
- DANBY S, THORPE K. Compatibility and conflict: Negotiation of relationships by dizygotic same-sex twin girls. *Twin Res Hum Genet* 2006, 9:103–112
- FOX H. *Pathology of the placenta*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 1997:80–95
- BENIRSHKE K, KAUFMANN P. Multiple pregnancy. In: *Pathology of the human placenta*. 4th ed. Springer Verlag, New York, 2000:196–200
- CAI LY, IZUMI S, KOIDO S, UCHIDA N, SUZUKI T, MATSUBAYASHI H ET AL. Abnormal placental cord insertion may induce intrauterine growth restriction in IVF-twin pregnancies. *Hum Reprod* 2006, 21:1285–1290
- BALDWIN VJ. *Pathology of multiple pregnancy*. Springer-Verlag, New York, 1993
- NICOLINI U, PISONI MP, CELA E, ROBERTS A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179:800–803
- ELLIS RF, BERGER GS, KEITH I, DEPP R. The North-Western University multihospital twin study II. Mortality of first versus second twin. *Acta Genet Med Gemellol* 1979, 28:347–352
- KODAK AJ, COHEN MR. Velamentous insertion of cord with spontaneous rupture of vasa previa in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1939, 38:1063–1066
- LACRO RV, JONES KI, BENIRSCHKE K. The umbilical cord twist: Origin, direction and relevance. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157:833–839
- MEGORY E, WEINER E, SHALEV E, OHEL G. Pseudoamniotic twins with cord entanglement following genetic funipuncture. *Obstet Gynecol* 1991, 78:915–918
- BENIRSCHKE K. The biology of the twinning process: How placentation influences outcome. *Semin Perinatol* 1995, 19:342–350
- REDLINE R, WILSON-COSTELLO D. Chronic peripheral separation of placenta. The significance of diffuse chorionic hemo-

- siderosis. *Am J Clin Pathol* 1999, 111:804–810
16. LOPRIORE E, SUETERS M, MIDDELDORP JM, KLUMPER F, OEPKES D, VANDENBUSSEHE FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:804–808
 17. DENBOW M, COX P, TAYLOR M. Colour Doppler energy insonation of placental vasculature in monochorionic twins: Absent arterio-arterial anastomoses in fetofetal transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105:760–765
 18. HANLEY ML, SHEN-SCHWARZ S, ANANTH CV, SMULIAN J, VINTZIEOS A. Birthweight discordancy in twin gestations: Is it related to discordancy of placental mass or histopathologic lesions? *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178:583
 19. DASHE JS, McINTIRE DD, SANTOS-RAMOS R, LEVENO KJ. Impact of head-to-abdominal circumference asymmetry on outcome in growth-discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183:1082–1087
 20. MACHIN G, STILL K, LALANI T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies. *Am J Med Genet A* 1996, 61:229–236
 21. LEVI RV. Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 1976, 4:3–5
 22. ROBINSON HP, GAINES JS. Sonar evidence of early pregnancy failure in patients with twin conceptions. *Br J Obstet Gynaecol* 1977, 84:22–25
 23. BAKER VV, DOERING MC. Fetus papyraceous: An unreported congenital anomaly of the surviving infant. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 143:234–235
 24. CHANTHASENANONT A, PONGROJPAW D. Acardiac twin. *J Med Assoc Thai* 2005, 88:1721–1724
 25. CHEN CD, SHIH JC, CHANG TY. Prenatal diagnosis of an acardiac amorphous twin and the analogous co-twin in a monoamniotic twin pregnancy. *Prenat Diagn* 2005, 25:618–620
 26. ΑΜΠΛΙΑΝΙΤΗΣ Ι, ΧΑΤΖΗΛΕΟΝΤΗΣ Κ, ΝΕΠΚΑ Χ. Acardia myelencephalus. Παρουσίαση της διαμαρτίας και ανασκόπηση με αφορμή ένα σπάνιο περιστατικό. *Αρχ Παθολ Ανατ* 2002, 163:125–131
 27. CALAME JJ, VAN DER HARTEN JJ. Placental teratoma or acardius amorphus with amniotic band syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985, 20:265–273
 28. GERSSELL D, KRAUS F. Diseases of the placenta. In: Kurman R, Blaustein S (eds) *Pathology of the female genital tract*. 5th ed. Springer, New York, 2002:1133–1147
 29. SPENCER R. Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: Part I: Embryogenesis. *Clin Anat* 2000, 13:36–53
 30. BAJORIA R, WARD SB, ADEGBITE AL. Comparative study of perinatal outcome of dichorionic and trichorionic iatrogenic triplets. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:415–424
 31. BLICKSTEIN I, SALIHU HM, KEITH LG, ALEXANDER GR. The association between small-for-gestational age triplet pregnancies and neonatal mortality: A novel approach to growth assessment in multiple gestations. *Pediatr Res* 2006, 59:565–569
- Corresponding author:*
- C. Tsobanidou, Department of Pathology, "Theagenio" Anticancer Institute, 10 Al. Svolou street, GR-546 22 Thessaloniki, Greece
 e-mail: tsompanidu@yahoo.gr