

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
'CAROL DAVILA', BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE**

**TEZA DE DOCTORAT**

**REZUMAT**

**SARCINA GEMELARA.  
PROGNOSTIC SI PARTICULARITATI ECOGRAFICE**

**Conducător de doctorat:**

**PROF.DR. PELTECU GHEORGHE**

**Student-doctorand**

**DR. CIMPOCA BRINDUSA-ANA**

## **Partea generală: Sarcina gemelară**

Sarcina gemelară este definită ca o gestație cu doi feți care rezultă prima dată din ovulația și fertilizarea ulterioară a mai multor ovocite, caz în care feteșii sunt genetic diferiți (dizigotici sau non-identice) și, în al doilea rând, de la divizare dintr-o masă embrionară unică pentru a forma doi feți genetic identici (monozigotici). În toate cazurile de sarcini dizigotice, fiecare zigot își dezvoltă propriul sac amniotic, și propria placentă (sarcină dicorionică). În sarcinile monozigotice, când feții împart placenta, gemenii sunt monocorionici (MC), când au același sac amniotic, sunt monoamniotici și atunci când împart organe fetale, sunt gemeni uniți sau gemeni siamezi. Atunci când masa embrionară unică se împarte în două după trei zile de la fertilizare (când ovulul fecundat străbate trompa uterină), fiecare făt are propriul sac amniotic și placenta (sarcină dicorionică diamniotică, DCDA); acest lucru se înregistrează la o treime din gemenii monozigotici. Atunci când divizarea embrionară apare după trei zile de la fertilizare (când embrionul se implantează în uter), ambii feți au o placentă comună cu vase comunicante, anastomoze vasculare (MC). Împărțirea embrionară după cea de-a noua zi de la fertilizare are ca rezultat gemeni MCMA, iar divizarea după a 12-a zi duce la gemeni siamezi [1]. Prin urmare, toți gemenii MC sunt monozigotici, iar gemenii DC pot fi monozigotici sau dizigotici.

Evaluarea complicațiilor din sarcina gemelară este esențială. Astfel de sarcini prezintă riscuri considerabil mai mari, comparativ cu sarcina unică, atât pentru mamă, cât și pentru feți. În această teză am abordat problematica complicațiilor fetale sau neonatale. Numărul de sarcini gemelare în România a crescut în ultimii ani, de la aproximativ 3.000 în 2015 la 4.000 în 2018. Predicția evenimentelor perinatale adverse după ecografia de prim trimestru este importantă în consilierea cuplului și în planificarea eficientă a îngrijirii perinatale. Acesta este principalul motiv pentru care am decis să analizez parametrii fetalii obținuți la ecografia din primul trimestru în sarcinile gemelare.

Complicațiile care afectează sarcinile gemelare includ: moarte fetală intrauterină precoce (<24 săptămâni de gestație) și moarte fetală intrauterină târzie (> 24 săptămâni), incluzând și decesele neonatale. Astfel de evenimente pot afecta doar un geamăn sau ambii. Alte complicații importante sunt nașterea prematură și anomaliile structurale. Complicațiile specifice sarcinilor monocorionice sunt: restricția de creștere selectivă a fătului, sindromul transfuzor-transfuzat (TTTS-twin-to-twin-transfusion-syndrome), secvența policitemie-

anemie (TAPS-twin anemia polycythemia sequence); iar complicațiile specifice sarcinilor monoamniotice sunt secvența de perfuzie arterială inversată (TRAP-twin reversed arterial perfusion sequence ) și gemeni siamezi.

## 1. Moartea fetală intrauterină înainte de 24 de săptămâni și după 24 de săptămâni

Riscul de moarte fetală intrauterină sau moarte neonatală în sarcinile gemelare este de aproximativ șase ori mai mare decât în sarcina unică, în principal din cauza complicațiilor legate de prematuritate. Acest risc este mai mare la gemenii care împart placenta. La gemenii monocorionici o complicație severă care duce la moarte perinatală și / sau naștere prematură este sindromul transfuzor-transfuzat. În studiile efectuate în sarcini gemelare, la care după naștere s-a stabilit dacă feții provin din același zigot (monozigotici DC sau MC) sau au provenit din același zigot și au împărțit placenta (doar gemenii MC), a fost raportat că rata mortalității perinatale este de aproximativ 3-4 ori mai mare în rândul gemenilor MC comparativ cu gemenii DC, indiferent dacă provin din același zigot (monozigotici) sau nu (dizigotici). Prin urmare, împărțirea placentei, mai degrabă decât proveniența dintr-un singur zigot constituie un factor de risc pentru moartea fetală intrauterină sau neonatală. Întotdeauna a existat un interes mare în rândul cercetătorilor pentru a investiga moartea fetală în sarcinile gemene, în speranța că astfel îngrijirea antenatală poate fi îmbunătățită și ratele de avort pot fi reduse. Mai jos, în tabel sunt prezentate rezumate ale unor studii importante efectuate în centre mari de cercetare, unele raportând rezultate contradictorii.

**Table 1.1.** Riscul de moarte fetală intrauterină înainte și după 24 de săptămâni în sarcina MC și sarcina DC

Studiu (an)	Cel puțin un făt mort intrauterin < 24 săpt.		Cel puțin un făt mort intrauterin ≥ 24 săpt.	
	MC	DC	MC	DC
Sebire <i>et al.</i> (1997)[2]	12,7 %	2,5%	4,9%	2,8%
Baghdadi <i>et al.</i> (2003) [3]	2,1%	3,9%	4,2%	3,2%
Carroll <i>et al.</i> (2005) [4]	6,3 %	0 %	2,8%	0 %
Sperling <i>et al.</i> (2006) [5]	16,2%	3,6%	1,2%	1,7%
Oldenburg <i>et al.</i> (2012)[6]	6 %	1,9 %	2,1%	0,7%
D'Antonio <i>et al.</i> (2013)[7]	6 %	0,7 %	2,4%	0,8%

## **2. Moartea fetală intrauterină unică în trimestrul doi sau trei**

În sarcinile gemelare dicorionice, moartea fetală intrauterină a unui singur făt după 14 săptămâni de sarcină prezintă un risc pentru fătul supraviețuitor, în principal datorită nașterii premature. Aceasta poate fi consecința eliberării de citokine și prostaglandine din placenta fătului mort. Se crede că în sarcina MC există riscul de deces sau handicap al geamănului doi din cauza episoadelor hipotensive, pe lângă riscul de naștere prematură. Episodul acut hipotensiv este rezultatul hemoragiei de la geamănului supraviețuitor în placenta fătului mort. În 2006, Ong și colab. au efectuat o analiză sistematică, incluzând 26 de studii prezentând cel puțin 5 cazuri cu sarcini în care un făt a murit intrauterin în trimestrul doi sau trei și au raportat următoarele: în primul rând, riscul de deces intrauterin al geamănului supraviețuitor (calculat în 904 de sarcini) a fost de 12% în MC și 4% în DC; în al doilea rând, riscul de anomalii neurologice la geamănul supraviețuitor (calculat în 267 de sarcini) a fost mai mare în MC decât în DC (18% față de 1%); și în al treilea rând, riscul de naștere prematură <34 săptămâni (calculat la 100 de sarcini) a fost de 68% în MC și 57% în DC. Autorii nu au diferențiat între nașterea spontană și cea iatrogenă [8].

Cinci ani mai târziu, Hillman și colab. au publicat o nouă meta-analiză care include 20 de manuscrise și a ajuns la concluzia că după moartea fetală unică în sarcina gemelară: în primul rând, riscul de deces intrauterin al geamănului supraviețuitor este 15% în MC și 3% în DC; în al doilea rând, rata ecografiei craniene anormale la geamănul supraviețuitor este 34% în MC și 16% în DC, în al treilea rând, rata de deficit neurologic este 26% în MC și 2% în DC; iar în al patrulea rând naștere prematură au fost 68 % în MC și 54% în DC. Nașterea prematură a fost definită ca naștere după 24 de săptămâni și înainte de 34 de săptămâni [9].

## **3. Nașterea prematură**

Una dintre cele mai frecvente complicații în sarcinile gemelare este nașterea prematură. Deși gemenii se găsesc în doar 1,5-2% din totalul sarcinilor, acestea reprezintă aproximativ 25% din totalul nașterilor premature. În România aproximativ 7% din toți nou-născuții vii se înregistrează înainte de 37 de săptămâni. Într-un studiu publicat în 2013, în România rata mortalității a fost de 85% pentru copiii născuți înainte de 25 de săptămâni și de aproximativ

35% când nașterea a avut loc înainte de 28 de săptămâni [10]. Nașterea între 24 și 32 de săptămâni este asociată cu o șansă mare de deces și/sau handicap în rândul supraviețuitorilor. Într-o sarcină unică, șansa de naștere între 24 și 32 de săptămâni este de 1-2%, iar la sarcinile gemelare rata este de 10 ori mai mare. Mai mult decât atât, rata nașterilor foarte premature (<32 săptămâni) este aproape de două ori mai mare în sarcinile MC (9,2%) decât în cele DC (5,5%).

Mai multe studii au investigat diferite metode de prevenire a nașterilor premature în sarcinile gemelare, dar, în general, acestea au eșuat. În 2010 Crowther și colab. au efectuat o analiză sistematică a bazei de date Cochrane pentru a evalua efectul spitalizării pentru repaus la pat în cazul femeilor cu sarcină multiplă și evaluarea riscul de naștere prematură. Această publicație a inclus studii randomizate care au comparat rezultatele în sarcinile multiple în cazul pacientelor cărora li s-a oferit spitalizare pentru repaus la pat în timpul sarcinii, comparativ cu femeile care nu au fost internate de rutină la spital. Din cele 7 studii (5 cu sarcini gemelare și 2 cu sarcini cu tripleți) au fost incluse un total de 713 de sarcini. Indiferent de definiția folosită pentru nașterea prematură (înainte de 34 de săptămâni sau înainte de 37 de săptămâni), repausul la pat nu aduce nici o reducere a riscului de naștere prematură. Riscul calculat a fost de 1,31 [0,91,1.89] pentru nașterea prematură <34 săptămâni și 0,99 [0,86,1.13] pentru nașterea prematură <37 săptămâni (exprimată ca efect relativ [IC 95%]). Prin urmare, pentru sarcina gemelară necomplicată nu există niciun beneficiu oferit de spitalizarea de rutină și repausul la pat. Până când nu sunt disponibile alte dovezi, repausul la pat nu trebuie recomandat în conduita clinică de rutină [11].

O altă metodă studiată pentru prevenirea nașterii premature este cerclajul cervical. Saccone și colab. în 2015 au efectuat o meta-analiză a studiilor randomizate pentru a evalua eficiența cerclajului cervical pentru prevenirea nașterii premature în sarcinile gemene cu un col uterin scurt (lungime cervicală <25 mm, măsurat prin ecografie transvaginală, înainte de 24 de săptămâni) [12]. În analiză au fost incluse trei studii cu 49 de sarcini gemelare cu un col uterin scurt din care 24 de sarcini au fost în grupul cerclaj și 25 în lotul control. După ajustarea pentru istoricul de naștere prematură în antecedente și vârsta gestațională la randomizare, femeile cu cerclaj au avut o rată similară de naștere prematură <34 săptămâni comparativ cu grupul control (OR 1,17, IC 95% 0,23-3,79). Același lucru a fost valabil și pentru nașterea înainte de 32 de săptămâni (OR 1,77, IC 95% 0,88 - 3,39) sau înainte de 28 de săptămâni de sarcina (OR 1,66, IC 95% 0,62–4,01) [12].

S-a dovedit că progesteronul vaginal este benefic în prevenirea nașterilor premature în sarcinile unice [13]. Romero și colab. au publicat în 2017 o meta-analiză incluzând studiile randomizate dublu orb, care compară administrarea de progesteron vaginal versus placebo la femeile asimptomatice cu o sarcină gemelară și o lungime a colului uterin  $\leq 25$  mm (măsurătoare transvaginală la mijlocul sarcinii) în prevenirea nașterii premature [14]. Șase astfel de studii, cu un total de 303 femei au îndeplinit criteriile de includere (159 de sarcini care au primit progesteron vaginal și 144 placebo / fără tratament). Doza de progesteron a variat de la 100 mg / zi la 400 mg / zi, iar tratamentul a fost început în al doilea trimestru. Rezultatele acestui studiu au arătat că femeile care au primit progesteron vaginal au avut un risc semnificativ mai mic de naștere prematură <33 săptămâni de gestație (RR 0,69, IC 95% 0,51 - 0,93; P = 0,01); comparativ cu cele fără tratament. Rezultate similare au fost raportate și dacă nașterea prematură a fost definită ca naștere <34 săptămâni (RR 0.71, 95% IC 0.56-0.91), <32 săptămâni (0,5R RR, IC 95% 0,34-0,77) sau <30 săptămâni (RR 0.47, 95% IC 0.25-0.86). Prin urmare, principala constatare din acest studiu este că administrarea de progesteron vaginal la femeile asimptomatice cu sarcină gemelară și un col uterin scurt în al doilea trimestru de sarcină reduce semnificativ riscul de naștere prematură <33 săptămâni cu 31% [14].

Anul acesta, Conde-Agudelo et al. au publicat o meta-analiză și a pus sub semnul întrebării dacă plasarea unui pesar cervical la femeile asimptomatice cu sarcină gemelară împiedică nașterea prematură [15]. Analiza a inclus 2 studii care au evaluat eficiența pesarului cervical versus nici un tratament în sarcini gemelare neselectionate (1.985 de femei), 4 studii au evaluat eficiența pesarului cervical versus nici un tratament în sarcini gemelare cu lungime cervicală <38 mm (1.261 femei), 2 studii au evaluat eficiența pesarului cervical versus nici un tratament în sarcini gemelare cu lungime cervicală  $\leq 25$  mm (348 femei) și un studiu care evaluează pesarul cervical versus progesteron vaginal în sarcinile gemelare cu lungimea cervicală <38 mm (300 femei). Concluzia acestei meta-analize este că folosirea pesarului cervical nu reduce riscul nașterii premature (indiferent de definiția folosită <37, <34, <32 sau <28 săptămâni de gestație) la femeile cu sarcini gemelare și o lungime cervicală  $\leq 25$  mm sau <38 mm [15].

#### 4. Restricția de creștere intrauterină

În sarcina unică, principalii factori care determină creșterea fătului sunt potențialul genetic și funcția placentară, care se crede că se datorează în principal eficienței invaziei trofoblastice a arterelor spiralete materne.

În cazul sarcinilor gemelare MC, atât constituția genetică, cât și factorii care guvernează invazia trofoblastică ar trebui să fie aceleași pentru cei doi feți. Cu toate acestea, în 15% dintre sarcinile MC există o discordanță în greutatea fetală estimată mai mare de 20%, calculată astfel: greutatea estimată a fătului mai mare minus greutatea estimată a fătului mai mic împărțit la greutatea fetală estimată a gemănului mai mari. În consecință, diferențele de creștere între gemeni sunt de natură să reflecte gradul de împărțire inegală a masei celulare inițiale sau amploarea dezechilibrului în fluxul bidirecțional al sângelui fetal prin anastomozele vasculare placentare între cele două circulații. Inserția placentară a cordonului ombilical al gemănului mic este de obicei velamentoasă sau marginală, în timp ce cea a fătului mare este de cele mai multe ori centrală. Deoarece aproximativ 90% din sarcinile DC sunt dizigotice, discordanța dintre gemeni s-ar datora diferențelor de constituire genetică a feților și a placentelor lor.

În studiul lui Sebire și colab., care a inclus 467 de sarcini gemelare, rata de restricție de creștere intrauterină definită ca greutate la naștere sub percentila 5 a cel puțin un făt a fost de 34% în sarcinile MC și 23% în sarcinile DC. Mai mult, șansa ca ambii nou-născuți să fie cu restricție de creștere a fost de aproximativ patru ori mai mare în sarcinile MC (7,5%) decât în sarcinile DC (1,7%) [16].

În 2007 Gratacos și colab. au ajuns la concluzia că restricția selectivă de creștere intrauterină poate fi clasificată pe baza studiului fluxurilor Doppler a arterei ombilicale în trei tipuri care se corelează cu comportamentul clinic diferit și modele diferite de anastomoze placentare. În artera ombilicală fluxul Doppler poate prezenta unul dintre cele trei tipuri de flux end-diastolic: pozitiv, absent/inversat persistent sau absent/inversat intermitent. Acesta din urmă a fost definit ca un model ciclic și reprezintă un semn unic pentru gemenii MC. Rezultă din prezența undelor transmise din cordonul ombilical al fătului mare spre cordonul ombilical al fătului mic, datorită existenței unei anastomoze placentare mari de tip artero-arterială (AA)[17].

Lewi și colab. au publicat o lucrare în 2009 după ce a examinat caracteristicile clinice și placentare în sarcinile gemelare MCDA cu restricție selectivă de creștere, cu debut precoce diagnosticat la 20 de săptămâni, restricție selectivă de creștere cu debut tardiv diagnosticat la 26 de săptămâni sau mai târziu și creștere concordantă între cei doi feți [18]. Placentele gemenilor cu restricție selectivă de creștere cu debut precoce au fost mult mai inegale și au avut anastomoze mai mari în comparație cu placentele de la gemeni cu debut târziu al restricției selective de creștere sau creștere concordantă între cei doi feți. În plus, diferențe severe de hemoglobină între cei doi fete la momentul nașterii nu au apărut în niciunul din cazurile de restricție selectivă de creștere cu debut precoce, dar s-a înregistrat în 38% din cazuri în creșterea discordantă cu debut tardiv și în 3% din cazuri la gemenii cu creștere concordantă [18]. Prin urmare, împărțirea inegală a placentei pare a fi implicată în etiologia restricției selective de creștere de debut precoce, în timp ce un dezechilibru transfuzional între cei doi gemeni apărut mai târziu în cursul sarcinii poate fi implicat în unele cazuri de restricție selectivă de creștere cu debut tardiv. Prezența restricției selective de creștere într-o sarcină MC poate contribui la mortalitatea perinatală și morbiditate și este asociată cu un risc ridicat de afectare neurologică a ambilor feți.

În 2004, Gratacos și colab. au studiat incidența leziunii cerebrale în sarcina MCDA cu restricție selectivă de creștere și au comparat rezultatele cu sarcinile DC și sarcinile gemene MC fără restricție selectivă de creștere. Incidența morții fetale intrauterine și prezența leucomalaciei periventriculare au fost semnificativ mai mari la gemenii cu flux end-diastolic intermitent absent sau reversat decât la cei fără flux intermitent absent sau reversat. Leucomalacia s-a produs mai frecvent la geamănul mai mare, indiferent dacă gemenul mic este viu sau nu. Incidența leziunilor neurologice a fost de 37% la gemenii mai mari atunci când gemenul mic a avut flux end-diastolic intermitent absent sau reversat. Prin urmare, prezența fluxului end-diastolic intermitent absent sau reversat pare a fi factorul care identifică un subgrup de sarcini cu cel mai mare număr de decese intrauterine ale fătului mai mic și leucomalacia fătul mai mare.

Gemenii cu restricție selectivă de creștere de tip I (flux end-diastolic pozitiv în artera ombilicală) au, în general, un rezultat favorabil [17]. Rata de deces intrauterin este mai mică de 3% și nu există o afectare a parenchimului cerebral la geamănul supraviețuitor. Prin

urmare, nu este necesară intervenția activă în managementul acestor cazuri și sarcina trebuie monitorizată ecografic îndeaproape pentru a observa modificări ulterioare.

Pentru gemenii cu restricție selectivă de creștere de tip II fără sindromul transfuzor transfuzat, cea mai bună opțiune de gestionare a sarcinii poate varia. În 2007 Gratacos și colab. au descris că în gemenii cu restricție selectivă de creștere tip II există o deteriorare a studiilor Doppler în ductul venos sau apar anomalii ale frecvenței cardiace în aproximativ 90% din cazuri. Aceste modificări ar putea necesita naștere precoce sau ocluzia cordonului ombilical al geamănului mic [17]. Doi ani mai târziu, Ishii și colab. au descris istoria naturală a gemenilor cu restricție selectivă de creștere de tip II diagnosticată înainte de 26 de săptămâni într-un studiu care a implicat 27 de sarcini. În 48% din cazuri geamănul mic a murit și în 33% din cazuri geamănul mare. În ceea ce privește rezultatul pe termen lung, la evaluarea de 6 luni, au existat leziuni neurologice în 29% din cazurile gemenilor mici și în 17% din cazurile gemenilor mari [19].

În studiul lui Gratacos și colab. unde 30 de cazuri de gemenii cu restricție selectivă de creștere de tip II au fost diagnosticate în al doilea trimestru, conduita a fost expectativă, dar în 9 cazuri, s-a efectuat ocluzia cordonului ombilical al fătului mic din cauza deteriorării stării acestuia. Toți copiii rămași au supraviețuit după naștere ( vârsta gestație mediană la naștere a fost 30 de săptămâni), dar în 14% dintre nou-născuții au existat dovezi de leziuni cerebrale [17]. Opțiunile alternative în conduita restricției selective de creștere de tip II sunt ocluzia electivă a cordonului ombilical al geamănului mic sau coagularea endoscopică a anastomozelor placentare cu terapia laser.

În conduita restricției selective de creștere de tip II prin coagularea endoscopică a anastomozelor placentare cu terapia laser, supraviețuirea nu este legată de prezența sau absența concomitentă a sindromului transfuzor transfuzat. Supraviețuirea se înregistrează la aproximativ 40% dintre gemenii mici și 69% din gemenii mari . Majoritatea deceselor apar la 2 săptămâni după operația cu laser, iar rata de deces este legată de studiul fluxurilor Doppler din ductul venos al geamănului mic, vârsta gestațională la care se face operația laser și lungimea colului uterin înainte de procedură. Rata de deces a geamănului mic este de 33%, iar ce a geamănului mare este de 12% dacă unda a este pozitivă în ductul venos. Dacă unda a în ductul venos (DV) este negativă, rata mortalității crește la 53% pentru geamănul mic și la 24% în geamănul mare. Moartea fetală în aceste circumstanțe ar putea fi atribuită

întreruperii aportului de sânge oxigenat de la cel mai mare la cel mai mic. Moartea geamănului mare, care este, de asemenea, legată de gradul de afectare cardiovasculară a geamănului mic, și se datorează declanșării avortului, datorită prezenței masei fetoplacentare moarte și eliberarea de citokine și prostaglandine.

În practica generală, dacă restricția selectivă de creștere de tip II cu undă anormală în ductul venos este diagnosticată la 28 de săptămâni de sarcină, este rațional să se inducă nașterea precoce, dacă există un standard bun de îngrijire a nou-născuților în acea maternitate. Dacă într-o astfel de sarcină greutatea la naștere a geamănului mare este pe percentila 50, iar diferența între greutatele fetale estimate este peste 25%, geamănul mic are o greutate echivalentă cu o greutate medie a unui nou-născut la 26 de săptămâni [20].

Dacă restricția selectivă de creștere de tip II cu o undă anormală în ductul venos este diagnosticată la 20 de săptămâni de sarcină și se adoptă conduită expectativă, rezultatul probabil este moartea fetală intrauterină a geamănului mic, cu creșterea riscului de deces sau de leziuni cerebrale la gemenul normal. În astfel de cazuri, opțiunile de tratament includ: coagularea endoscopică a anastomozelor placentare cu terapia laser sau ocluzia selectivă a cordonului ombilical al geamănului mic. Opțiunea aleasă ar fi determinată de dorințele părinților, de problemele tehnice în realizarea procedurii și de expertiza operatorului. În ceea ce privește rata de succes a opțiunilor de tratament, ambele sunt asociate cu o vârstă gestațională similară la naștere, prin urmare și posibilul risc de handicap. În cazul ocluziei cordonului, în comparație cu operația laser, se pare că rata de supraviețuire a geamănului normal este mai mare, dar supraviețuirea globală (feți per sarcini) este mai mică [21-23].

Peeva și colab. au inclus 547 de sarcini gemene cu restricție selectivă de creștere de tip II în studiul lor (405 cu existența concomitentă a sindromului transfuzor transfuzat și 142 fără sindromul transfuzor transfuzat). Operația cu laser a fost efectuată pentru toate sarcinile și doar 12% dintre gemenii mici au supraviețuit și 60% dintre cei mai mari când unda a în ductul venos a fost negativă în geamănul mic [24]. În ideea în care, odată cu ocluzia cordonului ombilical al fătului mic, supraviețuirea geamănului mare nu este legată de severitatea bolii (reflectată în fluxul anormal în ductul venos în gemenul mic), o astfel de intervenție care sacrifică geamănul mic ar putea îmbunătăți supraviețuirea geamănului mare în aproximativ 90% din cazuri [24]. Dacă raționamentul acestui argument este acceptată în cazurile de restricție selectivă de creștere tip II fără sindromul transfuzor transfuzat, același

lucru ar putea fi aplicat pentru cazurile cu existența concomitentă a sindromului transfuzor transfuzat și totuși există un acord general că cea mai bună opțiune în gestionarea unor astfel de cazuri este operația endoscopică laser.

Dacă restricția selectivă de creștere tip II cu studii Doppler normale în ductul venos este diagnosticată la 20 de săptămâni, opțiunile de tratament includ: chirurgia cu laser, ocluzia cordonului ombilical sau conduita expectativă cu opțiuni ulterioare de naștere precoce sau intervenție intrauterină de urgență (laser sau ocluzie la cord) rămâne incertă. În ceea ce privește conduita expectativă, se anticipează că majoritatea cazurilor se vor deteriora ducând la pierderi fetale, la naștere prematură extremă sau la necesitatea intervenției intrauterine de urgență [19]. Prin urmare, se poate susține că ar fi de preferat ocluzia electivă a cordonului ombilical sau chirurgia endoscopică laser la aproximativ 20 de săptămâni. Cu toate acestea, în unele cazuri, astfel de intervenții pot fi inutile, deoarece feteșii ar putea supraviețui până la o vârstă gestațională la care nașterea timpurie poate fi întreprinsă în siguranță într-o maternitate cu experiență. Proporția exactă a sarcinilor care se vor deteriora mai devreme sau mai târziu și metoda de a prezice acest eveniment necesită o evaluare suplimentară.

## **5. Sindromul transfuzor-transfuzat**

În sarcinile gemelare MC, în placenta comună există anastomoze vasculare care permit comunicarea celor două circulații fetoplacentare. În funcție de natura lor, aceste anastomoze placentare pot fi arterio-arteriale (AA), veno-venoase (VV) sau arterio-venoase (AV). Această angio-arhitectură va determina dacă apare un schimb net de sânge și fluid de la un gemen la altul [25,26].

S-a emis ipoteza că o formare primară neadecvată a placentei geamănului donator poate determina o rezistență periferică crescută în circulația placentară, ceea ce promovează șuntul de sânge către receptor. Prin urmare, donatorul suferă atât de hipovolemie din cauza pierderilor de sânge, cât și de hipoxie din cauza insuficienței placentare. Fătul receptor compensează volumul excesiv de sânge cu poliurie, dar componentele celulare și proteinele rămân în circulația sa, determină astfel creșterea consecutivă a presiunii coloidale osmotice și atrage apă din compartimentul matern placentar. Se stabilește astfel un ciclu vicios hipervolemie -poliurie- hiperosmolalitate, ceea ce duce la insuficiență cardiacă cu debit crescut și polihidramnios.

Pe lângă un dezechilibru transfuzional, există și o disfuncție hormonală și, de obicei, un grad variabil de împărțire inegală a placentei. În 1999, Quintero a propus o clasificare bazată pe rezultatele ecografiei [27]. În Sindromul transfuzor transfuzat există o discordanță marcată în volumul de lichid amniotic, cu dimensiune verticală a celei mai mari pungi de <2 cm într-un sac și > 8 cm înainte de 20 de săptămâni și > 10 cm după 20 de săptămâni în celălalt sac. Sindromul a fost împărțit în 4 stadii. Stadiul I: vezica donatorului este vizibilă; stadiul II: vezica donatorului nu mai este vizibilă, fluxurile Doppler sunt normale; stadiul III: fluxuri Doppler anormale (flux end-diastolic absent sau inversat în oricare dintre vase (AU, ACM, DV) ale oricărui făt), stadiul IV: hidrops (care poate să apară la oricare dintre gemeni, dar mai frecvent la receptor); stadiul V: moartea fetală intrauterină (unică sau ambii feți). Deși discordanța de creștere acompaniază adesea sindromul transfuzor-transfuzat, nu este un criteriu de diagnostic.

Alte descoperiri ecografice care se pot influența prognosticul este prezența hipertrofiei cardiace la receptor, caracterizată prin dilatație și diskinezie; absența sau inversarea fluxului în ductul venos în timpul contracției atriale (unda a). În cazul donatorului, inima poate fi dilatată, intestinul este hiperechogen, iar în artera ombilicală se înregistrează un flux end-diastolic absent. Aceste caracteristici sunt frecvent întâlnite la feții care suferă de hipoxemie în sarcinile cu insuficiență utero-placentală severă.

Dacă sindromul transfuzor-transfuzat diagnosticat în trimestrul doi rămâne netratat, are o mortalitate de 95%, fie prin avort spontan sau naștere prematură sau moarte fetală intrauterină. Până la sfârșitul anilor 1990 amnio-drenajul repetat a fost standardul de îngrijire. Reducerea polihidramniosului și îmbunătățirea într-o oarecare măsură a perfuziei placentare au o rată de supraviețuire de doar 30-40%. O metodă mai rațională de tratament este de aceea de a întrerupe toate anastomozele placentare. Ablația chirurgicală se realizează cu ajutorul energiei laser, o tehnică minim invazivă care implică introducerea percutantă a fibrei laser și separarea corioangiofagului sub control ecografic și endoscopic [28]. Scopul final al operației este de a dicorioniza placenta pentru a opri transfuzia dintre gemeni.

## **Contribuția personală și studii publicate din conținutul tezei**

Ipoteza acestei teze este că măsurători obținute de la ecografia din prim trimestru efectuată între 11-13 săptămâni în sarcinile gemelare pot fi utilizate pentru predicția evenimentelor adverse. Au fost publicate în total cinci studii și, în fiecare, am abordat diferite teme, iar concluziile sunt cele de mai jos. Manuscrisele au fost realizate împreună cu grupul de cercetare de în Medicină Fetală Harris Birthright, de la King's College Hospital din Marea Britanie.

Toate cele cinci studii au fost analize retrospective ale datelor colectate prospectiv obținute de la femeile supuse unui ecografii de rutină la 11-13 săptămâni de sarcină la spitalul King's College sau la Centrul de Medicină Fetală, Londra (2002-2019), Spitalul Medway Maritime, Gillingham (2007 - 2019) sau Spitalul Universitar Southend, Essex (2009 - 2019), Anglia, Marea Britanie. Cele trei spitale participante sunt maternități și oferă examen ecografic de rutină tuturor pacientelor. Centrul de Medicină Fetală este un ambulatoriu privat unde pacientele se prezintă pentru investigații, iar nașterea are loc în spitale diferite. Criteriile de includere în studii au fost sarcini gemelare DC, MCDA și MCDA cu doi feți vii la 11-13 săptămâni de sarcină și rezultatul cunoscut al sarcinii. Am exclus sarcinile cu anomalii cromozomiale sau defecte majore diagnosticate prenatal sau postnatal și pe cele cu secvență de perfuzie arterială inversată (TRAP) pentru primele patru studii și am inclus sarcini cu defecte fetale pentru ultima lucrare. La ecografia de 11-13 săptămâni de sarcină a fost determinate lungimile cranio-caudale ale ambilor feți, iar sarcina a fost datată în funcție de lungimea cranio-caudală a geamănului mai mare. Corionicitatea sarcinii a fost determinată de numărul de placentă și de prezența sau absența semnului lambda la joncțiunea dintre membrana amniotică și placentă. Toate examinările cu ecografice au fost efectuate în conformitate cu protocoalele standardizate de către ecografiști care au obținut Certificatul de competență al Fundației de Medicină Fetală (FMF).

Pe parcursul studiilor conduita generală a fost în primul rând să se gestioneze toate sarcinile în regim ambulatoriu, cu excepția cazurilor complicate, cum ar fi preeclampsia, în al doilea rând, pe lângă ecografia de 11-13 săptămâni, evaluări ecografice ulterioare la fiecare patru săptămâni după 20 de săptămâni de sarcină până la naștere în sarcinile DC și în cazul sarcinilor MC la fiecare 1-2 săptămâni după 16 săptămâni de până la nașterea și, în al treilea

rând, recomandarea de naștere la aproximativ 37 de săptămâni pentru gemenii DC, 36 de săptămâni pentru gemenii MCDA și 32- 33 de săptămâni pentru gemenii MCMA, în absența complicațiilor specifice care impun o naștere mai devreme.

Gravidele cu sarcini gemelare MCDA și sindrom transfuzor- transfuzat și/sau restricție selectivă de creștere au fost trimise în departamentul de medicina materno-fetală la spitalul Kings College pentru operația endoscopică cu laser a vaselor placentare comunicante. În restricția selectivă de creștere s-a înregistrat o discordanță > 25% între greutatea fetale estimate, geamănul mic fiind < percentila 5 și această complicație a fost împărțită în tipurile I, II și III conform analizei fluxurilor Doppler în artera ombilicală (AO) a fătului mic. În tipul I fluxul end-diastolic în AO este normal, în tipul II este absent sau inversat, iar în tipul III este intermitent absent sau inversat. În sindromul transfuzor transfuzat a existat o discordanță marcată în volumul lichidului amniotic, cu dimensiune verticală a celei mai mari pungă de <2 cm într-un sac și > 8 cm înainte de 20 de săptămâni și > 10 cm după 20 de săptămâni în celălalt sac. Sindromul a fost împărțită în 4 stadii conform clasificării Quintero. [19] Chirurgia endoscopică folosind terapia laser a fost efectuată în regim ambulatoriu, sub anestezie locală; a fost efectuată coagularea selectivă a vaselor placentare. În cazurile cu existența concomitentă a sindromului transfuzor transfuzat, s-a efectuat amniodrenaj.

Datele privind rezultatul sarcinii (supraviețuirea unuia sau a ambilor gemeni, moarte fetală intrauterină înainte de 24 de săptămâni, nașterea unui făt mort, deces neonatal, vârsta gestațională la naștere, greutatea la naștere) au fost colectate din datele de baze computerizate din sala de naștere și ale secțiilor de neonatologie sau ale medicii de familie ai pacientelor sau direct de la paciente pentru cazurile când nașterea a avut loc în alt spital decât cele trei incluse în studiu. Toate măsurătorile ecografice prenatale și/ sau examinări postnatală au fost înregistrate într-o bază de date.

În primul studiu „*Rezultatul sarcinilor gemelare cu doi feți vii la ecografia de 11-13 săptămâni de sarcină*” am raportat și am comparat rezultatul sarcinii la gemenii dicorionici (DC), monocorionic-diamniotici (MCDA) și monocorionic-monoamniotici (MCMA) cu doi feți vii la 11-13 săptămâni de gestație. Totodată am examinat impactul chirurgiei endoscopice cu laser pentru sindromul transfuzor-transfuzat și restricția selectivă de creștere asupra rezultatul sarcinilor MCDA [29]. Criteriile de includere pentru acest studiu au fost sarcini gemelare DC, MCDA și MCMA cu doi feți vii la ecografia de 11-13 săptămâni și

rezultatul cunoscut al sarcinii. Am exclus sarcinile cu feți cu anomalii cromozomiale sau defecte majore diagnosticate prenatal sau postnatal și pe cele cu secvență de perfuzie arterială inversată (TRAP).

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: în primul rând, rata mortalității ambilor feți la <24 săptămâni de sarcină a fost de 2,3% pentru DC, 7,7% pentru MCDA și 21,8% pentru MCMA; în al doilea rând, rata mortalității perinatală la ambii feți la  $\geq 24$  săptămâni a fost de 1,0% pentru DC, 2,5% pentru MCDA și 9,3% pentru MCMA; în al treilea rând, rata nașterii premature la <37 săptămâni de gestație la sarcinile cu cel puțin un nou-născut viu a fost de 48,6% pentru DC, 88,5% pentru MCDA și 100% pentru MCMA; în al patrulea rând, rata nașterii premature la <32 săptămâni a fost de 7,4% pentru DC, 14,2% pentru MCDA și 26,8% pentru MCMA; în al cincilea rând, la sarcinile cu cel puțin un nou-născut viu, rata copiilor cu greutate scăzută la naștere, dintre toți nou-născuții vii a fost 31,2% pentru DC și 37,8% MCDA (la gemenii MCMA rata nu a fost semnificativ diferită, 33,3%); în al șaselea rând, analiza Kaplan-Meier a arătat o diferență semnificativă de supraviețuire între gemenii MCDA și MCMA, comparativ cu gemenii DC, atât pentru intervalul de gestație 12 -24 de săptămâni, cât și pentru cel de 24 -38 săptămâni; în al șaptelea rând, ablație endoscopică cu laser a vaselor placentare comunicante a fost efectuată în 127 (10,0%) din cazuri de sarcini MCDA pentru sindromul transfuzor- transfuzat și/sau restricție selectivă de creștere (ambii feți au supraviețuit în 55,9% din cazuri, un singur făt a supraviețuit în 22,5% din cazuri și în 21,6% din cazuri nu au existat supraviețuitori. În ipoteza extremă în care nu ar fi fost efectuată intervenția chirurgicală cu laser în aceste cazuri, toți bebelușii care ar fi beneficiat de pe urma operației endoscopice cu laser ar fi murit, rata mortalității totale la <24 săptămâni de gestație la gemenii MCDA ar fi fost de 13,5%. S-a ajuns la concluzia că ratele morților fetale <24 săptămâni de gestație, moartea perinatală la  $\geq 24$  săptămâni și nașterea prematură sunt mai mari în sarcinile MCDA și mult mai mari în sarcinile MCMA decât în sarcinile DC. În sarcinile MCDA complicate cu sindromul transfuzor-transfuzat sau restricție selectivă de creștere, rata mortalității fetale poate fi redusă prin chirurgia endoscopică laser. Aceste date ar fi utile pentru consilierea părinților cu privire la rezultatul probabil al sarcinii lor și în definirea strategiilor de supraveghere a sarcinii și intervenții în gestionarea diferitelor tipuri de sarcini gemelare.

În cel de-al doilea studiu „*Discordanța dintre lungimile cranio-caudale între cei doi feți după ecografia de 11-13 săptămâni și rezultatul sarcinii*” am investigat valoarea

discordanței între lungimea cranio-caudala (LCC) a ambilor feți la ecografia de 11-13 săptămâni în predicția rezultat nefavorabil în sarcinile DC, MCDA și MCMA [30].

Principalele rezultate ale acestui studiu au fost: în primul rând, discordanța medie a LCC în sarcinile gemelare DC (3.2, IQR 1.4 - 5.8 ) a fost mai mică decât în sarcinile MCDA (3.6, IQR 1.6 - 6.2;  $P = 0.0008$ ), dar nu diferă semnificativ de cea din sarcinile MCMA (2.9, IQR 1.2 - 5.1;  $P = 0.269$ ). În al doilea rând, comparând cu discordanța LCC în sarcinile gemelare DC cu doi nou-născuți vii cu greutate normală la naștere la  $\geq 37$  săptămâni de sarcină, a existat o discordanță între LCC semnificativ mai mare atât în sarcinile gemelare DC cât și în cele MCDA complicate cu moartea fetală intrauterină la  $< 20$  și  $< 24$  săptămâni gestație, decesul perinatal la  $\geq 24$  săptămâni, nașterea prematură la  $< 32$  și  $< 37$  săptămâni, nașterea a cel puțin un nou-născut cu greutate mică la naștere și discordanța dintre greutatea la naștere  $\geq 20\%$  și  $\geq 25\%$  și în sarcinile gemelare MCDA care au necesitat operații endoscopice cu laser. În al treilea rând, performanța predictivă a discordanței LCC pentru fiecare rezultat advers în sarcină a fost slabă, cu aria de sub curba ROC (receiver–operating characteristics) variind de la 0,533 la 0,624. Cu toate acestea, în sarcinile gemelare cu discordanță mare între LCC existat un risc ridicat de moarte fetală. Această afirmație este adevărată atât pentru sarcinile DC, cât și pentru cele MCDA. În al patrulea rând, în sarcinile gemelare DC, rata totală de moarte fetale la  $< 20$  săptămâni de gestație a fost de 1,3% dar, în micul subgrup cu discordanță LCC de  $\geq 15\%$ , care a constituit doar 1,9% din total, rata a crescut la 5,3%. În al cincilea rând, în sarcinile gemelare MCDA rata de moarte fetală sau necesitatea operației endoscopice cu laser la  $< 20$  săptămâni a fost de aproximativ 11% dar, în subgrupurile mici cu discordanță LCC de  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  și  $\geq 20\%$ , care au constituit doar 9%,  $< 3\%$  și  $< 1\%$  din total gemenilor MCDA, riscul a fost crescut la aproximativ 32%, 49% și 70%. În al șaselea rând, în sarcinile MCMA nu au existat diferențe semnificative între discordanța LCC pentru niciunul dintre evenimentele adverse măsurate, dar aceasta poate fi consecința numărului mic de cazuri de gemeni MCMA. S-a ajuns astfel la concluzia că atât în sarcinile DC cât și în cele MCDA, discordanța crescută între LCC este asociată cu un risc crescut de moarte fetală intrauterină la  $< 20$  și  $< 24$  săptămâni de sarcină, moarte perinatală la  $\geq 24$  săptămâni, naștere prematură la  $< 37$  și  $< 32$  săptămâni, naștere de cel puțin un nou-născut cu greutate mică la naștere și discordanță între greutatea la naștere de  $\geq 20\%$  și  $\geq 25\%$ . Totodată discordanța între LCC este un test de screening deficitar pentru evenimentele adverse ale sarcinii. Cu toate acestea, în sarcinile DC, discordanța între LCC de  $\geq 15\%$  este asociată cu un risc crescut de moarte fetală la  $< 20$  săptămâni de sarcină, iar în sarcinile MCDA, discordanța între LCC de  $\geq 10\%$ , de  $\geq 15\%$  și  $\geq 20\%$  este asociată cu un risc foarte mare de

moarte fetală a fătului sau necesitatea de operație endoscopică cu laser la <20 de săptămâni. Aceste informații sunt utile în consilierea femeilor și în definirea calendarului pentru monitorizarea sarcinii și planificarea posibilei intervenții chirurgicale endoscopice cu laser.

În cel de-al treilea studiu „*Translucența nucală crescută la ecografia de 11-13 săptămâni de și rezultatul sarcinii în sarcina gemelară*” am evaluat valoarea translucenței nucleare crescute (TN) la ecografia 11-13 săptămâni de sarcină în predicția rezultatului advers în sarcina DC, MCDA și MCMA [31]. Principalele constatări ale acestui studiu au fost: în primul rând, incidența  $TN \geq$  percentila 95 la unul sau ambii feți în sarcinile DC a fost de 8,3%; în sarcinile MCDA incidența a fost semnificativ mai mare (10,4%,  $P = 0,01$ ), în sarcinile MCMA incidența a fost foarte asemănătoare cu cea din sarcinile DC și anume 9,1%  $P = 0,80$ ). În al doilea rând, în sarcinile gemene DC, incidența TN crescută nu a fost diferită între sarcinile cu doi supraviețuitori și cele cu rezultat adverse. În cazul sarcinilor gemene MCMA, numărul de paciente a fost prea mic pentru evaluarea semnificativă a relației dintre TN crescută și rezultatul advers al sarcinii. În al treilea rând, în sarcinile MCDA cu  $\geq 1$  deces fetal sau cu necesitatea de chirurgie endoscopică laser la <20 săptămâni de gestație, incidența  $TN \geq$  percentila 95 a fost semnificativ mai mare decât la sarcinile cu doi supraviețuitori (23,5% față de 9,8%,  $P < 0,0001$ ). În al patrulea rând, analiza Kaplan-Meier în sarcinile MCDA a arătat că la cei cu  $TN \geq$  percentila 95 a existat o supraviețuire semnificativ mai scăzută la <20 săptămâni de sarcină decât la cei cu  $TN <$  percentila 95 ( $P = 0.001$ ); acesta nu a fost adevărat și în cazul supraviețuirii la  $\geq 20$  săptămâni ( $P = 0.960$ ). În al cincilea rând, performanța utilizării măsurătorii  $TN \geq$  percentila 95 ca metodă de screening pentru predicția pierderii fetale sau a necesității de chirurgie endoscopică laser la <20 săptămâni este slabă, cu o rată de detecție de 23,5%, cu o rată de rezultate fals pozitive de 8,9% și riscul relativ, cu comparație cu  $TN <$  percentila 95 a fost 2.640 (IC 95%, 1.854-3.758;  $P < 0.0001$ ). În al șaselea rând, în sarcinile MCDA rata totală a pierderii fetale sau a necesității de chirurgie cu laser la <20 săptămâni de gestație a fost de 10,7%, dar în subgrupurile cu  $TN \geq$  percentila 95 și  $TN \geq$  percentila 99, care au constituit 10,4% și 3,3% din total gravidelor cu sarcină MCDA, ratele au crescut la 24,1%, respectiv 40,5%. S-a ajuns la concluzia că, în sarcinile gemelare cu MCDA, fără anomalii fetale majore, măsurarea TN la ecografia de 11-13 săptămâni este o metodă de screening slabă pentru detecția evenimentelor adverse asociate cu sarcina gemelară. Cu toate acestea, descoperirea la unul sau ambii feți de  $TN \geq$  percentila 95, și mai mult  $\geq$  percentila 99, este asociată cu un risc crescut de pierdere fetală

sau de necesitate de chirurgie endoscopică laser la <20 săptămâni de sarcină. Rămâne de stabilit în ce măsură în rândul pacientelor cu risc crescut, monitorizarea mai atentă și intervenția chirurgicală precoce pot reduce aceste complicații specifice.

În cel de-al patrulea studiu „*Sarcina gemelară cu doi feți vii la ecografia de 11-13 săptămâni: efectul morții fetale unice asupra sarcinii*”, am comparat prima dată incidența morții fetale unice și duble în sarcinile MC și DC cu doi feți vii la ecografia de 11-13 săptămâni de sarcină, feți fără anomalii majore. În al doilea rând, am investigat relația dintre vârsta gestațională la care s-a produs moartea fetală unică și intervalul până la nașterea gemenului doi. În al treilea rând, am determinat rata nașterii premature în sarcinile DC și cele MC cu doi feți vii și rata nașterii premature în rândul sarcinilor cu moarte fetală unică [32]. Principalele constatări ale studiului au fost: în primul rând, rata de deces al ambilor gemeni sau moartea unui singur făt și nașterea gemănului doi (viu sau mort) în următoarele 3 zile a fost mai mare în sarcinile MC decât în sarcinile DC. În al doilea rând, rata morții fetale unice cu gemenul rămas în viață mai multe de 3 zile a fost mai mare în sarcinile MC decât în sarcinile DC, dar rata ulterioară de deces în sarcinile MC nu a fost semnificativ diferită de cea din sarcinile DC. În al treilea rând, în sarcinile cu doi feți vii, rata nașterii premature a fost semnificativ mai mare în sarcinile MC decât în sarcinile DC; în al patrulea rând, rata nașterii premature în sarcinile cu moarte fetală unică și co-gemenul rămas în viață la mai mult de 3 zile nu a fost semnificativ diferită între sarcinile MC și cele DC, dar ratele au fost semnificativ mai mari decât în sarcinile cu ambii feți vii. În al cincilea, atât în sarcinile MC, cât și în cele DC cu moarte fetală unică și co-gemenul rămas în viață  $\geq 3$  zile, a existat o asocieră inversă între vârsta gestațională la care s-a diagnosticat moartea fetală intrauterină și intervalul până la naștere (interval mediu a fost de 19 săptămâni după diagnosticul de moarte fetală unică intrauterină pus la 15 săptămâni și interval de 2,5 săptămâni pentru cazurile când decesul unic s-a produs la 30 de săptămâni de sarcină). S-a ajuns la concluzia că, în primul rând, în sarcinile gemelare MC riscul de moarte fetală intrauterină unică sau dublă este mai mare decât la gemenii DC, în al doilea rând, atât la sarcinile MC cât și la cele DC, rata nașterii premature este mai mare când se înregistrează moarte fetală unică intrauterină decât în sarcinile cu ambii feți vii, iar în al treilea rând, atât la gemenii MC cât și cei DC cu moarte fetală intrauterină unică, intervalul până la naștere este invers legat de vârsta gestațională la care este depistată moartea fetală. Aceste date ar fi utile în consilierea părinților cu privire la rezultatul probabil al sarcinii după moartea fetală intrauterina unică și în definirea strategiilor de supraveghere și gestionarea acestor tipuri de sarcini gemelare.

În cel de-al cincilea studiu „*Diagnosticul defectelor fetale în sarcinile gemelare la examenul ecografic de rutină la 11-13 săptămâni de sarcină*”, am examinat performanța ecografiei de rutină la 11-13 săptămâni în detectarea defectelor fetale în sarcinile gemelare. Am examinat dacă în sarcinile cu un făt cu defecte structurale, în comparație cu sarcinile cu ambii feți normali, există o incidență crescută a traslucenței nucale (TN)  $\geq$  percentila 95 și  $\geq$  percentila 99 sau a discordanței între lungimea cranio-caudala (LCC) între cei doi feți de  $\geq 10\%$  și  $\geq 15\%$  [33]. Criteriile de includere pentru acest studiu au fost sarcinile gemelare DC și MC cu doi feți vii la ecografia de 11-13 săptămâni de sarcină și rezultatul cunoscut al sarcinii. Am inclus sarcini cu secvență TRAP în care gemenul cardiac este viu și a existat un flux de sânge demonstrabil ecografic la receptor (geamănul acardiac). Am exclus sarcinile care au fost trimise din alte spitale pentru evaluare sau a doua opinie cât și pe cele cu defecte cromozomiale diagnosticate prin ecografia de rutină prenatală sau examen fizic postnatal.

Principalele constatări au fost: în primul rând, incidența totală a defectelor fetale a fost mai mare în sarcinile MC decât în cele DC (2,8% față de 1,3%); în al doilea rând, proporția de defecte diagnosticate în primul trimestru a fost mai mare în sarcinile MC decât în cele DC (52,6% față de 27,1%); în al treilea rând, clasificarea defectelor în legătură cu detectabilitatea lor ecografică la examinarea de 11-13 săptămâni de sarcină a fost următoarea: întotdeauna detectabile, uneori detectabile și niciodată detectabile. Am folosit aceeași clasificare ca și cea raportat anterior în sarcinile unice. În categoria defectelor întotdeauna detectabile am inclus diagnosticul de acranie, holoprosencefalie lobară, encefalocel, pentalogia lui Cantrell, omfalocel, anomalia body stalk, secvența TRAP și gemenii siamezi; Incidența TN  $\geq$  percentila 95 a fost mai mare la gemenii cu defecte structurale față de cei fără defecte (16,5% față de 4,5% la gemenii DC și 19,2% vs. 5,9% la gemenii MC) și acest lucru a fost valabil și pentru TN  $>$  percentila 99 (8,3% față de 1,0% în gemenii DC și 15,4% față de 2,0% în gemenii MC). În plus incidența discordanței LCC  $\geq 10\%$  a fost mai mare la gemenii cu defecte față de cei fără defecte (20,2% față de 7,9% în gemenii DC și 33,8% față de 9,3% în gemenii MC) și acest lucru a fost valabil și pentru discordanța LCC  $\geq 15\%$  (10,1% față de 1,9% în gemenii DC și 28,2% față de 2,8% în gemenii MC). S-a ajuns la concluzia că, în primul rând, defectele structurale fetale sunt mai frecvente în sarcinile MC decât în sarcinile DC, în al doilea rând, detectarea în primul trimestru a defectelor fetale în sarcinile DC este similară cu cea a sarcinilor unice, în al treilea rând, detectabilitatea defectelor la gemenii MC este mai mare decât la gemenii DC, în al patrulea rând, în sarcinile gemelare cu defecte structurale fetale, există o discordanță între LCC mai mare și incidența TN

creșcută, dar performanța predictivă a folosind acești markeri ca metodă de screening este slabă, însă pot identifica gemeni la risc.

Principalul punct forte al acestei teze este reprezentat de numărul mare de sarcini gemelare atât DC cât și MCDA înscrise în aceste studii, care au facilitat examinarea un număr suficient de mare de efecte adverse ale sarcinii pentru a fi trase concluzii valide cu privire la asocierea lor cu măsurătorile obținute de la ecografia de prim trimestru. Aceste descoperiri pot fi utilizate în conduita clinică și în planificarea îngrijirilor antenatale în sarcinile monocorionice și dicorionice.

Principala limitare a studiilor incluse în această teză este aceea că sunt studii retrospective cu un risc de bias. O altă limitare este aceea că pentru sarcinile în care nașterea s-a produs în alt spital decât cele trei în care a fost efectuată ecografia de prim trimestru, rezultatul sarcinii a fost obținut în principal de la pacientă; cu toate acestea, este rezonabil să presupunem că variabilele de bază ale acestui studiu (supraviețuirea prenatală și postnatală, chirurgia cu laser și vârsta gestațională la naștere) sunt corecte. O a treia limitare a studiului este aceea că, în cazul avorturilor precoce, nu a fost efectuată o examinare anatomo-patologică și, prin urmare, nu este posibil să se știe cu exactitate cauza morții sau dacă feții au fost într-adevăr normali, fără defecte structurale care nu au fost diagnosticate prenatal.

Contribuția personală la această teză a presupus o muncă de mai bine de 2 ani și jumătate sub forma unei burse de studiu în medicina materno-fetală la Institutul de Cercetare pentru Medicină Fetală Harris Birthright, parte integrată din spitalul Kings College din Londra.

Am efectuat o revizuire extinsă a literaturii despre complicațiile sarcinilor gemelare și am dezvoltat obiectivele studiilor pentru teză. Datele utilizate pentru teză au fost colectate de la spitalele Kings College, Londra, Marea Britanie, Medway Maritime, Kent, Marea Britanie, Southend University, Essex, Marea Britanie și Fetal Medicine Center London, Marea Britanie. Cele trei spitale participante sunt maternități și oferă examen ecografic de rutină tuturor pacientelor. Centrul de Medicină Fetală este un ambulatoriu privat de pacienți care se prezintă pentru investigații și pentru care nașterea are loc în spitale diferite. De-a lungul timpului mulți medici și cercetători au fost implicați în aceste ample proiecte de cercetare.

Am efectuat ecografiile de sarcină pentru cele mai multe sarcini gemelare monocorionice în spitalul King's College și spitalul Medway Maritime. Am participat la colectarea datelor și am efectuat evaluări ale bazelor de date din maternitățile celor trei spitale și am creat un fișier unic pentru aceste cercetări. Am examinat toate caracteristicile demografice, istoricul medical și obstetrical, rezultatele testelor și rezultatele sarcinii pentru a identifica datele lipsă sau eronate. Am căutat apoi sursa principală a datelor, cum ar fi foile de observație ale pacientelor din spital sau arhivă și bazele de date ale laboratoarelor și secțiilor de obstetrică pentru a asigura o înregistrare exactă a rezultatelor. Pentru pacientele care au născut în alte spitale, am primit informațiile necesare printr-un interviu telefonic cu medicul lor de familie sau direct cu pacientele.

Am participat la analiza rezultatelor din baza de date și am jucat un rol activ în redactarea lucrărilor care au fost publicate în reviste științifice de mare impact.

## Bibliografie

1. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Engl J Med*, 24, 1276-1284, 1973.
2. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 104, 1203–1207, 1997
3. Baghdadi S, Gee H, Whittle MJ, Khan KS. Twin pregnancy outcome and chorionicity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82, 18–21, 2003
4. Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, Porter H, Soothill P, Kyle PM. Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol*, 193, 757–761, 2005
5. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Qvist I, Schwartz M, Jørgensen C, Skajaa K, Bang J, Tabor A. Naturally conceived twins with monochorionic placentation have the highest risk of fetal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28, 644–652, 2006
6. Oldenburg A, Rode L, Bødker B, Ersbak V, Holmskov A, Jørgensen FS, Larsen H, Larsen T, Laursen L, Mogensen H, Petersen OB, Rasmussen S, Skibsted L, Sperling L, Stornes I, Zingenberg H, Tabor A. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39, 69–74, 2012
7. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Early fetal loss in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 632–636, 2013
8. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the cotwin following single-twin death: a systematic review. *BJOG*, 113, 992–998, 2006
9. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 118, 928–940, 2011
10. Suci LM, Puscasiu L, Szabo B, Cucerea M, Ognean ML, Oprea I, Bell EF. Mortality and Morbidity of Very Preterm Infants in Romania: How Are We Doing? *Pediatr Int*, 56, 200-206, 2014
11. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and Bed Rest for Multiple Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;2010:CD000110
12. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for Short Cervix in Twin Pregnancies: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Using Individual Patient-Level Data. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94, 352-358, 2015
13. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations With a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Obstet Gynecol*, 218, 161-180, 2018
14. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot M L, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez M S, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal Progesterone Decreases Preterm Birth and Neonatal Morbidity and Mortality in Women With

a Twin Gestation and a Short Cervix: An Updated Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49, 303-314, 2017

15. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical Pessary To Prevent Preterm Birth In Asymptomatic High-Risk Women: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 0002-937833085-6, 2020
16. Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 91, 82–85, 1998
17. Gratacos E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, Cabero L. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23, 456–460, 2004
18. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical Outcome and Placental Characteristics of Monochorionic Diamniotic Twin Pairs With Early- And Late-Onset Discordant Growth. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 511.e1-7, 2008
19. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M: Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intra-uterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther*, 26, 157–161, 2009
20. Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwartz S, Smulian JC, Lai YL: Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol* 91, 917–924, 1998
21. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MH: Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 689–696, 2001
22. 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 monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*, 33, 109–115, 2013
23. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP: Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40, 319–324, 2012
24. Peeva G, Bower S, Orosz L, Chaveeva P, Akolekar R, Nicolaides KH. Endoscopic Placental Laser Coagulation in Monochorionic Diamniotic Twins with Type II Selective Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther*, 38, 86-93, 2015
25. Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 514e511-8, 2008
26. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 96, 98–102, 2007

27. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*, 19, 550–555, 1999
28. Ville Y, Hecher K, Ogg D, Warren R, Nicolaides KH. Successful outcome after Nd-YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sono-endoscopic control. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2, 429–431, 1992
29. Litwinska E, Syngelaki A, **Cimpoca B**, Frei L, Nicolaides KH. Outcome of twin pregnancies with two live fetuses at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55, 32-38, 2020
30. Litwinska E, Syngelaki A, **Cimpoca B**, Sapantzoglou I, Nicolaides KH. Intertwin discordance in fetal size at 11-13 weeks' gestation and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55, 189-197, 2020
31. **Cimpoca B**, Syngelaki A, Litwinska E, Muzaferovic A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 11-13 weeks' gestation and pregnancy outcome in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55, 318-325, 2020
32. **Cimpoca B**, Syngelaki A, Mu AC, Savvoulidou E, Nicolaides KH. Twin pregnancies with two live fetuses at 11-13 weeks: effect of one fetal death on pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55, 482-488, 2020
33. Syngelaki A, **Cimpoca B**, Litwinska E, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of non-chromosomal fetal abnormalities in twin pregnancies at routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55, 474-481, 2020