

Έκβαση νεογνών από δίδυμες / πολύδυμες κνήσεις

Ανδρονίκου Σ., Γιάπρος Β.

Νεογνολογική Κλινική, Τομέας Υγείας του Παιδιού, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ταχ. Θυρίδα 1186 Ιωάννινα 451 10
Τηλ. 26510-99322-328
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Τα νεογνά από δίδυμες/πολύδυμες κνήσεις δεν είναι ομοιογενής ομάδα και η έκβασή τους εξαρτάται από πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες. Τα μονοχοριακά δίδυμα φαίνεται να έχουν τη χειρότερη έκβαση και συνδυασμό υποκείμενων παθολογικών μηχανισμών. Η απλή στατιστική δεν είναι αξιόπιστη και δημιουργεί εσφαλμένες εντυπώσεις για την έκβασή τους. Η διαρκώς βελτιούμενη εκπαίδευση των περιγεννητιστών και κατανόηση της παθοφυσιολογίας ίσως οδηγήσει σε εξατομίκευση της αντιμετώπισής τους, και βελτίωση της πρόγνωσής τους.

Λέξεις κλειδιά: δίδυμες, πολύδυμες κνήσεις

Εισαγωγή

Η αύξηση των διδύμων τα τελευταία 20 χρόνια λόγω της αύξησης των υποβοηθούμενων γονιμοποιήσεων έχει οδηγήσει σε αύξηση των διδύμων/πολύδύμων κνήσεων και έχει αυξήσει την ανησυχία για συνοδό αύξηση της μακροπρόθεσμης νοσηρότητας¹. Οι πολύδυμες κνήσεις οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά προωρότητας και χαμηλού βάρους γέννησης (ΒΓ) νεογνών².

Η συχνότητα των διδύμων/πολύδύμων κνήσεων αυξάνει λόγω της εγκυμοσύνης σε μεγαλύτερη ηλικία και στην αύξηση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής². Έχει σημασία η χοριονικότητα ως προς την έκβαση των διδύμων³. Η συχνότητα της διδυμίας ποικίλλει από 2-4/1000 γεννήσεις και ποικίλλει μεταξύ διαφόρων χωρών. Αυτή η ποικιλία αποδίδεται στη μεταβολή της συχνότητας των διζυγωτικών

(ΔΖ) ενώ τα μονοζυγωτικά (ΜΖ) είναι σταθερά.

Για την καυκάσια φυλή, τα περισσότερα δίδυμα είναι διζυγώτες (70%) και το 30% ΜΖ³. ΜΖ δίδυμα προέρχονται από το διαχωρισμό ενός γονιμοποιημένου ωαρίου, ενώ τα ΔΖ δίδυμα προέρχονται από τη γονιμοποίηση 2 ωαρίων από 2 διαφορετικά σπερματοζωάρια. Η χοριονικότητα αναφέρεται στον τύπο του πλακούντα (μονοχοριονικοί, διχοριονικοί πλακούντες). Οι διχοριονικοί πλακούντες μπορεί να είναι ενωμένοι ή χωριστοί, εντούτοις η εξέτασή τους δείχνει την απουσία αναστομών μεταξύ των 2 πλακούντων.

Σε μια μελέτη 10ετίας (1980-1989) από ΗΠΑ και Αυστραλία σε 1.141.351 γεννήσεις με 25.772 δίδυμα έδειξε 5 φορές αυξημένο κίνδυνο για εμβρυϊκό θάνατο, 7 φορές για νεογνικό θάνατο και 4 φορές για

εγκεφαλική παράλυση². Πρέπει να επισημανθεί ότι υπάρχουν ιδιαιτερότητες σε διάφορες ομάδες διδύμων και πολυδύμων και αυτά δεν πρέπει να θεωρούνται ομοιογενής ομάδα. Οι μελέτες που αφορούν την έκβαση των διαφόρων υποομάδων διδύμων είναι λίγες και πρόσφατες. Οι υπο-ομάδες που έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον των περιγεννητιστών ως προς την έκβαση είναι τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (EXBG), μόνο- ή διχοριονικά δίδυμα (χοριονικότητα), ο ενδομήτριος περιορισμός της αύξησης, μικρά για την ηλικία κύησης (HK), το διαφορικό βάρος ανεξάρτητα της παρουσίας μικρού ΒΓ για την HK, οι περιπτώσεις με ενδομήτρια απώλεια δίδυμου, καθώς και εκείνες με σύνδρομο υποκλοπής από δίδυμο σε δίδυμο (ΣΥΔΔ).

Έκβαση διδύμων με EXBG

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη έγινε σε δίδυμα με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης 401 έως και 1000 g και μέση ηλικία κύησης 25.3-25.9 εβδομάδες που γεννήθηκαν μεταξύ 1997 και 2005 και στα οποία αναφέρεται η βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη έκβαση σε ηλικία 18-22 μήνες διορθωμένη ηλικία⁴. Ο πληθυσμός ελέγχου ήταν 7,630 νεογνά EXBG από μονήρεις κήσεις και το ποσοστό που επανήλθε στο follow-up προσέγγισε το 87%. Η βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη έκβαση σε επιβιώσαντα νεογνά φαίνεται στους Πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα⁴. Η αντιστάθμιση έγινε για ΒΓ, HK, λιποβαρές (ΒΓ < 10η εκατοστιαία θέση), άρρεν φύλο, φυλή, προγεννητική χορήγηση στεροειδών, πρόωμη και όψιμη λοίμωξη, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, πρόωμη χορήγηση ινδομεθακίνης, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, μεταγεννητικά στεροειδή και σοβαρή περι-ενδοκοιλιακή αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού. Η σχετική πιθανότητα προσδιορίστηκε βάσει της ανάλυσης κινδύνου ανά 100 g αύξησης ΒΓ. Παρόμοια ανάλυση έγινε για τις παραμέτρους, σειρά γέννησης (δίδυμο Α και Β) και φύλο ίδιο ή διαφορετικό⁴.

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα και άλλες που δείχνουν αύξηση στον επιπολασμό της εγκεφαλικής παράλυσης (ΕΠ) σε δίδυμα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό^{2,5}. Στη συγκεκριμένη μελέτη με τα EXBN⁴ φάνηκε ότι το Α και Β δίδυμο έχουν αύξηση της θνησιμότητας και της πιθανότητας για ανάπτυξη νευροαναπτυξιακής βλάβης καθώς και του βαθμού αυτής σε σύγκριση με τα μονήρη. Ο επιπολασμός της μέτριας προς σοβαρή ΕΠ ήταν αυξημένος στο Β από τα δίδυμα και όχι στο Α σε σύγκριση με τα μονήρη. Παλαιότερες μελέτες δεν έχουν δείξει δια-

φορές ως προς τη νοσηρότητα σε σύγκριση με τα μονήρη πρόωρα ίδιας HK. Άλλα ευρήματα ήταν η αύξηση 3ου και 4ου βαθμού ενδοκοιλιακής αιμορραγίας καθώς και της περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης σε δίδυμα σε σύγκριση με μονήρη πρόωρα⁴. Η αντιστάθμιση ως προς την προωρότητα και το ΒΓ έδειξε ότι η διδυμία είναι πιθανόν επιβαρυντικός παράγων αρνητικής έκβασης ανεξάρτητος από την προωρότητα.

Οι συγγραφείς αναφέρουν σαν περιορισμό για την αξιολόγηση των ανωτέρω δεδομένων τον αναδρομικό σχεδιασμό της μελέτης, την απουσία πληροφοριών για τη μέθοδο της σύλληψης (αυτόματη ή υποβοηθούμενη, που έχει δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα) και το ΣΥΔΔ⁴.

Δίδυμα με ενδομήτριο περιορισμό της αύξησης (ΕΠΑ)

Ο ενδομήτριος περιορισμός της αύξησης φαίνεται να συμβαίνει στο 12% των διδύμων κήσεων⁶. Η συχνότητα είναι παρόμοια σε διχοριονικές (ΔΧ) και μονοχοριονικές (ΜΧ) δίδυμες κήσεις, αλλά ο κίνδυνος για νευρολογική βλάβη μπορεί να είναι ψηλότερος σε ΜΧ δίδυμα^{5,6}. Σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου με ΕΠΑ, ο κίνδυνος του μεγαλύτερου δίδυμου για θάνατο είναι αυξημένος (25-39%) όπως και η νευρολογική βλάβη στο επιβιώσαν δίδυμο (30%)⁷. Επί απουσίας ενδομήτριου θανάτου ο κίνδυνος για νευρολογική βλάβη παραμένει αυξημένος σε ΜΧ δίδυμα. Οι Cratacos και συν⁸ σε προοπτική μελέτη αναφέρουν την έκβαση σε 42 ΜΧ δίδυμα με HK 26-34 εβδομάδες με ΕΠΑ που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν ΔΧ δίδυμα (n=29) και ΜΧ χωρίς ΕΠΑ (n=32) και χωρίς διαταραχές στη ροή της ομφαλικής αρτηρίας. Βρήκαν αυξημένη συχνότητα ενδομήτριου θανάτου και περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης στα ΜΧ δίδυμα με ΕΠΑ. Η διάγνωση διαταραχών της τελοδιαστολικής ροής οδήγησε στην εντόπιση μιας υποομάδας ΜΧ διδύμων με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στο μικρό δίδυμο και εγκεφαλικής βλάβης στο μεγαλύτερο ανεξάρτητα από την επιβίωση του εμβρύου με ΕΠΑ αλλά και σ' αυτή τη μελέτη ο αριθμός των νεογνών ήταν μικρός και η μέση HK σχετικά μεγάλη (33.3 εβδομάδες). Αυτά συμφωνούν με παλαιότερες μελέτες^{2,9}. Μια πρόσφατη μελέτη καταδεικνύει την προωρότητα ως υπεύθυνη για φτωχή περιγεννητική έκβαση ανεξάρτητα από τη διαταραχή της ροής στην ομφαλική αρτηρία¹⁰.

Το 40% των ΜΧ διδύμων έχουν διαταραχή στην τελοδιαστολική ροή της ομφαλικής αρτηρίας⁸ που

Πίνακας 1. Βραχυπρόθεσμη έκβαση βρεφών (Wadhawan et al⁴).

Παράμετροι	Μονήρη n= 8.965	Δίδυμα n= 1.594	Δίδυμο Α n= 797	Δίδυμο Β n= 797	Ίδιου φύλου n= 1.050	Διαφορετικού φύλου n= 544
ΒΠΔ ¹ , n (%)	3.428 (46.9)	653 (55.0) ^α	324 (53.6) ^β	329 (56.3) ²	417 (55.2) ^α	236 (54.5) ^β
ΕΑ ² , βαθμού						
3ου - 4ου ή ΠΛ ³ (%)	1.504 (17.7)	347 (23.5) ^α	170 (23.1) ^α	177 (24.0) ^α	237 (24.6) ^α	110 (21.4) ^γ
ΑΠ ⁴ βαθμού ≥ 3, n (%)	1.591 (22.5)	359 (30.4) ^α	175 (29.3) ^α	184 (31.5) ^α	233 (31.0) ^α	126 (29.3) ^β

¹ ΒΠΔ: βρογχοπνευμονική δυσπλασία (βρέφη που επιβίωσαν) μέχρι και την 36η εβδομάδα

² ΕΑ: ενδοκοιλιακή αιμορραγία

³ ΠΛ: περικοιλιακή λευκομαλάκυνση

⁴ ΑΠ: αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας

^α p<0.001 σε σύγκριση με τα βρέφη από μονήρεις κνήσεις.

^β p<0.01 σε σύγκριση με τα βρέφη από μονήρεις κνήσεις.

^γ p<0.05 σε σύγκριση με τα βρέφη από μονήρεις κνήσεις.

συνδέεται με την παρουσία μεγάλης διαμέτρου αρτηριο-αρτηριακής αναστόμωσης (AAA) μεταξύ διδύμων. Οι Wee και συν¹¹ έδειξαν διπλάσια διάμετρο της AAA όταν συνυπήρχε διαταραχή στην τελοδοιαστολική ροή της ομφαλικής αρτηρίας με αποτέλεσμα έστω και ολιγόλεπτα συμβάντα να οδηγούν σε μετατόπιση όγκου αίματος, με υπερφόρτωση στο μικρό δίδυμο και κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου, και μειωμένο όγκο στο μεγαλύτερο βάρους δίδυμο. Είναι γνωστή η έλλειψη αυτορρυθμισμού της κυκλοφορίας στο πρόωρο νεογνό¹². Ο ρόλος των ορμονών δεν μπορεί να αποκλειστεί σε πρόωρα με ΕΠΑ¹³. Σε όλες τις ΗΚ πέραν των 24 εβδομάδων το ΒΓ του νεογνού από δίδυμη κύηση είναι χαμηλότερο αυτού από μονήρη κύηση¹⁴. Σε μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε το βάρος γέννησης σε ΜΧ έμβρυα, ΔΧ δίδυμα έμβρυα και τριχοριονικά τρίδυμα έμβρυα σε σύγκριση με έμβρυα μονήρων κνήσεων έδειξε χαμηλότερο ΒΓ στα ΜΧ και στα τρίδυμα σε σύγκριση με τα ΔΧ δίδυμα και την ανεξάρτητη επίδραση της χοριονικότητας στο ΒΓ. Επίσης ο αριθμός των εμβρύων φαίνεται να έχει ακόμη μεγαλύτερη επίδραση σε σύγκριση με τη χοριονικότητα στη μείωση του ΒΓ¹⁴.

Η έκβαση εξαιρετικά λιποβαρών νεογνών (<1.000 g) από δίδυμες/τρίδυμες κνήσεις (n=34) σε σύγκριση με τα κατάλληλα για την ΗΚ ζεύγη τους (n=36) σε μια πιο μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ως προς την αύξησή τους έδειξε ότι παρέμεναν μικρότερα σε ηλικία 3-6 ετών σε σύγκριση με τα κατάλληλα για την ΗΚ¹⁵. Σε μεγαλύτερη ηλικία οι διαφορές ήταν μικρότερες. Επίσης υπήρχε τάση για αυξημένη συχνότητα κινητικών ελλειμμάτων, νοητικής υστέρησης, ακουστικών διαταραχών, σημαντική αύξηση οφθαλμικών διαταραχών, συμπεριφοράς,

και προβλήματα ομιλίας. Τα 24 εξ αυτών παρακολουθούσαν την ίδια τάξη στο σχολείο, με υποστήριξη. Εντούτοις, πρέπει να επισημανθεί ο μικρός αριθμός νεογνών της μελέτης¹⁵. Σε μελέτη σε 30 ζεύγη λιποβαρή (<10η ΕΘ βάρους γέννησης) και κατάλληλα για την ΗΚ πρόωρα με ΗΚ 24-37 εβδομάδες, τα λιποβαρή έδειξαν χαμηλότερη συχνότητα συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) ενώ η αναιμία, η θεραπεία με ερυθροποιητίνη και η υπερχολερυθριναιμία ήταν συχνότερες στα λιποβαρή¹⁶.

Μόνο- / Διχοριονικά Δίδυμα

Τα ΜΧ δίδυμα έχουν αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητική θνησιμότητα και σοβαρή νοσηρότητα οφειλόμενη στην παρουσία πλακουντιακών αναστομώνσεων^{4,7}. Η περιγεννητική θνησιμότητα έχει αναφερθεί υπερδιπλάσια σε ΜΧ (11.6%) σε σύγκριση με τα ΔΧ δίδυμα με ΗΚ >32 εβδομάδες που γεννήθηκαν την περίοδο 1995-2004 με αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο στα ΜΧ λόγος επικινδυνότητας (8.8, 95% CI 2.7-28.9)¹⁷. Στις περισσότερες περιπτώσεις ενδομήτριο θανάτου δεν υπήρχαν προγεννητικά σημεία επηρεασμού του εμβρύου¹⁸ και υπήρχε τάση για μεγαλύτερη νοσηρότητα από το ΚΝΣ (ενδοκοιλιακή αιμορραγία και περικοιλιακή λευκομαλάκυνση) στα ΜΧ σε σύγκριση με τα ΔΧ δίδυμα. Οι Bejar και συν. παρατήρησαν ευρήματα εγκεφαλικής ατροφίας και ελλειμμάτων στη λευκή ουσία περίπου δεκαπλάσια σε ΜΧ σε σύγκριση με ΔΧ βρέφη (30% vs 3.3% αντίστοιχα) που διαγνώστηκαν υπερηχογραφικά ήδη από την 3η ημέρα ζωής⁷ δείχνοντας προγεννητική έναρξη. Μεγαλύτερος αριθμός (80%) ΜΧ διδύμων σε σύγκριση με τα ΔΧ (66%) νοσηλεύτηκε στις ΜΕΝΝ¹⁷.

Οι ίδιοι συγγραφείς σε προοπτική μελέτη για τον επιπολασμό ΕΠ σε ΜΧ, ΔΧ (γεννηθέντα το 2005-2006) με διάμεση ΗΚ 35 εβδομάδες και μεγάλο εύρος ΗΚ (25+2 – 39+5) δεν έδειξε διαφορά στη νευροαναπτυξιακή έκβαση, επί απουσίας ΣΥΔΔ και ενδομήτριου θανάτου του ενός διδύμου¹⁸.

Ο κίνδυνος για εγκεφαλική παράλυση (ΕΠ) είναι αυξημένος στα δίδυμα και αποδίδεται κυρίως στην προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης¹⁹. Μελέτες για τον επιπολασμό της ΕΠ ειδικά σε σχέση με το βάρος δείχνουν αύξηση της ΕΠ σε δίδυμα φυσιολογικού βάρους που συνδεόταν με τη μονοχοριονικότητα^{5,19}. Οι ΜΧ δίδυμες κηήσεις επιπλεγμένες με ενδομήτριο θάνατο του ετέρου διδύμου ή ΣΥΔΔ ενέχουν μεγάλο κίνδυνο νευρολογικής βλάβης λόγω αιμοδυναμικής ανισότητας με παρουσία πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων²⁰⁻²². Μεγάλο διαφορικό ΒΓ (>20%) ανευρίσκεται πιο συχνά στα ΜΧ σε σύγκριση με τα ΔΧ. Η μονοχοριονικότητα από μόνη της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλική βλάβη^{7,22,23}.

Πρόγνωση για το δίδυμο σε περίπτωση θανάτου του έτερου διδύμου

Ο ενδομήτριος θάνατος του ενός εμβρύου αν και είναι σπάνιος το 2ο ή 3ο τρίμηνο, όταν συμβεί έχει σοβαρές επιπτώσεις, ιδιαίτερα στην ομάδα των ΜΧ διδύμων. Σε μια μεταανάλυση που αφορούσε τη χρονική περίοδο 1990 έως και 2005 βρέθηκε ο κίνδυνος θανάτου σε περίπτωση θανάτου του ενός διδύμου αυξημένος για το άλλο δίδυμο, στα ΜΧ δίδυμα να είναι 12%, τριπλάσιος σε σύγκριση με το ΔΧ (4%) και ο κίνδυνος νευρολογικής βλάβης ήταν στο επιβίωσαν δίδυμο 18 φορές μεγαλύτερο στα ΜΧ (18% σε ΜΧ και 1% σε ΔΧ δίδυμα)²⁰. Επειδή η ΗΚ παίζει μεγάλο ρόλο στον επιπολασμό της ΕΠ η μελέτη του επιπολασμού ανά ΗΚ αναδεικνύει ότι η ΕΠ είναι πολύ ψηλότερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό των διδύμων⁹.

Υπάρχουν δύο θεωρίες για την κατανόηση της παθογένειας της πολυκυστικής εγκεφαλομαλάκυνσης και το θάνατο του έτερου διδύμου στις ΜΧ δίδυμες κηήσεις. Η μια αφορά τη μεταφορά θρομβωτικού υλικού από το νεκρό έμβρυο στο υγιές, δευτεροπαθώς λόγω διαταραχών της πήξης. Η δεύτερη θεωρία περιλαμβάνει την αιμοδυναμική διαταραχή της ισορροπίας, όπου η παρουσία πλακουντιακών αναστομώνσεων (παρούσα συχνά σε ΜΧ πλακούντες) επιτρέπουν τη μεταφορά αίματος από το υγιές στο νεκρό δίδυμο, με αποτέλεσμα μειωμένη αιμάτωση, υπόταση και οξεία εμβρυϊκή αναιμία, που οδηγεί σε νευρολογική βλάβη²⁴.

Επίδραση διαφορικού βάρους γέννησης σε επιβίωση και νευρολογική βλάβη

Ως διαφορικό βάρος έχει οριστεί μια διαφορά βάρους μεταξύ διδύμων που κυμαίνεται από 15-25%^{25,26}. Θνησιμότητα ή σοβαρή νεογνική νοσηρότητα (σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ενδοκοιλιακή αιμορραγία 3ου – 4ου ή νεκρωτική εντεροκολίτιδα) ήταν σημαντικά υψηλότερη σε λιποβαρή σε σύγκριση με τα κατάλληλα για την ΗΚ και διαφορικό βάρος >15% και ΗΚ 24-34 εβδομάδες²⁷. Οι Frezza και συν.²⁸ έδειξαν ότι αυξάνοντας το διαφορικό βάρος >40% αυξανόταν το χαμηλότερο ΒΓ και η θνησιμότητα, σε σύγκριση με χαμηλότερες διαφορές (15-20%, 21-30% και 31-40%). Βρήκαν ότι για κάθε 250 g αύξηση ΒΓ ο κίνδυνος θνησιμότητας μειωνόταν κατά 84%. Η ΗΚ ήταν ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για νεογνική νοσηρότητα, με σημαντικά μειούμενο κίνδυνο για κάθε έκβαση όταν η ΗΚ αυξανόταν από μία εβδομάδα²⁸.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι για την παθογένεια της νευρολογικής βλάβης, εκτός από το χαμηλό ΒΓ και την προωρότητα, ενέχονται και άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες^{2,29}. Η συχνότητα της νευρολογικής βλάβης ήταν ψηλότερη σε ΜΧ δίδυμο με διαφορικό βάρος (42%) σε σύγκριση με τα ΔΧ (13%) και η ΕΠ 19% και 1% αντίστοιχα, ανεξάρτητα του αν το έμβρυο με το χαμηλότερο ΒΓ είναι λιποβαρές ή κατάλληλο για την ΗΚ. Εντούτοις πρέπει να επισημανθεί ο μικρός αριθμός νεογνών, σε αυτές τις μελέτες. Οι Abegbite et al²² έδειξαν σε μια αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 85 ΜΧ και 94 ΔΧ δίδυμα με ΗΚ 24-34 εβδομάδες ένα σχετικό κίνδυνο 7.1 για βλάβες στη λευκή εγκεφαλική ουσία. Στα ΜΧ δίδυμα η παρουσία διαφορικού βάρους οριζόμενου σαν διαφορά >20%, συνδρόμου υποκλοπής ΣΥΔΔ και ο ενδομήτριος θάνατος ήταν παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη βλάβη στη λευκή ουσία (37%, 38%, 67% αντίστοιχα), σε σύγκριση με δίδυμο χωρίς την παρουσία διαφορικού ΒΓ (7%). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε ΔΧ δίδυμα με διαφορικό βάρος (>20%) που είχαν περίπου εξαπλάσια συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικής βλάβης (13% έναντι 2%)²².

Σύνδρομο Υποκλοπής από Δίδυμο σε Δίδυμο (ΣΥΔΔ) – (Twin to twin transfusion syndrome, TTTS).

Νεογνά με ΣΥΔΔ και μέση ΗΚ 29 εβδ (εύρος 23-36 εβδ.) εμφάνισαν υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα, νεογνική νοσηρότητα και νευροαναπτυξιακή νοσηρότητα σε ηλικία 2 ετών³⁰ εύρημα που επιβε-

Πίνακας 2: Μεσοπρόθεσμη έκβαση βρεφών σε 18-22 μηνών διορθωμένη ηλικία (Wadhawan et al¹).

Παράμετροι	Μονήρη n= 6.022	Δίδυμα n=986	Δίδυμο Α n=509	Δίδυμο Β n=477	Ίδιου φύλου n=633	Διαφορετικού φύλου n=353
NDI, n (%)	2.013 (36.0)	407 (45.1) ^a	206 (44.6) ^a	201 (45.6) ^a	258 (44.6) ^a	149 (45.9) ^a
Μέτρια/Σοβαρή ΕΠ, n (%)	372 (6.3)	81 (8.4) ^b	37 (7.4)	44 (9.4) ^γ	58 (9.3) ^γ	23 (6.6)
Τύφλωση, n (%)	46 (0.8)	11 (1.1)	6 (1.2)	5 (1.1)	8 (1.3)	3 (0.9)
Κώφωση, n (%)	93 (1.6)	19 (2.0)	11 (2.2)	8 (1.7)	12 (1.9)	7 (2.0)
MDI <70, n (%)	1.657 (29.9)	350 (39.0) ^a	179 (38.8) ^a	171 (39.2) ^a	218 (38.3) ^a	13 (40.4) ^a
PDI <70, n (%)	1.115 (20.3)	227 (25.7) ^a	118 (26.0) ^γ	109 (25.5) ^b	147 (26.3) ^γ	80 (24.8)
Any Bayley Score <70, n (%)	1.851 (35.0)	397 (43.8) ^a	200 (43.0) ^a	197 (44.6) ^a	250 (43.3) ^a	147 (44.7) ^a
Θάνατος, or NDI, n (%)	4.047 (53.0)	880 (64.0) ^a	430 (62.7) ^a	450 (65.2) ^a	597 (65.1) ^a	283 (61.7) ^a

^a p<0.001 σε σύγκριση με τα βρέφη από μονήρεις κνήσεις.

^b p<0.05 σε σύγκριση με τα βρέφη από μονήρεις κνήσεις.

^γ p<0.01 σε σύγκριση με τα βρέφη από μονήρεις κνήσεις.

NDI: Newordevelopmental impairment (Νευροαναπτυξιακό έλλειμμα).

MDI: Mental Developmental Index (Αναπτυξιακός νοητικός δείκτης)

PDI: Psychomotor Developmental Index (Αναπτυξιακός Ψυχοκινητικός δείκτης)

βαιώθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες. Οι Lopriore και συν εκτός της υπερδιπλάσιας νευρολογικής βλάβης σε δίδυμο με σύνδρομο υποκλοπής (14%) σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν (6%), επεσήμαναν ότι η σοβαρή εγκεφαλική βλάβη συνέβη προγεννητικά (67%), αν και ο αριθμός των μελετηθέντων νεογνών ήταν μικρός³¹. Η σοβαρή εγκεφαλική βλάβη ήταν 5πλάσια στην ομάδα διδύμων με σύνδρομο υποκλοπής. Μια πρόσφατα περιγραφείσα εγκεφαλική βλάβη (αύξηση της ηχογένειας αγγείων θαλαμοραβδωτού σώματος) φαίνεται επίσης αυξημένη στην ομάδα νεογνών με ΣΥΔΔ, ιδιαίτερα όταν υπάρχει ενδομήτριος θάνατος³².

Οι Frusca και συν³³ παρατήρησαν σε 32 κνήσεις με θεραπευτική μείωση του αμνιακού υγρού ότι η περιγεννητική επιβίωση επηρεάστηκε από την απουσία τελοδοιαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία, ή στο δότη ή στο δέκτη και από το ΒΓ όταν αυτό ήταν <1.000 g. Ο αριθμός των μειώσεων του αμνιακού υγρού και το ΒΓ <1.000 g επηρέασε αρνητικά τη νευροαναπτυξιακή έκβαση.

Στην ουσία το ΣΥΔΔ είναι επιπλοκή των ΜΧ κνήσεων που χαρακτηρίζεται από χρόνια εμβρυο-εμβρυϊκή μετάγγιση στο 9% των ΜΧ διδύμων³⁴. Το ΣΥΔΔ οδηγεί σε υποογκαιμία, ολιγογυρία, ολιγοϋδράμιο στο δίδυμο δότη και υπερογκαιμία, πολυουρία και πολυυδράμιο στο δίδυμο δέκτη³⁴. Το κύριο διαγνωστικό κριτήριο είναι ολιγοάμιο στο δότη και πολυυδράμιο στο δέκτη. Πρόσφατα περιγράφηκε³⁵ νέος τύπος χρόνιας εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης που συνδυάζει αναιμία – πολυερυθραιμία στα νεογνά με ΣΥΔΔ. Η μορφή αυτή χαρακτηρίζεται από μεγάλες διαφορές σε αιμοσφαιρίνη

χωρίς την παρουσία ολιγο-πολυυδραμνίου. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά θεραπεία με λείζερ για ΣΥΔΔ και η συχνότητά της ανέρχεται σε 3-5% των ΜΧ διδύμων κνήσεων³⁶.

Όσον αφορά τη μακροχρόνια έκβαση ανάλογα με τη θεραπεία (μείωση του αμνιακού υγρού σε σύγκριση με λείζερ φωτοπηξία) ευνοεί την τελευταία μέθοδο τόσο μεσοπρόθεσμα (2 ετών) όσο και μακροπρόθεσμα (6 ετών)^{37,38,39}. Σύμφωνα με σχόλια των Lopriore και συν.⁴⁰ είναι σημαντικό η αναφορά αιτών θανάτου και πότε συνέβησαν, όπως και η χρονική στιγμή εφαρμογής της θεραπείας προ ή μετά την ενδομήτρια βλάβη.

Επιπολασμός εγκεφαλικής παράλυσης σε δίδυμες / πολύδυμες κνήσεις

Μελέτες από τις ΗΠΑ, Αγγλία, Κίνα και Ιαπωνία έδειξαν επιπολασμό ΕΠ σε δίδυμο 7.4 για 1.000 επιβιώσαντα τον 1ο χρόνο ζωής και σε 6.7 προς 1 για 1.000 επιβιώσαντα στα 3 χρόνια ζωής. Η αύξηση είναι γεωμετρική στα τριδύμα σε σύγκριση με δίδυμο και μονήρη επιβιώσαντα: 28 σε σύγκριση με 7.3 και 1.6 ανά 1.000 τον 1ο χρόνο ζωής και 44.8 σε σύγκριση με 12.6 και 2.3 ανά 1.000 τον 3ο χρόνο ζωής αντίστοιχα. Οι Ιάπωνες έχουν δείξει ποσοστά ΕΠ 9%, 31% και 111% για δίδυμο, τριδύμα, τετραδύμα αντίστοιχα⁴¹⁻⁴⁴.

Οι Williams και συν έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για ΕΠ είναι μέγιστος (4.5 φορές) σε δίδυμο με ΒΓ>2.499g εύρημα που υποστηρίχθηκε και από άλλες μελέτες^{29,41,42}. Οι Liu και συν⁴⁴ έδειξαν ότι ο

χαμηλότερος επιπολασμός της ΕΠ σε χαμηλού βάρους γέννησης πολλαπλές κηήσεις συμβαίνει πιθανόν λόγω ψηλότερης θνησιμότητας σ' αυτή την ομάδα. Στα κατάλληλα για την ΗΚ νεογνά πολύδυμων κηήσεων με παρόμοια θνησιμότητα με τα μονήρη, ο επιπολασμός ΕΠ ήταν ψηλότερος σε σύγκριση με τα νεογνά από μονήρεις κηήσεις. Οι Yokoyama και συν⁴³ έδειξαν 20 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΕΠ σε νεογνά με ΗΚ <32 εβδομάδες σε σύγκριση με τα >36 εβδομάδων. Οι Williams και συν²⁹ έδειξαν σε δίδυμα συσχέτιση ΕΠ και ΗΚ στη γέννηση, με το μέγιστο κίνδυνο στην ΗΚ >37 εβδ. σε σύγκριση με τα μονήρη. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση του αριθμού των εμβρύων δυνητικά μειώνει την ΕΠ μέσω μείωσης της προωρότητας και αύξησης του ΒΓ, ενώ από την άλλη αυξάνεται η εμβρυϊκή απώλεια^{45,46}. Πρόσφατη μελέτη σε τρίδυμα έδειξε ότι όταν το ΒΓ ήταν <2 kg τα τρίδυμα είχαν καλύτερη αδρή κινητικότητα σε σύγκριση με εκείνα που ήταν μονήρη⁴⁷. Μια μελέτη από τη Βαρκελώνη έδειξε επιβίωση έως την έξοδο από το Νοσοκομείο 95,2% με κίνδυνο για σοβαρή βλάβη 10% και απουσία σοβαρών επιπλοκών 64,5%, δεικνύοντας έμμεσα ότι το 35% των νεογνών θα έχει κάποιας μορφής πρόβλημα⁴⁸.

Οι Pharoah και Dundar⁴⁹ παρατήρησαν αύξηση της ΕΠ και των συγγενών ανωμαλιών που αποδόθηκαν στη διαίρεση του ζυγώτη στην περίπτωση των ΜΖ διδύμων και στον ΜΧ πλακούντα, με μεγαλύτερη προσβολή του ΚΝΣ. Πολύδυμες κηήσεις έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες και ΕΠ από τις μονήρεις κηήσεις και ιδιαίτερα στα ΜΖ. Η ΕΠ και οι συγγενείς ανωμαλίες φαίνεται να μοιράζονται κοινό μηχανισμό παθογένειας που αποδίδεται στον κοινό ζυγώτη εν τούτοις η ποσοτική συμβολή των ζυγώτη και χορίου στη γένεση ΕΠ και συγγενών ανωμαλιών δεν έχει προσδιοριστεί⁴⁹.

Είναι σημαντικό επίσης η εφαρμογή σωστής στατιστικής για την ανάλυση δεδομένων όταν σε ένα δείγμα υπάρχουν και μονάδες προερχόμενες από δίδυμες / πολύδυμες κηήσεις⁵⁰. Τα δίδυμα ή πολύδυμα νεογνά επειδή έχουν κοινά γενετικά και περιβαλλοντολογικά χαρακτηριστικά δεν επιτρέπεται να λογίζονται σαν ανεξάρτητες μονάδες. Αυτή η ανάλυση πρέπει να γίνεται με ειδικές μεθόδους που λαμβάνουν υπόψη την ύπαρξη αυτής της μη ανεξαρτησίας. Σε κάθε περίπτωση κλινικής δοκιμής που περιλαμβάνει και πολύδυμα πρέπει να υπάρχει σαφής αναφορά πως έχει μεθοδολογικά ληφθεί υπόψη η παράμετρος αυτή⁵⁰.

Είναι προφανές ότι έχουν περάσει 2 δεκαετίες κατά τις οποίες μικρές αναδρομικές και κάποιες προ-

οπτικές μελέτες έχουν δείξει σαφώς αυξημένη νοσηρότητα σε δίδυμες / πολύδυμες κηήσεις σε σύγκριση με τις μονήρεις, ιδιαίτερα επί παρουσίας ενός η περισσότερων παθολογικών καταστάσεων σε συνδυασμό όπως πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, μονοχοριονικότητα, ενδομήτριος θάνατος, διαφορικό βάρος, ΕΠΑ, ΣΥΔΔ. Η όποια προγεννητική παρέμβαση πρέπει να εξατομικεύεται βάσει της παθοφυσιολογίας κάθε κηήσης και απαιτούνται νεότερες μελέτες για την επιδημιολογία των διδύμων/πολύδυμων κηήσεων σήμερα.

Outcome of infants from twin/multiple pregnancies

Andronikou S, Giapros V.

Neonatology Clinic, Child Health Dept, Ioannina University.

Correspondence: S. Andronikou, Child Health Dept, P.O.

Box 1186, Ioannina 451 10, Greece,

E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Summary

The group of infants born to twin/multiple pregnancies is not homogeneous and the outcome depends on many and diverse factors. Monochorionic twins appear to have the worst outcome and a combination of underlying pathologic mechanisms. Simple statistics are not reliable and create false impressions for their outcome. The continuous education of perinatologists and the understanding of the underlying pathophysiology may allow the individualized management and possibly improved outcome.

Key words: twin, multiple pregnancies

Βιβλιογραφία

1. Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplet births: 1980-1997. *Natl Vital Stab Rep* 1999; 47(24): 1-16.
2. Scher AI, Patterson B, Blair E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population based study. *Ped Res* 2002; 52: 671-681.
3. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 80: 287-299.
4. Wadhawan R, Jh W, Derritt RL, et al. Twin gestation and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2009; 123:

- e220 (DOI: 10.1542/peds. 2008-1126).
5. Pharoah PO. Neurological outcome in twins. *Semin Neonat* 2002; 7: 223-230.
 6. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Seuplveda W, Nikolaidis KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1203-1207.
 7. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 287-299.
 8. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solani C, Benirschke K, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1230-1236.
 9. Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 154-163.
 10. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in utero- death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355: 1597-1602.
 11. Nayeri UA, Norwitz E, Illuzzi J. Perinatal outcomes in twin pregnancies with discordant Doppler velocimetric findings. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1561-1565.
 12. Wee LY, Taylor MI, Vanderheyden T, Talbert O, Fisk NM. Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent/reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta* 2003; 24: 772-778.
 13. Szymonowicz W, Walker AM, Yu VY, Stewart ML, Cannata J, Cussen L. Regional cerebral blood flow after hemorrhagic hypotension in the preterm, near term, and newborn lamb. *Pediatr Res* 1990; 28: 361-366.
 14. Cetin I, Radaellia T, Taricco E, Giovannini N, Alvino G, Pardi G. The endocrine and metabolic profile of the growth-restricted fetus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 6): 1497-1505.
 15. Papageorghiou AT, Bakoulas V, Sepire NJ, Nikolaidis KG. Intrauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 890-893.
 16. Monset-Guchard M, de Bethanann O, Relier J-P. Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triples. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2004; 89: F310-F314.
 17. Haimovich Y, Ascher-Landsberg J, Azem F, Mandel D, Mimouni FB, Many A. Neonatal outcome of preterm discordant twins. *J Perinat Med* 2011; 39: 317-322.
 18. Hack KE, Erks JB, Elias SG, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115: 58-67.
 19. Hack KEA, Koopman-Esseboom C, Derks JB, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PLoS ONE* 4(8): e6815 doi: 10.1371/journal.pone.0006815.
 20. Blickstein I. Cerebral palsy in multifetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 352-955.
 21. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992-998.
 22. Bijoria R, Wee LY, Annar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single uterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14: 124-130.
 23. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Ajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 156-163.
 24. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 47-55.
 25. Benirschke K. Intrauterine death of a twin: mechanisms, implications for surviving twin and placental pathology. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 222-231.
 26. Goyen TA, Veddori M, Lui K. Developmental outcome of discordant premature twins at 3 years. *Early Hum Dev* 2003; 73: 27-37.
 27. Minakami H, Homma V, Matsubara S, Uclida A, Shiraiishi H, Sato I. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Rep Med* 1999; 44: 595-600.
 28. Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, Jarus-GHakak A, Schiff E, Simchen MJ. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 80-84.
 29. Frezza S, Gallini F, Puopolo M, DeCarolis MP, D'Andrea V, Guidone PI, Luciano R, et al. Is growth discordance in twins a substantial risk factor in adverse neonatal outcomes? *Twin Res Hum Genet* 2011; 14: 463-467.
 30. Williams K, Hennessy E, Alberman E. Cerebral palsy: effects of twinning, birthweight, and gestational age. *Arch Dis Child* 1996; 75: F178-F182.
 31. Cincotta RB, Gray PH, Phytian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal neonat Ed* 2000; 83: F171-F176.
 32. Lopriore E, Nagel HTC, Vandenbussche FP, Wlather FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189-1314-1319.
 33. Ayoubi M, deBethmann M, Monset-Couchard M. Lenticulostrate echogenic vessels: clinical and sonographic study of 70 neonatal cases. *Ped Radiol* 2003; 33: 697-703.

33. Fusca T, Soregardi M, Fichera A, Taddei F, Villani P, Accorsi P, Martelli P. Pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome: outcome and long-term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 145-150.
34. Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Vandembuncha FP, Walter FJ. Twin-to-twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long-term neurodevelopmental outcome. *Cur Pediatr Rev* 2005; 1: 191-200.
35. Lopriore E, Middeldorp J, Oepkes D, Kanhai HH, Walter FJ, Vandembussche FP. Twin anemia, polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligopolyhydramnios sequence. *Placenta* 2007; 28: 47-51.
36. Lopriore I, Slaghekke F, Middlebolorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandembussche FP. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery localization size and consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 66:e1-e4.
37. Lewi L, Jani J, Bliokstem I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghm T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic term gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514-518.
38. Lenceen R, Garlo G, Paupe A, Sussieres L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 291:e1-5.
39. Salomon LJ, Östqvist L, Aegestér P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JL, et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized trial of amniocentesis vs laser plistoocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 444.e1-7.
40. Lopriore E, van Wezel-Meigler G, Middeldorp JM, Sueters M, Vandembussche FP, Walters FJ. Incidence, origin and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1215-1220.
41. Pharoah POD, Cook T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Childhood Fetal Neonat Ed* 1996; 75: F174-177.
42. Grether JK, Nelson KB, Cummins SK. Twinning and cerebral palsy: experience in four northern California countries births, 1983 through 1985. *Pediatrics* 1993; 92: 854-858.
43. Yokoyama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 943-948.
44. Liu J, Li Z, Lin Q, Zhao P, Hong S, Li S. Cerebral palsy and multiple births in China. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 292-299.
45. Antsaklis A, Sauka AP, Daskalakis G, Papantoniou IV, Koutra P, Kavalakis Y, Sesogitis S. Embryo reduction versus expectant management in triplet pregnancies. *J Matrn Fetal Neonat Med* 2004; 16: 218-222.
46. Dimitriou G, Pharoah PD, Nikolaidis KH, Greenough A. Cerebral palsy in triplet pregnancies with and without iatrogenic reduction. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 449-451.
47. Yokoyama Y, Sugimoto M, Miyake Y, Sono J, Mirakami K, Kaprid J, Silventoinen K. Motor development of triplets. A Japanese prospective cohort study. *Twin Res Hum Genet* 2011; 14: 185-191.
48. Wörner NT, Perapoch Lopez J, Sanchez de Toledo J, Hiqueras Sanz T, Fina Marti A, Salcedo Abizanda S. Neonatal outcome in triplets. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 213-217.
49. Pharoah POD, Dundar Y. Monozygotic twinning, cerebral palsy and congenital anomalies. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 639-648.
50. Hibbs AM, Black P, Palermo L, et al. Accounting for multiple births in neonatal and perinatal trials: systematic review and case study. *J Pediatr* 2010; 156: 202-208.