

Ghidurile ISUOG de practică medicală: rolul examinării ecografice în sarcina gemelară

Tradus de: Dr.Tudorache Ștefania, Dr.Iliescu Dominic Gabriel; Editor/Reviewer: Dr.Calomfirescu Marius-Vicea

Comitetul pentru Standarde Clinice

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) este o organizație științifică care încurajează buna practică medicală clinică, și un proces de învățământ și cercetare de înaltă calitate, în domeniul diagnosticul imagistic, în cadrul îngrijirilor de sănătate acordate femeii. Comitetul ISUOG pentru Standarde Clinice (CSC) are ca scop elaborarea unor Ghiduri de Bună Practică și Declarații de Consens care să devină recomandări educaționale ce oferă medicilor posibilitatea unei abordări a diagnosticului imagistic bazată pe consensul experților. Aceste ghiduri sunt concepute astfel încât să reflecte ceea ce ISUOG consideră cea mai bună practică la momentul publicării. Deși ISUOG face toate eforturile pentru a se asigura că ghidurile conțin date exacte în momentul publicării, atât societatea cât și angajații sau membrii acesteia declină orice responsabilitate pentru consecințele datelor, opiniilor sau afirmațiilor inexacte sau eronate emise de CSC. Documentele emise de CSC al ISUOG nu sunt destinate să stabilească un standard legal de îngrijire deoarece interpretarea dovezilor care stau la baza ghidurilor pot fi influențate de circumstanțe individuale, de protocoalele locale și de resursele disponibile. Ghidurile aprobate pot fi distribuite gratis cu permisiunea ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUCERE

Incidența sarcinii multiple este în creștere, în cea mai mare parte datorită vârstei materne avansate în momentul concepției și creșterii ratei de utilizare a tehnicilor de reproducere asistată¹. Rata sarcinilor gemelare a crescut cu aproape 70% între 1980 (19 la 1000 de nou-născuți vii) și 2006 (32 la 1000 de nou-născuți vii)².

Sarcina gemelară este asociată cu un risc crescut de mortalitate și morbiditate perinatală³⁻⁶. În 2009, rata feților morți intrauterin era de 12 la 1000 de sarcini gemelare și 31 la 1000 de sarcini cu tripleți sau sarcini multiple de rang mai mare, comparativ cu 5 la 1000 sarcini cu făt unic^{7,8}. Nașterea prematură înainte de 37 de săptămâni de gestație survine în până la 60% din sarcinile multiple, contribuind la riscul crescut de mortalitate neonatală (65% din decesele neonatale în cazul sarcinilor multiple provin din nașteri premature, comparativ cu 43% în cazul sarcinilor cu făt unic) și morbiditate pe termen lung⁹⁻¹². Incidența acestor

complicații crește invers proporțional cu vârsta gestațională la care se produce nașterea. Mai mult, comparativ cu sarcinile cu făt unic, sarcinile gemelare au un risc mai crescut de prematuritate iatrogenă, datorită unei incidențe mai crescute a complicațiilor materne și/sau fetale. Riscul este semnificativ mai crescut în cazul sarcinilor monocoriale comparativ cu cele bicoriale³⁻⁶.

Evaluarea ecografică a biometriei fetale, a anatomiei fetale, a velocimetriilor Doppler și a volumului de lichid amniotic este folosită pentru identificarea și monitorizarea sarcinilor gemelare cu potențial de evoluție nefavorabilă, cum ar fi sindromul transfuzat-transfuzor (TTTS) și restricția de creștere intrauterină (FGR). În sarcinile multiple, la fel ca în cazul sarcinilor cu făt unic, tulburările de creștere pot fi evaluate comparând biometria și parametrii velocimetriilor Doppler cu valorile standard din sarcinile necomplicate.

Acest ghid va aborda rolul ecografiei în îngrijirea sarcinilor gemelare necomplicate și a celor complicate cu TTTS, restricție selectivă de creștere intrauterină (sFGR), secvența anemie-policitemie în sarcina gemelară (TAPS), secvența de perfuzie arterială inversată în sarcina gemelară (TRAP), gemenii conjuncți și moartea intrauterină a unui geamăn (IUD). Documentul oferă îndrumare în ceea ce privește metodele folosite pentru determinarea vârstei gestaționale și a corionicității, screeningul pentru anomalii cromozomiale și anomalii structurale, screeningul pentru TTTS, TAPS, tulburări de creștere și naștere prematură. Managementul sarcinilor multiple de rang superior va fi discutat într-un alt document.

PLAN/SCOP

- Datarea sarcinii (determinarea vârstei gestaționale)
- Stabilirea corionicității și a amnionicității
- Etichetarea gemenilor
- Programarea, frecvența și conținutul evaluării ecografice
- Screening pentru aneuploidii
- Diagnosticul prenatal al aneuploidiilor
- Screening pentru anomalii structurale
- Diagnosticul și managementul sarcinilor gemelare discordante
- Reducția fetală /întreruperea selectivă de sarcină

- Screening pentru nașterea prematură
- Screening, diagnostic și management în FGR
- Managementul sarcinii multiple complicate cu IUD
- Complicații specifice sarcinii gemelare monocoriale :
 - Screening, diagnostic și management în TTTS
 - Screening, diagnostic și management în TAPS
 - Management în secvența TRAP
 - Management în sarcina gemelară monocorială monoamniotică (MCMA)
 - Diagnosticul și managementul gemenilor conjuncți

IDENTIFICAREA ȘI EVALUAREA DOVEZILOR

S-au căutat studii clinice controlate randomizate, recenzii sistematice și metaanalize în baza de date Cochrane (Cochrane Library) și Registrul Cochrane de Studii Controlate și, de asemenea, s-a realizat o căutare în baza de date MEDLINE, în perioada 1966-2014. Data ultimei verificări a fost 15 noiembrie 2014. În plus, au fost căutate lucrările relevante publicate (în extenso sau în rezumat) în volumele conferințelor. Bazele de date au fost verificate folosind termenii corespunzători MeSH și subramificațiile acestora. Aceste căutări au fost combinate cu cele care în care s-au folosit următoarele cuvinte cheie: „geamăn”, „multiplă”, „sarcină”, „ecografie”, „sindrom transfuzat-transfuzor”, „restricție de creștere intrauterină”, „secvența anemie-policitemie în sarcina gemelară”, „perfuzia arterială inversată în sarcina gemelară”, „geamăn acardiac”, „monocorială monoamniotică”, „conjuncți”, „deces in utero”. Au fost căutate de asemenea ghiduri și recenzii relevante în „National Library for Health” și „National Guidelines Clearing House”. Literatura „gri” (nepublicată) a fost identificată folosind paginile web de tehnologie medicală și ale agențiilor de evaluare a tehnologiei medicale, colecții de ghiduri de practică clinică și registre de studii clinice. Căutarea a fost limitată la documentele în limba engleză. Unde a fost posibil, recomandările au fost bazate pe dovezile care le susțin și au fost corelate explicit cu acestea, iar în situațiile în care lipsesc dovezile s-a consemnat termenul de „punct de bună practică medicală”. În Anexa 1 se oferă detalii despre gradele de recomandare și nivelurile de evidență folosite în acest ghid.

RECOMANDĂRI

Datarea sarcinii gemelare

- În mod ideal, datarea sarcinii gemelare trebuie făcută la o lungime cranio-caudală (CRL) a embrionului/fătului între 45-84 mm (adică între 11+0 – 13+6 săptămâni de sarcină) (**GRAD DE RECOMANDARE: D**).
- În sarcinile obținute spontan trebuie folosită pentru datare cea mai mare dintre cele două valori ale CRL (**GRAD DE RECOMANDARE: C**).

Unele studii recomandă folosirea CRL mai mic pentru stabilirea vârstei de gestație sau media celor 2 valori CRL (care ia în considerare ambii feți¹³⁻¹⁵).

Dezavantajul folosirii celei mai mici dintre valorile CRL este acela că geamănul mai mare poate fi considerat mare pentru vârsta gestațională și astfel se poate aprecia eronat ritmul de creștere pentru geamănul mai mic ca fiind „normal”. În practica clinică se folosește cel mai frecvent CRL mai mare. Dacă gravida are prima prezentare la o vârstă de sarcină mai mare de 14 săptămâni se va folosi circumferința craniană cea mai mare¹. Datarea sarcinilor gemelare obținute prin fertilizare *in-vitro* trebuie făcută folosind data recoltării ovocitului sau vârsta embrionară după momentul fertilizării (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Stabilirea corionicității/amnionicității în sarcina gemelară

- Corionicitatea trebuie stabilită înainte de 13+6 săptămâni de gestație, folosind criteriul grosimii membranei amnotice la nivelul inserției acesteia în placentă, identificând semnul T sau lambda și stabilind numărul de mase placentare. Imaginea ecografică ce demonstrează corionicitatea trebuie salvată pentru documentarea ulterioară (**GRAD DE RECOMANDARE : D**).
- Dacă nu este posibilă determinarea corionicității prin ecografie abdominală sau transvaginală la examinarea de rutină, trebuie să se încerce obținerea unei a doua opinii, prin îndrumarea gravidei către un centru terțiar (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).
- Amnionicitatea trebuie stabilită și documentată în același timp cu corionicitatea. Sarcinile gemelare MCMA trebuie îndrumate către un centru terțiar cu expertiză în managementul acestui tip de sarcină (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Pentru a stabili corionicitatea unei sarcini gemelare trebuie depuse toate eforturile. La examinarea ecografică, corionicitatea trebuie stabilită între 11+0 și 13+6 săptămâni de gestație, folosind criteriul grosimii membranei amnotice la nivelul inserției acesteia în placentă, identificând semnul T sau lambda (Figura 1) și apreciind numărul de mase placentare¹. Este importantă examinarea atentă a membranei separatoare; în sarcinile bicoriale biamniotice, gemenii sunt separați printr-un strat gros format din membranele corionice fuzate și două straturi amniotice subțiri, câte unul pe fiecare parte, formând semnul „lambda”. Acest aspect este diferit față de cel din sarcinile monocoriale diamniotice (MCDA), în care cei 2 feți sunt separați doar de cele două foițe amniotice subțiri (semnul „T”). Și la gravidele care se prezintă prima dată după 14 săptămâni vârstă gestațională corionicitatea se stabilește cel mai bine folosind tot aceste semne, în special prin numărarea straturilor membranei separatoare și consemnând, dacă este cazul, discordanța de sex între cei doi feți. Fiabilitatea numărării maselor placentare este discutabilă, având în vedere că placentele bicoriale sunt frecvent atât de apropiate încât par să formeze o singură masă placentară și că 3% din sarcinile gemelare monocoriale par a avea 2 mase placentare la examinarea ecografică. Acest aspect nu exclude prezența anastomozelor vasculare¹⁶. Probabil că folosirea unei

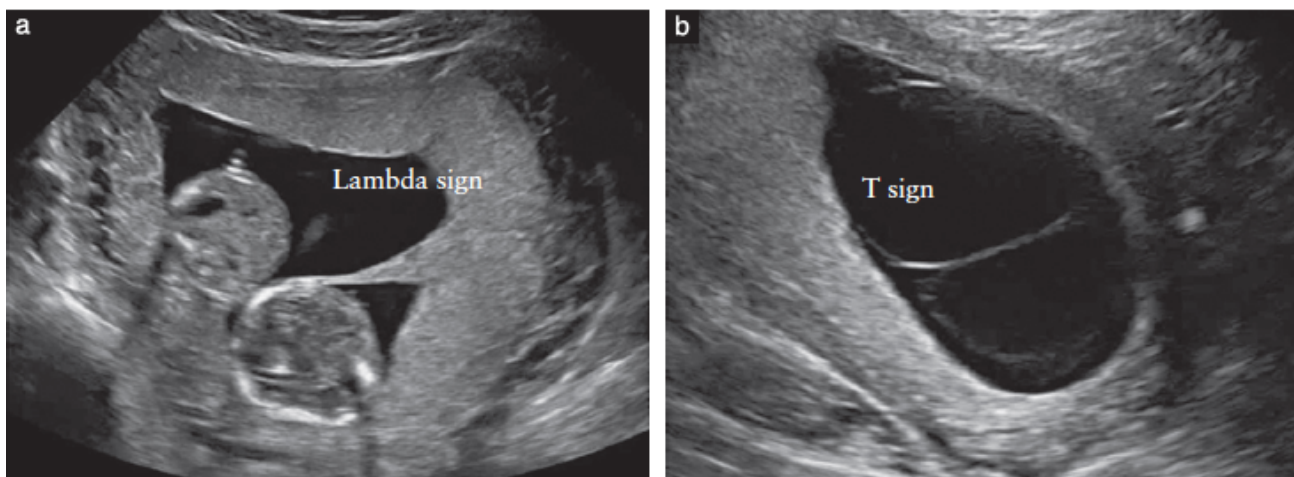


Figura 1. Imagini ecografice obținute în primul trimestru de sarcină: (a) Sarcină gemelară bicorială biamniotică, în care cei doi gemeni sunt separați de un strat gros, format prin fuzarea membranelor coriale; (b) Sarcină gemelară monocorială biamniotică, în care cei doi gemeni sunt separați de doar de cele două membrane amniotice subțiri.

combinații de aspecte ecografice oferă o acuratețe mai bună decât folosirea unuia singur¹.

Dacă nu este posibilă stabilirea corionicității prin ecografie transabdominală trebuie folosită ecografia endovaginală. Dacă corionicitatea nu poate fi stabilită nici prin abord transvaginal, cazul trebuie îndrumat către un centru terțiar, pentru a se obține o a doua opinie. Dacă nici în centrul terțiar nu se poate stabili cu siguranță corionicitatea este mai sigur ca sarcina respectivă să fie considerată monocorială¹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Amnionicitatea (adică precizarea dacă cei doi feți împart sau nu un sac amniotic comun) trebuie stabilită și documentată în același timp cu stabilirea corionicității. În caz de incertitudine, absența membranei între gemeni se confirmă cel mai bine prin ecografie transvaginală. Alt semn util este demonstrarea împletirii cordonelor ombilicale, cu ajutorul ecografiei Doppler color sau Doppler pulsat, semn aproape întotdeauna prezent în sarcina gemelară MCMA. La folosirea Doppler-ului pulsat, în aceeași „poartă” de examinare, se obțin două spectre de unde arteriale cu aspect diferit, și de frecvențe cardiace diferite. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**).

Toate sarcinile gemelare MCMA trebuie îndrumate către un centru terțiar cu expertiză în managementul acestora¹. Se recomandă stocarea unei imagini ecografice care demonstrează corionicitatea în formă electronică, precum și adăugarea unei copii printate a acesteia la dosarul medical al gravidei. Având în vedere că determinarea cea mai exactă a corionicității se face între 11-14 săptămâni, când nu s-a produs încă fuziunea între amnion și corion, în sarcina gemelară ecografia de prim trimestru are o importanță covârșitoare. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**)

Etichetarea gemenilor

- Cartografierea ecografică a gemenilor ar trebui realizată conform unei strategii fiabile și consecvente și ar trebui documentată explicit în dosarul medical al

gravidei. (PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ).

Este importantă urmărirea unui protocol fiabil și consecvent pentru etichetarea gemenilor în perioada prenatală. Opțiunile includ: etichetarea gemenilor în funcție de localizarea lor (stânga-dreapta, superior-inferior) sau cartografierea lor după inserția cordonelor ombilicale în raport cu marginile placentare și cu inserția membranelor în placentă, vizualizate în primul trimestru. În unele centre medicale, geamănul A este fătul din partea dreaptă și geamănul B este cel din partea stângă. Această informație trebuie documentată în dosarul medical al gravidei pentru a fi sigură identificarea corectă a gemenilor la examinările ecografice ulterioare¹⁷. Se recomandă descrierea cât mai detaliată a fiecărui geamăn pentru a înlesni identificarea corectă a fiecăruia ulterior; de exemplu: „geamănul A (sex feminin) este situat în partea dreaptă a mamei, prezintă placentă cu inserție posterioară și inserția cordonului ombilical la nivelul acesteia este marginală”. Pentru sarcinile gemelare discordante, etichetarea trebuie completată cu descrieri de felul: „geamănul A, suspiciune transfuzat”. Este important de știut că etichetarea gemenilor are o acuratețe mai mică în sarcinile MCMA, în special în primul trimestru.

Fenomenul de inversare perinatală

Trebuie avut în vedere că gemenii etichetați antenatal la examinarea ecografică ca fiind „A” și „B” se pot naște în ordine inversă, în special dacă nașterea are loc prin operație cezariană¹⁸. Este important ca părinții și personalul medical implicat în asistența la naștere să fie atenționați cu privire la aceasta, în special în sarcinile în care gemenii sunt discordanți pentru anomalii structurale ce nu sunt evidente la simpla inspecție (de ex. hernia diafragmatică congenitală sau malformații cardiace). În aceste cazuri trebuie repetată examinarea ecografică, atât imediat înaintea nașterii, cât și înainte de a se demara intervențiile neonatale specifice.

Monitorizarea ecografică de rutină în sarcina gemelară

- Gravidele cu sarcină gemelară bicorială necomplicată trebuie examinate ecografic în primul trimestru de sarcină, trebuie să aibă o examinare ecografică detaliată în cel de-al doilea trimestru și trebuie ulterior examinate la fiecare 4 săptămâni. Sarcinile bicoriale complicate trebuie examinate ecografic mai frecvent, în funcție de afecțiunea suspectată și de severitatea acesteia (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).
- Sarcinile gemelare monocoriale necomplicate trebuie examinate ecografic în primul trimestru de sarcină și la fiecare 2 săptămâni, după 16 săptămâni, pentru detecția precoce a TTTS și a TAPS. Sarcinile gemelare monocoriale complicate trebuie examinate ecografic mai frecvent, în funcție de afecțiunea suspectată și severitatea acesteia (**GRAD DE RECOMANDARE :C**).

Sarcină gemelară bicorială

11-14 săptămâni	Datare Corionicitate Screening pentru trisomia 21
20-22 săptămâni	Anatomie detaliată Biometrie Volum lichid amniotic Lungime col uterin
24-26 săptămâni	Creștere fetală Volum lichid amniotic Doppler Fetal
28-30 săptămâni	
32-34 săptămâni	
36-37 săptămâni	
Naștere	

Figura 2. Schema monitorizării ecografice în sarcina gemelară bicorială necomplicată.

În sarcinile gemelare bicoriale necomplicate, examinarea ecografică trebuie făcută în primul trimestru și apoi la aproximativ 20 de săptămâni (ecografia de anomalii fetale în trimestrul al 2-lea). Ulterior, sunt necesare reexaminări la fiecare 4 săptămâni (cu excepția cazurilor în care se detectează complicații, când se impun examinări mai frecvente)(Figura 2)¹. În sarcinile monocoriale necomplicate, examinarea ecografică trebuie făcută în primul trimestru și apoi, începând de la 16 săptămâni, la fiecare 2 săptămâni, fiind demonstrat faptul că detecția precoce a TTTS și a TAPS îmbunătățește prognosticul perinatal (Figura 3)^{19,20}. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**).

Fiecare evaluare ecografică trebuie să cuprindă următoarele date, pentru ambii feți: biometria fetală, volumul de lichid amniotic și Doppler-ul arterei ombilicale (începând cu 20 de săptămâni vârstă gestațională). După 20 de săptămâni, trebuie calculată și documentată la fiecare examinare ecografică discordanța între greutatea fetale estimate (EFW). În sarcina gemelară monocorială, începând cu 20 de săptămâni vârstă gestațională, trebuie notată viteza maximă sistolică (PSV) la nivelul arterei cerebrale medii (MCA), pentru screening-ul TAPS. În sarcinile gemelare MCDA trebuie măsurat și documentat la fiecare examinare ecografică volumul de lichid amniotic, cu ajutorul tehnicii „celui mai adânc buzunar vertical” (DVP) pentru screening-ul TTTS. La examinarea pentru anomalii fetale din trimestrul doi se măsoară și lungimea canalului cervical, pentru a identifica gravidele cu risc crescut de prematuritate extremă. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+, 2++**).

Sarcină gemelară monocorială

11-14 săptămâni	Datare Corionicitate Screening pentru trisomia 21
16 săptămâni	Creștere fetală DVP UA-PI
18 săptămâni	
20 săptămâni	Anatomie detaliată Biometrie, DVP UA-PI, MCA-PSV Lungime col uterin
22 săptămâni	Creștere fetală DVP UA-PI, MCA-PSV
24 săptămâni	
26 săptămâni	
28 săptămâni	
30 săptămâni	
32 săptămâni	
34 săptămâni	
36 săptămâni	

Figura 3. Schema monitorizării ecografice în sarcina gemelară monocorială necomplicată. DVP = cel mai adânc buzunar vertical de lichid amniotic; MCA = artera cerebrală medie; PI = indicele de pulsilitate; PSV = viteza maximă sistolică; UA = artera ombilicală.

Screening pentru anomalii cromozomiale în sarcina gemelară

- Screening-ul pentru trisomia 21 se poate face în primul trimestru folosind testul combinat. Acesta se bazează pe măsurarea grosimii translučenței nucale (NT), pe valoarea serică a fracțiunii libere a beta-gonadotropinei corionice umane (free β -hCG) și pe cea a proteinei-A plasmatice asociate sarcinii (PAPP-A). O alternativă folosește doar combinarea vârstei materne cu valoarea NT (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Estimarea riscului în cazurile cu „sindrom de geamă dispărută” („vanishing twin syndrome”) se face doar prin combinarea NT cu vârsta maternă (dacă mai este măsurabil țesut embrionar restant)²¹ (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Pentru trisomia 21, rata de detecție (DR) a testelor prenatale non-invasive de screening (NIPT) poate fi mai scăzută în sarcinile gemelare față de sarcinile cu făt unic, dar datele disponibile sunt încă limitate (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).

În sarcinile gemelare, se poate face screening pentru trisomia 21 în primul trimestru de sarcină, folosind testul combinat. Acesta include vârsta maternă, măsurarea NT și nivelurile serice de β -hCG și PAPP-A. O alternativă este combinarea vârstei materne cu valoarea NT, măsurată între 11+0 și 13+6 săptămâni de gestație¹. În cazul sindromului de geamă dispărută nivelurile serice ale β -hCG și PAPP-A sunt alterate, astfel încât estimarea riscului trebuie făcută doar pe baza măsurării NT (dacă mai este măsurabil țesut embrionar restant). Riscul de trisomie 21 în sarcina gemelară monocorială este calculat pentru *întreaga sarcină*, bazat pe riscul mediu al ambilor feți (deoarece gemenii au același cariotip), în timp ce, în cazul sarcinilor gemelare bicoriale, riscul de trisomie 21 este calculat pentru *fiecare făt* în parte (pentru că aproximativ 90% din sarcinile bicoriale sunt și dizigotice, feții având cariotip diferit).

DR pentru sindromul Down poate fi mai scăzută la sarcinile gemelare în comparație cu sarcinile cu făt unic¹. Totuși, o meta-analiză recentă a calculat performanțe similare (DR de 89% pentru sarcinile cu făt unic, 86% pentru sarcinile gemelare bicoriale și 87% pentru sarcinile gemelare monocoriale, la o rată de rezultate fals-pozitive [FPR] de 5%)²² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Probabilitatea ca unei gravide să-i fie oferit un test invaziv pe baza testului combinat este mai mare în sarcinile gemelare față de sarcinile cu făt unic¹. Mai mult, riscurile testelor invazive sunt mai mari în sarcinile gemelare²³⁻²⁵. O meta-analiză a arătat că rata globală de avort după biopsie de vilozități coriale (CVS) este 3,8%, iar după amniocenteză - de 3,1%²³. Alte cercetări au demonstrat o rată de avort mai mică : 2% după CVS și 1.5-2% după amniocenteză²⁶. Riscurile par să fie similare pentru abordul transabdominal și transvaginal, la folosirea „tehnicii cu un ac” sau „cu două ace” și respectiv la puncția unică sau dublă²³ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Testele de screening sau diagnostic pentru trisomii au un grad mai mare de complexitate în sarcinile gemelare față de sarcinile cu făt unic. De

aceea, este important ca, înainte de efectuarea lor, consilierea cuplurilor să se facă de către un personal medical cu expertiză în acest domeniu. Este importantă informarea cuplurilor înainte ca acestea să se confrunte cu decizii complexe în baza rezultatelor testului combinat, ținând cont de riscul crescut al testelor invazive în sarcinile gemelare, posibilitatea discordanței pentru aneuploidii între gemenii din sarcinile bicoriale, și riscurile asociate cu reducția fetală selectivă¹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Analiza ADN-ului liber extracelular din sângele matern (cfDNA) pentru evaluarea riscului fetal de trisomie 21 este în continuă creștere în practica clinică. Acest test are potențialul de a depăși multe dintre aceste probleme complexe (asociate cu testele folosite curent), deoarece are rate de detecție mult mai mari, pentru rate de rezultate fals pozitive mai reduse decât testul combinat²⁷. Într-o metaanaliză recentă, DR ponderată cumulată în sarcinile cu făt unic a fost de 99% pentru o rată de rezultate fals pozitive de 0.1%²⁸. Valorile corespunzătoare sarcinii gemelare au fost de 94.4% și respectiv 0%. Totuși, deocamdată, numărul de feți cu trisomie 21 din sarcinile gemelare diagnosticate prin testarea cfDNA este mult mai mic decât cei din sarcinile cu făt unic. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 2++**).

Diagnosticul prenatal invaziv în sarcina gemelară

- CVS este tehnica preferată în sarcina gemelară bicorială (**GRAD DE RECOMANDARE: D**).

Testele invazive în sarcina gemelară (pentru analize genetice sau diagnosticul anomaliiilor cromozomiale) trebuie executate de un expert în medicina fetală. CVS este tehnica preferată în sarcina gemelară bicorială, deoarece poate fi efectuată mai devreme decât amniocenteza în cursul sarcinii. Diagnosticul precoce al aneuploidiilor are o importanță deosebită în sarcina gemelară, având în vedere că riscurile feticidului selectiv în primul trimestru sunt mai mici decât în cel de-al 2-lea trimestru (risc de 7% de pierdere a întregii sarcini și 14% risc de naștere înainte de 32 de săptămâni)²⁹. Este important să se stabilească precis poziția în uter a fiecăruia dintre gemeni. În sarcinile monocoriale, dacă monocorionicitatea a fost confirmată înainte de 14 săptămâni și dacă ambii feți au rate de creștere și morfologie concordante, este permisă recoltarea dintr-un singur sac amniotic la amniocenteză. În caz contrar puncția trebuie făcută în ambii saci amniotici, deoarece și în sarcina monocorială poate fi prezentă, în rare cazuri, discordanța de anomalii cromozomiale. În sarcinile monocoriale se practică CVS cu biopsia placentei unice și, folosind această tehnică, nu se poate diagnostica discordanța de anomalii cromozomiale. În perechile de gemeni monocoriale au fost raportate cazuri de discordanță pentru cele mai multe dintre aneuploidiile frecvente la om (13, 18, 21, sindromul Turner și triploidia)³⁰. În sarcinile monocoriale cu discordanță de cariotip se poate practica reducția fetală selectivă prin ocluzia cordonului ombilical, după 16 săptămâni, tehnica având o rată de supraviețuire de peste 80% pentru geamănul sănătos^{31,32}. Când gemenii monocoriale sunt discordanți pentru o anomalie structurală, părinții trebuie consiliați

cu privire la complexitatea feticidului selectiv, dacă aceasta va deveni necesar, înainte de testarea invazivă³² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Implicațiile discordanței între valorile NT sau CRL în primul trimestru de sarcină

- Managementul sarcinii gemelare cu discordanță $\geq 10\%$ între valorile CRL sau cu discordanță $\geq 20\%$ în măsurătorile NT trebuie discutat cu un expert în medicină fetală. (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).

Deși studii au raportat o asociere între discordanțele din primul trimestru, pe de o parte: a valorilor NT, CRL sau a unei „a” inversată la nivelul ductului venos (DV) și dezvoltarea TTTS pe de alta, valoarea predictivă a acestor discordanțe este slabă^{17,33-35}. Discordanța $\geq 20\%$ între valorile măsurate ale NT are sensibilitate de 52-64%, specificitate de 78-80%, valoare predictiv pozitivă de 50% și valoare predictiv negativă de 86% pentru dezvoltarea TTTS^{36,37}. Discordanța $\geq 20\%$ între valorile măsurate ale NT se întâlnește în aproximativ 25% din sarcinile monocoriale, dar în acest grup există un risc de peste 30% pentru IUD precoce sau pentru dezvoltarea unei forme severe de TTTS³⁷. Riscul de apariție a complicațiilor este mai mic de 10% dacă discordanța NT este de sub 20%³⁷. Doar 38 % din sarcinile care vor dezvolta TTTS pot fi suspectate prin prezența de unde Doppler spectral anormale la nivelul DV, iar din sarcinile plasate astfel în grupul cu risc crescut, doar 30% vor dezvolta cu adevărat TTTS³⁵. În mod asemănător, deși discordanța de CRL între gemeni la 11-13 săptămâni este asociată semnificativ cu riscul de avort, aria de sub curba caracteristicilor operatorului (AUC) fiind 0,5, discordanța în greutatea la naștere (AUC, 0,6), sFGR (AUC, 0,6) și nașterea prematură înainte de 34 de săptămâni (AUC, 0,5), valoarea predictivă este slabă (riscul predictiv cumulat fiind 52%)^{38,39}. Cu toate acestea, managementul sarcinilor gemelare cu discordanță CRL $\geq 10\%$ sau discordanță NT $\geq 20\%$ trebuie discutat cu un expert în medicină fetală și trebuie să includă examinări ecografice detaliate și cariotipare, pentru a se exclude anomaliile cromozomiale. Riscul de anomalii fetale a fost estimat la 25% în sarcinile cu discordanță CRL $\geq 10\%$, față de 4% - în sarcinile cu discordanță CRL $< 10\%$ ⁴⁰. Totuși, discordanța CRL între 7+0 până la 9+6 săptămâni are valoare predictivă pentru riscul de oprire în evoluție a unui singur făt în primul trimestru (DR 74%, la FPR de 5%) (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Screening ecografic pentru anomalii structurale în sarcina gemelară

- Feții din sarcinile gemelare trebuie evaluați ecografic pentru defecte structurale majore în primul trimestru și reevaluați de rutină (cu morfologie fetală) la aproximativ 20 (18-22) de săptămâni (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).
- La feții din sarcinile monocoriale trebuie practicat screening pentru anomalii cardiace (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Feții trebuie evaluați pentru excluderea anomaliilor majore la ecografia de prim trimestru (între 11 și 13+6 săptămâni)⁴². La aproximativ 20 (18-22) săptămâni, în sarcinile gemelare, trebuie practicat de rutină screening pentru anomalii fetale, de către un ecografist experimentat^{1,43}. Această examinare ecografică are, la sarcinile gemelare, un grad mai înalt de dificultate, datorită prezenței celui de-al 2-lea făt și trebuie să i se rezerve un interval de timp adecvat (aproximativ 45 de minute). Riscul de anomalii fetale este mai mare în sarcinile gemelare comparativ cu sarcinile cu făt unic⁴⁴. Rata de apariție a anomaliilor fetale per făt la gemenii dizigoți și la sarcinile cu făt unic este probabil aceeași, dar este de 2-3 ori mai mare la gemenii monoziigoți. Defectele congenitale majore apar în aproximativ 1 din 25 sarcini bicoriale, 1 din 15 sarcini MCDA și 1 din 6 sarcini monoamniotice. Ele afectează de obicei un singur geamăn^{45,46}. De aceea, sarcinile gemelare monocoriale trebuie să beneficieze de screening pentru defecte structurale, avându-se în vedere și faptul că anomaliile cerebrale și cele cardiace sunt mai evidente în trimestrul al III-lea. Sarcinile gemelare se asociază cu următoarele defecte structurale: defecte de tub neural, defecte de perete abdominal anterior, despiciături faciale, anomalii cerebrale, defecte cardiace și anomalii gastrointestinale. De aceea, trebuie practicat screening pentru anomalii cardiace congenitale, conform ghidurilor ISUOG⁴⁷ incluzând: stabilirea lateralității, a situs-ului, obținerea imaginii de 4 camere, a tracturilor de ejecție ventriculară și a imaginilor de arc aortic. Este important să i se sublinieze pacienței limitele metodei de screening ecografic, care variază în funcție de tipul anomaliei. Între beneficiile screening-ului ecografic pentru anomalii structurale în trimestrul al II-lea se includ: pregătirea cuplului pentru nașterea unui copil cu o problemă potențială de sănătate, oferirea întreruperii terapeutice a sarcinii, organizarea transferului către un centru de specialitate în vederea nașterii și, atunci când este posibilă, facilitarea tratamentului intrauterin¹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Managementul sarcinilor gemelare cu discordanță de anomalii.

- Sarcinile gemelare cu discordanță de anomalii fetale trebuie îndrumate către centre regionale de medicină fetală. (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

În 1-2% din sarcinile gemelare unul dintre feți are o anomalie și aceasta impune decizia dificilă de a alege un management de expectativă sau feticidul selectiv al geamănului afectat. Chiar și în sarcinile gemelare monoziigote concordanța defectelor structurale la ambii feți se întâlnește în mai puțin de 20% din cazuri. Acestea trebuie îndrumate către un centru regional de medicină fetală, pentru stabilirea conduitei ulterioare¹. În sarcinile monocoriale discordante pentru anomalii structurale, deși nu este imposibilă asocierea de discordanță pentru aneuploidii, aceasta este foarte rară. În aceste situații este esențială evaluarea ecografică într-un centru terțiar, de către un expert. Dacă au indicație, trebuie să se practice teste invazive

de diagnostic, pentru analiza cromozomilor sau alte teste genetice. De asemenea, se impune consilierea cu privire la prognosticul ambilor feți. În sarcinile gemelare bicoriale, se preferă managementul conservator dacă afecțiunile sunt letale sau au un risc crescut de moarte fetală intrauterină. În sarcinile gemelare monocoriale, dacă afecțiunile au un risc crescut de moarte fetală intrauterină, se impune un management intervențional, pentru a proteja fătul sănătos de efectele adverse cauzate de decesul spontan al geamănului afectat.

Feticidul selectiv în sarcina gemelară

- În sarcina gemelară bicorială, feticidul selectiv se practică (de preferat în primul trimestru de sarcină) prin injectare de clorură de potasiu sau lidocaină intracardiac sau intrafunicular sub ghidaj ecografic (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Dacă diagnosticul este stabilit în trimestrul al II-lea, gravida poate să opteze pentru feticid selectiv tardiv, în al III-lea trimestru, dacă tehnica este permisă de sistemul legislativ. (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).
- Feticidul selectiv la sarcinile gemelare monocoriale se practică prin ocluzia cordonului ombilical, ablație intrafetală laser sau cu radiofrecvență (RFA) (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).

În sarcina gemelară, alegerea momentului pentru feticidul selectiv influențează riscul de avort și/sau naștere prematură. Acesta are o importanță și mai mare în sarcinile gemelare discordante pentru anomalii, în care riscul întreruperii selective de sarcină (pentru avort și naștere prematură) este mai mare în cel de-al II-lea trimestru decât în primul (7% risc de pierdere a întregii sarcini, 14% risc de naștere înainte de 32 de săptămâni)²⁹. Când diagnosticul se stabilește în trimestrul al II-lea, gravida poate opta pentru feticidul selectiv în trimestrul al III-lea, dacă este legal. Această manevră se asociază mai degrabă cu riscul de naștere prematură decât cu riscul de deces al geamănului neafectat. Pentru fiecare dintre opțiuni, trebuie luate în considerare atât argumentele pro, cât și argumentele contra (prematuritatea, rata de avort, stress-ul părinților, disponibilitatea unui specialist în medicină fetală care să execute manevra în cazul travaliului prematur și riscul complicațiilor asociate cu anomalia respectivă) (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

În sarcina bicorială feticidul selectiv se realizează prin injectarea intracardiacă sau intrafuniculară de clorură de potasiu „concentrată” sau de lidocaină 1%, sub ghidaj ecografic. Când se decide feticidul selectiv în sarcina gemelară monocorială, nu se practică injectarea de clorură de potasiu, pentru că poate duce și la decesul geamănului sănătos. În schimb, este necesară suprimarea geamănului afectat prin ocluzia cordonului ombilical, ablație intrafetală laser sau RFA^{48,49}. Prin utilizarea acestor metode se protejează fătul sănătos, pentru că se previne pomparea sângelui din circulația sa în cea a geamănului afectat, după decesul acestuia. Rata de supraviețuire a geamănului sănătos este de 80% și riscul de rupătură prematură de membrane și de naștere prematură înainte de 32 de

săptămâni este de 20%⁴⁹. Riscul de sechele neurologice la fătul supraviețuitor poate fi mai mare decât în sarcinile necomplicate⁴⁹⁻⁵² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Screening pentru riscul de naștere prematură în sarcinile gemelare

- În sarcinile gemelare, metoda preferată de screening pentru nașterea prematură este măsurarea canalului cervical; în cel de-al II-lea trimestru, cel mai frecvent este folosită limita de 25 de mm (**GRAD DE RECOMANDARE : B**).

Atât nașterea prematură spontană cât și cea iatrogenă sunt mai frecvente în sarcina gemelară decât în sarcina cu făt unic². Peste jumătate din feții din sarcinile gemelare se nasc înainte de 37 de săptămâni (60% din nașteri se produc înainte de 37 de săptămâni și 12% - înainte de 32 de săptămâni; aceste cifre arată o incidență de 5.4 ori mai mare, respectiv de 7.6 ori mai mare decât sarcina cu făt unic)². Este cunoscut riscul crescut pentru naștere spontană prematură la gravidele asimptomatice cu canal cervical scurt în cel de-al II-lea trimestru de sarcină^{53,54}. Totuși, sensibilitatea parametrului este scăzută și este controversată valoarea limită a lungimii colului la care crește riscul pentru nașterea prematură. În sarcina gemelară, lungimea colului la 18-24 săptămâni < 25 mm are o putere de predicție moderată pentru nașterea înainte de 34 de săptămâni, și nu are putere de predicție pentru nașterea înainte de 37 de săptămâni^{53,54}. Lungimea colului ≤ 20 mm la 20-24 săptămâni a fost cel mai eficient factor de prognostic pentru nașterea prematură înainte de 32 de săptămâni și înainte de 34 de săptămâni la gravidele asimptomatice, având următoarele valori pentru sensibilitatea cumulată, specificitatea cumulată și raporturile de probabilitate pentru un rezultat pozitiv și pentru un rezultat negativ al testului: 39% și 29%; 96% și 97%; 10.1 și 9.0; și respectiv, 0.64 și 0.74. Lungimea colului ≤ 25mm la 20-24 săptămâni are un raport de probabilitate cumulat pentru testul pozitiv de 9.6 pentru predicția nașterii premature înainte de 28 de săptămâni^{53,54}. Lungimea colului are o acuratețe redusă de predicție a nașterii premature la gravidele simptomatice (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Mai mult, nu există o strategie terapeutică eficientă pentru prevenirea nașterii premature la aceste paciente. Repausul la pat, tratamentul cu progesteron, pesarul cervical Arabin sau tocoliticele orale nu reduc riscul de naștere prematură. Totuși, se pare că tratamentul cu progesteron ar reduce riscul de mortalitate și morbiditate neonatală⁵⁵. În prezent sunt în desfășurare studii care ar putea clarifica conduita terapeutică la această categorie de paciente (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**).

Screening, diagnostic și management în restricția de creștere intrauterină (FGR)

Criterii de diagnostic și investigații pentru FGR selectivă (sFGR)

- În mod convențional, sFGR este definită ca situația în care unul dintre gemeni are EFW sub

percentila 10 și în care discordanța dintre greutatea estimată ale gemenilor este >25% (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

- Limita de 20% pentru discordanța EFW pare acceptabilă pentru a selecta cazurile cu risc crescut de evoluție nefavorabilă (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).

Definiția, modul de evaluare și conduita terapeutică în FGR sunt diferite pentru diferiți clinicieni. Dacă ambii feți au EFW <percentila 10, feții trebuie caracterizați prin termenul „mici pentru vârsta gestațională”. În mod convențional, termenul de sFGR este folosit la sarcinile gemelare în care unul dintre gemeni are EFW <percentila 10 și la care discordanța între greutatea lor estimată este >25%^{61,62}. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) consideră că diferența de 15-25% între EFW trebuie încadrată ca discordanță de creștere⁶³. S-a constatat că evoluția nefavorabilă este apreciată optim dacă se folosește ca limită (cut-off) de discordanță în EFW valoarea de 18%⁶⁴. Unii clinicieni nu iau în considerare discordanța de creștere între gemeni, ci folosesc doar EFW <percentila 10 la unul dintre feți. Probabil cut-off-ul discordanței cu cea mai mare valoare predictivă pentru prognostic nefavorabil variază în funcție de vârsta gestațională⁶⁵. Cut-off-ul de 20% (discordanță în EFW) pare a avea valoare pragmatică în detectarea sarcinilor cu risc crescut de evoluție nefavorabilă (consens al autorilor Ghidului). Discordanța EFW se calculează după următoarea formulă: ((greutatea gemănului mai mare – greutatea gemănului mai mic) x 100) / greutatea gemănului mai mare (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

După stabilirea diagnosticului trebuie identificată etiologia FGR⁶². Aceasta presupune practicarea unei ecografii detaliate de morfologie fetală și aplicarea de metode de screening pentru infecții (citomegalovirus, virus rubeolic și toxoplasma). Pentru excluderea anomaliilor cromozomiale în etiologia FGR poate fi necesară amniocenteza⁶². În sarcinile gemelare monocoriale, sFGR se datorează mai ales împărțirii inegale a masei placentare și a vascularizației între gemeni⁶⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Screening pentru FGR în sarcina gemelară

- Cea mai eficientă metodă de calculare a EFW este combinarea măsurătorilor la nivelul craniului fetal, circumferinței abdominale și femurului (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Gravida trebuie trimisă unui centru terțiar de medicină fetală dacă discordanța între gemeni este ≥ 25% (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

În sarcina gemelară, estimarea ecografică a greutății fetale are o acuratețe mai redusă decât în sarcina cu făt unic⁶⁷. Cele mai bune rezultate se obțin folosind nomogramele EFW bazate pe combinarea măsurătorilor craniului fetal, abdomenului și femurului, atât în sarcina cu făt unic, cât și în sarcina gemelară⁶⁷. Pentru a monitoriza creșterea fetală în sarcinile gemelare se folosesc actual aceleași nomograme utilizate pentru sarcinile cu făt unic. Totuși, în sarcina

gamelară, creșterea fetală este în mod normal mai redusă în comparație cu sarcinile cu făt unic, în special în cel de-al III-lea trimestru⁶⁸. Acest fenomen este mai evident la sarcinile MCDA. Acesta duce la presupunerea că ar fi oportună folosirea unor nomograme de creștere fetală specifice sarcinii gemelare. Adoptarea acestora este însă controversată, pentru că este posibil ca diminuarea ratei de creștere fetală (prezentă la cele mai multe sarcini gemelare în al III-lea trimestru) să fie dată de un anumit grad de insuficiență placentară. Detectarea acestora asigură o supraveghere mai atentă (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Discordanța EFW între gemeni se asociază semnificativ cu riscul de deces perinatal⁶⁹. În sarcinile gemelare cu discordanță în EFW ≥ 25% a fost observată o rată perinatală de risc de deces de 7,3. Conform ghidului elaborat de National Institute for Health and Care Excellence (NICE), discordanța EFW trebuie calculată și documentată la fiecare examen ecografic, după 20 de săptămâni. Dacă discordanța atinge 25% sau mai mult, pacienta trebuie trimisă pentru evaluare unui centru terțiar de medicină fetală. Este necesară o monitorizare frecventă a fetilor, ce include evaluarea Doppler fetal, și, dacă se impune, programarea momentului nașterii (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Clasificarea sarcinilor gemelare monocoriale complicate cu sFGR

- Clasificarea sFGR în sarcinile gemelare monocoriale depinde de aspectul velocităților end-diastolice la evaluarea Doppler a arterei ombilicale (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Clasificarea sFGR depinde de aspectul velocităților end-diastolice de la nivelul arterei ombilicale (Figura 4)⁷⁰. În tipul I spectrele Doppler la nivelul arterei ombilicale demonstrează unde cu flux end-diastolic pozitiv. În tipul II, fluxul end-diastolic este absent sau inversat (AREDF). În tipul III există o variație ciclică/intermitentă a AREDF. Rata de supraviețuire în sFGR de tip I este mai mare de 90% (cu o rată de mortalitate *in utero* de până la 4%). sFGR de tip II se asociază cu risc înalt de IUD a gemănului restricționat și/sau naștere cu prematuritate extremă pentru al doilea făt (riscul de IUD este de 29 % pentru oricare dintre gemeni). Pentru gemănul supraviețuitor riscurile de retard de dezvoltare neurologică sunt mari iar riscul de sechele neurologice de 15% din cazuri, dacă nașterea se produce înainte de 30 de săptămâni. sFGR tip III se asociază cu un risc de 10-20% de moarte subită a fătului restricționat total impredictibilă (poate apărea chiar și în cazurile în care parametrii ecografici au rămas stabili). Fătul mai mare care supraviețuiește are, de asemenea, rate asociate crescute (până la 20%) de morbiditate neurologică. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

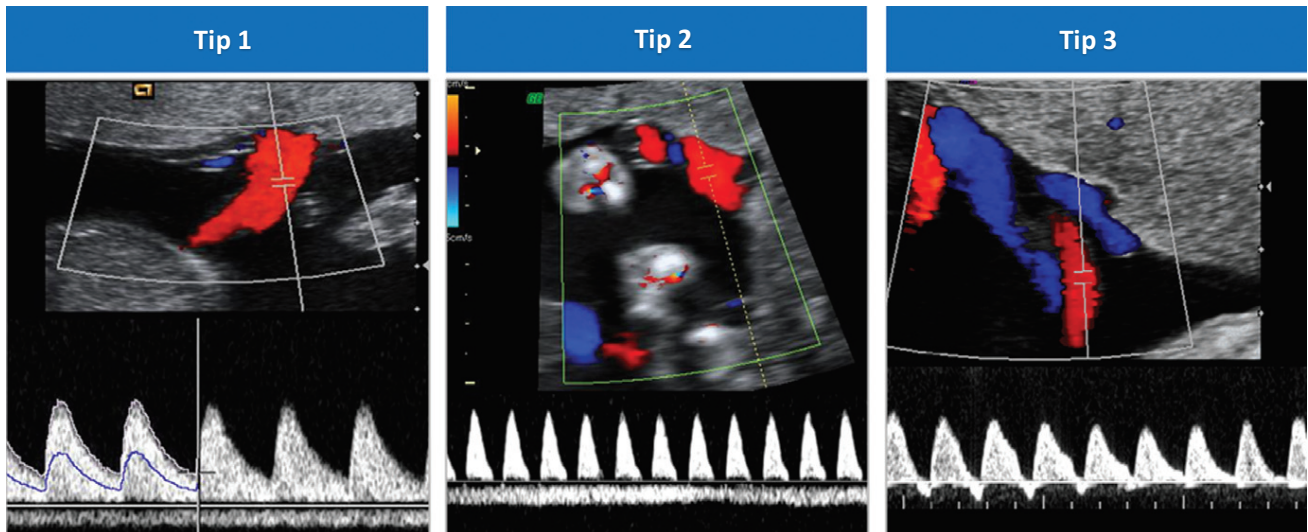


Figura 4. Clasificarea restricției selective de creștere în sarcina gemelară monocorială. În tipul 1, spectrele Doppler la nivelul arterei ombilicale au flux end-diastolic pozitiv, în timp ce în tipul 2 fluxul end-diastolic este absent sau inversat (AREDF). În tipul 3 aspectul AREDF este ciclic sau intermitent.

Management în sarcinile gemelare complicate cu sFGR

- În sarcinile gemelare bicoriale, supravegherea feților cu sFGR trebuie făcută la fel ca în sarcinile cu făt unic (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).
- Dovezile ce susțin ghidarea conduitei în sarcinile gemelare monocoriale complicate cu sFGR sunt limitate (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

În sarcinile gemelare bicoriale cu sFGR, momentul nașterii trebuie stabilit pe baza evaluării raportului riscuri/beneficii și în acord cu dorințelor părinților. Aceștia se orientează prin ședințele de consiliere obstetricală și neonatală. Deoarece circulațiile feților din aceste sarcini sunt separate, supravegherea se poate face ca într-o sarcină cu făt unic complicată cu FGR, monitorizând deteriorarea progresivă a velocimetriilor Doppler la nivelul arterei ombilicale, al MCA și al DV și calculând scorul profilului biofizic. Aceste cazuri trebuie supravegheate în centre specializate, de către specialiști cu expertiză adecvată. Dovezile ce sprijină stabilirea conduitei în sarcinile gemelare monocoriale cu sFGR sunt limitate. Opțiunile includ: management conservator, urmat de naștere prematură; ablație laser; ocluzia cordonului ombilical la geamănul restricționat (pentru a proteja geamănul sănătos)⁷² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**).

Monitorizarea sarcinilor gemelare complicate cu sFGR

- În sarcinile gemelare bicoriale complicate de sFGR evaluarea fetală Doppler trebuie practică, în funcție de severitate, la aproximativ 2 săptămâni. În sarcinile gemelare monocoriale complicate de sFGR, ea trebuie făcută cel puțin o dată/săptămână (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).
- Dacă unul dintre gemeni are un risc substanțial de deces înainte de 26 de săptămâni trebuie luat în

considerare feticidul selectiv (**GRAD DE RECOMANDARE: D**).

În sarcinile gemelare monocoriale complicate cu sFGR, creșterea fetală trebuie evaluată la fiecare 2 săptămâni și trebuie practicat Doppler fetal (evaluare la nivelul arterei ombilicale și al MCA) cel puțin o dată/săptămână. Dacă spectrele Doppler de arteră ombilicală sunt anormale trebuie evaluat Doppler fluxul sanguin la nivelul DV. În managementul acestor sarcini principalul obiectiv este acela de a prelungi sarcina cel puțin până la stadiul de viabilitate fetală, evitând în același timp IUD a geamănului afectat și consecințele ei severe asupra geamănului supraviețuitor. În sarcinile gemelare bicoriale complicate cu sFGR, frecvența programărilor la specialist poate fi mai mică, pentru că de obicei nașterea nu este recomandată înainte de 32-34 săptămâni de sarcină.

Dacă examinarea Doppler demonstrează riscul real de moarte intrauterină a unui geamă înainte de 26 de săptămâni, trebuie considerată opțiunea întreruperii selective, pentru a proteja fătul cu creștere normală de efectele nocive, date de moartea *in utero* a geamănului mai mic. În aceste cazuri, conduita este complexă și trebuie coordonată într-un centru terțiar de medicină fetală⁷² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**).

Momentul nașterii trebuie decis pe baza evaluării: criteriilor de stare de bine fetal, a ratelor de creștere, a profilului biofizic, a aspectului undelor la nivelul DV și/sau (dacă este disponibilă) a cardiocografiei (CTG) computerizate. Totuși, deoarece în aceste cazuri risul de IUD este crescut, nașterea poate fi indicată și înainte de apariția anomaliilor la evaluarea Doppler a DV sau a alterărilor traseelor la CTG computerizată. Incidența leziunilor cerebrale severe este de aproximativ 10% la gemenii monocoriale cu sFGR, și se asociază cu spectrele Doppler anormale la nivelul arterei ombilicale, cu IUD a unui singur făt și cu vârsta gestațională mică la

naștere⁷³. Este interesant că riscurile de morbiditate neonatală (38% vs 19%), în special sindromul de detresă respiratorie (32% vs 6%) și leziunile cerebrale, sunt mai înalte pentru geamănul mai mare, în comparație cu cele ale geamănului mai mic⁷⁴ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Management în sarcina gemelară după decesul unui geamăn

- Într-o sarcină gemelară, dacă survine IUD a unui singur făt, pacienta trebuie trimisă unui centru terțiar cu experiență adecvată (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

În sarcina gemelară monocorială, respectiv bicorială, se identifică următoarele complicații după IUD a unui geamăn⁷⁵⁻⁷⁷:

- Decesul celui de-al doilea geamăn: 15% și 3%.
- Naștere prematură: 68% și 54%
- Rezultate anormale la explorarea imagistică cerebrală la geamănul supraviețuitor, postnatal: 34% și 16%.
- Deficit în dezvoltarea neurologică la geamănul supraviețuitor : 26% și 2% (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2 ++**).

Când se produce decesul *in utero* al unuia dintre gemeni într-o sarcină monocorială, geamănul supraviețuitor poate pierde o parte din volumul circulator prin transfuzie către geamănul mort, ceea ce poate să îi producă hipotensiune severă. Aceasta poate provoca hipoperfuzia creierului sau a altor organe vitale, ce duce la apariția de leziuni cerebrale sau moarte (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Managementul cazurilor de sarcină gemelară monocorială la care survine IUD a unuia dintre feți trebuie să se facă într-un centru terțiar cu experiență adecvată. Conduita trebuie să includă evaluare fetală Doppler, în mod special MCA-PSV, pentru a se decela semnele de anemie fetală la geamănul supraviețuitor. Managementul conservator (adică cel în care sarcina se continuă) este adesea cea mai bună opțiune. Nașterea imediată nu este indicată, deoarece, dacă geamănul supraviețuitor suferă leziuni neurologice, acestea sunt deja instalate în momentul în care se precizează diagnosticul de moarte a celui alt geamăn. Dacă sarcina este la termen, este firesc să se practice nașterea fără altă întârziere, dar dacă sarcina nu este la termen, de obicei se recomandă prelungirea ei, pentru beneficiul geamănului supraviețuitor (în vederea creșterii maturității sale). Se impune consilierea părinților în amănunt. Ea trebuie să includă explicații despre riscurile semnificative ale geamănului supraviețuitor de morbiditate pe termen lung (neurologică sau de altă natură) și despre faptul că deteriorarea ar fi deja instalată, și nașterea, oricât de rapidă ar fi, nu ar mai putea să o prevină. Pe termen scurt, geamănul supraviețuitor trebuie monitorizat pentru apariția semnelor de degradare fetală, folosind CTG sau evaluarea Doppler la nivelul MCA, pentru a exclude anemia fetală⁷⁸. Dacă se optează pentru conduită conservatoare trebuie evaluate biometria fetală și aspectele Doppler la nivelul arterei ombilicale și MCA,

la fiecare 2-4 săptămâni. Nașterea trebuie considerată la 34-36 de săptămâni, după administrarea corticoterapiei la mamă. Dacă MCA-PSV este normală în primele câteva zile, este puțin probabil să se instaleze ulterior anemia fetală. La 4-6 săptămâni după moartea geamănului trebuie practică evaluarea imagistică cerebrală la geamănul supraviețuitor, pentru a se decela semne de morbiditate cerebrală. Dacă există criterii care demonstrează afectarea neurologică severă a geamănului supraviețuitor trebuie luată în considerare și întreruperea tardivă a evoluției sarcinii. Este recomandată evaluarea dezvoltării neurologice a geamănului supraviețuitor la vârsta de 2 ani. Au fost raportate și câteva cazuri la care s-a practicat transfuzia intrauterină a geamănului supraviețuitor anemic, dar nu se știe dacă aceasta previne sau nu morbiditatea neurologică pe termen lung⁷⁹⁻⁸¹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

COMPLICAȚII SPECIFICE SARCINII GEMELARE MONOCORIALE

Complicațiile specifice, ce pot să apară doar în sarcinile gemelare monocoriale, includ TTTS, TAPS, secvența TRAP, sarcina monoamniotică și gemenii conjuncți.

Screening, diagnostic, stadializare și management în sindromul transfuzat - transfuzor (TTTS)

Aproximativ o treime din cazurile de sarcini gemelare sunt monocoriale. La aproape toate sarcinile gemelare monocoriale, placenta prezintă anastomoze vasculare între cele două circulații fetale. Profilul de risc este determinat de angioarhitectura acestor anastomoze vasculare. Gemenii monocoriale au riscul de a dezvolta TTTS când există discordanțe în echilibrul hemodinamic și în cel al cantității de lichid amniotic⁸²⁻⁸⁵. Diagnosticul TTTS impune dezechilibrul semnificativ între cantitățile de lichid amniotic. Geamănul „donor” (transfuzor) are DVP <2 cm (oligohidramnios), iar geamănul „receptor” (transfuzat) are DVP >8 cm (polihidramnios). În Europa, diagnosticul de polihidramnios se stabilește atunci când DVP este ≥ 8 cm la mai puțin de 20 săptămâni de sarcină și ≥10 cm la peste 20 de săptămâni de sarcină. Discordanța de creștere apare frecvent, dar nu este esențială pentru diagnostic. TTTS afectează 10-15% dintre sarcinile gemelare monocoriale și este asociat cu o morbiditate și mortalitate perinatală crescute. Netratat, aceasta duce la decesul fetal în până la 90% din cazuri, cu rate de morbiditate de peste 50% la supraviețuitori^{84,85}. În schimb, diagnosticul precoce permite intervenția fetoscopică cu ablație laser, care îmbunătățește semnificativ prognosticul. Tratamentul laser duce la supraviețuirea ambilor feți în 60-70% din cazuri și la supraviețuirea cel puțin a unuia în 80-90% din cazuri⁸⁵⁻⁸⁷.

Stadializarea TTTS

- Cu toate că stadializarea Quintero nu are întotdeauna acuratețe în predicția prognosticului sau în evoluția cronologică a TTTS, aceasta rămâne sistemul de clasificare de primă intenție (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

TTTS este clasificat în practica curentă folosind sistemul de stadializare Quintero (Tabel 1)^{82,83}. Validitatea stadializării Quintero a TTTS este încă dezbătută. S-a remarcat că boala în stadiul I nu se asociază întotdeauna cu cel mai bun prognostic. De exemplu, unii dintre gemeni recipient din sarcinile clasificate ca TTTS stadiul I Quintero pot avea un grad de disfuncție cardiacă⁸⁸⁻⁹⁰. Alt punct slab este acela că sistemul nu prezintă o ordine cronologică a deteriorării. De exemplu, stadiul 1 poate evolua direct în stadiul 5, fără a se trece prin stadiile 2, 3 și 4, și sistemul nu are o putere bună de predicție pentru rata de supraviețuire după tratament. Deși încorporarea unor parametrii cardiovasculari adiționali stratifică mai bine caracteristicile bolii, independent de stadializarea Quintero, nici aceștia nu îmbunătățesc predicția prognosticului după tratament. Cu toate acestea, sistemul Quintero rămâne cel mai frecvent utilizat în stadializarea sarcinii gemelare complicate cu TTTS (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Tabel 1 Sistemul de stadializare Quintero⁸²

Stadiu	Clasificare
I	Secvența polihidramnios – oligohidramnios: DVP >8cm la geamănul recipient și DVP <2 la geamănul donor
II	Vezica urinară a geamănului donor nu este vizibilă ecografic
III	Flux diastolic absent sau inversat la nivelul arterei ombilicale, flux inversat al undei „a” la nivelul ductului venos, flux pulsatil la nivelul venei ombilicale, la oricare din gemeni
IV	Unul sau ambii feți prezintă hidrops
V	Decesul unui făt sau al ambilor feți

DVP = cel mai adânc buzunar vertical de lichid amniotic

Screening pentru TTTS

- În sarcinile gemelare monocoriale screening-ul pentru TTTS trebuie să înceapă la 16 săptămâni, cu repetarea examinării ecografice la fiecare 2 săptămâni ulterior (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Monitorizarea pentru apariția TTTS trebuie să înceapă în sarcinile gemelare monocoriale cu examinarea de la 16 săptămâni de gestație. Ulterior ecografiile trebuie repetate la fiecare 2 săptămâni. La fiecare examinare, operatorul trebuie să noteze și să stocheze imaginile care demonstrează plierea membranei separatoare și să măsoare DVP la fiecare făt. Intensificarea supravegherii, prin examinări ecografice mai frecvente, se poate impune dacă apar dezechilibre semnificative între valorile DVP, sau nu apare plierea membranei separatoare. TTTS apare mult mai rar în sarcinile gemelare MCMA decât în cele MCDA. Ecografic, apare polihidramnios în sacul amniotic comun și discordanța între dimensiunile vezicilor urinare.

Prognosticul în sarcinile gemelare monocoriale cu discordanță de lichid amniotic

- Sarcinile gemelare monocoriale necomplicate, ce prezintă doar discordanță de lichid amniotic, pot fi evaluate săptămânal, pentru a se exclude progresia către TTTS (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Sarcinile gemelare monocoriale care prezintă discordanță de lichid amniotic între gemeni, dar nu întrunesc criteriul 8 cm/2 cm (cu alte cuvinte, se încadrează în intervalul "normal"), iar spectrele Doppler la nivelul arterei ombilicale au indici măsoarați normali, se asociază cu un prognostic bun (rate de supraviețuire globală de 93%) și cu risc scăzut de progresie către forma severă a TTTS (de 14%)⁹¹⁻⁹³. Totuși, în practica curentă, aceste sarcini sunt monitorizate săptămânal la început, pentru a se exclude progresia către TTTS (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Tratamentul TTTS

- În TTTS tratamentul de elecție este ablația laser, începând cu stadiul II Quintero (**GRAD DE RECOMANDARE: A**).
- Pentru stadiul Quintero I se pot lua în considerare atât ablația laser, cât și managementul conservator, cu supraveghere atentă (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- După 26 de săptămâni de sarcină, dacă tratamentul laser nu este disponibil, amnioreducția seriată este o opțiune acceptabilă (**GRAD DE RECOMANDARE: A**).

În cazurile în care se stabilește diagnosticul TTTS înainte de 26 de săptămâni de sarcină cel mai bun tratament este cel prin ablație laser. Este demonstrat că acesta îmbunătățește mai mult prognosticul în comparație cu amnioreducția sau septostomia⁸⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**). În general este acceptat faptul că tratamentul se impune în stadiul II Quintero și în stadiile superioare, și în stadiul I Quintero se face management conservator în multe centre. Totuși, în sarcinile diagnosticate după 26 de săptămâni de gestație, amnioreducția este o alternativă acceptabilă, dacă nu există expertiză în ablația laser⁸⁵. De fapt, există unele dovezi că ablația laser este cea mai bună formă de tratament a TTTS, indiferent de momentul diagnosticului, fie acesta precoce (înainte de 16 săptămâni) sau tardiv (după 26 de săptămâni)^{93,94}. În așteptarea rezultatelor studiilor randomizate care compară managementul conservator cu terapia laser, se consideră că în TTTS stadiul I, atât managementul conservator, cu supraveghere atentă, cât și tratamentul laser sunt opțiuni rezonabile. Dacă în stadiul I Quintero se optează pentru managementul conservator, criteriile de "salvare", care semnalează necesitatea tratamentului fetoscopic cu laser, sunt accentuarea polihidramniosului, disconfortul matern și scurtarea canalului cervical. Un review sistematic al literaturii cu privire la managementul în TTTS stadiul I a demonstrat că ratele de supraviețuire au fost aceleași, în grupul feților tratați cu laser și în grupul celor cu management conservator (85% și, respectiv 86%), dar au fost puțin

mai reduse în grupul la care s-a practicat amnioreducția (77%)⁹⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**).

După tratamentul cu laser, rata de recurență a TTTS este de până la 14%, probabil datorită anastomozelor omise la intervenție⁹⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). Dacă se utilizează tehnica Solomon (dicorializarea ecuatorială cu laser), riscul de recurență a TTTS și apariția TAPS sunt mai reduse decât dacă se folosește tehnica selectivă^{86,87} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**).

O altă opțiune în managementul formei severe de TTTS este întreruperea selectivă a sarcinii, prin coagulare bipolară, coagulare laser sau RFA la nivelul unuia dintre cordonalele ombilicale. Obiectivul sacrificării unuia dintre feți este protecția celui alt geamăn față de deces sau de leziunile cerebrale. Părinții pot opta, în cazuri rare, pentru întreruperea definitivă a întregii sarcini.

Monitorizarea în sarcina gemelară complicată cu TTTS și vârsta gestațională optimă pentru naștere

- În primele 2 săptămâni după tratament se practică frecvent evaluarea ecografică săptămânală, iar apoi, după apariția semnelor clinice de rezoluție, la fiecare două săptămâni (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

- Dacă se produce decesul unuia dintre feți (după tratamentul cu laser), se recomandă evaluarea imagistică cerebrală a geamănului supraviețuitor la 4-6 săptămâni post-intervenție și evaluarea dezvoltării neurologice la vârsta de 2 ani (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Nu există dovezi care să sprijine recomandarea unei anumite frecvențe a evaluării ecografice după tratamentul TTTS. Totuși, tratamentul ar trebui să ducă la normalizarea lichidului amniotic în 14 zile⁹⁷. În general, disfuncția cardiacă se normalizează la recipient într-un interval de o lună, în timp ce donatorul prezintă o alterare temporară a funcției cardiace⁹⁸ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). De obicei, în practică, evaluarea ecografică se face săptămânal în primele 2 săptămâni după tratament, iar apoi, după apariția semnelor clinice de rezoluție, la fiecare două săptămâni. La fiecare examinare ecografică trebuie să se măsoare DVP, biometria (la fiecare 2 săptămâni) și să fie evaluate Doppler cele 3 site-uri (artera ombilicală, MCA și DV), la fiecare dintre feți. Cu toate acestea, până la vârsta de 10 ani, 8% dintre toți gemenii, atât recipienti cât și donori, vor dezvolta stenoză de arteră pulmonară⁹⁹, iar 4% dintre supraviețuitori suferă leziuni cerebrale în perioada antenatală¹⁰⁰ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**). La examinările ecografice ulterioare trebuie să se evalueze amănunțit structurile cerebrale, inima și extremitățile (existând riscul de amputare, secundar trombozelor sau benzilor amniotice). Alterarea funcției cardiace și leziunile cerebrale pot să devină vizibile ecografic doar în cel de-al III-lea trimestru. În unele centre de medicină fetală, examinarea cerebrală cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare (MRI) la 30 de săptămâni se realizează la toți gemenii care supraviețuiesc intervențiilor cu laser. Astfel se pot detecta anomalii de migrație și tulburările de

proliferare. Totuși, argumentele adoptării acestei conduite sunt limitate și nu se cunosc specificitatea metodei și semnificația pe termen lung pentru morbiditatea neurologică¹⁰¹. Argumentele științifice care să indice momentul și calea de naștere optime în sarcinile gemelare monocoriale tratate pentru TTTS sunt limitate, dar, prin consens general, sarcina se poate finaliza în jurul vârstei de 34 de săptămâni, după corticoterapie profilactică¹⁰². Totuși, se consideră rezonabilă și adoptarea strategiei tipice în sarcina gemelară monocorială: naștere la 34 de săptămâni dacă sunt prezente anomalii persistente și expectativă până la 37 de săptămâni în cazurile de rezoluție completă. Calea optimă de naștere după laser terapie nu a fost stabilită.

Sarcina gemelară monocorială cu tratament laser trebuie considerată sarcină cu risc înalt de complicații, chiar dacă apare normalizarea cantităților de lichid amniotic (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). Dacă apare decesul unuia dintre feți (după intervenția cu laser), după 4 - 6 săptămâni trebuie să se exploreze imagistic, la nivel cerebral, geamănul supraviețuitor și la vârsta de 2 -3 ani trebuie evaluată dezvoltarea sa neurologică.

Riscul de anomalii cerebrale și de tulburări în dezvoltarea neurologică la sarcinile gemelare complicate cu TTTS

Feții din sarcinile gemelare monocoriale complicate cu TTTS, IUD a unui geamăn, sFGR sau TAPS au risc crescut de anomalii cerebrale și de sechele în dezvoltarea neurologică^{73,103-105}. În sarcinile complicate cu TTTS la care s-a practicat coagularea laser a fost raportată o incidență a anomaliilor cerebrale de 5%, după amnioreducție repetată – de 14%, și în cazurile în care s-a adoptat atitudinea de expectativă – de 21%¹⁰⁴ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). Ambii gemeni (receptor și donator) au risc de dezvoltare a leziunilor, atât ischemice, cât și hemoragice¹⁰⁴. La un interval mediu de 34 de luni după tratamentul laser pentru TTTS, 7% din copii au anomalii neurologice majore^{106,107}. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). Dezvoltarea neurologică la vârsta de 6 ani este corespunzătoare vârstei de 2 ani și 10 luni, iar 9% din copiii au retard major de dezvoltare neurologică. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**).

Screening, diagnostic și management în sarcinile gemelare complicate cu secvența anemie-policitemie (TAPS)

- Diagnosticul prenatal al TAPS se bazează pe identificarea discordanțelor la nivelul spectrelor MCA Doppler (**GRAD DE RECOMANDARE: D**)

- Cu privire la prognosticul și conduita optimă în TAPS există puține dovezi; de aceea opțiunile de tratament trebuie individualizate și discutate cu părinții (**PUNCT DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ**).

Istoria naturală și implicațiile fetale și neonatale ale TAPS în sarcina gemelară monocorială sunt încă incomplet înțelese. Mai mult, în acest tip de sarcină, nu sunt stabilite încă tratamentul optim, nici modul și frecvența examinărilor. TAPS apare spontan în

sarcinile gemelare MCDA cu o incidență de până la 5%. În schimb, poate complica până la 13% din cazurile cu TTTS după ce se practică ablația laser⁹⁶. Se pare că TAPS apare datorită prezenței unei anastomoze arteriovenoase minuscule (de <1 mm), care permite transfuzia lentă de sânge de la donor la receptor, ducând la discordanțe extreme între concentrațiile hemoglobinei la naștere (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**). Diagnosticul postnatal al TAPS se face pe baza semnelor de anemie cronică (incluzând reticulocitoza) la donor și a policitemiei la recipient. Criteriile de diagnostic sunt diferența mai mare de 8g/dl între concentrațiile de hemoglobină la cei doi gemeni și prezența a cel puțin unul din următoarele două criterii: raportul numărului de reticulocite peste 1.7, respectiv anastomoză vasculară de mici dimensiuni (<1mm) la nivel placentar^{109,110}. În perioada prenatală, diagnosticul TAPS se stabilește pe baza discordanței de anomalii Doppler la nivelul MCA: MCA-PSV >1.5 multiplii de mediană (MoM) la donor, care sugerează anemia fetală, și MCA-PSV <1 MoM la recipient, ceea ce sugerează policitemia. În TAPS sunt prezente și alte caracteristici ecografice: diferențe de ecogenitate și grosime între cele două părți ale placentei, secțiunea donorului fiind îngroșată și hiperecogenă, iar cea a receptorului fiind subțire și hipoecogenă. Ficatul geamănului policitemic poate avea un aspect de „cer stelat”, pentru că ecogenitatea parenchimului hepatic este diminuată și pereții venulelor portale sunt hiperecogeni. În tabelul 2 este prezentată clasificarea stadiilor, bazată pe gradele de severitate, în perioada prenatală și în postnatală^{109,110} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Tabel 2 Stadializarea secvenței anemie-policitemie în sarcina gemelară (TAPS), în perioada prenatală și în perioada postnatală^{109,110}

Std	Stadializarea antenatală	Stadializarea postnatală: dif Hgb (g/dl) între gemeni
1	MCA-PSV la donor >1.5 MoM și MCA-PSV <1 MoM la receptor, fără alte semne de degradare fetală	>8.0
2	MCA-PSV la donor >1.7 MoM și MCA-PSV <0,8 MoM la receptor, fără alte semne de degradare fetală	>11.0
3	Stadiul 1 sau 2 și compromiterea funcției cardiace la donor (UA-AREDF, flux pulsatil la nivelul UV sau PI crescut/unda „a” inversată la nivelul DV)	>14.0
4	Hidrops la geamănul donor	>17.0
5	Decesul unui geamăn sau al ambilor feți, precedat de TAPS	>20.0

AREDF = flux end-diastolic absent sau inversat; DV = ductul venos; Hgb = hemoglobina; MCA = artera cerebrală medie; MoM = multiplii de mediană; PI = indicele de pulsilitate; PSV = viteza maximă sistolică; UA = artera ombilicală; UV = vena ombilicală.

Prognosticul variază în sarcinile gemelare cu TAPS. Formele severe de TAPS se pot solda cu decesul intrauterin al ambilor gemeni. La celălalt capăt al spectrului TAPS, în formele ușoare de boală, cei doi gemeni se pot naște sănătoși (exceptând diferența semnificativă între nivelele lor de hemoglobină). Se pare că anemia (necesitând transfuzii) și policitemia (poate impune transfuzie parțială de schimb) sunt cele mai importante morbidități neonatale¹¹¹. Au fost raportate recent și cazuri cu leziuni cerebrale severe la nou-născuții cu TAPS¹¹². Argumentele științifice din ultima perioadă sugerează că în sarcinile gemelare monocoriale cu TAPS există un risc crescut de întârziere în dezvoltarea neurologică (de 20%)¹¹³. De aceea se recomandă evaluarea cerebrală imagistică în cel de-al III-lea trimestru și evaluare dezvoltării neurologice la vârsta de 2 ani (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Opțiunile de management depind de vârsta gestațională la diagnostic, de opțiunea părinților, de severitatea bolii și de disponibilitatea tehnicilor de tratament intrauterin. De aceea, în sarcinile gemelare complicate cu TAPS managementul trebuie individualizat. Cel mai frecvent se optează pentru expectativă, naștere prematură iatrogenă, ablație laser sau transfuzie intrauterină (IUT) la geamănul anemic, sau combinarea IUT la geamănul anemic cu transfuzia parțială de schimb la geamănul policitemic, cu scopul de a dilua sângele acestuia¹¹⁴. MCA-PSV trebuie măsurată la ambii feți începând de la 20 de săptămâni, inclusiv la toate examinările seriate în cazurile tratate pentru TTTS, ca metodă de screening pentru TAPS. Cea mai bună metodă de prevenire a morbidității (profilaxia TAPS) rămâne îmbunătățirea tehnicilor fetoscopice de ablație laser^{87,115}. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Secvența de perfuzie arterială inversată în sarcina gemelară (TRAP)

- Folosirea de tehnici minim invazive (de ex. coagularea cordonului ombilical, ligatura cordonului ombilical și fotocoagularea anastomozelor, precum și metodele intrafetale), de preferință înainte de 16 săptămâni, cresc șansele de supraviețuire ale geamănului „pomă” (**GRAD DE RECOMANDARE: D**).

Secvența TRAP este o complicație rară în sarcina gemelare monocorială (în 1% din sarcinile monocoriale și 1 la 35.000 din totalul sarcinilor). Se caracterizează prin prezența TRAP sau a unei mase acardiace, perfuzată de un geamăn aparent normal (geamănul pomă) (Figura 5)¹¹⁶. Perfuzia se instalează retrograd prin intermediul anastomozelor arterioarteriale, cel mai frecvent la nivelul locului de inserție comună a cordoanelor ombilicale¹¹⁷. Acest aranjament vascular caracteristic favorizează apariția unei circulații hiperdinamice, și producerea insuficienței cardiace progresive, prin debit cardiac crescut, la geamănul pomă¹¹⁷. Riscul de deces al fătului pomă în secvența TRAP în care se adoptă conduita conservatoare este de aproximativ 30% până la 18 săptămâni¹¹⁸ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

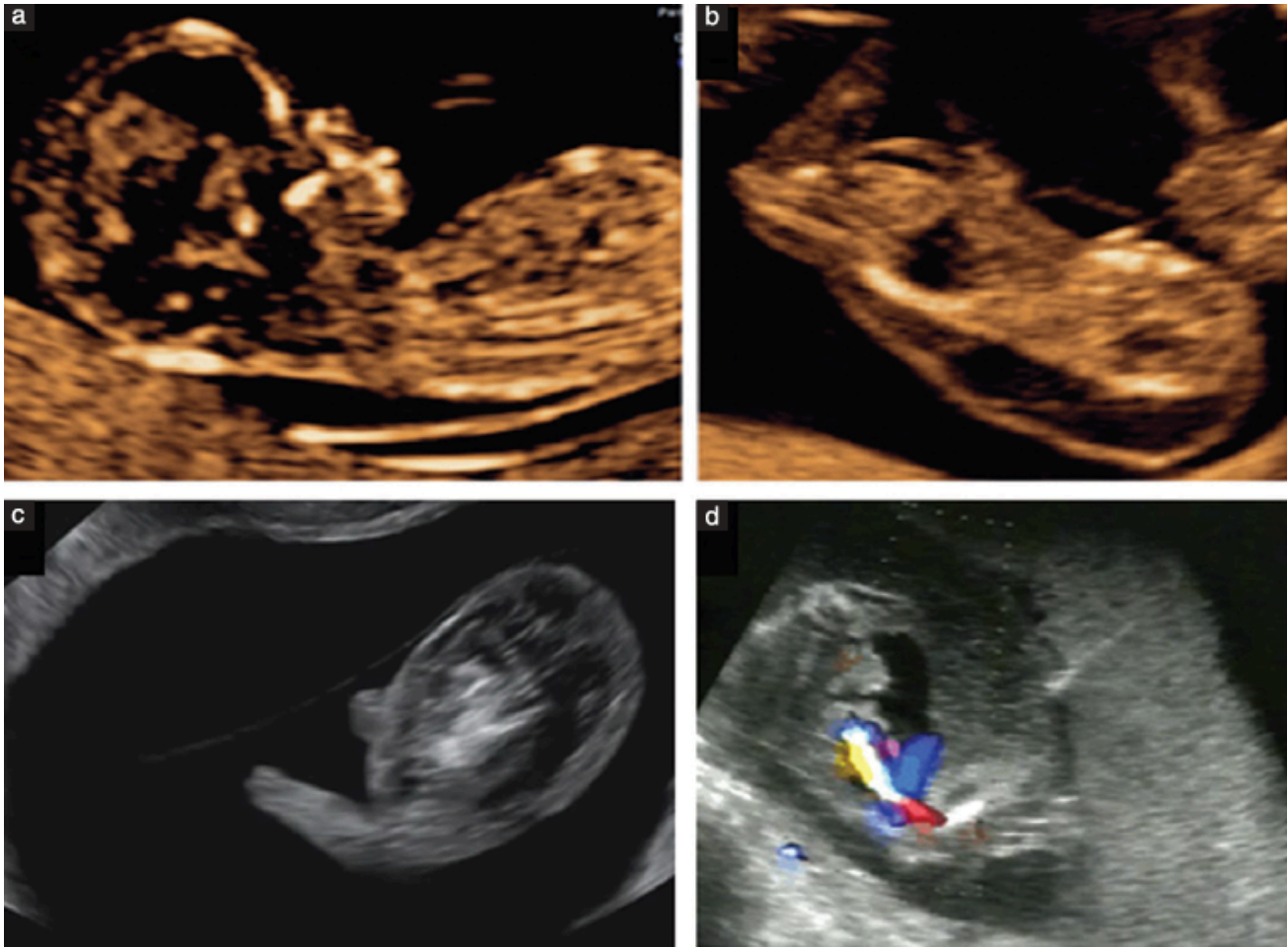


Figura 5. (a) Imagine ecografică în plan sagital a unui geamăn pompă, dintr-o sarcină gemelară complicată cu secvența de perfuzie arterială inversată (TRAP). (b, c) Secțiuni sagitale la nivelul masei TRAP. (d) Tratament cu laser intrafetal, care are scopul de a suprima fluxul sangvin la nivelul masei TRAP. Acul se plasează sub ghidaj ecografic, în interiorul masei TRAP, în apropierea inserției cordonului ombilical.

Pentru a preveni decesul geamănului pompă se folosesc diferite tehnici minim invazive, cum ar fi coagularea cordonului ombilical, ligatura cordonului ombilical și fotocoagularea anastomozelor, precum și metode intrafetale, ca RFA și terapia intrafetală cu laser (Figura 5)¹¹⁹. Dacă se folosesc aceste modalități terapeutice, rata de supraviețuire a geamănului pompă este de aproximativ 80%. De obicei, cazurile de secvență TRAP se monitorizează, pentru a se decide momentul intervenției intrauterine, când devine evident efortul cardiac la geamănul pompă sau dacă perfuzia crește (și apare polihidramniosul) și se constată creșterea masei TRAP¹¹⁹. Ca urmare, se indică monitorizarea și executarea examinărilor ecografice repetate, într-un centru terțiar de medicină fetală. Totuși, moartea fetală subită nu poate fi prevenită chiar dacă se face supraveghere atentă ecografică și evaluare Doppler. Se pare că e mai bine ca tratamentul să fie administrat înainte de 16 săptămâni, când acesta este necesar¹²⁰. Rata de naștere prematură înainte de 32 de săptămâni este de aproximativ 10%¹²⁰. Dovezi recente sugerează o relație inversă proporțională între vârsta gestațională la tratament și vârsta gestațională la naștere. De aceea, intervenția elective la 12-14

săptămâni ar putea îmbunătăți supraviețuirea¹²¹. Totuși, este important de subliniat că evidențele au fost obținute doar prin studii observaționale, desfășurate pe serii mici de cazuri și aceasta nu permite compararea ratelor de deces fetal între cele două grupuri (cel la care intervenția se face precoce, respectiv tardiv) (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**)

Sarcinile gemelare monocoriale monoamniotice (MCMA)

- În sarcinile MCMA apare aproape întotdeauna împletirea celor două cordonuri ombilicale și aceasta nu pare să contribuie la mortalitatea și morbiditatea feților (**GRAD DE RECOMANDARE: D**)
- Se recomandă extracția feților prin operație cezariană, la 32-34 de săptămâni (**GRAD DE RECOMANDARE: D**)

Sarcinile gemelare MCMA reprezintă aproximativ 5% din totalul sarcinilor monocoriale¹²². Se raportează rate de pierdere de până la 50% înainte de 16 săptămâni de sarcină¹²³ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**). Cele mai multe pierderi se datorează anomaliilor fetale și avorturilor spontane¹²³ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Aceste sarcini trebuie monitorizate în centre cu experiență adecvată, deoarece conduita poate fi complexă. Rata de deces fetal s-a îmbunătățit, de la 40% în literatura mai veche¹²⁴⁻¹²⁶ până la 10-15% în studiile mai recente¹²⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). Într-un studiu de cohortă care a inclus 98 de sarcini MCMA, rata de mortalitate perinatală (de la 20 de săptămâni de gestație până la 28 de zile postpartum) a fost de 19%¹²⁸. Dar valoarea ei a scăzut la 17% după excluderea feților cu malformații letale. Decesul perinatal a fost raportat doar în două cazuri din grupul celor care au depășit 32 de săptămâni de sarcină (4%). Incidența TTTS și a leziunilor cerebrale a fost de 6% și, respectiv, de 5%¹²⁸ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**). Vârsta la care se recomandă nașterea variază între 32 și 36 săptămâni de sarcină. Argumentele științifice recente sugerează că sarcinile MCMA au un risc de IUD superior celorlalte tipuri de sarcină gemelară, și se recomandă nașterea prin operație cezariană între 32 și 34 de săptămâni (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**). Această recomandare se bazează pe observația că riscul de IUD prin continuarea sarcinii MCMA peste 32+4 săptămâni îl depășește pe cel de complicații neonatale non-respiratorii dacă se permite nașterea¹²⁹. De aceea este bine ca momentul nașterii să fie stabilit după evaluarea individuală a cazurilor.

Este important de știut că împletirea celor două cordoane ombilicale apare în aproape toate sarcinile MCMA, la evaluarea ecografică sistematică și Doppler color¹³⁰. Un review sistematic, ce a inclus 114 sarcini monoamniotice (228 de feți) cu împletire de cordoane, a ajuns la concluzia că aceasta nu contribuie la mortalitatea și morbiditatea perinatală a gemenilor din sarcinile MCMA¹²⁷. Mai mult, prezența unei incizuri (notch) la nivelul spectrelor de arteră ombilicală, în absența altor semne de deteriorare fetală, nu afectează prognosticul perinatal¹³¹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**).

În sarcinile MCMA la care se practică reducția selectivă (datorită discordanței de anomalii, a secvenței TRAP, a unei forme severe de TTTS sau de sFGR), se recomandă și ocluzia cu secționare a cordonului ombilical, pentru a preveni decesul celui alt geamăn prin accidente de cordon¹³²⁻¹³⁵. Prognosticul perinatal este similar cu cel din sarcinile gemelare MCDA cu discordanțe, la care se face tratament prin ocluzie a cordonului ombilical. Totuși, ratele de ruptură precoce prematură de membrane sunt mai mari, și vârsta gestațională la naștere este mai mică în sarcinile MCMA decât în cele MCDA. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Gemenii conjuncți

Sarcina cu gemeni conjuncți se întâlnește foarte rar, fiind aproximativ 1 din 100.000 de sarcini (1% din sarcinile monocoriale). Gemenii conjuncți provin întotdeauna din sarcini MCMA. Standardul actual este diagnosticul ecografic în primul trimestru (prin vizualizarea apozității intime și fixe a celor doi feți, ale căror tegumente fuzionează localizat). Într-o serie recentă de 14 cazuri (raportate într-un singur centru de referință) după precizarea diagnosticului, 20% din părinți au optat pentru întreruperea sarcinii și 10% din feți au decedat *in utero*. Au supraviețuit până la

externare doar aproximativ 25% dintre cei la care s-a optat pentru continuarea sarcinii, și majoritatea prezentau morbiditate semnificativă¹³⁶.

Clasificarea gemenilor conjuncți depinde de localizarea fuziunii. Cea mai frecventă formă este cea de toracopagus, în care gemenii sunt situați față în față și fuziunea interesează toracele și abdomenul, adesea având ficatul, cordul și structurile intestinale comune¹³⁶.

Dacă se continuă sarcina, examinările ecografice trebuie practicate de către un expert (cu sau fără aportul MRI) pentru a se descrie cât mai detaliat anatomia cardiovasculară a feților (cât și a celorlalte organe) în perioada antepartum. Deși au fost raportate și nașteri vaginale a unor gemeni conjuncți, riscurile de lipsă de progresiune a travaliului, de travaliu distocic și de ruptură uterină sunt semnificative, astfel încât, în prezent, este considerată standard extracția prin operație cezariană electivă. Aceste sarcini trebuie evaluate într-un centru de referință în medicina fetală, de către echipe multidisciplinare. Și consilierea părinților trebuie făcută în echipe multidisciplinare. Nașterea trebuie finalizată într-un centru cu expertiză în managementul medical și chirurgical postnatal al acestor cazuri, datorită riscului înalt de mortalitate postnatală și datorită faptului că morbiditatea se regăsește în aproape toate cazurile.

AUTORII GHIDULUI

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

M. Rodgers, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

A. Baschat, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA

A. Bhide, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

E. Gratacos, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

L. Lewi, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

K. H. Nicolaides, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

D. Oepkes, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

K. Reed, Twin and Multiple Births Association (TAMBA)

L. J. Salomon, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

Y. Ville, Hospital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universite Paris Descartes, Paris, France

CITARE

Acest Ghid trebuie citat ca: 'Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:247–263.'

BIBLIOGRAFIE

1. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, September 2011.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1–102.
3. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1203–1207.
4. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; 3: 3.
5. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115: 58–67.
6. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 500–504.
7. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *J Perinat Med* 2004; 32: 215–219.
8. Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991, versus 1999–2001. *Pediatrics* 2006; 118: 2488–2497.
9. Chan A, Scott J, Nguyen A, Sage L. Pregnancy Outcome in South Australia 2007. Pregnancy Outcome Unit, SA Health: Adelaide, 2008.
10. Elliott JP. High-order multiple gestations. *Semin Perinatol* 2005; 29: 305–311.
11. Laws PJ, Hilder L. Australia's Mothers and Babies 2006. AIWH National Perinatal Statistics Unit: Sydney, 2008.
12. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675–678.
13. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 512–516.
14. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; 117: 979–984.
15. Chaudhuri K, Su LL, Wong PC, Chan YH, Choolani MA, Chia D, Biswas A. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown–rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 761–765.
16. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 804–808.
17. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy: Evidence Update. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.
18. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 130–133.
19. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 659–664.
20. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2013; 34: 456–459.
21. Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Screening in the presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined screening test? *Prenat Diagn* 2011; 31: 600–601.
22. Prats P, Rodriguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1077–1083.
23. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
24. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 330–353.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-Top Guideline No. 8. RCOG Press: London, 2010.
26. Gallot D, V'el'emir L, Delabaere A, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, Laurichesse-Delmas H, Jacquelin B, L'emyer D. Which invasive diagnostic procedure should we use for twin pregnancies: chorionic villous sampling or amniocentesis? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; 38: S39–44.
27. Hui L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 2–6.
28. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249–266.
29. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B, Johnson A, Johnson MP, Shalhoub A, Berkowitz RL. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 893–897.
30. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C: 110–127.
31. Lewi L, Blickstein I, Van Schoubroeck D, Gloning KP, Casteels M, Brandenburg H, Fryns JP, Deprest J. Diagnosis and management of heterokaryotypic monochorionic twins. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 272–275.
32. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 782–789.
33. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonica A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27–30.
34. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; 119: 417–421.
35. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 860–865.
36. Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monochorionic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 605–610.
37. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532.
38. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Crown–rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK)

- multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621–626.
39. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown–rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 138–146.
 40. Kalish RB, Gupta M, Perna SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown–rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1437–1440.
 41. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013; 28: 2621–2627.
 42. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
 43. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116–126.
 44. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362: 735–743.
 45. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Don' e E, Boes AS, Hecher K, Gratac' os E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514.e1–8.
 46. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 506–510.
 47. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Pal- adini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359.
 48. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 123–129.
 49. Roman A, Papanna R, Johnson A, Hassan SS, Moldenhauer J, Molina S, Moise KJ Jr. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 37–41.
 50. 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* 2012; 40: 319–324.
 51. van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 653–658.
 52. Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn* 2015; 35: 583–591.
 53. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 583–595.
 54. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 128.e1–12.
 55. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.
 56. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000110.
 57. Yamasmit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004733.
 58. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–2040.
 59. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009166.
 60. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD000110.
 61. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratac' os E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 342–348.
 62. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. Best practice and research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 215–226.
 63. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869–883.
 64. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins J, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 94–103.
 65. D'Antonio F, Khalil A, Morlando M, Thilaganathan B. Accuracy of predicting fetal loss in twin pregnancies using gestational age-dependent weight discordance cut-offs: analysis of the STORK multiple pregnancy cohort. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38: 22–28.
 66. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Don' e E, Cannie M, Gratac' os 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* 2008; 199: 511.e1–7.
 67. Khalil A, D'Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 210–220.
 68. Stirrup OT, Khalil A, D'Antonio F, Thilaganathan B, on behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 301–307.
 69. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 643–648.
 70. Gratac' os E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28–34.
 71. Gratac' os E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enr'iquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 159–163.
 72. 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* 2013; 33: 109–115.
 73. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; 34: 205–213.
 74. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant

- monochorionic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15: 541–546.
75. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992–998.
 76. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928–940.
 77. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 249–263.
 78. Senat MV, Couderc S, Bernard J, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1320–1324.
 79. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 800–803.
 80. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 360–363.
 81. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 7–9.
 82. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550–555.
 83. Quintero RAM, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333–1340.
 84. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701–711.
 85. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD002073.
 86. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 234.e1–8.
 87. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 2144–2151.
 88. Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3043–3048.
 89. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 3: 965–971.
 90. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 924–927.
 91. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackel'oe'r BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 48–52.
 92. Van Mieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 15–21.
 93. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 197.e1–7.
 94. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114: 694–698.
 95. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; 30: 5–10.
 96. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevention and management of late fetal complications following successful laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 796–803.
 97. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1431–1436.
 98. Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Pediatr* 2010; Article ID 379792, DOI: 10.1155/2010/379792.
 99. Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin-twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F380–385.
 100. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 15–20.
 101. Weisz B, Hoffmann C, Ben-Baruch S, Yinon Y, Gindes L, Katorza E, Shrim A, Bar Yosef O, Schiff E, Lipitz S. Early detection by diffusion-weighted sequence magnetic resonance imaging of severe brain lesions after fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 44–49.
 102. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Bussières L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 127.e1–6.
 103. Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A, Sivan E, Schiff E, Lipitz S. Diffusion MRI findings in monochorionic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 212–216.
 104. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 589–597.
 105. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928–940.
 106. Banek CS, Hecher K, Hackel'oe'r BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 876–880.
 107. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackel'oe'r BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303–308.
 108. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1200–1205.
 109. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181–190.
 110. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010; 30: 251–255.
 111. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 54.e1–5.
 112. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen KJ, de Vries LS, Drogtop AP, Middeldorp JM, Oepkes D, Benders MJ. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 702–706.
 113. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 316–321.
 114. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, Lopriore E. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the

- donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34: 121–126.
115. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique against selective laser ablation for twin–twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 526–533.
 116. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907–912.
 117. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25: 796–806.
 118. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 213.e1–4.
 119. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409–419.
 120. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiu A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 6–14.
 121. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaides KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 267–279.
 122. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med* 1973; 288: 1276–1284.
 123. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015; 35: 274–280.
 124. Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 323–330.
 125. Wensinger JA, Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1254–1256.
 126. Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 875–881.
 127. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 131–135.
 128. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Van denbussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 353–360.
 129. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 498–506.
 130. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiu AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 201–204.
 131. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Garcia M, Qureshi F, Jacques SM, Ahn H, Yeo L, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Presence of an umbilical artery notch in monochorionic/monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 305–311.
 132. Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E, Kanhai HH, Vandebussche FP. Selective fetocide in monoamniotic twin pregnancies by umbilical cord occlusion and transection. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 121–125.
 133. Quintero RA, Romero R, Reich H, Goncalves L, Johnson MP, Carreno C, Evans MI. In-utero percutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 16–22.
 134. Valsky DV, Martinez-Serrano MJ, Sanz M, Eixarch E, Acosta ER, Martinez JM, Puerto B, Gratacós E. Cord occlusion followed by laser cord transection in monochorionic monoamniotic discordant twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 684–688.
 135. Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM, DeKoninck P, Deprest J, Lopriore E, Lewi L, Klumper FJ, Kontopoulos E, Quintero R, Oepkes D. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2014; 34: 586–591.
 136. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 743–752.
 137. Agarwal U, Dahiya P, Khosla A. Vaginal birth of conjoined thoracopagus: a rare event. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 66–67.

ANEXA 1 Gradele de recomandare și nivele de evidență folosite în ghidul prezent

Clasificarea nivelelor de evidență

1++ Meta-analize de înaltă calitate, review-uri sistematice asupra unor studii randomizate controlate sau studii randomizate controlate cu risc foarte mic de interferență asupra datelor

1+ Meta-analize bine conduse, review-uri sistematice asupra unor studii randomizate controlate sau studii randomizate controlate, cu risc mic de interferență asupra datelor

1- Meta-analize, review-uri sistematice asupra unor studii randomizate controlate sau studii randomizate controlate, cu risc mare de interferență asupra datelor

2++ Review-uri sistematice de bună calitate, asupra unor studii case-control sau studii de cohortă sau studii case-control de înaltă calitate sau studii de cohortă, cu risc foarte mic de intricare, interferență sau alterare prin hazard a datelor și cu o probabilitate mare să existe relația de cauzalitate

2+ Studii case-control bine conduse sau studii de cohortă cu risc mic de intricare, interferență sau alterare prin hazard a datelor și cu o probabilitate moderată să existe relația de cauzalitate

2- Studii case-control sau studii de cohortă cu risc mare de intricare, interferență sau alterare prin hazard a datelor și cu un risc semnificativ să nu existe relația de cauzalitate

3 Studii non-analitice, de ex. raportări de caz, serii de cazuri

4 Opinia unui expert

Grade de recomandare

A Cel puțin o meta-analiză, un review sistematic sau un studiu controlat randomizat, clasificate în grupa 1++ și ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă; sau review sistematic asupra unor studii controlate randomizate sau asupra unor demonstrații științifice care pot fi încadrate ca studii din grupa 1+, ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă și ale căror rezultate sunt similare pe ansamblu

B Demonstrații științifice care includ studii clasificate în grupa 2++, ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă și ale căror rezultate sunt similare pe ansamblu; sau extrapolarea demonstrațiilor raportate de studii clasificate ca 1++ sau 1+

C Demonstrații științifice care includ studii clasificate în grupa 2+, ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă și ale căror rezultate sunt similare pe ansamblu; sau extrapolarea demonstrațiilor raportate de studii clasificate ca 2++

D Nivel de evidență 3 sau 4; sau extrapolarea demonstrațiilor raportate de studii clasificate ca 2++

Punct de bună practică medicală Recomandarea celei mai bune practici medicale, pe baza experienței clinice a grupului de experți care au elaborat ghidul