

Klinika za ženske bolesti i porode,
KBC Zagreb, Odjel za intenzivno liječenje novorođenčadi i nedonoščadi*,
Kirurška klinika Opće bolnice Sveti duh, Zagreb**

ENCEFALOMALACIJA KAO POSLJEDICA MEĐUBLIZANAČKOG TRANSFUZIJSKOG SINDROMA – PRIKAZ SLUČAJA

ENCEPHALOMALACIA AS A RESULT OF TWIN TO TWIN TRANSFUSION SYNDROME – CASE REPORT

Snežana Gverić-Ahmetašević, Ana Čolić *, Tugomir Gverić***

Prikaz bolesnice

Ključne riječi: »twin to twin« transfuzijski sindrom (TTTS), encefalomalacija, cistična leukomalacija, blizanačka trudnoća

SAŽETAK. Oštećenja mozga kod međublizanačkog »twin to twin« transfuzijskog sindroma (TTTS) su česta. I za davalca i za primatelja postoji rizik razvoja ishemičnog ili hemoragičnog oštećenja mozga. Naša bolesnica je rođena iz blizanačke trudnoće u 32. tjednu trudnoće nakon unutarmaternične smrti drugog blizanca. Majka je bolovala od gestacijskog dijabetesa. Dijete je po porodu bilo blijedo, hipotonično, bez spontanijih respiracija, bradikardno, edematozno, porodne težine 2230 g, Apgar zbroja 4/6. Po kratkoj reanimaciji spontano je prodisalo. Crvena krvna slika pokazala je tešku anemiju, a po transfuziji je normalnog krvnog tlaka. U daljnjem tijeku novorođenčje je spontano disalo uz dodani kisik, uredne srčane akcije. U četvrtom danu života pojavile su se konvulzije. Na ultrazvuku (UZV) mozga pokazala se u prvom danu života hiperehogenost bijele i sive tvari. Indeks rezistencije (RI) prednje i srednje cerebralne arterije pokazao je visok sistolički vršak sa skoro nevidljivom dijastolom (edem ili vazoparaliza), a u četvrtom danu reperfuziju s RI od 0,57. Prvi znakovi leukomalacije pojavili su se osmog dana života. Ishemična leukomalacija skoro čitavog telencefalona te hipoplastični korpus kalozum viđeni su na UZV devetnaestog dana života što je potvrđeno magnetskom rezonancijom. Dijete je preživjelo s teškim neurološkim oštećenjem.

Case report

Key words: twin to twin transfusion syndrom (TTTS), encephalomalacia, cystic leukomalacia, twin pregnancy

SUMMARY. Cerebral morbidity in twin to twin transfusion (TTTS) occurs often. Both donors and recipients are at risk of developing either ischemic or hemorrhagic lesions. Our patient was born from twin pregnancy at 32nd week of gestational age, after intrauterine fetal death of the second twin. The mother had gestational diabetes. After delivery the baby was pale, hypotonic, without spontaneous respirations, bradycardic, with generalized edema, with birth-weight 2230 grams. The blood count revealed heavy anemia. Seizures appeared at the fourth day of life. Ultrasound imaging (US) noted on first day of life hyperechogenicity of white and gray matter. Resistance index (RI) of anterior and middle cerebral artery revealed high systole spike almost without diastole (edema), and at 4th day of life there was a reperfusion with RI of 0,57. The first sign of leukomalacia appeared on 8th day. Ischemic leukomalacia of almost all telencephalon with hypoplastic corpus callosum were seen by US on 19th day of life. The finding was proved by magnetic resonance imaging. The child survived with serious neurological impairment.

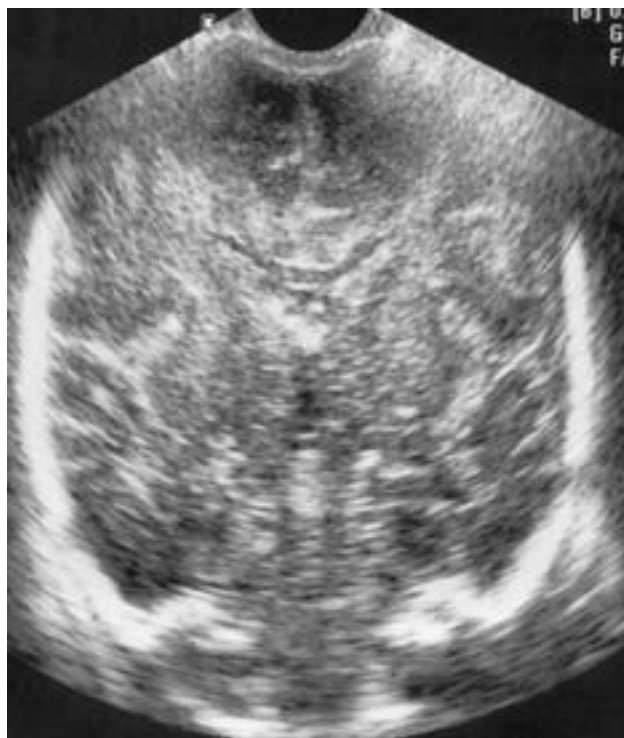
Uvod

Prijelaz krvi od jednog drugom monokorionskom blizancu kroz žilne spojeve placente, međublizanački, tzv. »twin to twin« transfuzijski sindrom (TTTS) može prozrokovati razne posljedice po oba djeteta, davalca i primatelja.^{1,2} Među mnogim tu su moždana oštećenja koja mogu biti hipoksično/ishemična u davalca, te hemoragična u primatelja.^{3,4} Iako u većine monokorionskih blizanaca postoje intraplacentarni krvožilni spojevi, zabilježene pojavnosti TTTS-a se kreću između 4 i 17%.² Tijekom trudnoće dolazi do kronične transfuzije no akutna može nastati tijekom poroda, nakon što se podveže pupčana vrpca jednog blizanca, te u slučaju unutarmaternične smrti jednog od fetusa.^{1,2}

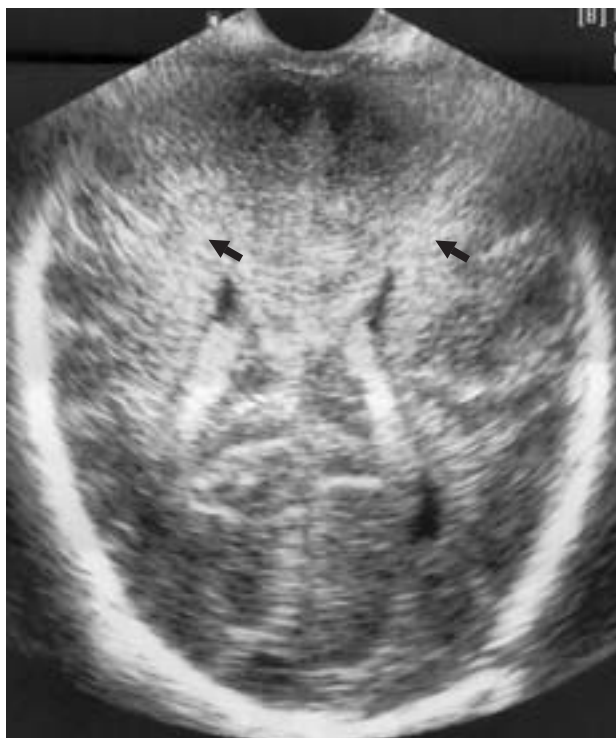
U slučaju smrti jednog blizanačkog fetusa i nestanka krvnog tlaka u žilama koje su ga opskrbljivale, preživjeli bliznac može akutno iskrvariti kroz zajedničke žilne

sustave s posljedicama teške hipotenzije, anemije i ishemijske. Ukoliko se takav incident dogodi u drugom tromjesečju trudnoće nastradat će koža i crijeva, dok je u trećem tromjesečju česta cistična leukomalacija.¹

U istraživanjima koja obuhvaćaju akutne i kronične TTTS-e zabilježena su kod davalca moždana oštećenja tipa subependimale germinolize, atrofije mozga, moždanih infarkata, hidrocefalusa, hiperehogenih centara, multicističnih encefalomalacija i periventrikularnih cističnih leukomalacija.⁴⁻⁷ Najviše je zabilježeno periventrikularnih cističnih leukomalacija, no važno je napomenuti da su u istraživanim skupinama prevladavala nedonoščad s manje od 32 tjedna trudnoće, a u toj skupini i inače prevladava takvo oštećenje mozga.^{1,7,8} U slučajevima TTTS-a vrlo je velika učestalost teških neuroloških oštećenja, ali potrebno je uzeti u obzir učestalost pretermijskog završetka blizanačkih trudnoća, a s tim i učestalijih oštećenja mozga.^{9,10} Iznimno je visoka uče-



Slika 1. Gubitak normalne ehogene strukture bijele i sive tvari.
Figure 1. Disappearance of normal echogenic structure of the white and gray matter.



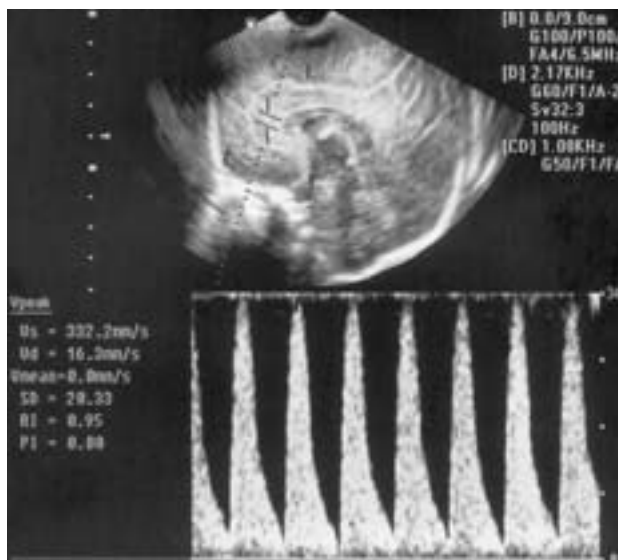
Slika 2. Periventrikularna hiperehogenost prvog dana života.
Figure 2. Periventricular echogenicity on the first day of life.

stalost neuroloških oštećenja kod preživjelog blizanca u slučajevima unutar maternične smrti drugog.¹⁰ Valja spomenuti postojanje kasnijih neurorazvojnih poremećaja i kod djece s urednim nalazom ultrazvuka mozga.¹⁰

Prikaz bolesnice

Naša bolesnica je rođena iz blizanačke trudnoće opterećene gestacijskim dijabetesom, u 32. tjednu trudnoće, 4 dana nakon utvrđivanja unutar maternične smrti drugog blizanca. Porod je dovršen carskim rezom zbog varijabilnih decelracija srčanih otkucaja živog blizanca, mrtvog drugog blizanca u položaju zatkom, a uz postojeće trudove. Prvi bliznac, djevojčica, porođena je u mekoniju izrazito blijeda, bez tonusa, bez spontanih respiracija i bradikardna, s izrazitim generaliziranim edemima. Nakon aspiracije i kratkog prodisavanja spontano je prodisala uz povrat uredne srčane akcije. Ocijenjena je Apgar zbrojem 4 u prvoj te 6 u petoj minuti, dok je pH pupkovine bio 7,29. Nalaz krvne slike odmah po porodu pokazao je tešku anemiju: eritrocita $2,07 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 77 g/L, hematokrit 0,24, uz 68% eritroblasta.

Novorođenče je u prvom satu života hitno primilo transfuziju koncentrata eritrocita, te kasnije još u dva navrata. Djevojčica je bila urednih krvnih tlakova. Spontano je disala, uz dodani kisik dobro oksigenizirana te uredne srčane akcije s prisutnim sistoličkim šumom. Antibiotička terapija je uvedena po porodu usprkos urednih upalnih parametara u krvi, u aspiratu želuca prvi dan je bio izoliran *Pseudomonas species*. Provođena je su-



Slika 3. Protok kroz ACA s visokim sistolama i RI 0,95.
Figure 3. The flow through ACA with high systoles and RI 0.95.

portivna terapija, zadovoljavajuće je mokrila te je u daljnjem tijeku poboljšana kliničkog stanja. Od devetog dana života ne zahtijeva dodatni kisik, dobro jede i dobiva na težini.

Prva tri dana života novorođenče je imalo nekoliko apneja, a četvrtog dana u jednom navratu konvulzije kloničkog tipa. Od tada se, uz opću hipotoničnost i oskudnu spontanu motoriku, u kliničkom statusu zam-



Slika 4. Prve cistične subkortikalne šupljine u 8. danu života.
Figure 4. The first cystic subcortical holes on 8-th day of life.

ječuju neurološki ispadi tipa izrazitog nemira, te generalizirani hipertonus.

Na ultrazvuku (UZV) mozga već prvog dana života vidljiva je fronto-parijetalno-okcipitalno hiperehogenost trećeg stupnja (po Pidckoku), uz gubitak normalnog crteža bijele i sive tvari (slika 1,2). Doplerom prikazani protoci kroz velike moždane krvne žile pokazali su visoke šiljaste sistole, gotovo bez dijastole, a indeks otpora (RI) je bio 0,95, ukazujući na edem mozga odnosno vazoparalizu cerebralnih krvnih žila (slika 3). U četvrtom danu doplerom su se pokazale visoke dijastole s RI 0,57, kao znakovi reperfuzije. Prvi znakovi cistične leukomalacije u subkortikalnom i kortikalnom području pojavili su se osmog dana života (slika 4).

Devetnaestog dana života na UZV je viđena ishemična leukomalacija gotovo čitavog telencefalona te hipoplastični korpus kalosum (slike 5,6). Nalaz je potvrđen magnetskom rezonancijom.

Dijete je preživjelo s teškim neurološkim oštećenjem.

Rasprava

Kod naše bolesnice radilo se o međublizanačkom TTTS sindromu u kojem je ona bila donator. U majčinoj krvi nije nađeno fetalnih eritrocita. Drugi mrtvi blizanac porođen je u mekoniju što ukazuje na fetalnu patnju. Nije dokazan uzrok smrti.

S obzirom na rani razvoj cistične leukomalacije u naše bolesnice, s obzirom na spoznaju o periodu od dva



Slika 5. Kortiko-subkortikalna encefalomalacija 19. dana života.
Figure 5. Cortico-subcortical encephalomalacia on 19-th day of life.



Slika 6. Encefalomalacija telencefalona.
Figure 6. Telencephalon's encephalomalacia.

do tri tjedna za razvoj iste, postavlja se pitanje je li akutno krvarenje u mrtvog blizanca jedinim uzrokom takve slike moždanog oštećenja ili su već raniji unutarmaternični događaji, koji su uzrokovali smrt drugog blizanca bili uzrokom i oštećenja mozga preživjelog s nadogradnjom zbog iskrvarenja.^{11,12} Upitno je i je li prije smrti jednog od fetusa već postojala subklinička transfuzija krvi ili poremećaj cirkulacije koji su mogli uzrokovati ovakvu kliničku sliku, pogoršanu akutnim krvarenjem poslije smrti. Naime, u blažim stupnjevima, ne mora biti moguće TTTS prepoznati doplerskom dijagnostikom.¹³ Pridruženu sliku akutne asfiksije tj. niskog RI uz sliku edema možemo pripisati hipoksiji pri akutnom krvare-

nju poslije smrti blizanca.¹⁴ Intrauterinu infekciju kao česti uzrok cistične leukomalacije u nedonoščadi bi eventualno trebalo razmotriti i u ovom slučaju.¹⁵

Prenatalno sumnju na TTTS pobuđuju polihidramnij jednog uz oligohidramnij drugog blizanca, postojanje odnosno nepostojanje urina u mokraćnom mjehuru fetusa, ascites i hidrops te abnormalni doplerski prikaz protoka u umbilikalnim arterijama, venama i venskom duktusu.¹³ U naše bolesnice to nije nađeno.

U mnogim centrima provode se zahvati zaustavljanja odnosno sprječavanja TTTS-a amnioredukcijom, mikroseptostomijom, fetoskopskom laserskom fotokoagulacijom; ti zahvati obećavaju poboljšani ishod, ali učestalost neuroloških oštećenja je i dalje visoka.^{16–19}

Literatura

1. Machin GA. Multiple birth. Complications of intertwin vascular connections in monochorionic twins, In: Teusch HW, Ballard RA, Gleason CA et al. Avery's Diseases of the Newborn, Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2005:58–60.
2. Fetal Care Center of Cincinnati online. Twin-Twin Transfusion Syndrome / TTTS, Overview of Twin-Twin Transfusion Syndrome.
3. 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(8):589–97.
4. Breyssem L, Naulaers G, Deprest J et al. Postnatal cranial ultrasonographic findings in fetofetal transfusion syndrome. *Eur Radiol* 2002;12(12):2926–32.
5. Nakamura Y, Fujiyoshi Y, Fukuda S et al. Cystic brain lesion in utero. *Acta Pathol Jpn.* 1986;36(4):613–20.
6. Denbow ML, Battin MR, Cowan F et al. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):479–83.
7. Mari G, Roberts A, Detti L et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:708–15.
8. Swaminathan M, Davies MW, Betheras FR. Cystic periventricular leukomalacia in a twin-to-twin transfusion syndrome: A case report. *Australasian Soc Ultrasound Med Bull* 1999;2(4):25–8.
9. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:876–80.
10. Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1314–9.
11. Volpe JJ. Neurology of the newborn, 4th ed., Philadelphia: WB Saunders 2001.
12. Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography. *Pediatrics* 1999;104(5 Pt 1):1077–81.
13. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550–5.
14. 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(4):360–3.
15. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110(Suppl 20):124–7.
16. Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand twin-twin transfusion syndrome registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):706–12.
17. Mari G, Roberts A, Detti L et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:708–15.
18. Saade G, Moise K, Dorman K et al. A randomized trial of septostomy versus amnioreduction in the treatment of twin oligohydramnios polyhydramnios sequence (TOPS). *Am J Obstet Gynecol (Society for Maternal-Fetal Medicine. Oral presentation abstract 3):* 2003;187(6).
19. Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G et al. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: Evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Survey* 1998;53:597–603.

Članak primljen: 28. 12. 2007; prihvaćen: 28. 02. 2008.

Adresa autorice: Snježana Gverić-Ahmetašević, dr. med, specijalist pedijatar, Odjel za intenzivno liječenje novorođenčadi i nedonoščadi, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Petrova 13, 10 000 Zagreb, e-mail: snjezana1@hi.t-com.hr