

Klinika za ženske bolesti i porođaje Kliničkog bolničkog centra Zagreb,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SINDROMI FETO-FETALNE TRANSFUZIJE I FETALNE ANEMIJE-POLICITEMIJE

Josip Đelmiš, Marina Ivanišević

Pregled

Ključne riječi: monokorionska blizanačka trudnoća, sindrom fetofetalne transfuzije, sindrom fetalne anemije i policitemije

SAŽETAK. Sindromi fetofetalne transfuzije (engl. *Twin to Twin Transfusin Syndrom, TTTS*) i fetalne anemije i policitemije (engl. *Twin Anemia and Polycythemia Syndrom, TAPS*) su komplikacije koje su karakteristične za monokorionski blizanačku trudnoću i njihovu zajedničku cirkulaciju. Kroz anastomoze krvnih žila posteljice dolazi do stalne izmjene krvi između blizanaca što rezultira teškom patologijom. Fetofetalni transfuzijski sindrom se javlja u 10-15% monokorionskih trudnoća ili u približno 0,07% svih trudnoća, a sindrom fetalne anemije i policitemije se javlja u 3-5% monokorionskih trudnoća. Fetalni transfuzijski sindrom je karakteriziran pojavom polihidramnija u blizanca primatelja i oligohidramnija u blizanca davatelja, dok je kod bolesti fetalne anemije i policitemije velika neusklađenost u razinama hemoglobina između blizanaca. Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvnožilnih anastomoza je najuspješnija metoda liječenja fetofetalne transfuzijske bolesti i sindroma fetalne anemije i policitemije.

Povijesni podatci

Van der Wiel je 1687. godine prvi opisao anastomoze krvnih žila (1). Schatz je posteljicne anastomoze nazvao trećim krvotokom (2) i prvi je opisao fetofetalni transfuzijski sindrom, blizanac primatelj je veći i edematozan, a blizanac davatelj manji i smežuran (3). Godine 1965., američki patolog Naeye objasnio je utjecaj fetofetalne transfuzije u nastanku kardiomiopatije i hipertenzije u blizanca primatelja (4). Od početka 1980-ih ultrazvuk se koristi za postavljanje dijagnoze fetofetalnog transfuzijskog sindroma.

Quintero-vi stadiji fetofetalnog transfuzijskog sindroma

Quintero je 1999. godine predložio ultrazvučne kriterije za standardizaciju i dijagnozu fetofetalnog transfuzijskog sindroma (5). Prema Quintero-vim kriterijima razlikuje se pet stadija fetofetalnog transfuzijskog sindroma:

Stadij I: Manja količina plodove vode (oligohidramnija) se nalazi oko blizanca davatelja, a veća količina plodove vode se nalazi oko blizanca primatelja (polihidramnija). U blizanca davatelja se prikazuje mokraćni mjehur.

Stadij II: Ne prikazuje se mokraćni mjehur u blizanca davatelja ni nakon 60 minuta kontinuiranog ultrazvučnog pregleda.

Stadij III: Pored stadija I i II nađe se i patološki doplerski nalaz kao što je odsutan ili obrnuti dijastolički protok u umbilikalnoj arteriji i odsutan ili obrnuti protok u *ductusu venosusu* blizanaca.

Stadij IV: Pored stadija I, II i III nalazi se i hidrops blizanca primatelja, koje je nastalo zbog dekompenzacije srca.

Stadij V: Jedan ili oba blizanca su mrtva.

Ultrazvučna definicija fetalnog transfuzijskog sindroma zahtijeva prikazivanje: (1) jedne posteljice, (2) istih

vanjskih genitalija u oba blizanca, i (3) značajnu razliku volumena plodove vode između dva fetusa, s dubokim vertikalnim džepom od 8 cm ili više u vreći blizanca primatelja i 2 cm ili manje u vreći blizanca davatelja. Za dijagnozu monokorioničnosti potreban je ultrazvučni prikaz jedne posteljice, a za prikaz dijametrijskih blizanaca, prikaz tanke razdjelne membrane (amnion) (6). Odluka o korištenju volumena plodove vode od 8 cm ili više u jednoj vreći i 2 cm ili manje u drugoj blizanačkoj vreći temelji se na činjenici da su to vrijednosti iznad 95. i ispod 5. percentile za normalnu trudnoću (7).

Fetalna transfuzija je entitet definiran na temelju kriterija ultrazvučnog nalaza (8) i predstavlja značajnu prekretnicu u postavljanju dijagnoze ove bolesti. Prije Quinterovog ultrazvučnog sustava za dijagnozu fetalne transfuzije koristili su se drugi kriteriji, kao što su razlike u koncentraciji hemoglobina fetusa (9) ili novorođenčadi (10) ili na temelju nalaza placentnih krvnožilnih anastomoza (11).

Sindrom fetalne anemije i policitemije

Sindrom fetalne anemije i policitemije je prvi put opisan prije dvanaest godina, a nastaje zbog usporene transfuzije krvi od blizanca davatelja do blizanca primatelja (12,13). Usporena transfuzija dovodi do anemije u blizanca davatelja i policitemije u blizanca primatelja. Sindrom fetalne anemije i policitemije se javlja spontano u 3-5% monokorionskih blizanaca. Prevalencija fetalne anemije i policitemije nakon fetoskopske laserske fotokoagulacije u liječenju fetalne transfuzije varira od 2% do 16% slučajeva, ovisno o stopi rezidualnih anastomoza. Prenatalna dijagnoza sindroma fetalne anemije i policitemije se temelji na neujednačenim doplerskim mjerenjima središnje cerebralne arterije, a postnatalna dijagnoza na velikim razlikama između hemoglobina (>80g/L) ili nalaza manjeg broja malih placentnih anastomoza. Placente u sindromu fetalne anemije i policitemije imaju u prosjeku 3-4 vrlo malih arte-

rio-venskih anastomoza, promjera <1 mm (14). Ovih nekoliko malih anastomoza između dvije placente omogućuju sporu transfuziju krvi od blizanca davatelja do blizanca primatelja. Protok krvi kroz male anastomoze kreće se od 5 do 15 mL u 24 sata što dovodi do neujednačenih razina hemoglobina, uzrokujući da bliznac davatelj postane anemičan, a bliznac primatelj policitemičan (15). Liječenje uključuje intrauterinu transfuziju krvi i fetoskopsku lasersku kirurgiju.

Izbor metoda liječenja fetalne transfuzijske bolesti

Amnioredukcija

Jedna od opcija koja se koristi u liječenju sindroma fetofetalne transfuzije je amnioredukcija. Koristi se kada nastane polihidramnija, odnosno kada je najdublji vertikalni džep veći od 8 cm, da bi se smanjio na manje od 5-6 cm. (16). Cilj amnioredukcije je smanjenje volumena plodove vode jer se na taj način smanjuje rizik od prijevremenog rađanja. Osim toga, smanjenjem volumena plodove vode, smanjuje se tlak na placentalne krvne žile, povećava se placentalni protok krvi (17) i protok krvi maternice, a stanje fetusa se poboljšava (18). Serijska amnioredukcija se koristila 1990-ih godina. Ukupna stopa preživljavanja fetusa je iznosila 49% (19). Serijska amnioredukcija je tada bila jedini izbor liječenja uznapredovale fetalne transfuzijske bolesti.

Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvnožilnih anastomoza posteljice

Godine 1984, opstetričar Julian DeLia i patolog Kurt Benirschke razvili su tehniku okluzije krvnih žila kod fetofetalnog transfuzijskog sindroma (20). Eksperimentalna tehnika je najprije izvedena na ovcama i majmunima, a 3. listopada 1988., DeLia je učinio prvu fetoskopsku lasersku ablaciju krvnožilnih anastomoza monokorionske posteljice u trudnice na Sveučilištu Utah Health Sciences Center. Zahvat je učinjen u općoj anesteziji nakon laparotomije i hysterotomije, a koagulacija krvnih žila učinjena laserom. Godine 1992. Ville i sur. (21) uveli su manje invazivnu tehniku koristeći lokalnu anesteziju i fetoskopsku lasersku fotokoagulaciju. Ville i sur. (22) su uveli metodu sustavne neselektivne koagulacije svih površinskih korionskih krvnih žila. Isti autori (23) su objavili iskustvo u liječenju 132 trudnice s teškim fetofetalnim transfuzijskim sindromom i našli da je ukupna stopa preživljenja iznosila 55% za oba blizanca i 73% za jednim blizancem. Kada se koristi metoda neselektivne koagulacije krvnožilnih anastomoza kod teškog fetofetalnog transfuzijskog sindroma ukupno preživljenje oba blizanca iznosi 58%, a 74% za jednog blizanca, a što je usporedivo s rezultatima amnioredukcije (24). Skromni rezultati neselektivne koagulacije krvnožilnih anastomoza su potaknuli Quintero-a i sur. (25) da objave rezultate liječenja fetalne transfuzijske bolesti metodom selektivne laserske koagulacije. Selektivna laserska koagulacija daje bolje rezultate od neselektivne laserske koagulacije, uz preživljavanje barem jednog djeteta u 83% slučajeva (26). Quintero i sur. (27) su predložili i sekvencijski se-

lektivni pristup laserske ablacije, a prema toj metodi koaguliraju se arterio-venske, veno-arterijske i arterio-arterijske anastomoze. Sekvencijska selektivna tehnika je znatno poboljšala rezultate jer je smanjena smrt fetusa za 7,3% naspram 21,4% i poboljšala blizanačko perinatalno preživljenje od 73,7% naspram 57,1% u usporedbi s nesekvencijskom selektivnom laserskom koagulacijom. Metoda Solomonove neselektivne koagulacije stvara potpuno razdvajanje svih fetalnih krvnih žila na površini posteljice, a što sprječava recidive fetalne transfuzijske bolesti i sindroma anemije i policitemije blizanca (28).

Do gubitka trudnoće kod sindroma fetofetalne transfuzije dolazi zbog posljedica prijevremenog porođaja, pobačaja ili smrti jednog ili oba fetusa. Neliječena fetofetalna transfuzija rezultira gubitkom trudnoće u stopi od 95% (29).

Preoperativnim ultrazvučnim pregledom se treba točno lokalizirati placenta i predvidjeti mjesto anastomoze krvnih žila i razdjelne membrane. Važno je odrediti u kojoj se mjeri placenta proteže prema donjem dijelu, prema fundusu i prema bočnim stijenkama maternice, da bi se moglo odrediti mjesto postavljanja troakara.

Septostomija

Septostomija omogućava uravnoteženje volumena plodove vode između blizanca i poboljšava hemodinamski status donatora. Nakon učinjene septostomije nastaje rizik od zapetljavanja pupkovina i smrti blizanca (30). Ova metoda je napuštena u liječenju fetofetalnog transfuzijskog sindroma.

Feticid jednog blizanca

Feticid jednog blizanca prekida transfuzijski proces blizanca. Ova opcija liječenja je rezervirana samo za teške slučajeve fetofetalnog transfuzijskog sindroma kada je gubitak jednog blizanca neizbježan. Feticid jednog blizanca je prvi put učinjen 1967. godine (31). Stopa preživljenja je 79% u preostalog blizanca (32). Komplikacije selektivnog fetocida uključuju prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (33) i tromboembolijski incident u preživjelog blizanca (34).

Zaključak

Do gubitka trudnoće kod sindroma fetofetalne transfuzije dolazi zbog posljedica prijevremenog porođaja, pobačaja ili smrti jednog ili oba fetusa. Neliječena fetofetalna transfuzija rezultira gubitkom trudnoće u stopi od 95%. Prošlo je 30 godina od početka laserske terapije za liječenje fetofetalne transfuzije. Fetoskopskom koagulacijom anastomoza krvnožilnog sustava placente bez ozljeđivanja zdravih dijelova posteljice koristeći Quintero-vu selektivnu tehniku postižu se najbolji rezultati u preživljavanju monokorionskih blizanca, a Solomonovom neselektivnom tehnikom smanjuje se broj recidiva fetalne transfuzijske bolesti i sindroma fetalne anemije policitemije. Selektivni feticid okluzijom pupkovine trebao bi biti iznimka, a ne pravilo za teške slučajeve fetofetalne transfuzije. Sindrom fetalne anemije i policitemije se liječi intrauterinom transfuzijom i fetoskopskom laserskom koagulacijom arterio-venskih anastomoza.

Literatura

1. Van der Wiel S. Observationum rariorum medic. anatomic chirurgicarum centuria prior, accedit de unicornu^o dissertativo. Lugduni Batavorum: apud Petrum van der Aa. 1687;1:329-330.
2. Schatz F. Über die Während jeder Geburt eintretende relative Verkürzung oder Verlängerung der Nabelschnur und die dadurch unter bestimmten Umständen bedingten Störungen und Gefahren der Geburt. Arch Gynaecol 1875;8:1-47.
3. Schatz F. Die Gef severbindungen der Placentarkreis, ufe eineiger Zwillinge, ihre Entwicklung und ihre Folgen. Arch Gynaecol 1886;27:1-72.
4. Naeye R. L. Organ abnormalities in human parabiotic syndrome. Am J Surg Pathol 1965;46:829-842.
5. Quintero R. A, Morales W. J, Allen M. H, Bornick P. W, Johnson P. K, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol 1999;19:550-555.
6. Monteagudo A, Timor-Tritsch I E. Second and third trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. J Reprod Med 2000;45:476-480.
7. Magann E F, Marti J N Jr. Amniotic fluid volume assessment in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol Clin N Am 1999;26:579-593.
8. Quintero R. A. Twin-twin transfusion syndrome. Clin Perinatol 2003;30:591–600.
9. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol 1990;76:714-722.
10. Abraham J M. Intrauterine fetofetal transfusion syndrome: Clinical observations and speculations on pathogenesis. Clin Pediat 1967;6:405-410.
11. Benirschke K. The biology of the twinning process: How placentation influences outcome. Sem Perinat 1995;19:342–350.
12. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp J M, Vandenbussche F P, Walther F J. Haemoglobin differences at birth in mono chorionic twins without chronic twin to twin transfusion syndrome. Prenatal Diagnosis 2005;25:844-850.
13. Robyr R, Lewi L, Salomon L J, Yamamoto M, Bernard J P, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obst Gynecol 2006;194:796- 803.
14. Zhao D P, de Villiers S F, Slaghekke F, Walther F J, Middeldorp J M, Oepkes D, Lopriore E. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. Placenta. 2013;34:589-593.
15. Lopriore E, van den Wijngaard J P, Middeldorp J M, Oepke, D, Walther F J, van Gemert M J, Vandenbussche F P. Assessment of fetofetal transfusion flow through placental arterio-venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome. Placenta 2007;28:209-211.
16. Senat M. V, Deprest J, Boulvain, M, Paupe A, Winer, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004;351, 136- 144.
17. Garry D, Lysikiewicz A, Mays J, Canterino J, Tejani N. Intra-amniotic pressure reduction in twin-twin transfusion syndrome. J Perinat 1998;18:284-286.
18. Bower S J, Flack N J, Sepulveda W, Talbert D G, Fisk N. M. Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. A J Obstet Gynecol. 1995;173:502-507.
19. Urig M A, Clewell W I, Elliot J P. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obst Gynaecol 1990;163:1522-1526.
20. DeLia J E, Cukierski M A, Lundergan D K, Kochenour N. K. Neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser occlusion of rhesus placental vasculature via fetoscopy. Am J Obstet Gynecol 1989;160:485-489.
21. Ville Y, Hecker K, Ogg D, Warren R, Nicolaides K. Successful outcome after Nd:YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sonoendoscopic control. Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2:429-431.
22. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 1995;332:224-232.
23. Ville Y, Hecher K, Gagon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Brit J Obstet Gynaecol 1998;105:446-453.
24. Fisk N M. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Result of international Amnioreduction registry. Am J Obstet Gynecol 2001;185:708-715.
25. Quintero R A, Morales W, Mendoza G, Allen M, Kalter C, Giannina G, Angel J. L. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: Evolution of a surgical technique. Obstet Gynecol Survey 1998;53:s97-103.
26. Quintero R A, Comas C, Bornick P W, Allen M. H, Kruger, M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:230-236.
27. Quintero R A, Ishii K, Chmait R H, Bornick P W, Allen M H, Kontopoulos E V. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007;20:763-768.
28. Ruano R, Rodo C, Peiro J. L, Shamshirsaz A A, Haeri S, Nomuras M L, Belfort M. A. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using 'Solomon technique'. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:434-439.
29. Kontopoulos E V, Quintero R A. Treatment of twin-twin transfusion syndrome: An evidence-based analysis. In R. A. Quintero (Ed.), Twin-twin transfusion syndrome. London: Informa 2007; pp. 127–137.
30. Taylor M J O, Fisk N. M. Management of twin-twin transfusion syndrome. In I. Blickstein, L. G. Keith (Eds.), Multiple pregnancy-Epidemiology, gestation and perinatal outcome. 2nd ed., 2005; pp. 552–570.
31. Benirschke K, Driscoll S G. The pathology of the human placenta. Berlin: Springer-Verlag. 1967
32. Rossi A C, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective fetocide in complicated monochorionic twins: A systematic review of literature. Am J Obstet Gynecol 2009;200:123-239.
33. Taylor M J, Shalev E, Tanawattanacharoen S, Jolly M, Kumar S, Weiner E, Fisk N. M. Ultrasound guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for stage III/IV twin-twin transfusion syndrome. Perinatal Diag 2002;22:70-76.
34. Szymonowicz W, Preston H, Yu V Y H. The surviving monozygotic twin. Arch Dis Child 1986;61:454-458.

Adresa autora: Prof. emeritus Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porodaje KBC-a Zagreb, Petrova 13, 1000 Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, e-pošta: josip.djelmis@zg.t-com.hr

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center Zagreb,
School of Medicine, University of Zagreb

TWIN TO TWIN TRANSFUSION SYNDROME AND TWIN ANEMIA POLYCYTEMIC SYNDROME

Josip Đelmiš, Marina Ivanišević

Review

Key words: monochorionic twins, twin to twin transfusion syndrome, twin anemia polycythemia syndrome

SUMMARY. Twin to Twin Transfusion Syndrome (TTTS) and Twin Anemia and Polycythemia Syndrome (TAPS) are complications of monochorionic twin pregnancy and their common circulation. Through the anastomoses of the placenta blood vessels, constant changes of blood between the twins result in severe pathology. Twin to twin transfusion syndrome occurs in 10-15% monochorionic pregnancies or in approximately 0.07% of all pregnancies, and Twin anemia polycythemia syndrome occurs in 3-5% monochorionic pregnancies. Both syndromes are the result of an imbalance in blood flow between the fetuses. Twin to twin transfusion syndrome is characterized by the occurrence of polyhydramnion in the twin recipient and the oligohydramnion in the twin who serves as donor, while in the case of fetal anemia polycythemia is a major discrepancy in hemoglobin levels between twins. Fetoscopic laser photocoagulation of the vascular anastomoses is most successful for the treatment of twin to twin transfusion syndrome, and for the treatment of twin anemia-polycythemia syndrome.