

Terapia zespołu transfuzji między płodami

MAŁGORZATA ŚWIĄTKOWSKA-FREUND, KRZYSZTOF PREIS

Streszczenie

Zespół przetoczenia między płodami jest chorobą dotyczącą ciąży bliźniaczych jednokosmówkowych prowadzącą w wysokim odsetku do obumarcia ciąży lub porodu przedwczesnego. Leczenie farmakologiczne, amnioredukcje, septostomie pozwoliły na zmniejszenie umieralności okołoporodowej, ale dopiero zabiegi fetoskopowe, będące jedyną metodą leczenia przyczynowego, dały stosunkowo dobre wyniki. W pracy opisano dostępne metody terapeutyczne, ich możliwe powikłania oraz wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: ciąża wielopłodowa, zespół przetoczenia między płodami, fetoskopia, laser

Zespół przetoczenia między płodami jest powikłaniem ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej związanym z bardzo wysoką umieralnością okołoporodową sięgającą 80-100%. Od czasu wprowadzenia do leczenia zabiegów fetoskopowych udało się uzyskać istotnie lepsze wyniki z przeżywalnością sięgającą w niektórych ośrodkach około 75% [1-3]. Istnieje nadal wiele ośrodków nie mających możliwości leczenia tą metodą i stosujących inne metody terapeutyczne, ze względu jednak na to, że nie przynoszą one tak dobrych efektów, jak laserowa koagulacja naczyń łączących, wskazane jest kierowanie pacjentek do ośrodków oferujących taką terapię.

Umieralność okołoporodowa w nieleczonym TTTS (*twin-to-twin transfusion syndrome* – zespół przetoczenia między płodami) rozpoznany między 16. a 26. tygodniem ciąży oceniana jest na około 80-100% przez większość autorów. Do zgonu płodu prowadzą nasilające się zaburzenia krążenia, które mogą toczyć się zarówno u dawcy, jak i biorcy. Zgon wewnątrzmaciczny jednego płodu w 30-40% pociąga za sobą obumarcie również drugiego bliźniaka. Inny mechanizm zgonów okołoporodowych związany jest ze znacznym wielowodzielem wywołującym nadmierne rozciąganie szyjki macicy, czynność skurczową mięśnia macicy i w konsekwencji poród przedwczesny [1].

Istotny tu jest również wysoki odsetek trwałych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci urodzonych z takich ciąż. Wynika on z jednej strony z dużego odsetka skrajnego wcześniactwa, z drugiej strony z niedotlenienia w momencie zgonu wewnątrzmacicznego jednego z bliźniąt. Literatura podaje, że w przypadkach ciąży z nieleczonym TTTS rozpoznany w II trymestrze ciąży uszkodzenia OUN stwierdzane są u 25-30% [4-7].

Nieinwazyjne, farmakologiczne leczenie zespołu przetoczenia między płodami ogranicza się do leczenia wspomagającego. Stosowana jest indometacyna zmniejszająca diurezę biorcy i objętość płynu owodniowego, co pozwala zapobiec porodowi przedwczesnemu. Podawanie indometacyny ograniczone jest jej możliwym działaniem ubocznym, czyli prawdopodobieństwem zamknięcia prze-

wodu tętniczego. Nie wpływa ona na hemodynamikę płodów i jest leczeniem objawowym.

Innym lekiem stosowanym w terapii TTTS są pochodne naparstnicy. Wspomagają one pracę serca płodu i podawane są, jeśli któryś z płodów (zazwyczaj biorca) prezentuje objawy pogorszenia funkcji serca (obniżenie kurczliwości). Mogą być stosowane zarówno przed zabiegiem, jak i jako wspomaganie krążenia po leczeniu operacyjnym [1].

Amnioredukcje są inwazyjną metodą leczenia objawowego. Zmniejszając objętość płynu owodniowego, zapobiega się porodowi przedwczesnemu, ale jest to działanie krótkotrwałe. Nasiloną diureza u biorcy powoduje narastanie wielowodzia zwykle w ciągu kilku dni. Upuszczenie 1-4 litrów płynu owodniowego pozwala odroczyć poród o kilka dni. Daje to czas na podanie sterydów w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu i przygotowanie pacjentki do porodu. Amnioredukcje są metodą z wyboru po ukończonym 27. tygodniu ciąży, ale nie powinny być stosowane zbyt długo. Mimo wyhamowania czynności skurczowej i odroczenia porodu, nie hamują one rozwoju choroby – pogarsza się stan płodów i bardzo ostrożnie należy ustalać termin ukończenia ciąży. Poza nielicznymi przypadkami powikłań po amniopunkcji (1% pacjentek), które mogą prowadzić do porodu przedwczesnego, decyzję o zakończeniu ciąży trzeba podjąć biorąc pod uwagę zarówno ryzyko wynikające z wcześniactwa, jak i prawdopodobieństwo wewnątrzmacicznego obumarcia płodów [1, 5, 7, 8].

Wyniki leczenia amnioredukcjami są bardzo różne w różnych ośrodkach. Odsetek ciąż, w których przynajmniej jeden płód przeżywa do końca ciąży, wynosi 30-83%. Trudno porównywać wyniki podawane w literaturze, ponieważ analizowane są pacjentki w różnych okresach ciąży, w różnych stopniach zaawansowania choroby i leczone różnie długo. Mniej rozbieżności spotyka się w literaturze na temat odsetka uszkodzeń OUN u żywo urodzonych dzieci po leczeniu amnioredukcjami. Pinette podaje, że mózgowo porażenie dziecięce rozpoznawane jest u 36%

dzieci; według Trespiediego ciężkie upośledzenie dotyczy około 15%. Porencefalia po porodzie obserwowana jest u około 29% noworodków, ale nie wiadomo, ile z nich później prezentuje nieprawidłowy rozwój psychoruchowy [1, 4-8].

Jedną z najstarszych metod leczenia TTTS jest septostomia, czyli przerwanie ciągłości błon rozdzielających. Skuteczność takiego postępowania miała wynikać ze zniesienia różnicy ciśnień między workami owodniowymi. Obecnie większość autorów uważa, że pozytywny efekt septostomii wynika tylko z wykonywanej równocześnie amnioredukcji, natomiast samo przerwanie ciągłości błon rozdzielających naraża pacjentkę na powikłania ciąży jatrogenne jednoowodniowej – kolizje pępowinowe i zespoły taśm owodniowych [1].

W wybranych przypadkach, przy bardzo złym rokowaniu co do przeżycia jednego z bliźniąt lub wadzie, stanowiącej wskazanie do przerwania ciąży towarzyszącej zespołowi przetoczenia między płodami, możliwe jest rozważenie zamknięcia pępowiny jednego z płodów. Spowodowanie obumarcia płodu przy jednoczesnym oddzieleniu jego krążenia od dziecka pozostającego przy życiu pozwala na uzyskanie jednego żywego płodu u 95% pacjentek przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka trwałego uszkodzenia OUN do ryzyka podstawowego dla ciąży bliźniaczej, czyli do 5%. Metoda zamknięcia pępowiny wybierana jest w zależności od możliwości sprzętowych, umiejętności osób wykonujących zabieg, wieku ciążowego i warunków technicznych. Możliwe jest skoagulowanie pępowiny kleszczykami bipolarnymi w stosunkowo wczesnej ciąży (do około 18. tygodnia ciąży), zamknięcie naczyń pępowiny laserem lub podwiązanie pępowiny. Nie stosuje się w ciążyach jednokosmówkowych, zwłaszcza w przypadkach zespołu przetoczenia między płodami, chemicznego zamykania pępowiny ze względu na zbyt wysokie ryzyko przedostania się użytego materiału do krążenia drugiego płodu. W ciążyach jednoowodniowych lub jeśli zabieg wiąże się z septostomią, zaleca się zamknięcie pępowiny w dwóch miejscach, a następnie jej przecięcie w celu uniknięcia ryzyka kolizji pępowinowej w dalszym przebiegu ciąży [1, 9].

Pierwszym i, jak do tej pory, jedynym sposobem leczenia przyczynowego w zespołach przetoczenia między płodami jest zamknięcie naczyń łączących na powierzchni łożyska przy użyciu fetoskopu. Pierwsze zabiegi wykonywano przy użyciu koagulacji bipolarnej, ale ze względu na pojawienie się dużo bezpieczniejszego i skutecznego lasera to ta metoda znalazła szerokie zastosowanie w praktyce. Początkowo koagulowana była powierzchnia łożyska w miejscu przyczepu łożyskowego błon rozdzielających. Ponieważ przyczep ten nie dzieli zazwyczaj łożyska zgodnie z przebiegiem podziału krążenia, takie postępowanie prowadziło często do znacznego ograniczenia powierzchni łożyska jednego z płodów i jego hipotrofii lub zgonu wewnątrzmacicznego z powodu niewydolności łożyska. Możliwości wizualizacji łożyska w fetoskopii pozwalają prześle-

dzić dokładnie miejsce faktycznego podziału łożyska, a nawet widoczne na jego powierzchni naczynia krwionośne i identyfikować połączenia naczyniowe. Koagulacja całego przebiegu podziału (LPCV – *laser photocoagulation of communicating vessels*) daje wysoką skuteczność wykonywanego zabiegu w kontekście stworzenia łożyska funkcjonalnie dwukosmówkowego. Powoduje ona jednak koagulację niektórych naczyń o prawidłowym przebiegu, ale obejmujących zraziki łożyska znajdujące się po stronie linii podziału należącej do drugiego płodu [1, 10, 11].

Kolejnym krokiem w ewolucji techniki fetoskopowych zabiegów była koagulacja wybiórcza czy selektywna tylko naczyń zidentyfikowanych jako naczynia łączące (SLPCV – *selective laser photocoagulation of communicating vessels*). Badania łożysk po porodzie wykazały, że sprawny operator jest w stanie rozpoznać i skoagulować 80-100% naczyń łączących, co uważa się za wystarczającą skuteczność i ta metoda jest obecnie najszerszej stosowana. Od około 2004 roku Quintero postuluje sekwencyjną koagulację naczyń, w kolejności umożliwiającej zapewnienie dawcy jak największej objętości krwi krążącej po zabiegu – jako ostatnie proponuje zamknięcie połączeń tętniczo-żylnych od dawcy do biorcy, co zapobiega przetoczeniu krwi dawcy do biorcy w czasie, kiedy połączenia od biorcy do dawcy są już zamknięte (SQLPCV – *selective sequential laser photocoagulation of communicating vessels*). Każda kolejna modyfikacja techniki wykonywania zabiegu prowadziła do uzyskania lepszych wyników leczenia [1, 10, 11].

Zabiegi fetoskopowe wykonywane w czasie ciąży mogą swoimi powikłaniami dotknąć zarówno matkę, jak i płody – tym bardziej więc istotne jest rozważenie wskazań, korzyści i możliwych komplikacji leczenia. Pacjentka musi być dokładnie poinformowana o charakterze zabiegu i jego konsekwencjach. Dopiero po udzieleniu przez pacjentkę pisemnej zgody można podjąć się jej leczenia. Zabiegi fetoskopowe wykonywane są w większości przypadków w znieczuleniu miejscowym, ewentualnie podaje się ciążarnej leki uspokajające i przeciwbólowe, jeśli stres związany z operacją i doznania bólowe przekraczają jej możliwości adaptacyjne. Ze względu na możliwość wystąpienia w trakcie zabiegu powikłań wymagających szybkiej interwencji z wykonaniem cięcia cesarskiego lub wycięcia macicy włącznie, przed przystąpieniem do zabiegu powinna odbyć się konsultacja anestezjologiczna i ustalony powinien być ewentualny sposób znieczulenia w sytuacjach nagłych. Przed zabiegiem w zależności od indywidualnych wskazań możliwe jest zastosowanie tokolizy, ale decydując się na jej podanie należy pamiętać, że zwiększa ona prawdopodobieństwo krwawienia z miejsca wejścia fetoskopu ze względu na obniżenie napięcia mięśnia macicy i poszerzenie naczyń krwionośnych [1].

W ramach przygotowania do zabiegu poza standardowymi badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi, ocena układu krzepnięcia, oznaczenie grupy krwi, stężenia

elektrolitów w surowicy) zaleca się badanie bakteriologiczne wymazu z kanału szyjki macicy oraz ocenę kliniczną i ultrasonograficzną szyjki macicy. Wykluczenie infekcji i niewydolności cieśniowo-szyjkowej umożliwi uniknięcie niektórych powikłań dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia [12].

Zabieg wykonywany w znieczuleniu miejscowym polega na wprowadzeniu fetoskopu do jamy owodniowej pod kontrolą ultrasonograficzną, identyfikacji połączeń naczyniowych, a następnie ich koagulacji. Po zamknięciu naczyń łączących kontroluje się ponownie przebieg podziału łożyska, ponieważ dość gwałtowna zmiana ciśnienia w krążeniach obu płodów powoduje stosunkowo często ujawnienie się drobnych połączeń niewidocznych wcześniej lub rekanalizację połączeń wcześniej skoagulowanych przy mniejszej różnicy ciśnień. Po upewnieniu się, że na powierzchni łożyska nie widać żadnych połączeń naczyniowych, uwidacznia się w fetoskopie płody. Uwidocznienie dawcy ma nieco mniejsze znaczenie niż uwidocznienie biorcy, tym niemniej sprawdzenie, czy płody nie mają wad rozwojowych niewidocznych w badaniu USG, nie przedłuża w sposób istotny zabiegu, a umożliwia wychwycenie na przykład zakrzepicy tętniczej w kończynach biorcy stosunkowo częściej i trudniej do zdiagnozowania na wczesnym etapie jej rozwoju w ultrasonografii.

Postępowanie pooperacyjne w każdym ośrodku jest indywidualnie ustalane, ale są pewne wytyczne, które powinny stanowić podstawę prowadzenia pacjentek. Do tych wytycznych należy zalecenie hospitalizacji trwającej minimum 48 godzin, jakkolwiek większość ośrodków w Stanach Zjednoczonych skraca ten czas do 24 godzin, stosowanie analgezji, antybiotykoterapii i heparyni drobnocząsteczkowych w zależności od potrzeby, ale opcjonalnie również profilaktycznie. We wczesnym okresie pooperacyjnym pacjentki wymagają ścisłego monitorowania cech zagrażającego porodu przedwczesnego i infekcji. Kontrola hemodynamiki płodów z dokładną oceną wydolności serca jest w tym okresie bardzo istotna. Zaleca się ją w pierwszej, trzeciej, siódmej i czternastej dobie po zabiegu. Taki schemat kontroli pozwala wychwycić powikłania pooperacyjne u płodów wymagające wspomagającego leczenia preparatami naparstnicy czy też amnioredukcji [12].

Powikłania po leczeniu operacyjnym występują u około 5% pacjentek. Najczęstszym powikłaniem jest odpływanie płynu owodniowego. Jest ono spowodowane powstaniem otworu w błonach owodniowych, które po upuszczeniu płynu owodniowego w trakcie zabiegu nie przylegają ściśle do ściany macicy. Jeśli po tygodniu od zabiegu płyn owodniowy nadal odpływa, proponowane jest leczenie tak zwanym *amnio-patch*, który polega na podaniu do jamy macicy preparatu płytek krwi oraz krioprecypitatu. Pozwala to na stworzenie w miejscu uszkodzenia owodni skrzepu i u około 60% pacjentek hamuje odpływanie płynu owodniowego. Jeżeli nawet nie uda się powstrzymać odpływania płynu owodniowego

proponuje się kontynuację ciąży do ukończenia 33. tygodnia ciąży pod ścisłą kontrolą markerów infekcji i niedotlenienia płodów [13, 14].

Inne możliwe powikłania – infekcje, przedwczesna czynność skurczowa i przedwczesne oddzielenie łożyska – leczy się podobnie jak w innych sytuacjach. Odpowiednio wczesne zastosowanie leczenia pozwala najczęściej uniknąć straty ciąży we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Zabieg operacyjny powoduje u płodów gwałtowną zmianę objętości krwi krążącej. Mimo że jest to stworzenie sytuacji fizjologicznej (braku przetaczania krwi), część płodów, zwłaszcza tych, które już wcześniej wykazywały zaburzenia w układzie krążenia, nie jest w stanie zaadaptować się do nowej sytuacji. Serce dawcy przystosowane do mniejszej objętości krwi krążącej nie jest w stanie poradzić sobie z większym obciążeniem wstępnym, serce biorcy natomiast czasem kurczy się zbyt słabo, żeby przy zmniejszonej objętości krwi uzyskać odpowiedni rzut. Opisane mechanizmy mogą być przyczyną zgonów wewnątrzmacicznych po prawidłowo i skutecznie wykonanych zabiegach fetoskopii. Najczęściej dzieje się to w pierwszej dobie po zabiegu, ale jest możliwe na każdym etapie dalszego trwania ciąży [1, 10-12].

Dalsze monitorowanie ciąży opiera się na założeniu, że stworzona została ciąża funkcjonalnie dwukosmówkowa. Jeśli w ciągu pierwszych dwóch tygodni po zabiegu nie obserwuje się powikłań (zwłaszcza kardiologicznych) u płodów, kolejne kontrole ultrasonograficzne i położnicze wyznacza się co około 2 tygodnie. Ponieważ średni czas trwania ciąży po leczeniu zespołu przetoczenia między płodami wynosi około 34 tygodnie, ciężarne z większym ryzykiem porodu przedwczesnego można do niego przygotować podając wcześniej sterydy w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu [1, 12].

Wybór czasu i drogi porodu musi być indywidualny dla każdej pacjentki. Przebyty zabieg fetoskopii nie jest wskazaniem do wcześniejszego ukończenia ciąży ani do wykonania cięcia cesarskiego. U tych ciężarnych obowiązują takie same zasady jak w ciążach dwukosmówkowych – poród powinien nastąpić najpóźniej w 39. tygodniu ciąży i może się odbyć drogami natury.

Wyniki leczenia opisywane są w piśmiennictwie przy użyciu trzech wskaźników: urodzenie przynajmniej jednego żywego dziecka, urodzenie dwojga żywych dzieci oraz odsetek dzieci, które przeżyły. Dla obrazu efektów terapii ma znaczenie również występowanie w grupie dzieci, które przeżyły trwałych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia oraz niewydolności nerek. Według Quintero przeżycie przynajmniej jednego płodu uzyskiwane jest u około 85% operowanych, a przeżycie dwojki dzieci u 65% pacjentek. Umieralność okołoporodową odnotowuje się u około 25% dzieci po zabiegach SLPCV. W grupie żywo urodzonych dzieci cechy uszkodzenia OUN występują u około 5% [1].


Tabela 1. Wyniki zabiegów SLPCV wykonanych do kwietnia 2009 roku w Klinice Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku

Stopień zaawansowania wg Quintero	Liczba SLPCV	Przeżyło dwoje dzieci (ciąże)	Przeżyło min. jedno dziecko (ciąże)	Przeżyło łącznie (dzieci)
I	10	8	10	18
II	7	5	7	12
III	41	25	34	59
IV	6	5	6	11
Razem	64	43 (67%)	57 (89%)	99 (78%)

Wyniki uzyskane w Klinice Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku do kwietnia 2009 roku przedstawiono w tabeli 1.

Piśmiennictwo

- [1] Quintero R. *Twin-twin transfusion syndrome*. Informahealth, London, 2007.
- [2] Wenstrom K.D., Gall S.A. (1988) *Incidence, Morbidity and Mortality, and Diagnosis of Twin Gestations*. Clin. Perinatol. 15: 1-11.
- [3] Benirschke K., Kaufmann P. *Pathology of Human Placenta*. Springer-Verlag, New York, 1995.
- [4] Mari G., Roberts A., Detti L. et al. (2001) *Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the International Amnioreduction Registry*. Am. J. Obstet. Gynecol. 185: 708-715.
- [5] Pinette M.G., Pan Y., Pinette S.G., Stubblefield P.G. (1993) *Treatment of twin-twin transfusion syndrome*. Obstet. Gynecol. 82: 841-846.
- [6] Bajoria R., Wee L.Y., Anwar S., Ward S. (1999) *Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta*. Hum. Reprod. 14: 2124-2130.
- [7] Trespidi L., Boschetto C., Caravelli E. et al. (1997) *Serial amniocenteses in the management of twin-twin transfusion syndrome: when is it valuable?* Fetal Diagn. Ther. 12: 15-20.
- [8] Senat M.V., Deprest J., Boulvain M. et al. (2004) *Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome*. N. Engl. J. Med. 351: 136-144.
- [9] Nakata M., Chmait R.H., Quintero R.A. (2004) *Umbilical cord occlusion of the donor versus recipient fetus in twin-twin transfusion syndrome*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 23: 446-450.
- [10] Deprest J., Hecher K., Ville Y. (2004) *Fetoscopy*. [W:] *Endoscopy in Fetal Medicine* Red. The Eurofetus Group: Deprest J., Ville Y., Barki G., Bui T.H., Hecher K., Dumez Y., Nicolini U. Endopress.
- [11] Quintero R.A., Dickinson J.E., Morales W.J. et al. (2003) *Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome*. Am. J. Obstet. Gynecol. 188(5): 1333-1340.
- [12] <http://www.gpsk.am.poznan.pl/ptg/rekomendacje/rekomendacjausg.pdf>
- [13] Quintero R.A., Morales W.J., Allen M. et al. (1999) *Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amnio-patch): preliminary report*. Am. J. Obstet. Gynecol. 181: 744-749.
- [14] Quintero R.A. (2003) *Treatment of previable premature ruptured membranes*. Clin. Perinatol. 30: 573-589.

 Klinika Położnictwa, Katedra Perinatologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk
e-mail: kpreis@amg.gda.pl

Twin-to-twin transfusion syndrome treatment

Twin-to-twin transfusion syndrome is responsible for high frequency of intrauterine fetal demise and preterm delivery in monochorionic twin pregnancies. Pharmacology, amnioreductions and septostomies decreased perinatal mortality. Fetoscopy allows destroying the reason of the disease and achieving much better results. In this paper authors describe available treatment options, possible complications and results.

Key words: multiple pregnancy, twin-to-twin transfusion syndrome, fetoscopy, laser