

# Zespół przetoczenia między płodami w ciąży bliźniaczej

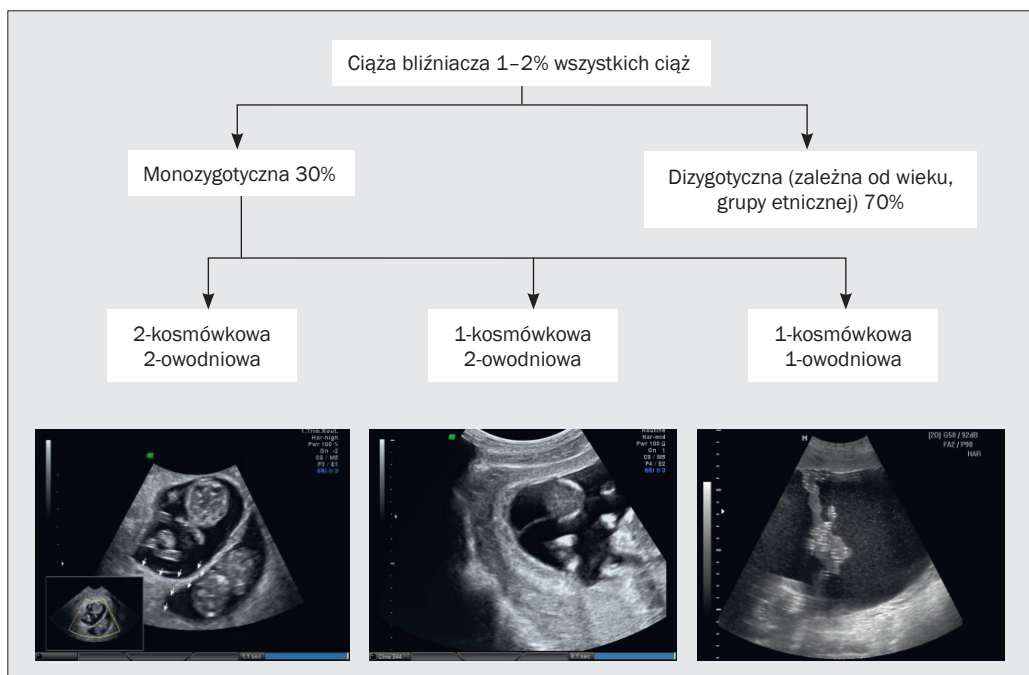
EWA DRAGA-ZAPORA, MARIOLA ROPACKA-LESIAK, KRZYSZTOF SZAFLIK

## WPROWADZENIE

Występowanie ciąży bliźniaczej w populacji związane jest z czynnikami zarówno genetycznymi, jak i środowiskowymi: dziedziczne podłoże, ciąża bliźniacza w wywiadzie, zaawansowany wiek ciężarnej (>35 r.ż.) i metody wspomaganego rozrodu to powszechnie uznane czynniki ryzyka. W ostatnich dziesięcioleciach częstość ciąż bliźniaczych wzrosła i na świecie wynosi obecnie 3%, natomiast w Polsce osiągnęła 1,3% w 2013 roku<sup>1,2</sup>. Śmiertelność w nich jest od 3 do 7 razy większa niż w ciążach pojedynczych, a zachorowalność, zwłaszcza dotycząca uszkodzeń neurologicznych, siedem razy większa. Ryzyko niepomyślnych zakończeń wyraźnie rośnie w ciążach jednokosmówkowych i 2,5-krotnie przekracza analogiczne ryzyko w ciążach dwukosmówkowych, również ryzyko powikłań neurologicznych jest wyższe (7-krotnie) u przedwcześnie urodzonych bliźniąt jednokosmówkowych niż u dwukosmówkowych<sup>1,2</sup>.

Dwie trzecie ciąż bliźniaczych to ciąż dwuzygotyczne (dlatego zawsze dwukosmówkowe), które nie są narażone na wystąpienie zespołu przetoczenia między płodami (TTTS – twin-to-twin transfusion syndrome). Jedna trzecia ciąż bliźniaczych to ciąż monozygotyczne (zarówno jednokosmówkowe, jak i dwukosmówkowe). Kosmówkowość w ciążach monozygotycznych wiąże się z czasem między zapłodnieniem a podziałem embrionu (podział między 4 a 8 dniem prowadzi do rozwoju jednej kosmówki). Dwie trzecie ciąż monozygotycznych to ciąż jednokosmówkowe i tylko te narażone są na rozwój TTTS (od 10 do 15% ciąż monozygotycznych) (ryc. 1). Źródła nieprawidłowości upatruje się w angioarchitekturze łożyska, w którego obrębie obecne są połączenia naczyniowe tętniczo-tętnicze, tętniczo-żylny i żylny-żylny. Niezrównoważony przepływ krwi od jednego do drugiego płodu doprowadza do rozwoju TTTS. Niezastosowanie terapii wewnątrznaczyniowej w przypadku rozpoznania powyższej patologii wiąże się ze śmiertelnością płodów bliską 100%<sup>3,4</sup>.

Przyczyny wystąpienia TTTS i objawy diagnostyczne stopniowo wyjaśniano przez wiele lat. W 1875 r. położnik Friedrich Schatz po raz pierwszy użył określenia „zespół przetoczenia krwi między płodami”. Odkrył on wszystkie typy anastomoz i opisał spowodowane ich obecnością liczne powikłania w przebiegu ciąży i porodu<sup>5</sup>. Jednak dopiero rozwój ultrasonografii umożliwił diagnostykę prenatalną zespołu i dalsze badania. Jedno z najważniejszych w 1999 r. przeprowadzili Quintero i wsp. Opracowali oni klasyfikację zespołu, którą stosujemy do dzisiaj. W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się ogromny postęp w diagnostyce i terapii wewnątrznaczyniowej powikłań ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej.



Rycina 1. Podział ciąż bliźniaczych

## Patomechanizm

Ciąża bliźniacza jednokosmówkowa charakteryzuje się unikalną budową łożyska, w którego obrębie występują połączenia naczyniowe między układami krążenia bliźniąt. Możemy wyróżnić następujące anastomozy naczyniowe:

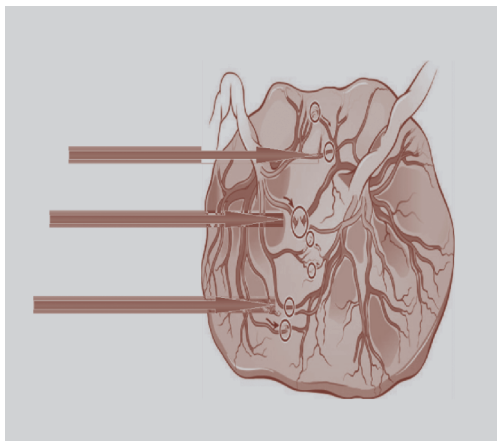
- jednokierunkowe tętniczo-żylnie (AV) i żylnio-tętnicze (VA)
- dwukierunkowe żylnio-żylnie (VV) lub tętniczo-tętnicze (AA).

W zależności od umiejscowienia:

- powierzchniowe lub dwukierunkowe (A-A, V-V) – o tym samym ciśnieniu krwi
- głębokie lub jednokierunkowe (A-V).

Najczęściej spotykanymi połączeniami powierzchniowymi są połączenia tętniczo-tętnicze (ryc. 2). Liczba połączeń naczyniowych, ich rodzaj i wielkość odgrywają znaczącą rolę w rozwoju TTTS. W 10–15% ciąż jednokosmówkowych dochodzi do niezrównoważonego przepływu krwi między płodami przez wymienione anastomozy. Przepływ krwi od jednego płodu przez jednokierunkowe połączenia AV jest niewystarczająco kompensowany przez przepływ w odwrotnym kierunku przez anastomozy AV lub powierzchowne dwukierunkowe połączenia VV lub AA.

Opisana nierównowaga hemodynamiczna prowadzi do powstania płodu dawcy i płodu biorcy. Zmniejszona objętość krwi w łożysku naczyniowym dawcy (hipowolemia) skutkuje zmniejszeniem produkcji moczu, a nawet bezmoczem, co z kolei przekłada się na obniżoną objętość płynu owodniowego lub bezwodzie. Zwiększona objętość krwi u biorcy (hiperwolemia) nasila produkcję moczu i powoduje powstanie wielowodzia. Serce biorcy jest nadmiernie obciążone, mogą występować objawy obrzęku u płodu. Dawca natomiast przyjmuje postać płodu złapanego przez błony i ma cechy wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR – intrauterine growth restriction).



Rycina 2. Anastomozy w łożysku w TTTS

Istnieje jednak coraz więcej dowodów na to, że patofizjologia TTTS jest bardziej skomplikowana i że nieodłącznymi jej elementami pozostają układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz substancje wazoaktywne: endotelina 1, przedsionkowy oraz mózgowy peptyd natriuretyczny. Bajoria i wsp. udowodnili korelację między zwiększonym stężeniem endoteliny 1 a objawami obrzęku u płodu oraz między stężeniem mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP – brain natriuretic peptide) a stopniem nasilenia zmian w układzie sercowo-naczyniowym biorcy<sup>6</sup>. Endotelina 1 to czynnik kurczący naczynia, wydzielany przez śródbłonek naczyń krwionośnych i biorący udział w patologicznej przebudowie mięśnia sercowego i naczyń. Peptydy natriuretyczne działają ochronnie w niewydolności serca.

Ich stężenie wzrasta w przewlekłej niewydolności krążenia. Nasilają one natriurezę, rozszerzają naczynia krwionośne i działają antagonistycznie do substancji odpowiedzialnych za przebudowę serca<sup>7</sup>.

Hipowolemia dawcy prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, co aktywuje układ RAA jako mechanizm adaptacyjny mający utrzymać prawidłowe ciśnienie krwi. Warto jednak zauważyć, że substancje te przez anastomozy dostają się również do biorcy i pogarszają jego sytuację hemodynamiczną: serce przeciążone jest nie tylko zwiększoną objętością krwi krążącej, ale także zwiększonym obciążeniem następczym spowodowanym skurczem naczyń obwodowych, wywołanym działaniem RAA<sup>8</sup>.

## DIAGNOSTYKA TTTS

### Kryteria ultrasonograficzne

1. Określenie kosmówkowości ciąży mnogiej – najlepiej we wczesnej ciąży (6–9 tydzień, maksymalnie do końca I trymestru):

- ocena objawu lambda
- ocena objawu T.

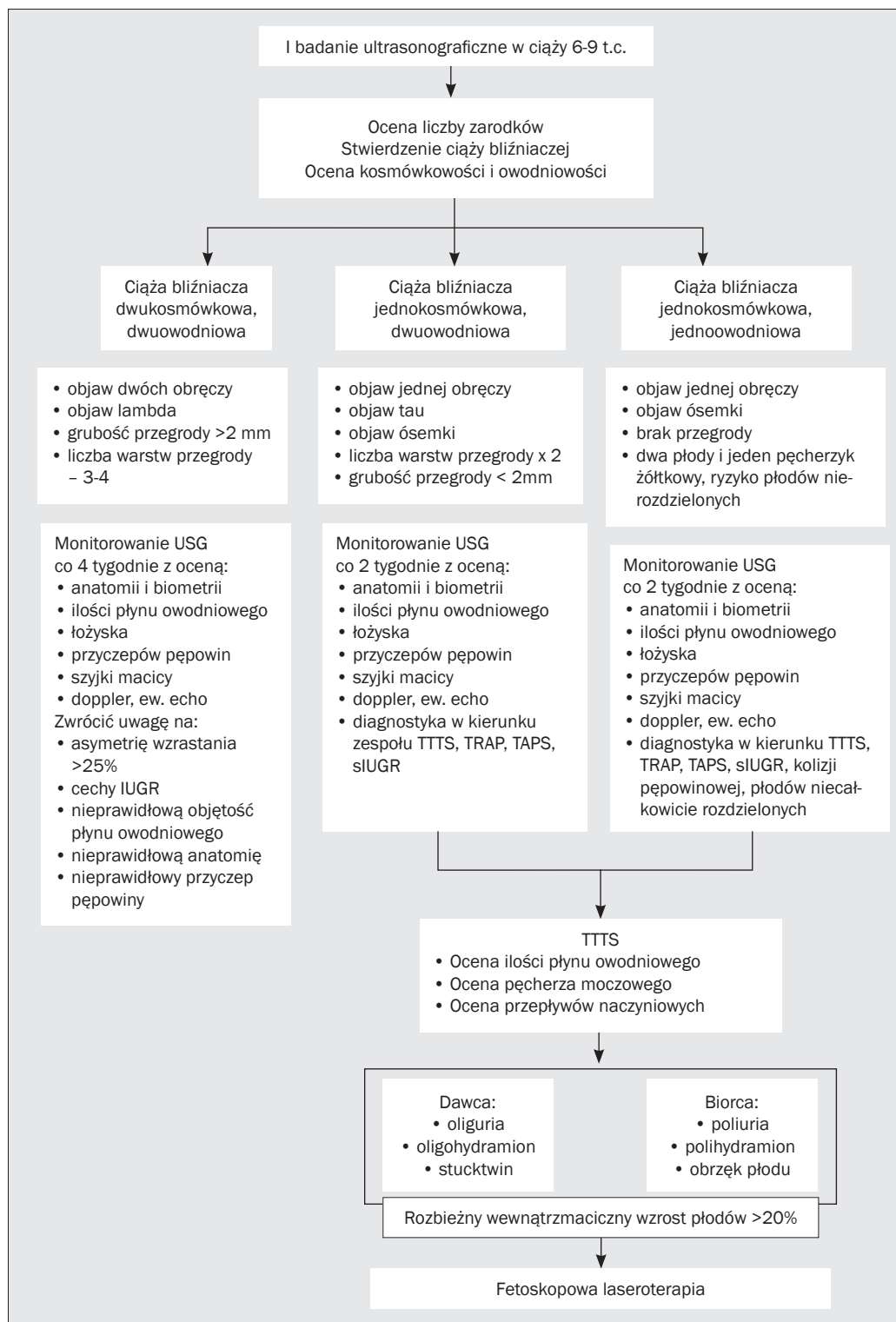
2. Wczesne kryteria predykcyjne – badanie USG między 11 a 13,6 tygodniem ciąży

- zwiększona grubość przezierności karkowej (NT – nuchal translucency) u jednego bliźniaka lub obu
- nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym (DV – ductus venosus) (ryc. 3,4).

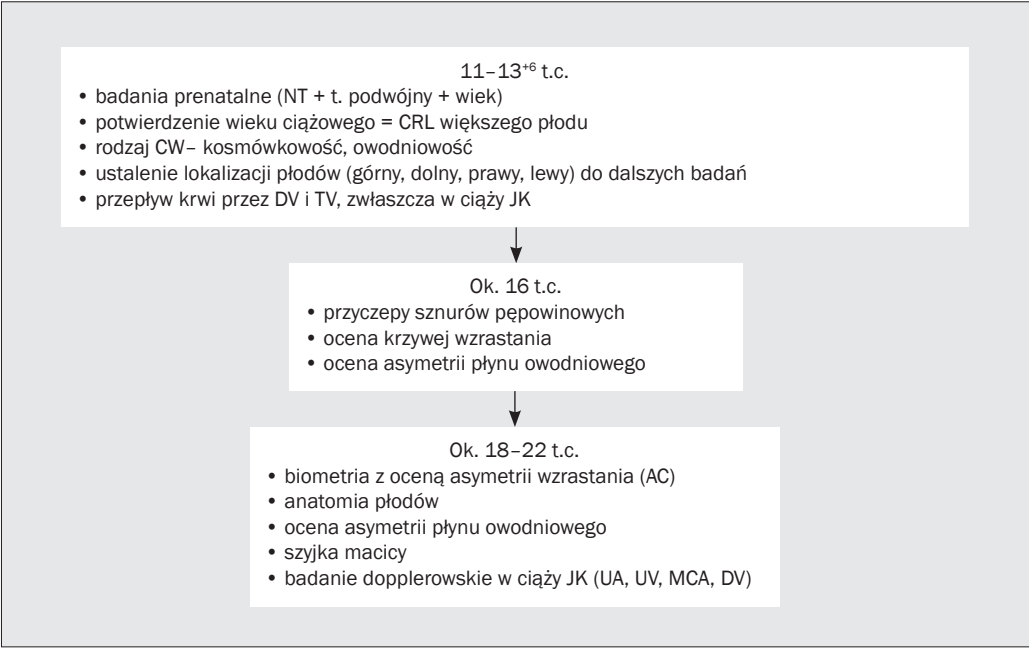
TTTS rozpoznaje się najczęściej w II trymestrze ciąży (między 16 a 24 tygodniem). Wśród kryteriów niezbędnych do rozpoznania są:

- stwierdzenie jednokosmówkowej ciąży bliźniaczej w I trymestrze (T-sign)
- stwierdzenie małowodzia w worku owodniowym jednego z bliźniąt z współistniejącym wielowodziem w worku owodniowym drugiego.

Rozbieżność między masami płodów nie jest konieczna do rozpoznania. Powszechnie uznaną klasyfikację TTTS zaproponowali Quintero i wsp. Wyróżnili oni 5 stopni zaawansowania zespołu (tab. 1)<sup>9</sup>.



Rycina 3. Diagnostyka ultrasonograficzna w ciąży bliźniaczej



Rycina 4. Diagnostyka ultrasonograficzna w ciąży bliźniaczej

**Tabela 1. Klasyfikacja TTTS wg Quintero i wsp.**

Objaw	Stopień zaawansowania				
	I	II	III	IV	V
Wielowodzie/małowodzie	+	+	+	+	+
Brak moczu w pęcherzu moczowym dawcy	–	+	+	+	+
Nieprawidłowości w badaniu dopplerowskim /UA, UV, DV, TV/	–	–	+	+	+
Obrzęk uogólniony przynajmniej jednego płodu	–	–	–	+	+
Zgon przynajmniej jednego płodu	–	–	–	–	+

W stopniu I zaawansowania stwierdza się wielowodzie w worku owodniowym biorcy, natomiast małowodzie lub bezwodzie u dawcy. Objętość płynu owodniowego ocenia się na podstawie największej kieszonki płynowej (MVP – maximum vertical pocket) bez płodu oraz pępowiny w przekroju podłużnym. Pomiar wykonuje się prostopadle do ściany macicy lub łożyska. Małowodzie stwierdza się, gdy MVP ≤2 cm, natomiast wielowodzie przy MVP ≥8 cm do 20 tygodnia ciąży i MVP ≥10 cm powyżej 20 tygodnia ciąży (ryc. 5).

Zmniejszanie się objętości krwi krążącej u dawcy prowadzi do przednerkowej niewydolności nerek płodu i anurii – pęcherz moczowy nie wypełnia się i przestaje być widoczny w badaniu USG. Przypadek taki kwalifikowany jest do II stopnia zaawansowania (ryc. 6).

W stopniu III obserwuje się nieprawidłowe przepływy dopplerowskie w tętnicy pępowinowej (UA – umbilical artery), żyły pępowinowej (UV – umbilical vein) i DV. Przeciążenie objętościowe serca

biorecy zwiększa obciążenie następce, a w konsekwencji doprowadza do zmian kurczliwości komór. Progresa tych zmian powoduje pojawienie się nieprawidłowości w badaniu dopplerowskim: brak fali A lub falę ujemną A w DV oraz pulsację w UV. Te dwie patologie obok braku przepływu rozkurczowego lub obecności fali zwrotnej w UA dawcy zostały łącznie określone przez Quintero i wsp. jako „krytycznie nieprawidłowy doppler” (Critically Abnormal Doppler) (ryc. 7–10)<sup>10</sup>.

Podczas badania dopplerowskiego warto również dokonać oceny przepływu w tętnicy środkowej mózgu (MCA – middle cerebral artery). Ocena dopplerowska MCA znalazła zastosowanie nie tylko w diagnostyce niedotlenienia płodu, kiedy to obserwuje się obniżenie oporu w tętnicy środkowej mózgu i wzrost w tętnicy pępowinowej (tzw. wskaźnik mózgowo-pępowinowy CPR <1, świadczący o centralizacji krążenia). Ocena maksymalnej prędkości skurczowej (PSV – peak systolic velocity) znajduje zastosowanie w nieinwazyjnej diagnostyce anemii u płodu. Wartości PSV-MCA są tym wyższe, im cięższa jest niedokrwistość płodu. Wykorzystanie wielokrotności mediany (MoM – multiples of the median) zniósło wpływ wieku ciążowego na pomiary. W przypadku gdy maksymalna prędkość skurczowa w MCA ulega wzrostowi powyżej 1,5 MoM u jednego płodu oraz obniżeniu poniżej 1,0 MoM u drugiego, możemy prenatalnie rozpoznać zespół TAPS (twin anemia polycythemia sequence) występujący pierwotnie lub jako powikłanie terapii laserowej w zespole TTTS.

Jeśli przynajmniej jeden z płodów ma obrzęk uogólniony, kwalifikujemy ten przypadek do stopnia zaawansowania IV według Quintero (ryc. 11). Zazwyczaj dotyczy on biorecy i rozwija się na podłożu hiperwolemii, która przewyższa możliwości adaptacyjne płodu. Dochodzi do niewydolności krążenia, co prowadzi do gromadzenia się płynu w tkance podskórnej i jamach ciała. Obrzęk płodu u dawców występuje zdecydowanie rzadziej niż u biorecy. Przyczyny jego wystąpienia można wiązać z anemią, hipoproteinemią oraz niedokrwieniem narządów. Przekroczenie granicy możliwości kompensacyjnych płodów, jeżeli nie wdroży się odpowiedniej terapii wewnątrzmacicznej, skutkuje obumarciem wewnątrzmacicznym. Zgon jednego lub obu płodów kwalifikuje pacjentkę do V stopnia zaawansowania.

Istotnym aspektem diagnostyki TTTS jest różnicowanie z rozwijającym się lub nakładającym na obraz kliniczny sIUGR. W tabeli 2 przedstawiono zarówno charakterystyczne, jak i wspólne cechy obu patologii.

Światowe piśmiennictwo w przypadku ciąży jednokosmówkowej rekomenduje kontrolę ultrasonograficzną co 2–3 tygodnie od 16 tygodnia ciąży<sup>11,12</sup>. Jednakże według Thorson i wsp. odstępy dłuższe niż 2 tygodnie między badaniami kontrolnymi skutkowało rozpoznawaniem TTTS w wyższych stopniach zaawansowania i potencjalnie wiązało się z późniejszym wdrożeniem leczenia wewnątrzmacicznego i gorszymi wynikami perinatalnymi<sup>13</sup>. Algorytm przesiewowych badań ultrasonograficznych dla zespołu TTTS przedstawiono na rycinie 12.

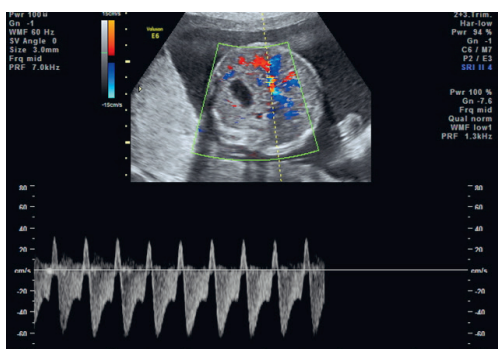


Rycina 5. Wielowodzie u biorecy

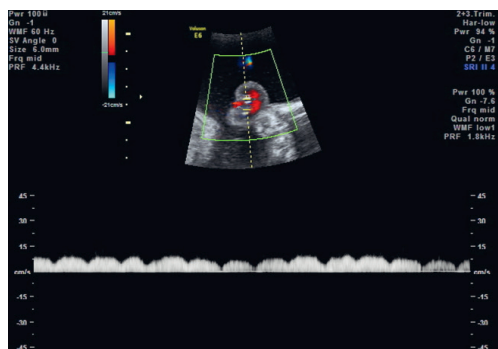


Rycina 6. Brak wypełnionego pęcherza moczowego u dawcy

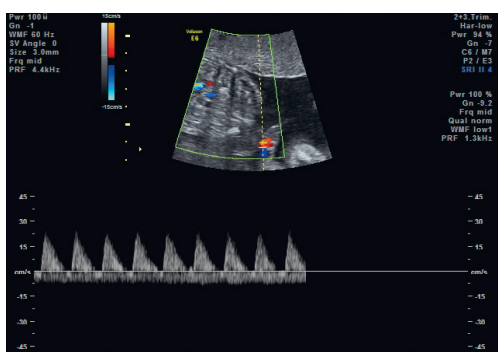




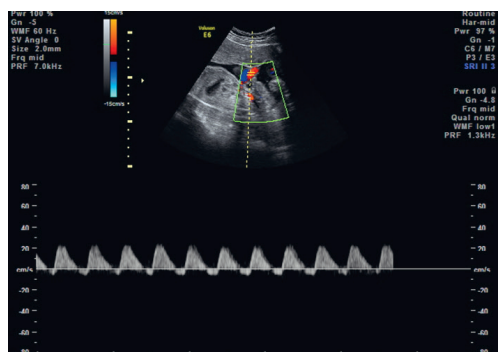
Rycina 7. Ujemna fala alfa w DV



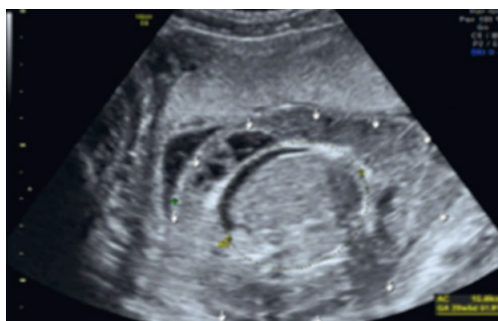
Rycina 8. Pulsacja w żyłę pępowinowej



Rycina 9. Brak przepływu rozkurczowego w UA



Rycina 10. Fala zwrotna w UA



Rycina 11. Obrzęk tkanki podskórnej na brzuchu płodu

## Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne nie zostało ujęte w klasyfikacji według Quintero, jednak odgrywa niezwykle istotną rolę w procesie diagnostycznym zarówno przed terapią wewnątrzmaciczną TTTS, jak i po niej. U płodu biorcy obserwujemy objawy niewydolności krążenia w postaci kardiomegalii, przerostu obu komór z dominacją prawej, cech kardiomiopatii przerostowej, upośledzenia funkcji skurczowej, niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych, wysięku w osierdziu. U dawcy natomiast rejestruje się najczęściej prawidłowe badanie echokardiograficzne albo kardiomegalię względną, zwolnione przepły-

wy przez zastawki serca oraz cechy centralizacji krążenia w postaci heart sparing effect<sup>14</sup>.

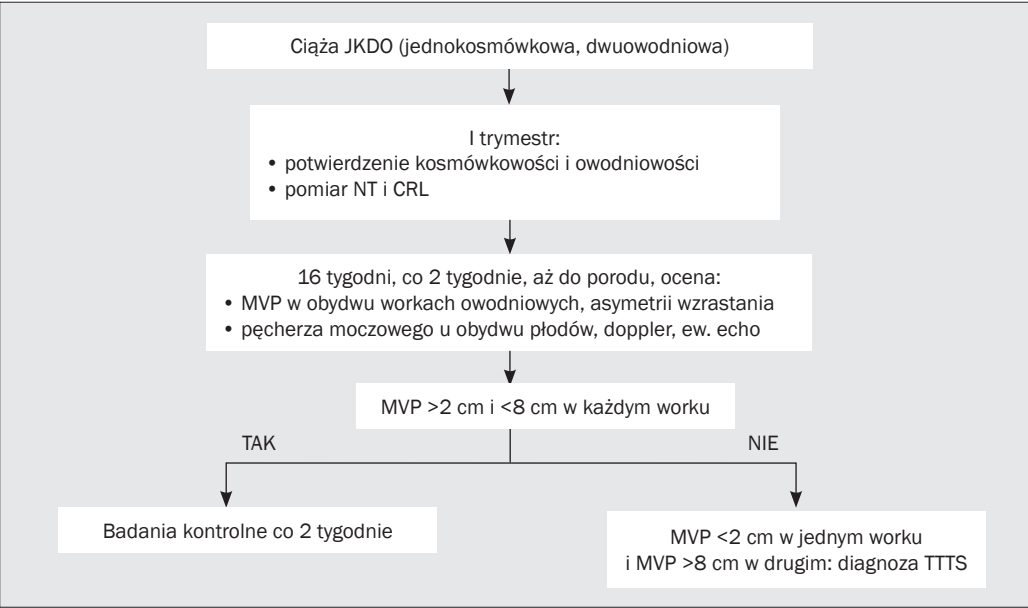
Badanie echokardiograficzne ma na celu ocenę:

- kurczliwości mięśnia sercowego metodą pomiarów frakcji skracania komór serca w projekcji M-mode
- indeksu sprawności miokardium (Tei-indeks) – jest to dopplerowski wskaźnik funkcji skurczowej i rozkurczowej serca
- grubości mięśnia sercowego

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa TTTS i siUGR

TTTS	Cechy wspólne obu patologii	siUGR
Małowodzie-wielowodzie		Małowodzie-normowodzie
	AEDV-REDV	
Brak pęcherza moczowego u małego płodu		Obecny pęcherz moczowy u małego płodu
Nieprawidłowy przepływ w DV dużego płodu		Prawidłowy przepływ w DV dużego płodu
Pulsacja w UMBV u dużego płodu		Prawidłowy przepływ w UMBV u dużego płodu
	Nieprawidłowe przepływy u małego płodu	

AEDV – brak fali przepływu w rozkurczu; REDV – wsteczna fala przepływu w rozkurczu; UMBV – spektrum przepływu w żyłę pępowinowej



Rycina 12. Badania przesiewowe w TTTS

- przepływu przez zastawki przedsionkowo-komorowe i półksiężycowate w:
  - cieśni aorty
  - przewodzie tętniczym
  - naczyniach wieńcowych
- pojemności wyrzutowej serca dla prawej i lewej komory
- stanu kardiologicznego płodów przez zastosowanie skali CVPS według Huhty (Cardiovascular Profile Score) i skali CHOP (Children’s Hospital of Philadelphia) (tab. 3–5)<sup>14,15</sup>.

Zmiany w układzie krążenia płodów z TTTS są obecne już w 50–60% przypadków stopni I i II według Quintero. Badanie echokardiograficzne może pomóc w diagnostyce różnicowej z innymi po-



wikłaniami ciąży jednokosmówkowej. Szczegółowa ocena objawów sercowo-naczyniowych może ostatecznie pozwolić ustalić rozpoznanie, dokładniej ocenić zaawansowanie choroby i dzięki temu umożliwić podjęcie decyzji o kwalifikacji do zabiegów wewnątrzmacicznych. Badanie echokardiograficzne stanowi również ważny element oceny odpowiedzi na leczenie<sup>15</sup>.

## TERAPIA WEWNĄTRZMACICZNA

Śmiertelność w TTTS bez zastosowania terapii wewnątrzmacicznej wynosi 90–100%, dlatego niezwykle ważna jest właściwie przeprowadzona diagnostyka oraz odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia<sup>16</sup>.

Początkowo, przed erą laseroterapii, postępowanie lecznicze miało charakter głównie objawowy.

**Tabela 3. Cardiovascular Profile Score (CVPS)**

	<b>Norma 2 pkt</b>	<b>–1 pkt</b>	<b>–2 pkt</b>
Obrzęk	Brak	Ascites/hydrothorax/ hydropericardium	Obrzęk skóry
Wielkość serca (Ha/Ca)	0,2–0,35	0,35–0,5	<0,2 ; >0,5
Funkcja mięśnia sercowego	SF RV/LV >0,28, dwu- fazowy napływ przez zastawki AV	Holosystoliczna TR lub SF RV/LV <0,28	Holosystoliczna MR lub jednofazowy napływ przez zastawki AV
Doppler żylny	Prawidłowy DV i UV	Nieprawidłowy DV	Pulsacja w UV
Doppler tętniczy	Prawidłowy UA	AEDV	REDV

AEDV – brak fali przepływu w rozkurczu; DV – przewód żylny; LV – lewa komora; REDV – wsteczna fala przepływu w rozkurczu; RV – prawa komora; SF – frakcja skracania; TR – niedomykalność zastawki trójdzielnej; UA – tętnica pępowinowa; UV – żyła pępowinowa

**Tabela 4. Children's Hospital of Philadelphia (CHOP)**

	<b>0 pkt</b>	<b>1 pkt</b>	<b>2 pkt</b>
UA	Norma	Obniżona fala alfa	AEDV/REDV
Przerost mięśnia sercowego	Brak	Stwierdzany	
Wielkość serca	<1/3	1/3–1/2	>1/2
Kurczliwość	Prawidłowa	SF <30	SF <20
Niedomykalność MV	Brak	Łagodna	Masywna
Niedomykalność TV	Brak	Łagodna	Masywna
Doppler MV	Dwufazowy	Jednofazowy	
Doppler TV	Dwufazowy	Jednofazowy	
DV	Prawidłowy	Brak fali alfa	Wsteczna
UV	Bez pulsacji	Pulsacja	
RVOT	PA > Ao	PA = Ao 2 pkt – PA < Ao	3 pkt – RVOTO
Niedomykalność PA	Brak	Stwierdzana	

Ao – średnica zastawki aortalnej; PA – średnica zastawki pnia płucnego; RVOT – droga odpływu prawej komory; RVOTO – zwężenie drogi odpływu prawej komory