

ТРАНСФУЗИЈСКИ СИНДРОМ БЛИЗАНАЦА - ДИЈАГНОЗА И ПРОГНОЗА

Амира ХАЈРИЋ-ЕГИЋ, Жељко МИКОВИЋ, Дејан ФИЛИМОНОВИЋ, Анка ЋИРОВИЋ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни Фронт“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказано је 14 случајева близаначких трудноћа компликованих трансфузијским синдромом које су проспективно праћене у периоду од 1998-2001. године. Ултразвучни дијагностички критеријуми били су: дискордантни раст, полихидроамнион и олигоамнион и разлика у Доплер индекси-ма умбиликалне артерије. Појава трансфузијског синдрома у II триместру има јако лошу прогнозу и врло висок морталитет и представља једно од најлеталнијих стања у перинаталној медицини данас. Случајеви који се развију у III тромесечју имају бољу прогнозу и већу стопу преживљавања. Девет случајева у II триместру имали су 100% перинатални морталитет, а пет случајева у III триместру 20%. Мировање, токолитици и декомпресивне амниоцентезе нису значајно смањиле перинатални морталитет. Укупна стопа преживљавања била је 29%.

Кључне речи: Близанци, трансфузијски синдром.

УВОД

Трансфузијски синдром близанаца је врло озбиљна компликација монозиготних, монохорионских близаначких трудноћа узрокована једносмерним пренаталним трансфузијама кроз артериовенске анастомозе у постелици.

Schatz је први описао феномен подељене циркулације код монохорионских близанаца давне 1882. године. Доказао је постојање артеријских, венских и артериовенских анастомоза које чине „трећу циркулацију“, која је често праћена великим артериовенским анастомозама супротног правца које компензују неједнакост ове циркулације и доводе до нормалног исхода трудноће. Ако недостају такве велике анастомозе долази до преминације треће циркулације са веома драматичним циркулаторним променама које доводе до трансфузијског синдрома (1).

Клиничке манифестације синдрома су последица неравномерне расподеле крви између једног близанца (донора) који развија анемију, застој раста и олигохидроамнион и другог близанца (реципијента) који постаје полицитемичан, макрозомичан и развија полихидроамнион (2). Инциденца трансфузијског синдрома креће се од 5-15% (2,3). Синдром карактерише врло висок перинатални морталитет, посебно ако се развије пре 28. недеље трудноће, што га чини једним од највећих проблема савремене перинатологије.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада био је успостављање клиничких и ултразвучних критеријума за дијагнозу и прогнозу трансфузијског синдрома близанаца и испитивање вредности Допплер ултразвучног прегледа фетоплацентарне циркулације у дијагнози и прогнози синдрома.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У периоду од 1.1.1998. године до 31.12.2001. године проспективно су праћени сви случајеви близанач-

ких трудноћа са трансфузијским синдромом хоспитализовани на одељењу високоризичних трудноћа Гинеколошко-акушерске клинике „Народни фронт“. Овим трудноћама мерени су биохемијски параметри, ради процене гестације и телесне масе, мерена количина плодове воде изражена кроз АFI (Amniotic Fluid Index), одређивани Допплер индекси (S/D однос и Pi-пулсативни индекс) у умбиликалној артерији сваког близанца, а затим начин завршавања трудноће, гестације, телесне масе и дужине, АРGAR score као и компликације у раном неонаталном периоду.

Критеријуми за трансфузијски синдром били су: ултразвучни налаз диспаритета плодове воде у смислу олиго (AFI мањи од 50 mm) и поихидроамнион (AFI већи од 150 mm), разлика у биометрији у смислу дискордантног раста (разлика у феталној маси већа од 20%), исти пол плодова, једна постелица и дебљина преградне мембране мања од 3mm. Постнатално дијагноза је потврђивана на основу дискордантног раста, разлике у вредностима хематокрита веће од 5% и хистопатолошког налаза диамнионске, монохорионске постелице.

Коришћен је следећи терапијски протокол: хоспитализација, мировање, токолитици (орални или интравенски бетамиметици, зависно од присутних контракција), а у случају изразите утерине дистензије због полихидроамниона вршене су серијске декомпресивне амниоцентезе.

Сва ултразвучна мерења вршена су ултразвучним апаратом Алоса 680А са колор Доплер сондама од 3,5 MHz. У статистичкој обради коришћени су средња вредност, SD и Студентов Т тест.

РЕЗУЛТАТИ

У периоду од 1.1.1998. године до 31.12.2001. године било је укупно 249 порођаја близанаца, а откривено је 14 случајева трансфузијског синдрома, што чини инциденцу од 5,6%.

Број No	ГС (Д) GW(D)	УЗ налаз US	Doppler Pi	ГС (П) GW(De)	ТМ BW	Apgar	НН ток NN course	Терапија Therapy
1.	26,0	I FS II hidro	- 1,6	26,3	500/600 17%	0/1	-/smrt /death	T
2.	22,4	I hidro II oligo	1,7 2,1	25,1	550/400 27%	1/1	smrt/smrt death/death	T+AC
3.	23,1	I hidro II oligo	1,7 AD	24,0	600/300 50%	2/0	smrt/ death/death	T+AC
4.	25,3	I hidro II FS	1,5 -	26,0	650/500 23%	1/0	smrt/ death/-	-
5.	17,5	I FS II FS	- -	18,0	350/300 15%	0/0	-/-	-
6.	20,3	I oligo II hidro	1,5 1,9	22,4	400/490 18%	1/1	smrt/smrt death/death	T
7.	19,1	I oligo II hidro	1,8 1,4	21,4	320/470 32%	0/0	-/-	T
8.	20,2	I hidro II oligo	1,6 1,2	23,5	600/450 25%	1/0	smrt/ death/-	T+AC
9.	21,1	I hidro II FS	1,2 -	22,4	550/350 36%	1/0	smrt/ death/-	T

Табела 1: Клинички ток 9 случајева трансфузијског синдрома дијагностикованог пре 28. недеље

Table 1: Clinical course of nine cases of twin-twin transfusion syndrome diagnosed before 28 weeks

ГС (Д) - гестацијска старост у време дијагнозе, ГС(П) - гестацијска старост у време порођаја, ФС - фетална смрт, АД - одсутна дијастола, Т+АЦ - токолитички и амниоцентеза
 GS (D) - gestational age at diagnosis, GS(P) - gestational age at delivery, FS - fetal death, AD - absent diastole, T+AC - tocolytics and amniocentesis

Зависно од времена појаве синдрома и дијагнозе сви случајеви су подељени у две групе. Групу 1 чинио је 9 трудноћа где је дијагноза постављена пре 28. недеље трудноће, а перинатални исход приказан је на табели број 1. На табели број 2 приказано је 5 случајева дијагностикованих после 28. недеље трудноће.

Интраутерина смрт једног или оба близанца констатована је одмах на пријему у 4 случаја (1,4,5 и 9). У току хоспитализације дошло је до интраутерусне смрти још два близанца наколико дана после мерења у 30. недељи (бр.10) и у 32. недељи (бр. 11).

Средња вредност гестације у време постављања дијагнозе била је $21,6 \pm 4,2$ недеље за I групу, а $29,6 \pm 2,1$ за II групу. У време завршавања трудноће средња вредност гестације за I групу је била $23,2 \pm 3,6$, а за II групу $33 \pm 3,3$ недеље. Трајање трудноће од постављања дијагнозе до спонтаног завршетка трудноће било је 1,5 недеље у I групи, а 3,4 недеље у II групи. Разлика је статистички значајна на нивоу $p < 0,05$.

Доплер мерења умбиликалне артерије показују да је већи близанац у већини случајева имао нормалне вредности S/D односа и Pi индекса. Мањи близанац (донор) показивао је, међутим, цео спектар патолошких вредности, почевши од повишених вредности Доплер индекса до одсутног или реверзног протока у дијастоли. У свим случајевима интерблизаначка разлика у Pi индексу била је већа од 0,4. У 9 случајева постојао је изражени олигоамнион донора (AFI мањи од 10мм) са једва видљивом мембраном око плода који је потпуно потиснут уз утерусни зид и најчешће без видљивих покрета („Stuck Twin“ феномен) (4).

Код пацијената бр. 2,3 и 8 вршене су серијске амниоцентезе због изразите дистензије утерусног и абдоминалног зида труднице који су изазивали субјективне тегобе, али је и поред тога дошло до спонтаног побачаја. Укупни перинатални морталитет испитиване групе износио је 71% (20/28). Стопа преживљавања у II триместру је била 0%, а у III триместру 80% (8/10).

ДИСКУСИЈА

Главни патофизиолошки фактор трансфузијског синдрома је дисбаланс артериовенског шанга (3). Инциденца синдрома у нашој групи износила је 5,6%, док се у литератури наводи инциденца од 3-15% (5).

Дијагноза трансфузијског синдрома може се поставити рано у трудноћи. Наш најранији случај откривен је у 18. недељи, а у литератури најраније описани случај је у 14. недељи гестације (6). Из тог разлога требало би већ у првом триместру обратити пажњу на локализацију постелице, облик и дебљину мембране у циљу раног одређивања хорнионског статуса. Ако се постави дијагноза монохорионске, диамнионске трудноће у I триместру, таква близаначка трудноћа захтева серијске ултразвучне прегледе ради откривања раних знакова трансфузијског синдрома. Улога Доплер ултразвука, свакако, има своје значајно место у дијагнози трансфузијског синдрома. Познато је да је разлика у пулсативном индексу умбиликалне артерије значајно виша код близанца са трансфузијским синдромом него код обичног дискордантног раста изазваног најчешће плацентном нутритивном асиметријом (3,5). На тај начин разлика у Pi може бити корисна у предикцији ризика трансфузијског синдрома. Интересантно је да је у Pi умбиликалних артерија значајна само до појаве феталног хидропса, и то што је тежи хидропс, разлика је мања. Претпоставља се да пулсативни индекс хидропичног близанца опада због срчане инсуфицијенције, што смањује разлику (3).

Највећи проблем и најимресивнији налаз у овом синдрому је акутни полихидроамнион једног близанца уз изразит олигоамнион другог - „Stuck Twin“ феномен (4) који се виђа код тешких раних синдрома. Сви пацијенти из наше серије до 28. недеље имали су овај налаз. Акутни полихидроамнион је најчешћи узрок превременог прснућа плодних овојака, спонтаног побачаја и превременог порођаја који компликују овај синдром (6).

Број No	ГС (Д) GW(D)	УЗ палаз US	Допплер Pi	ГС (П) GW(De)	ТМ BW	Аpg	НН ток NN course	Терапија Therapy
10.	28,1	I oligo II hidro	AD 1,3	32,1	1250/1800 31%	0/6	-/жив -/alive	Т
11.	29,2	I oligo II hidro	RD 1,4	30,3	960/1300 26%	0/5	-/жив -/alive	Т
12.	32,0	I hidro II oligo	1,2 0,8	35,4	2700/1550 43%	8/7	жив/жив Ht(d) 12%	Т
13.	28,3	I hidro II oligo	1,3 1,6	29,5	1300/1050 19%	7/7	жив/жив Ht(d) 7%	Т
14.	32,2	I nor II nor	0,7 1,3	36,2	2850/1900 33%	9/7	жив/жив Ht(d) 9%	Т

Табела 2: Клинички ток 5 случајева трансфузијског синдрома дијагностикованог после 28. недеље

Table 2: Clinical course of five cases twin-twin transfusion syndrome diagnosed after 28 weeks

AD - одситна дијастола, Ht(d) - разлика у вредностима хематокрита, RD - реверзна дијастола
AD - absent diastola, Ht(d) - difference in hematocrit values, RD - reversed diastola

Интарутерусна смрт једног близанца у монохорионским трудноћама је удружена са повећањем морбидитета и mortalитета преживелог близанца. Иако у нашој студији преживели близанци (случај 10 и 11) нису имали значајнији морбидитет, у литератури су описане компликације преживелог близанца: мултицистична енцефаломалација, билатерална ренална некроза, некротизујући ентероколитис и периферна гангрена стопала (7). Етиологија ових компликација везује се за акутне хемодинамске и исхемичне промене у време смрти донора, а не каснијег настанка ДИК-а. Наиме, у тренутку смрти једног близанца, најчешће донора, долази до наглог пада крвног притиска, што доводи до трансфера крви од преживелог близанца кроз плацентне анастомозе изазивајући конгестију мртвог фетуса и анемију преживелог. Степен периагоналне трансфузије зависи од броја, величине и типа анастомозе. Ако је настала хиповолемија реципијента тешка он ће бити под ризиком исхемичних оштећења виталних органа као што су срце, мозак и бубрези са ставрањем мултиплих цицтичних лезија. Из тог разлога превенција неуролошких и других оштећења преживелог близанца може се избећи једино интервенцијом пре антиципиране феталне смрти (8).

Клиничка слика и тежина трансфузијског синдрома директно зависе од броја, величине и врсте анастомозе, а стопа преживљавања директно зависи од гестациске старости и телесне масе на рођењу. Лакши случајеви трансфузијског синдрома који се обично јављају у III триместру имају знатно бољу прогнозу и често се дијагностикују тек после рођења. Постнатално дијагноза се поставља не само на основу дискордантног раста и разлике у вредностима хемоглобина, које могу да се јаве и код дихорионих близанаца, већ и на основу хистопатолошког прегледа постељице (9).

Трансфузијски синдром који се развије пре 28. недеље има врло лошу прогнозу и висок mortalитет. У нашој групи није било преживелих што наводе и други аутори (10). Присуство хидропа једног близанца значајно погоршава прогнозу. На тај начин трансфузијски синдром близанаца дијагностикован пре 28. недеље представља једно од најлеталнијих стања у периналној медицини (2).

Проблем високог mortalитета трансфузијског синдрома везан је и за непостојање адекватне терапијске

мере. До сада описане терапијске мере као што су миновање, серијске амниоцентезе и примена токолитика нису значајно побољшале стопу преживљавања у нашој студији, а то потврђују и подаци из литературе (2). Друге у литератури описане терапијске мере као што су селективни фетотиди и третман фетуса дигоксинном преко мајке, такође нису дале очекиване резултате (3). Међутим, објављени су и повољнији резултати после поновљених агресивних амниоцентеза које су се изводиле од самог постављања дијагнозе и пре појаве материчних контракција чиме се смањује ризик превременог порођаја (11). У новије време описана је фетоскопска ласерска оклузија плацентних васкуларних анастомоза, која једино етиолошки решава проблем и представља метод избора будућности (12).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Urig MA, Clewell WH, Elliot JP: Twin-twin transfusion syndrome, *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163(5):1522-6
2. Gonsoulin W, Moise KJ, Kirshon B, Cotton DB, Wheeler JM, Carpenter RJ: Outcome of twin-twin transfusion syndrome diagnosed before 28 weeks of gestation, *Obstet Gynecol*, 1990, 75(2):214-6
3. Yamada A, Kasugai M, Yasumasa O, Ishizuka T, Mizutani S, Tomoda Y: Antenatal diagnosis of twin-twin transfusion syndrome by Doppler ultrasound, *Obstet Gynecol*, 1991, 78(6):1058-61
4. Berry SM, Puder KS, Bottoms SE, Uckele JE, Romero R, Cotton DB: Comparison of intrauterine hematologic and biochemical values between twin pairs with and without stuck twin syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172:1403-9
5. Hajric A: Испитивање uteroplacentне I феталне cirkулације color Doppler ultrasonografijom u blizanackoj trudnoци, doktorski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1993.
6. Bebbington MW, Wittmann BK: Fetal transfusion syndrome: Antenatal factors predicting outcome, *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 160:913-5
7. Margano F, Feinkind L, Minkoff H: Foot necrosis in a surviving twin associated with twin-twin transfusion syndrome and monochorionic placenta, *Obstet Gynecol*, 1992, 79(5):867-9
8. Fusi L, McParland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J: Acute twin-twin transfusion: A possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin, *Obstet Gynecol*, 1991, 78:517-21
9. Danskin FH, Neilson JP: Twin-twin transfusion syndrome: What are appropriate diagnostic criteria? *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161:365-72
10. Chescheir NC, Seeds JW: Polyhydramnios and oligohydramnios in twin gestations, *Obstet Gynecol*, 1988, 71:882-6

11. MariG,Abuhamada A,Verpairojkit B,Jones D,GomezK,Bohadosingh R,Soper R,Copel JA.:Treatment of twin-twin transfusion syndrome:Is the therapeutic amniocentesis still a good management option?Am J Obstet Gynecol,1996,174:487-93

12. DeLia JE,Criuschank DP,Keye WR:Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome,Obstet Gynecol,1990,75:1046-51.

TWIN-TWIN TRANSFUSION SYNDROME - DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

Amira HAJRIC-EGIC, Zeljko MIKOVIC, Dejan FILIMONOVIC, Anka CIROVIC
Obs/gyn clinic "Narodni front", School of medicine, University of Belgrade

Twin-twin transfusion syndrome is a serious complication of monozygotic, monochorionic, diamniotic twins resulting from transplacental vascular communications. In this syndrome blood is thought to be shunted from one twin - donor, who develops anaemia, growth retardation and oligoamnios, to the other twin - recipient, who becomes plethoric, macrosomic and develops polyhydroamnios. The incidence of twin-twin transfusion syndrome ranges from 5-15% of all twin pregnancies. If this condition develops in the second trimester, it is usually associated with spontaneous abortion and death of one or both fetuses before viability. Developing the syndrome in the third trimester has better perinatal outcome. Mortality rates ranging from 56%-100%, depending on gestational age and severity of the syndrome.

The ultrasound criterias for diagnosis, in this study, were the presence of twins of the same sex with discordant growth, with oligohydroamnios in one twin sac and polyhydroamnios in the other one, one placenta and thin membrane between twins. The present study shows clinical course of 14 cases and value of Doppler ultrasound to analyze the usefulness of umbilical artery blood flow velocimetry for predicting the risk of twin-twin transfusion syndrome.

14 twin pregnancies with twin-twin transfusion syndrome were diagnosed during the last four years period and prospectively followed. 9 cases were diagnosed before the completion of 28 weeks of gestation. The mean gestational age was 21,6_{-4,2} weeks at diagnosis and 23,2_{+3,6} weeks at delivery. 5 cases were diagnosed after 28 weeks of gestation. The mean gestational age in this group was 29,6_{+2,1} weeks at diagnosis and 33_{+3,3} weeks at delivery.

The survival rate in this study was 29%(8/28). 9 cases ended in spontaneous abortion between 18th and 27th weeks of pregnancy (table 1) and 5 in premature labor (table 2). There were 7 intrauterine death (5 at admission and 2 few days after admission) and 13 neonatal deaths. Overall mortality rate was 71%(20/28). Up to 28th weeks mortality rate was 100% and after 28th weeks mortality rate was 20%(2/10). 9 cases had "stuck" twin phenomenon.

The differences in the Doppler indexes from twin-twin transfusion syndrome cases significantly exceeded those without this syndrome. This difference seemed to predict the risk of twin-twin transfusion syndrome, but the number of cases is too small for general conclusions. Treatment regimens for twin-twin transfusion syndrome have included bed rest, tocolytic agents and serial amniocentesis for decompression in some cases. Neither serial amniocentesis nor tocolytic agents were associated with an improved survival rate in our study. Twin-twin transfusion syndrome can be diagnosed early in second trimester of pregnancy, but the survival rate remains low with the current methods of treatment. Survival was related to gestational age at delivery and birth weight. Twin-twin transfusion syndrome diagnosed before 28th weeks of gestation represents one of the most lethal conditions in perinatal medicine today.

Key words: twin-twin transfusion syndrome, survival, Doppler indexes.

Dr Amira Hajrić-Egić
Bulevar Mihajla Pupina 10E/353,
11070 Novi Beograd