

# Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w zespole TTTS

## Current recommendations for the management of TTTS

Mariola Ropacka-Lesiak, Grzegorz H. Bręborowicz

Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Poland

### Streszczenie

*W pracy przedstawiono aktualne poglądy i rekomendacje dotyczące postępowania w zespole TTTS.*

*Omówiono objawy, które powinny zwrócić naszą uwagę w badaniu USG w I trymestrze, do których należy asymetria CRL płodów, NT > 95 percentyla lub 20% i większa różnica NT pomiędzy płodami, brak lub wsteczna fala A w DV, niedomykalność zastawki TV. Przedstawiono również objawy, które powinny zwrócić naszą uwagę w II trymestrze ciąży. Należy do nich: dysproporcja objętości płynu owodniowego, asymetria wielkości pęcherzy moczowych, dysproporcja wielkości obwodów brzucha, fałdowanie się przegrody międzyplodowej, błoniasty przyrządek pępowiny dawcy, różna echogeniczność łożyska, nieprawidłowe wyniki badań dopplerowskich.*

*W pracy przedstawiono zasady monitorowania w oparciu o badanie USG z uwzględnieniem badania dopplerowskiego. Zwrócono również uwagę na konieczność i użyteczność monitorowania echokardiograficznego. Podkreślono, że częstość monitorowania uzależniona jest od stopnia zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych i waha się od kontroli 1 raz na tydzień do codziennego monitorowania w skrajnych przypadkach.*

*Praca prezentuje różne opcje postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem postępowania zachowawczego, septostomii, amnioredukcji, laseroterapii oraz selektywnej fetoredukcji. Uwzględniając stopnie zaawansowania stwierdzono, że w I i V można wdrożyć postępowanie zachowawcze. Leczeniem z wyboru jest fetoskopowa laserowa koagulacja anastomoz, która może być stosowana prawie we wszystkich stadiach zaawansowania (I-IV). Jednak obecny poziom dowodów nie pozwala nam na stwierdzenie, czy laserowa koagulacja wpływa na wzrost lub na zmniejszenie ryzyka wystąpienia opóźnienia rozwoju neurologicznego oraz upośledzenia umysłowego u dzieci w porównaniu z innymi rodzajami terapii. Amnioredukcja może być zalecana w sytuacji, kiedy terapia laserowa jest niedostępna lub jako terapia pierwszego rzutu przed transportem pacjentki do ośrodka terapii wewnątrzmacicznej.*

Słowa kluczowe: **cięża bliźniacza / TTTS / postępowanie /**

### Abstract

*The paper presents current views and recommendations for pregnancy complicated by TTTS.*

*The symptoms that should attract our attention during the first-trimester ultrasound, i.e. CRL asymmetry, NT >95th percentile, or 20% or more of the NT difference between the fetuses, absent or reversed A wave in DV, and TV regurgitation, are discussed and presented. Similarly, symptoms that should attract our attention in the second trimester, such as amniotic fluid volume imbalance, asymmetry in the size of the urinary bladders, abdominal circumference discordance, inter-twin membrane folding, membranous attachment of the donor's umbilical cord, different placental echogenicity, and abnormal Doppler measurements, are listed.*

### Adres do korespondencji:

Mariola Ropacka-Lesiak  
Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny  
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33, tel. 61 84-19-283  
e-mail: mariolaropacka@poczta.onet.pl

Otrzymano: 15.10.2013  
Zaakceptowano do druku: 15.12.2013

Mariola Ropacka-Lesiak, Grzegorz H. Bręborowicz. Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w zespole TTTS.

*The paper presents the principle of monitoring based on ultrasound examination, including Doppler studies. The necessity and usefulness of echocardiography is underlined. It is also stressed that the frequency of monitoring depends on the severity of hemodynamic changes and the check-up rate varies from once a week to daily monitoring in extreme cases. This paper presents a variety of therapeutic options, including conservative management, septostomy, amnioreduction, laser and selective fetoreduction. Taking into account the level of disease severity, stages I and V can be managed conservatively. Fetoscopic laser coagulation of anastomoses, which can be used almost in all stages of TTTS (I-IV), remains to be the treatment of choice. However, the current level of evidence does not yet allow us to determine whether laser coagulation increases or reduces the risk of neurodevelopmental delay and mental retardation in children, as compared to other types of therapy. Amnioreduction may be recommended in cases when laser therapy is unavailable or as first-line therapy before transporting the patient to the intrauterine therapy center.*

Key words: **twins / TTTS / management /**

Zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami (TTTS) jest poważnym powikłaniem występującym w ciążach jednokosmówkowych (JK) (Ryc.1). Częstość występowania szacuje się na około 1-3/10.000 urodzeń [1]. Rozpoznanie zespołu TTTS opiera się na kryteriach ultrasonograficznych, które obejmują: potwierdzenie jednokosmówkowości oraz występowanie małowodzia (maksymalna kieszonka płynu owodniowego [ MVP ] <2 cm) w jednym worku owodniowym i wielowodzia (MVP>8 cm, po 20 t.c. >10 cm ) w drugim worku owodniowym [ 2 ] .

System oceny stopnia zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych zespołu TTTS opiera się na skali Quintero i wsp.[3]. Obejmuje ona 5 stopni zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych, począwszy od występowania małowodzia/wielowodzia do ciężkich zaburzeń hemodynamicznych prowadzących do obumarcia jednego lub obu płodów. System ten w sposób doskonały nie odzwierciedla wszystkich zaburzeń hemodynamicznych występujących w tym zespole. Jest jednak stosunkowo prosty w stosowaniu i ułatwia porównywanie zaburzeń występujących w tym zespole oraz w sposób dość łatwy pozwala na przekazanie pacjentkom informacji o stanie dzieci [1, 4] .

TTTS może rozwinąć się na każdym etapie ciąży. Wiadomo, że postępowanie zachowawcze w wyższych stadiach zaawansowania związane jest ze znaczną umieralnością okołoporodową bliźniąt. Bez wdrożenia terapii wewnątrzmacicznej obumarcie co najmniej 1 płodu jest relatywnie częste. W przypadku obumarcia jednego płodu w ok. 10% przypadków dochodzi do obumarcia drugiego płodu. U płodów, które przeżyły wewnątrzmaciczne obumarcie współbliźnięcia stwierdza się objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u ok. 10-30% noworodków [5]. Wskaźnik przeżycia jednego płodu w zespole TTTS różni się znacznie w zależności od wieku ciążowego w momencie rozpoznania oraz stopnia zaawansowania zaburzeń. Szacuje się, że wynosi on ok.15-70%[1].

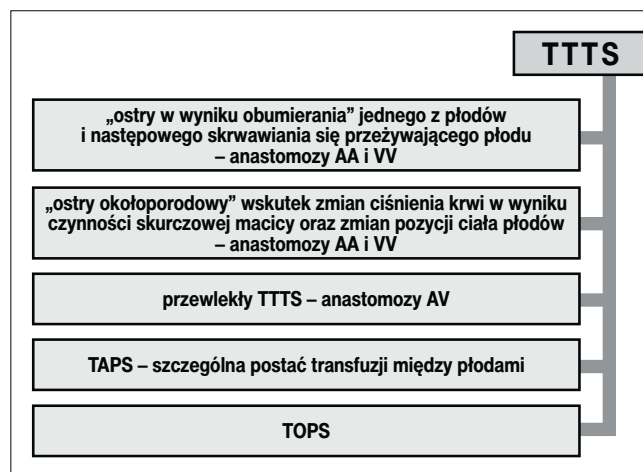
## Monitorowanie i różnicowanie

Każda pacjentka w ciąży bliźniaczej JK powinna mieć wykonane badanie w I trymestrze ciąży. Powinno ono obejmować pomiar CRL oraz ocenę różnicy długości siedzeniowo-ciemiennych (CRL), kosmówkowość, owodniowość, a także pomiar przezierności karkowej (NT). Niektórzy autorzy zalecają również ocenę przepływu krwi przez przewód żylny (DV) i zastawkę trójdzielną (TV). Do objawów, które powinny zwrócić naszą uwagę w badaniu USG w I trymestrze należy: asymetria CRL, NT >95

percentyla lub co najmniej 20% różnica pomiędzy płodami, DV – brak lub wsteczna fala A, niedomykalność zastawki TV [4].

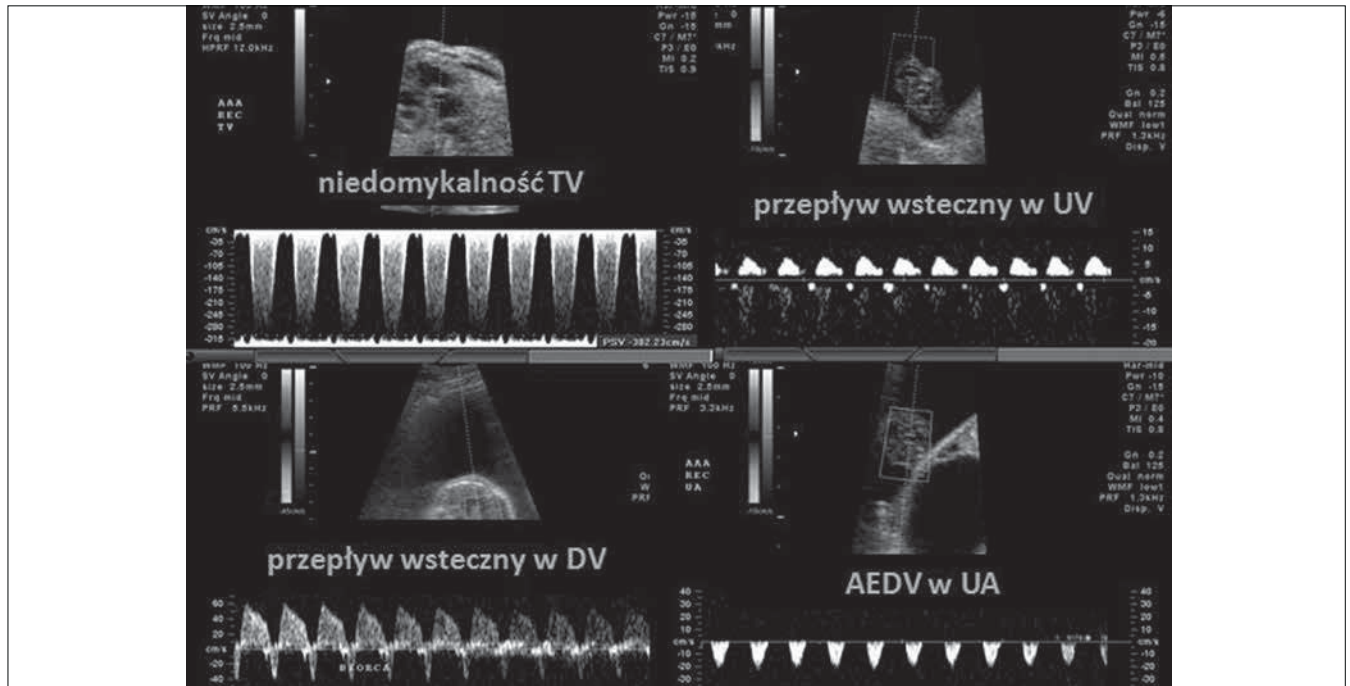
Ze względu na fakt, że przebieg zespołu TTTS jest nieprzewidywalny, niekiedy bardzo dynamiczny, a w niektórych przypadkach bardziej stabilny, obecnie zaleca się monitorowanie tych ciąż w odstępach 2-tygodniowych [1, 6, 7]. Monitorowanie rozpoczyna się zwykle około 16 tygodnia ciąży, aż do porodu [8]. Do objawów, które powinny zwrócić naszą uwagę w badaniu USG w II trymestrze należą [1, 4]: dysproporcja objętości płynu owodniowego, asymetria wielkości pęcherzy moczowych, dysproporcja wielkości obwodów brzucha (AC), fałdowanie się przegrody międzyplodowej, błoniasty przyczep pępowiny (dawca), różna echogeniczność łożyska (hyperechogenna część należąca do dawcy), nieprawidłowe wyniki badań dopplerowskich (tętnica i żyła pępowinowa – UA i UV, tętnica środkowa mózgu – MCA, DV) (Rycina 2).

Nieprawidłowy opór naczyniowy w UA u bliźniąt JKDO może zarówno być wykładnikiem niewydolności łożyska, jak i wynikiem obecności oraz funkcjonowania anastomoz naczyniowych. Nieprawidłowy opór naczyniowy spotyka się również w ciążach JK powikłanych selektywnym ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania (sIUGR), a na podstawie wyników badania przepływu krwi w UA klasyfikuje się sIUGR do trzech typów o różnym rokowaniu.

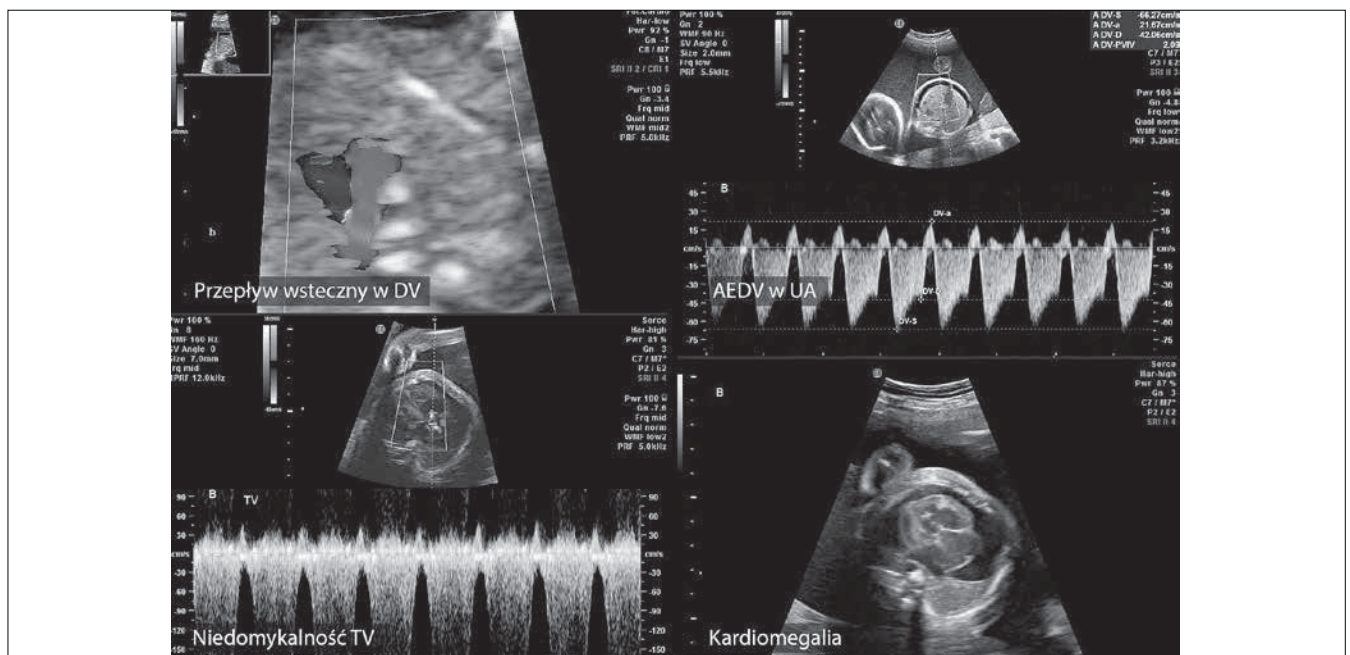


Rycina 1. Postacie kliniczne zespołu TTTS (TAPS – zespół anemii-policytemia, TOPS – zespół małowodzie/wielowodzie).

Mariola Ropacka-Lesiak, Grzegorz H. Bręborowicz. Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w zespole TTTS.



**Rycina 2.** Obraz ilustruje nieprawidłowe wyniki badań dopplerowskich u biorcy w 19 t.c. – u góry po stronie lewej – holystoliczna niedomykalność zastawki TV; u góry po stronie prawej – skrajnie nieprawidłowy przepływ w żyłę pępowinową w postaci obecności przepływu wstecznego; na dole po stronie lewej – przepływ wsteczny w przewodzie żylnym w trakcie skurczu przedsionków; na dole po stronie prawej – brak przepływu końcowo rozkurczowego w tętnicy pępowinowej.



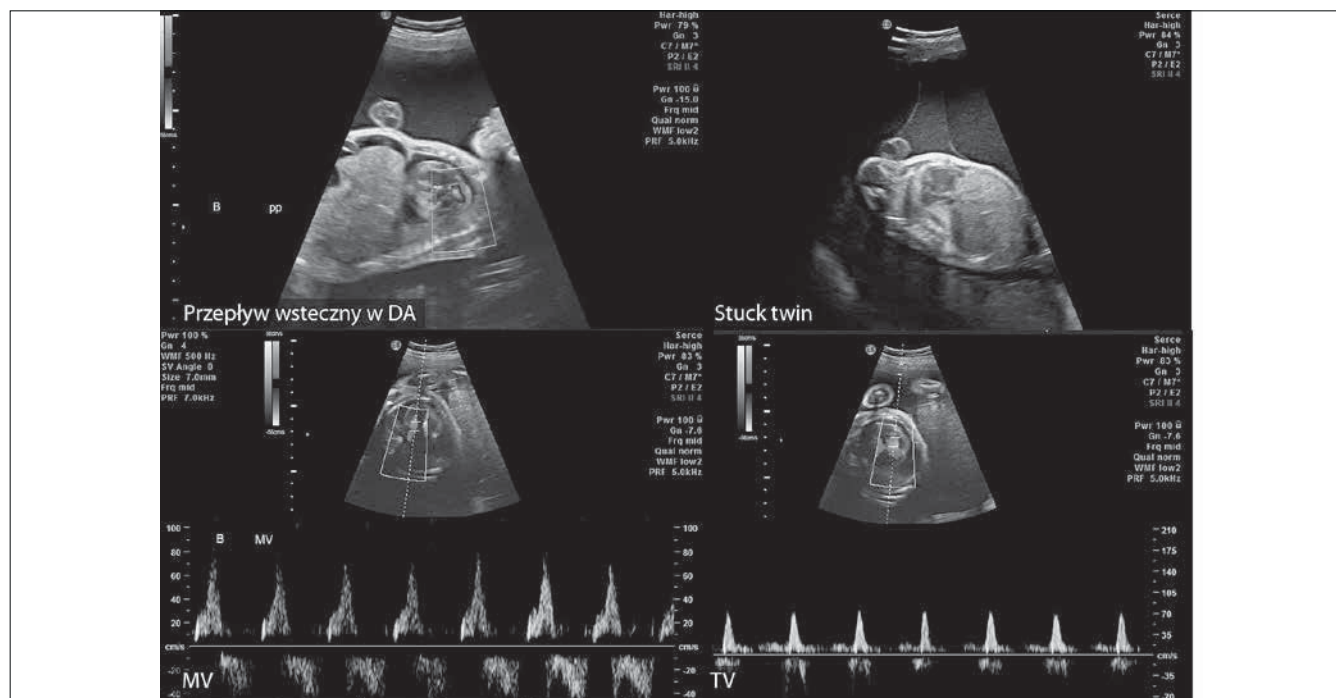
**Rycina 3.** Rycina przedstawia nieprawidłowe wyniki badania USG u biorcy w 26 t.c. – po stronie lewej – u góry – odwrócenie kierunku przepływu krwi w DA, który napędnia się wstecznie od łuku aorty w przebiegu funkcjonalnej atrezji zastawki pnia płucnego; na dole – holystoliczna niedomykalność TV; po stronie prawej – u góry – wsteczny przepływ w DV; na dole – znaczna objętość wolnego płynu w worku osierdziowym, powiększenie sylwetki serca.

Cechą różnicującą pomiędzy zespołem TTTS a sIUGR jest fakt, że w ciąży powikłanej sIUGR jeden z płodów rozwija się prawidłowo. Natomiast drugi wykazuje cechy restrykcji wzrastania z różnego stopnia zaburzeniami przepływu krwi w UA. W zespole anemia-policytomia (TAPS), który uważany jest również za odmianę zespołu TTTS nie obserwuje się natomiast typowej

sekwencji małowodzie/wielowodzie [9]. Ten specyficzny rodzaj przewlekłej wymiany pomiędzy płodami charakteryzuje się dużą różnicą w stężeniach hemoglobiny bez współistniejącej, typowej dla zespołu TTTS, różnicy w objętości płynu owodniowego. Diagnostyka opiera się na monitorowaniu szczytowej prędkości przepływu w MCA (MCA PSV), a wartości  $>1.5$  MoM uważane



Mariola Ropacka-Lesiak, Grzegorz H. Bręborowicz. Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w zespole TTTS.



**Rycina 4.** Obraz ilustruje badanie ultrasonograficzne płodów w 26 t.c. w zespole TTTS – po stronie prawej – u góry – dawca – „stuck twin” otoczony ściśle błonami płodowymi, zawieszony w worku owodniowym biorcy z wykładnikami wielowodzia; na dole – skrajnie nieprawidłowy, monofazowy napływ przez zastawkę przedsionkowo-komorową (MV i TV) w przypadku niewydolności serca; u góry po stronie lewej – wsteczne napełnienie DA – czynnościowa atreżja zastawki pnia płucnego.

są kryterium niedokrwistości u płodu, natomiast  $<1.0$  MoM za kryterium policytemii. Stopień zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych uzależniony jest od występowania towarzyszących objawów niewydolności krążenia dawcy w postaci skrajnie nieprawidłowych przepływów dopplerowskich [1, 9].

Częstość monitorowania płodów z ciąży JK uzależniona jest od występujących nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym. W przypadku podwyższenia oporu naczyniowego w UA u płodów, które osiągnęły zdolność do życia poza łonem matki zaleca się monitorowanie 2 razy w tygodniu [1, 4, 10].

W zespole TTTS wielu autorów sugeruje cotygodniową ocenę przepływu krwi w UA oraz ocenę MVP. Pomimo braku jednoznacznych dowodów na skuteczność, uważa się, że te ciąży powinny być monitorowane przy zastosowaniu wszystkich dostępnych metod, w tym USG, badań dopplerowskich, profilu biofizycznego, KTG. Nadzór ten powinien być również prowadzony po zastosowaniu terapii wewnątrzmacicznej, ponieważ nie wszystkie zespolenia są poddawane ablacji w czasie laseroterapii [1, 4, 11], a część ulega rewaskularyzacji (ok. 30%) [12]. Efektem tego może być przetrwały, nawrotowy zespół TTTS lub odwrócenia kierunku przepływu krwi (ok. 14%) [13]. Zespół TAPS może być również jatrognym powikłaniem terapii laserowej.

Na podkreślenie zasługuje użyteczność badania echokardiograficznego. Pomimo iż nie stanowi standardowego monitorowania, to jego użyteczność nawet w najwcześniejszych stadiach zespołu jest podkreślana przez wielu autorów [1, 4].

Zaburzenia czynnościowe układu krążenia dotyczą głównie biorców. Przeciążenie objętościowe powoduje wzrost prędkości przepływu przez zastawki tętnicze, powiększenie sylwetki serca oraz niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych (Rycina 3, 4).

Z czasem biorca może rozwinąć przerost mięśnia sercowego, upośledzenie kurczliwości, a zaburzenia funkcji rozkurczowej, a następnie skurczowej mogą w konsekwencji doprowadzić do zaburzeń w odpływie z prawej komory, a nawet do rozwoju stenozy zastawki pnia płucnego [1, 4, 14], (Rycina 3, 4).

Zaburzenia funkcji serca biorców pogarszają rokowanie dla tych płodów, natomiast biorce z prawidłową czynnością serca mają wyższy odsetek przeżycia [4, 15].

## Postępowanie

Opcje terapeutyczne w ciążyach powikłanych zespołem TTTS obejmują postępowanie zachowawcze, amnioredukcję, septostomię błony międzypłodowej, fetoskopową laserową fotokoagulację anastomoz łożyskowych oraz selektywną fetoredukcję.

Potencjalne opcje postępowania mogą obejmować postępowanie zachowawcze, które nie uwzględnia żadnej interwencji medycznej. Jednakże dane dotyczące losów tych dzieci są ograniczone, a wyniki postępowania zachowawczego niepewne, zwłaszcza w wyższych stadiach zaawansowania zaburzeń. Amnioredukcję można wykonać jako jednorazową procedurę, zwłaszcza w I lub II stopniu wg Quintero lub jako seryjną, jeśli MVP  $>8$  cm. Można ją wykonać w dowolnym czasie od 14 t.c. Amnioredukcja zmniejsza ciśnienie wewnątrzowodniowe oraz ucisk na naczynia wewnątrzłożyskowe, co potencjalnie może ułatwiać łożyskowy przepływ krwi, a także może zmniejszać częstość występowania przedwczesnego porodu związanego z wielowodziem. Amnioredukcja znajduje również zastosowanie po 26 tygodniu, szczególnie w przypadku zaburzeń oddechowych ciężarnych lub czynności skurczowej wynikającej z wielowodzia [1, 4]. Średni odsetek przeżycia wynosi 50%, maksymalnie ok. 60-65% [16].

Mariola Ropacka-Lesiak, Grzegorz H. Bręborowicz. Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w zespole TTTS.

Laserowa fotokoagulacja polega na okluzji anastomoz naczyńowych przechodzących przez przegrodę międzyplodową z jednej strony łożyska na drugą. Zaletą jest okluzja anastomoz, które są przyczyną rozwoju zespołu, a celem funkcjonalny podział łożyska jednokosmówkowego na dwie części. Ten zabieg nazywany jest często *dichorionization*, czyli tworzeniem łożyska dwukosmówkowego. Selektowna koagulacja anastomoz AV, jak i AA i VV jest korzystniejsza niż nieselektywna ablacja wszystkich naczyń przekraczających błonę rozdzielającą, ponieważ odsetek przeżycia płodów jest wyższy [1, 4, 17]. Sekwencyjna koagulacja od tętnicy dawcy do żyły biorcy, a następnie od tętnicy biorcy do żyły dawcy może teoretycznie poprawić rokowanie [1, 4, 11]. Laserową fotokoagulację anastomoz wykonuje się pomiędzy 15-26 t.c.

Selektywna fetoredukcja oznacza celowe przerwania przepływu krwi pępowinowej jednego bliźniaka, powodujące jego obumarcie, w celu poprawy stanu drugiego bliźniaka. Zazwyczaj wykorzystuje się fale o częstotliwości radiowej lub koagulację sznura pępowinowego [38]. Ta opcja rozważana jest w III i IV stopniu zaawansowania.

Postępowanie w zespole TTTS uzależnione jest od stopnia zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych. W I stopniu wg Quintero można rozważyć postępowanie zachowawcze. W około 3/4 przypadków nie obserwuje się progresji, która stwierdzana jest w ok. 10-30% [1, 4]. Przy zastosowaniu amnioredukcji w 20-30% obserwuje się cofanie się objawów [1, 4]. Laserowa fotokoagulacja jest postępowaniem z wyboru w wyższych stopniach. Efektywność laserowej fotokoagulacji oceniana była w dwóch dużych badaniach (EUROFETUS, NICHD). W badaniu EUROFETUS, które porównywało efektywność terapii laserowej z amnioredukcją początkowe wyniki sugerowały wyższość laserowej fotokoagulacji. Jednak późniejsze wyniki wykazały brak istotnych różnic w zakresie przeżywalności i odległych zaburzeń neurologicznych u dzieci w wieku 6 lat [1]. Drugie badanie prowadzone w Stanach Zjednoczonych (NICHD) nie wykazało wyższości terapii laserowej, a wręcz stwierdzono wyższą umieralność biorców w grupie leczonej laserem [1]. W stopniu V przyjmuje się postępowanie zachowawcze. Ryzyko obumarcia przeżywającego płodu wynosi 10%, a ryzyko nieprawidłowego rozwoju neurologicznego ocenia się na 10-30% (okołokomorowa leukomalacja, krwawienie dokomorowe, wodogłowie, porencefalia) [1, 4].

Podsumowując, endoskopowa laserowa koagulacja anastomoz może być stosowana we wszystkich stadiach zaawansowania. Jednak obecny poziom dowodów nie pozwala nam na stwierdzenie, czy laserowa koagulacja wpływa na wzrost lub na zmniejszenie ryzyka wystąpienia opóźnienia rozwoju neurologicznego oraz upośledzenia umysłowego u dzieci w porównaniu z innymi rodzajami terapii. Amnioredukcja może być zalecana w sytuacji, kiedy terapia laserowa jest niedostępna lub jako terapia pierwszego rzutu przed transportem pacjentki do ośrodka terapii wewnątrzmacicznej. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów na wyższość amnioredukcji w porównaniu do postępowania zachowawczego.

#### Oświadczenie autorów

1. Mariola Ropacka-Lesiak – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskryptu.
2. Grzegorz H. Bręborowicz – ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

#### Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

#### Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

#### Piśmiennictwo

1. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Simpson L. Twin-twin transfusion syndrome. SMFM guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2013, 1, 3-18.
2. Malinowski W, Ropacka-Lesiak M. Ciąża wielopłodowa. W: *Położnictwo. T. 2. Medycyna matczyno-płodowa.* Red. Bręborowicz GH, Paszkowski T. Warszawa: Wydaw. Lek. PZWL. 2012, 83-103.
3. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, [et al.]. Staging of twintwin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999, 19, 550-555.
4. Ropacka-Lesiak M, Bręborowicz GH. Twin-to-twin transfusion syndrome. *Arch Perinat Med.* 2013, 19 (2), 67-74.
5. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG.* 2006, 113, 992-998.
6. Kilby MD, Baker P, Critchley H, Field D. Consensus views arising from the 50th study group: multiple pregnancy. London: *ACOG Pres.* 2006.
7. Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, [et al.]. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther.* 2010, 27, 121-133.
8. Ropacka-Lesiak M, Bręborowicz GH, Dera A. Blood flow changes in dichorionic twins with growth discordance. *Twin Res Hum Genet.* 2012, 15 (6), 781-787.
9. Lewi L, Jani J, Blickstein I, [et al.]. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 199, 514-518.
10. Graţacos E, Lewi L, Munoz B, [et al.]. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 28-34.
11. Chmait RH, Assaf SA, Benirschke K. Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications. *Placenta.* 2010, 31, 611-614.
12. Lewi L, Jani J, Cannie M, [et al.]. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 790-795.
13. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, [et al.]. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 796-803.
14. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, [et al.]. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med.* 2007, 26, 1491-1498.
15. Ropacka-Lesiak M, Kowalska-Jasiecka J, Kowalska K, [et al.]. Koarkcja aorty u biorcy w zespole TTTS - trudności diagnostyczne - opis przypadku. (Aortic coarctation in the recipient in TTTS - diagnostic problems - a case report.) *Ginekol Pol.* 2012, 83 (7), 545-548.
16. 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, 708-715.
17. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, [et al.]. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000, 16, 230-236.