

Patologie ciąży mnogiej

Zespół przetoczenia między płodami w ciąży bliźniaczej

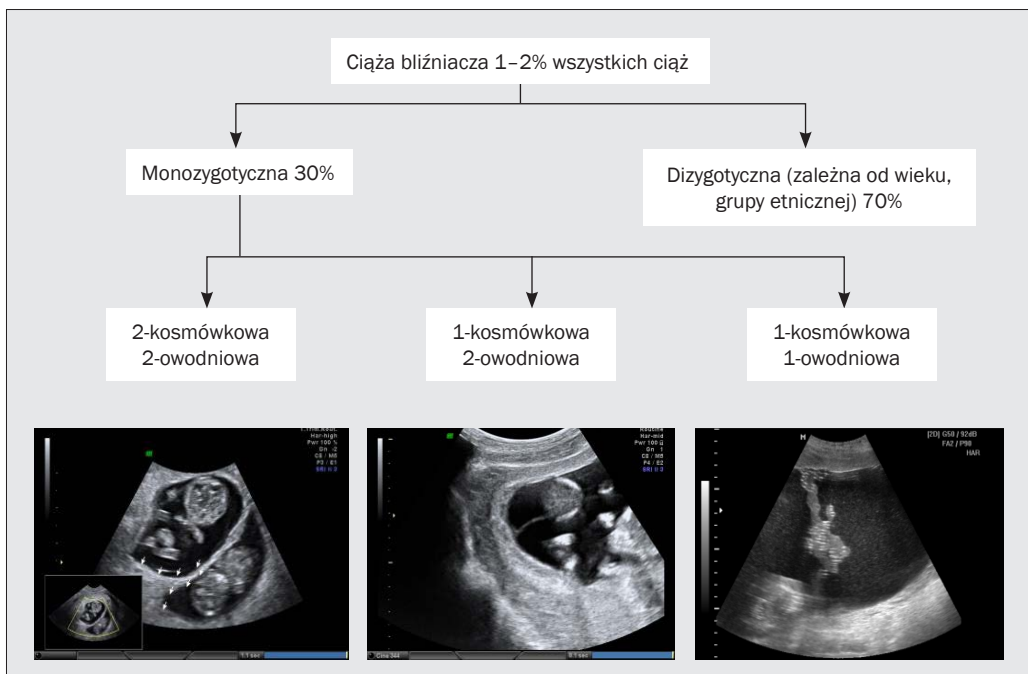
EWA DRAGA-ZAPORA, MARIOLA ROPACKA-LESIAK, KRZYSZTOF SZAFLIK

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^{1,2}. 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^{1,2}.

Dwie trzecie ciąż bliźniaczych to ciążę 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 ciążę 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 ciążę 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 wewnątrzmacicznej w przypadku rozpoznania powyższej patologii wiąże się ze śmiertelnością płodów bliską 100%^{3,4}.

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 porodu⁵. 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 wewnątrzmacicznej powikłań ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej.



Rycina 1. Podział ciąży 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:

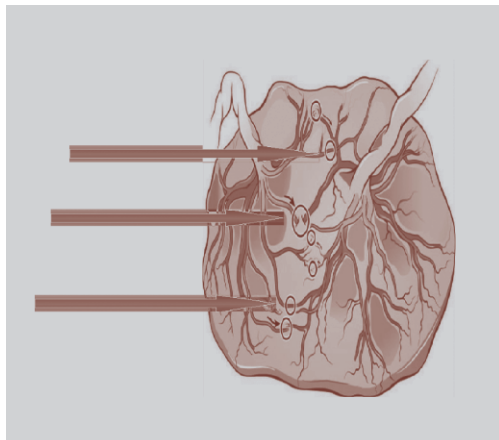
- jednokierunkowe tętniczo-żylnie (AV) i żylnie-tętnicze (VA)
- dwukierunkowe żylnie-żylnie (VV) lub tętniczo-tętnicze (AA).

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% ciąży jednokosmówkowych dochodzi do nie zrównoważonego 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 biorcy⁶. 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 serca⁷.

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 RAA⁸.

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.

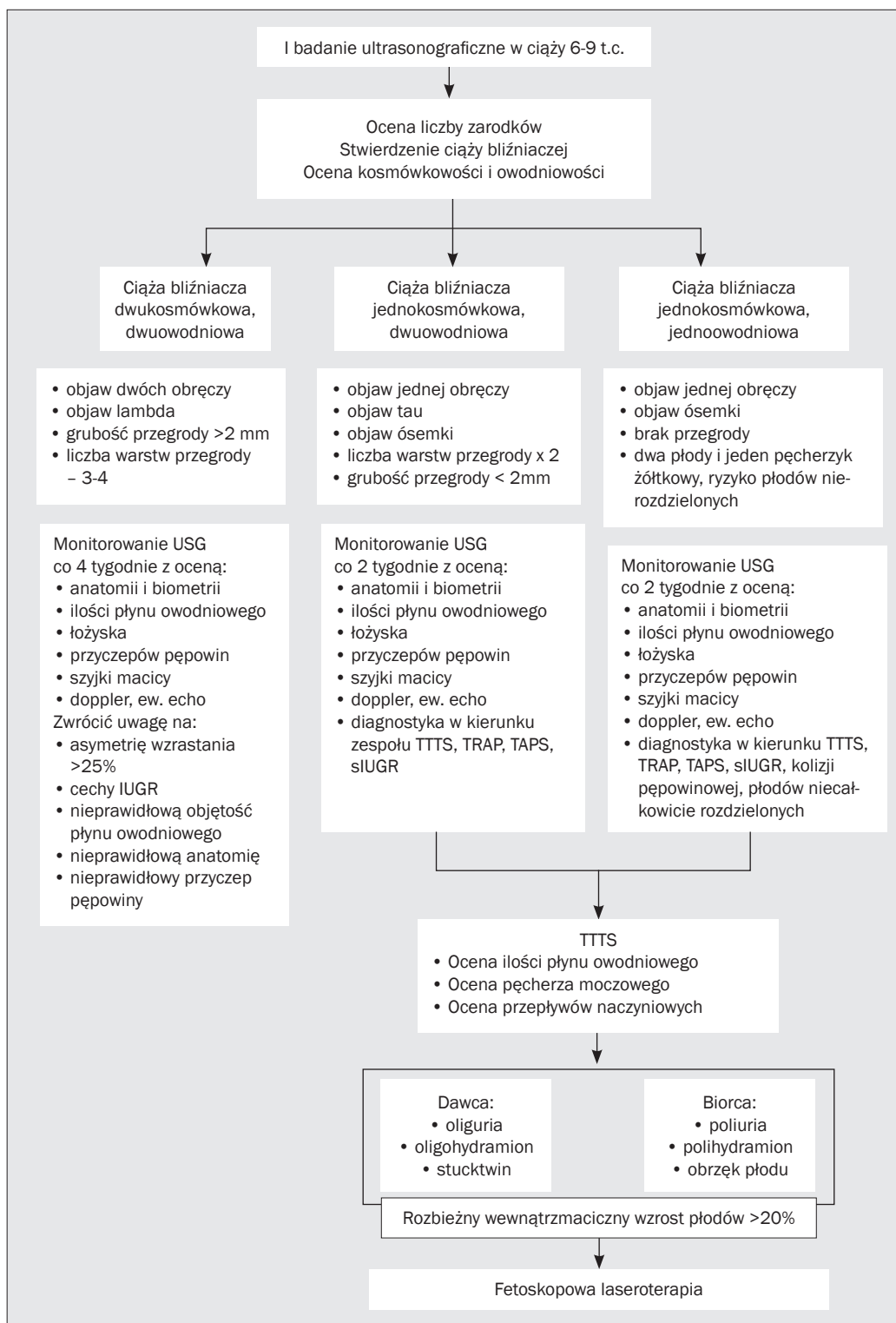
2. Wczesne kryteria predykcyjne – badanie USG między 11 a 13,6 tygodniem ciąży

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

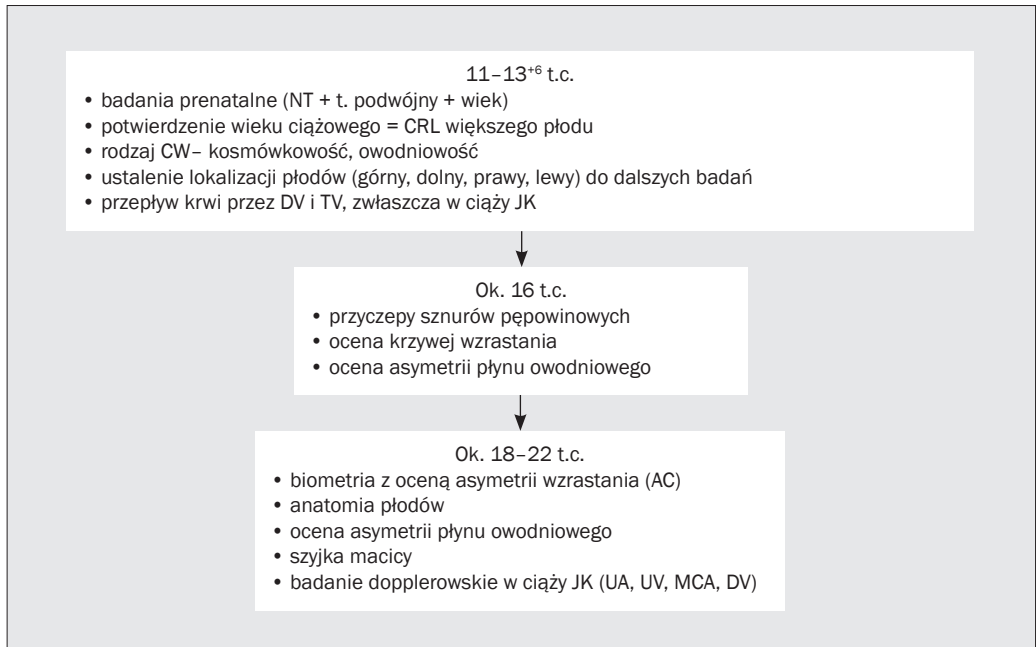
TTTS rozpoznaje się najczęściej w II trymestrze ciąży (między 16 a 24 tygodniem). Wśród kryteriów niezbędnych do rozpoznania są:

- 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)⁹.



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), żyłce pępowinowej (UV – umbilical vein) i DV. Przeciążenie objętościowe serca

biorcy zwiększa obciążenie następce, a w konsekwencji doprowadza do zmian kurczliwości komór. Progresja 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)¹⁰.

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 biorcy 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 biorców. 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.

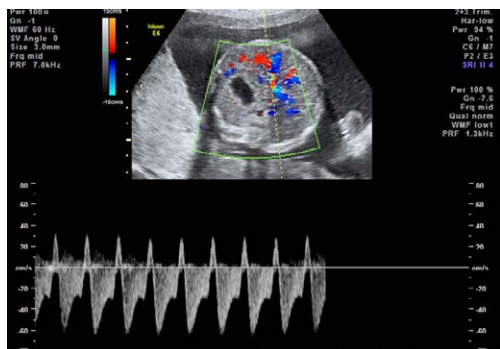
Światowe piśmiennictwo w przypadku ciąży jednokosmówkowej rekomenduje kontrolę ultrasonograficzną co 2-3 tygodnie od 16 tygodnia ciąży^{11,12}. Jednakże według Thorson i wsp. odstęp dłuższy niż 2 tygodnie między badaniami kontrolnymi skutkowało rozpoznawaniem TTTS w wyższych stopniach zaawansowania i potencjalnie wiązało się z późniejszym wdrożeniem leczenia wewnątrzmacicznego i gorszymi wynikami perinatalnymi¹³. Algorytm przesiewowych badań ultrasonograficznych dla zespołu TTTS przedstawiono na rycinie 12.



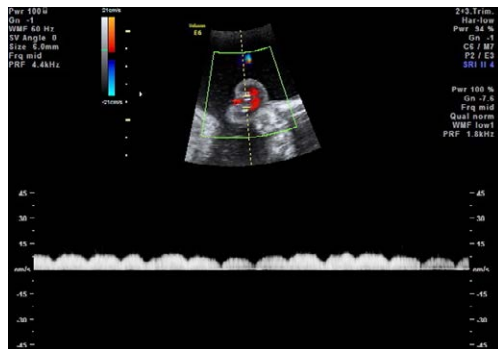
Rycina 5. Wielowodzie u biorcy



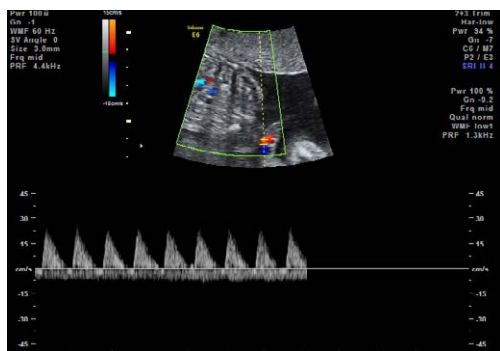
Rycina 6. Brak wypełnionego pęcherza moczowego u dawcy



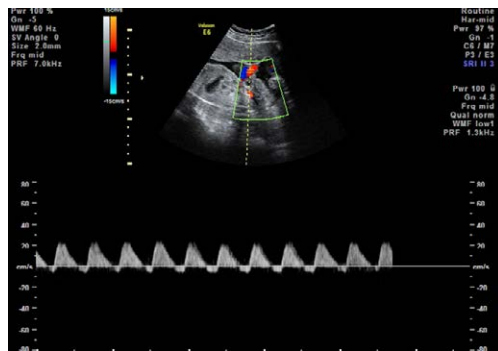
Rycina 7. Ujemna fala alfa w DV



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 przepływy

wy przez zastawki serca oraz cechy centralizacji krążenia w postaci heart sparing effect¹⁴.

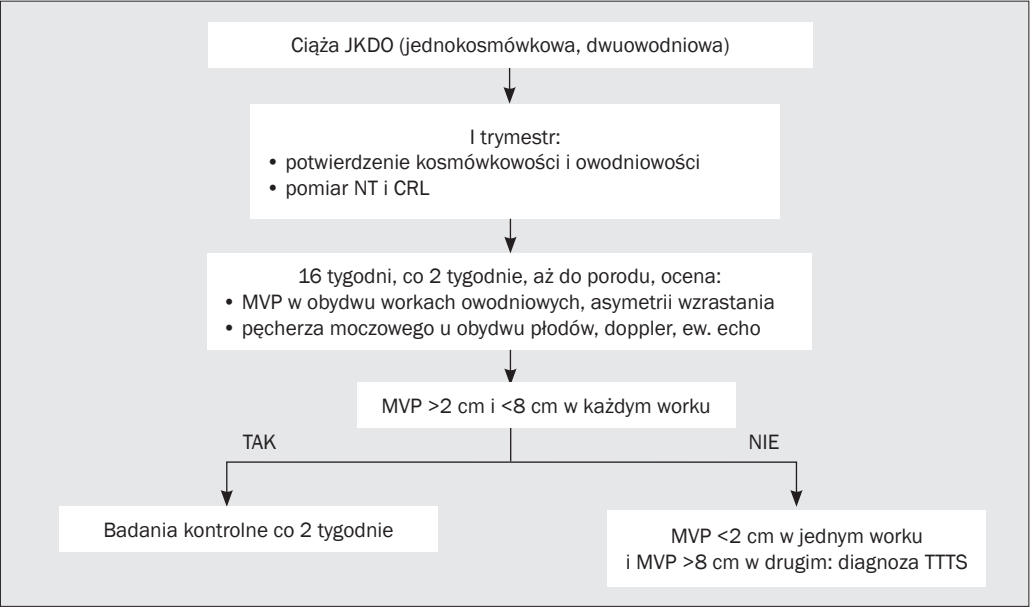
Badanie echokardiograficzne ma na celu ocenę:

- 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 rozkurcu; REDV – wsteczna fala przepływu w rozkurcu; 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)^{14,15}.

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 leczenie¹⁵.

TERAPIA WEWNĄTRZMACICZNA

Śmiertelność w TTTS bez zastosowania terapii wewnątrzmacicznej wynosi 90–100%, dlatego niezwykle ważna jest właściwie przeprowadzona diagnostyka oraz odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia¹⁶.

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

Tabela 3. Cardiovascular Profile Score (CVPS)

	Norma 2 pkt	–1 pkt	–2 pkt
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, dwufazowy 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)

	0 pkt	1 pkt	2 pkt
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

Wykonywano seryjne odbarczenia płynu owodniowego z worka owodniowego biorcy, żeby tymczasowo polepszyć warunki hemodynamiczne i wydłużyć okres ciąży. We wczesnych latach 90. De Lia i wsp. wykonali pierwszą laserową chirurgię łożyska. Od tego momentu nastąpił dynamiczny rozwój sprzętu oraz technik laseroterapii, skutkujący licznymi światowymi doniesieniami naukowymi. W 2004 r. badanie randomizowane Senat i wsp. udowodniło przewagę laseroterapii nad seryjnymi amnioredukcjami. Sprawilo ono, że technika ta jest obecnie preferowaną i główną metodą leczenia¹⁷⁻¹⁹.

Tabela 5. Stopień ciężkości wg CHOP

Stopień	Liczba punktów
I	0–5
II	6–10
III	11–15
IV	16–20

Terapia fetoskopowo-laserowa

Pionierski zabieg laserowej chirurgii łożyska, wykonany w 1988 r. przez dr. Juliana de Lia, spowodował dalszy dynamiczny postęp w tej dziedzinie. Zabieg ten niósł za sobą ogromne ryzyko, gdyż wykonywano go drogą laparotomii i po nacięciu macicy w celu wprowadzenia narzędzi. Cztery lata później Ville z zespołem dzięki rozwojowi mniej inwazyjnego sprzętu wprowadzili przezskórną endoskopową koagulację wykonywaną w znieczuleniu miejscowym i opublikowali badania dotyczące techniki nieselektywnej. Uzyskali w nich odsetek ogólnej przeżywalności wynoszący 55%, a przeżywalności przynajmniej jednego płodu około 73%²⁰.

Kolejnym krokiem w ewolucji techniki fetoskopowej była koagulacja selektywna wprowadzona przez Quintero z zespołem w 1998 r. Zwiększyła ona przeżywalność dwóch płodów do 57,1%, a co najmniej jednego do 83%²¹. Od około 2004 r. Quintero sugeruje sekwencyjną koagulację anastomoz naczyńiowych, która zapewnia przeżywalność dwóch płodów na poziomie 73,7%²².

W dostępnych pozycjach piśmiennictwa przedstawiających wyniki leczenia fetoskopowo-laserowego TTTS można zauważyć znaczące zwiększenie wskaźników przeżywalności w ciągu ostatnich 20 lat. Przykładowe wyniki zostały przedstawione w tabeli 6 i 7.

W materiale własnym w całej grupie badanej uzyskano przeżywalność przynajmniej jednego płodu w 88,9% (48/54). Przypadki zakończone przeżyciem dwóch płodów stanowiły 59,3% (32/54) (tab. 6). Większą przeżywalność dwóch płodów i przynajmniej jednego płodu po zabiegu obserwowano w grupie leczonej metodą Solomona. Przeżywalność dwóch płodów wynosiła 53,7% (22/41) w grupie I leczonej techniką selektywną i 76,9% (10/13) w grupie II (Solomona). Przeżywalność przynajmniej jednego płodu wyniosła odpowiednio 87,8% (36/41) i 92,3% (12/13) (tab. 7). Ogólny odsetek przeżycia płodów w całej grupie po zabiegu wynosił 75,9% (82/108). Metoda selektywnej koagulacji pozwoliła na osiągnięcie ogólnej przeżywalności na poziomie 72,0% (59/82), natomiast technika Solomona na poziomie 88,5% (23/26).

Pożądanym efektem terapii fetoskopowo-laserowej jest koagulacja wszystkich anastomoz naczyńiowych występujących w łożysku. Liczne badania wykazały, że do 33% leczonych przypadków charakteryzuje się obecnością niezamkniętych połączeń naczyńiowych po zabiegach laserowych. Te pozostałe anastomozy mogą powodować poważne komplikacje, takie jak rozwój zespołu TAPS (ok. 13%) lub nawracający TTTS (ok. 14%). Należy zwrócić uwagę, że znaczna część nieskoagulowanych naczyń znajduje się na brzegach łożyska, w odległości 2 cm od brzegu. Fakt ten można wiązać z trudnościami technicznymi podczas wizualizacji tych miejsc, ze względu na pozycję i kąt wprowadzania fetoskopu, który jest zazwyczaj prostopadły do równika naczyńiowego²³.

Aby zminimalizować częstość występowania niezamkniętych połączeń naczyńiowych i związanych z nimi komplikacji, wprowadzono zmodyfikowaną technikę laseroterapii Solomona, w której cały równik naczyńiowy zostaje poddany koagulacji. Dzięki temu zwiększa się szansę na zamknięcie ma-

Tabela 6. Wskaźniki przeżywalności terapii fetoskopowo-laserowej w literaturze

Autor badania i rok	N	Przeżycie przynajmniej 1 płodów [%]	Przeżycie 2 płodów [%]
Ville, 1998	132	73,0	36,0
Hecher, 2000	200	80,0	50,0
Quintero, 2000*	89	83,1	39,0
Yamamoto, 2005	175	73,0	35,0
Huber, 2006	200	83,0	59,0
Morris, 2010	164	84,0	38,0
Ruano, 2013*	102	80,4	56,0
Slaghekke, 2014*	272	86,0	62,0
Szaflik, 2017	54	88,9	59,3

* badania wieloośrodkowe

Tabela 7. Przeżywalność przynajmniej jednego i dwóch płodów po zabiegu

	Metoda selektywna	Technika Solomona	Ogółem
Przeżywalność dwóch płodów po zabiegu	53,7%	76,9%	59,3%
Przeżywalność przynajmniej jednego płodu po zabiegu	87,8%	92,3%	88,9%
Liczebność	41	13	54

łych połączeń naczyniowych, których nie zidentyfikowano endoskopowo.

Analiza wieloośrodkowego badania randomizowanego z 2014 r. SOLOMON (Selective Or Laser Of the entire equator in MONochorionic twins) przeprowadzonego przez Slaghekke'a i wsp. pozwala zauważyć spadek powyższych powikłań: nawracającego TTTS z 7% do 1% i TAPS z 16% do 3%^{24,25}. W opozycji do przytoczonego badania Quintero z zespołem przedstawił następujące wyniki: technika Solomona związana jest z 20% częstością występowania niezamkniętych anastomoz naczyniowych w łożysku w porównaniu z 3,5–5% dla metody selektywnej ($p < 0,05$). Zarówno technika Solomona, jak i selektywna obciążone są ryzykiem nawracającego TTTS na poziomie 1%. Według Quintero stosowanie techniki Solomona umożliwia uzyskanie wyników porównywalnych z metodą selektywną, ale nie przewyższa tej ostatniej, natomiast laseroterapia Solomona jest wykonywana kosztem koagulacji zdrowej części łożyska²⁶.

W materiale własnym w grupie badanej 14,8% pacjentek wymagało powtórnego zabiegu ze względu na ponowne wystąpienie cech TTTS. Zastosowanie techniki Solomona przyczyniło się do spadku częstości nawrotów w stosunku do metody selektywnej z 17,1% do 7,7%. Częstość występowania pozabiegowego TAPS oceniono na 9,3% w całej grupie, odnotowano trend spadkowy w przypadku

zastosowania techniki Solomona z 9,8% na 7,7% (tab. 8).

Podsumowując, wyróżniamy 4 techniki koagulacji laserowej:

- nieselektywna koagulacja polega na ablacji wszystkich naczyń przekraczających błonę rozdzielającą oba płody
- selektywna koagulacja polega na wybiórczej ablacji anastomoz AV oraz AA i VV i jest korzystniejsza niż nieselektywna ablacja (ryc. 13)
- sekwencyjna koagulacja polega na ablacji anastomoz najpierw od A dawcy do V biorcy, a następnie od A biorcy do V dawcy. Udowodniono, że sekwencyjna metoda ablacji może poprawić rokowanie i jest skuteczniejsza niż dwie powyższe techniki
- metoda Solomona składa się z dwóch etapów. W pierwszej kolejności przeprowadza się selektywną ablację anastomoz AV, AA i VV, następnie punkty te łączone są ze sobą za pomocą ciągłej koagulacji wzdłuż linii wyznaczającej równik, a tym samym następuje tworzenie łożyska dwukosmówkowego, czyli tak zwana dichorionizacja (ryc. 13).

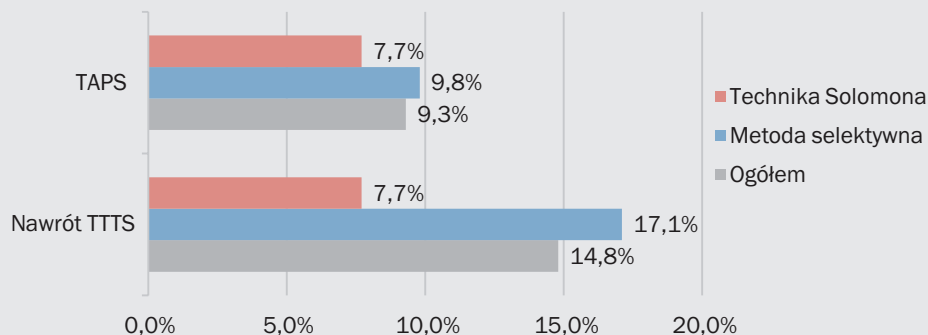
Zabieg fetoskopowo-laserowy składa się z następujących etapów:

- odkażenie i przygotowanie pola operacyjnego
- lokalizacja miejsca wkłucia troakaru (pod kątem prostym do równika naczyniowego łożyska)
- dobór odpowiedniego fetoskopu, w zależności od lokalizacji łożyska prostego lub zakrzywionego.

Wprowadzenie narzędzi pod kontrolą USG: fetoskopu z torem wizyjnym i torem dla wiązki laserowej. Fetoskop podłącza się do źródła światła (najczęściej ksenonowego) i do kamery cyfrowej. Najczęściej koagulację wykonuje się laserem diodowym lub Nd:YAG. W zależności od lokalizacji łożyska wyróżniamy fetoskopy proste i zagięte (ryc. 14,15):

- identyfikacja punktów orientacyjnych: przyczepu pępowiny biorcy, położenia płodu dawcy i błony rozdzielającej płody, powierzchni łożyska między sznurami pępowinowymi
- uwidocznienie anastomoz naczyniowych
- koagulacja laserowa odpowiednich połączeń naczyniowych wybraną techniką pod kątem jak najbliższym 90° (ryc. 16)
- w przypadku techniki Solomona koagulacja wzdłuż równika naczyniowego
- amnioredukcja płynu owodniowego z worka owodniowego biorcy
- usunięcie narzędzi pod kontrolą USG
- kontrola ultrasonograficzna stanu pozabiegowego: uwidocznienie czynności serca u obu płodów,

Tabela 8. Analiza częstości nawrotów TTTS i rozwoju TAPS po terapii fetoskopowo-laserowej



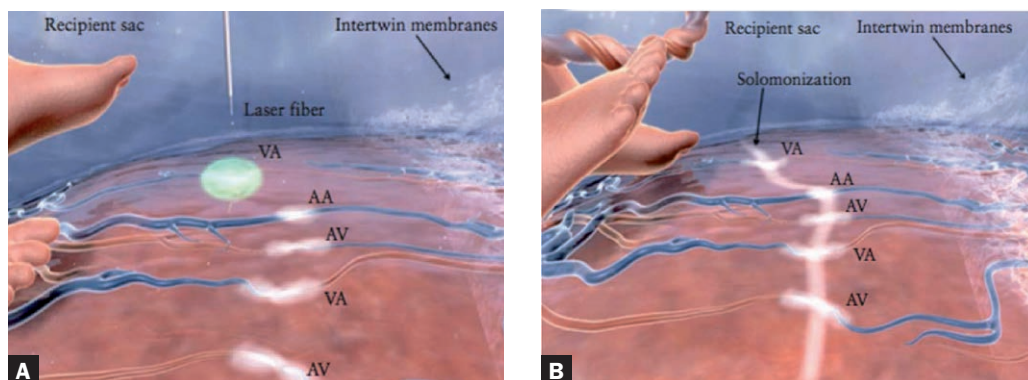
kontrola miejsca wkłucia.

Zabiegi laserowe wykonywane są w większości ośrodków na świecie w znieczuleniu miejscowym, tylko w wybranych przypadkach stosuje się znieczulenie podpajęczynówkowe lub ogólne. Przeciwwskurczowe przygotowanie macicy polega na dożylnym tokolizie przynajmniej 12 godzin przed zabiegiem. Pierwsze badanie ultrasonograficzne można przeprowadzić dobę po zabiegu. Częstotliwość dalszych kontroli zależy od ośrodka.

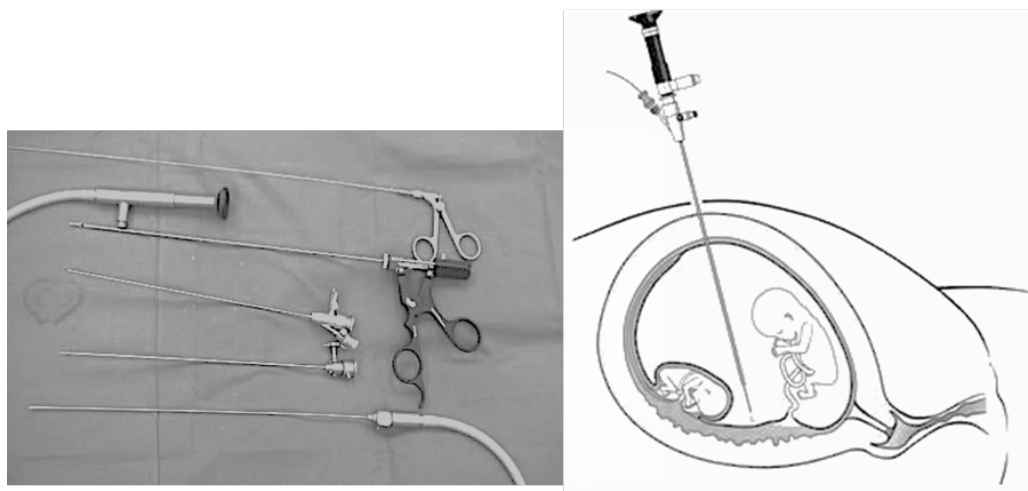
Amnioredukcja

Amnioredukcja to zabieg polegający na odbarczeniu płynu owodniowego w przypadku, gdy MVP u biorcy przekracza 8 cm, żeby uzyskać wartość poniżej 5–6 cm. Głównym celem zabiegu jest zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego. Dodatkowo osiąga się poprawę krążenia łożyskowego i zwiększenie przepływu przez tętnice maciczne o 74%. Istnieje również teoria mówiąca, że zmniejszenie ciśnienia wewnątrzmacicznego oddziałującego na łożysko zapewnia powrót funkcji kompensacyjnych anastomoz naczyniowych²⁰.

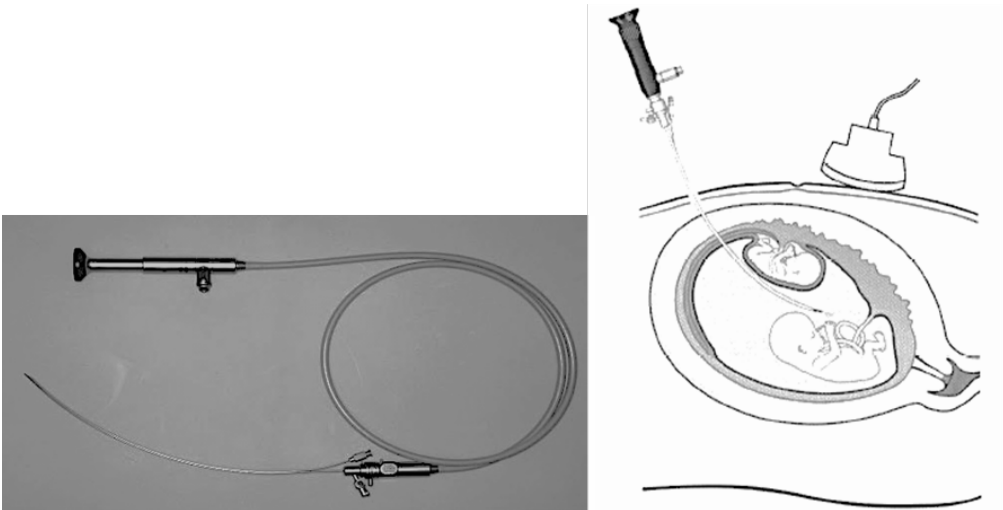
Amnioredukcja wykonywana jest w znieczuleniu miejscowym, ewentualnie po uprzedniej sedacji.



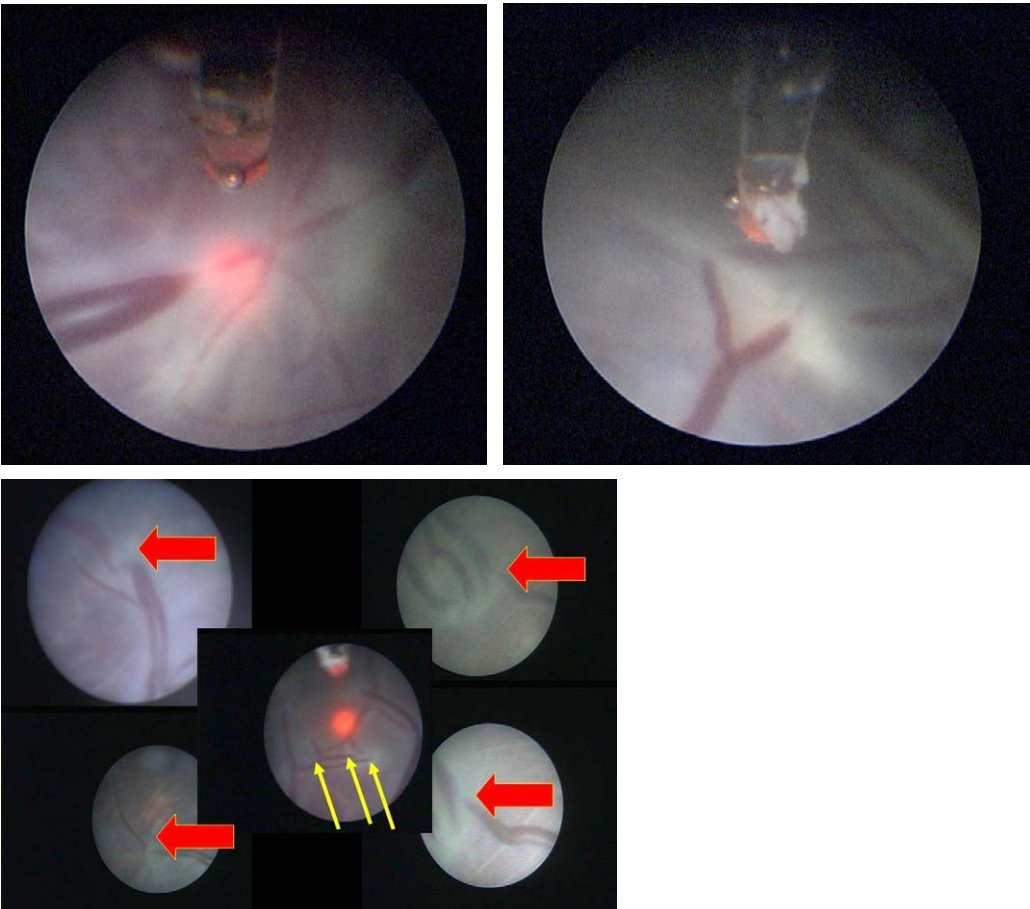
Rycina 13. Technika ablacji anastomoz w łożysku metodą selektywną (A) i techniką Solomona (B)²⁴



Rycina 14. Łóżysko na ścianie tylnej. Fetoskopy proste



Rycina 15. Łożysko na ścianie przedniej. Fetoskopy zakrzywione



Rycina 16. Zdjęcia wykonane podczas zabiegu fetoskopowo-laserowego w TTTS

Pacjentka przed zabiegiem pozostaje na czczo i w celu relaksacji mięśnia macicy otrzymuje tokolizę dożylną na przynajmniej 12 godzin przed zabiegiem. Po odkażeniu skóry brzucha, pod kontrolą ultrasonograficzną, pobiera się przy użyciu igły punkcyjnej połączonej ze ssakiem 2-3 l płynu owodniowego (w zależności od stopnia nasilenia wielowodzia). Pacjentka po zabiegu powinna mieć wykonany zapis KTG. W następnym dniu po amnioredukcji następuje kontrolne badanie ultrasonograficzne.

Obecnie amnioredukcja nie jest zalecaną metodą leczenia TTTS. Może być stosowana jedynie jako uzupełnienie terapii laserowej lub w ostateczności, w przypadku niemożności wykonania zabiegu fetoskopowo-laserowego, w celu umożliwienia transportu do ośrodka referencyjnego. Badanie randomizowane Senat i wsp. jednoznacznie udowodniło przewagę metody laserowej – zapewniła ona uzyskanie¹⁸:

- wyższych wskaźników przeżywalności
- dłuższego czasu ciąży
- większej masy i lepszego stanu urodzeniowego noworodków
- mniejszych powikłań neurologicznych.

POWIKŁANIA TTTS

TTTS niesie za sobą ryzyko wielu powikłań położniczych, takich jak:

- poronienie
- wewnątrzmaciczne obumarcie płodu
- przedwczesne odpływanie płynu owodniowego
- niewydolność szyjki macicy
- poród przedwczesny.

Bez zastosowania terapii wewnątrzmacicznej śmiertelność wynosi 90–100%. Oprócz powyższych powikłań położniczych płody powikłane zespołem TTTS obarczone są ryzykiem rozwoju powikłań neurologicznych i kardiologicznych²⁶.

Powikłania neurologiczne

Ciąże bliźniacze powikłane zespołem TTTS obciążone są ryzykiem rozwoju zmian neurologicznych u obu płodów. Nierównowaga hemodynamiczna wynikająca z niezrównoważonego przepływu krwi między bliźniętami przez anastomozy naczyniowe może doprowadzać do nieodwracalnych zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w wyniku jego niedotlenienia. Najbardziej narażona na martwicę jest istota biała mózgu. Nie mniej groźny jest też zespół embolizacji, do którego dochodzi w przypadku zgonu wewnątrzmacicznego jednego z płodów. Materiał zatorowy, który stanowią skrzepy krwi i tkanka martwicza, może się wówczas przedostać przez dużego kalibru anastomozy do układu krążenia drugiego płodu i doprowadzić do uszkodzeń licznych narządów, w tym najczęściej ośrodkowego układu nerwowego^{27,28}.

Odległymi konsekwencjami tych zmian u dziecka w wieku rozwojowym mogą być:

- mózgowe porażenie dziecięce
- zaburzenia neurorozwojowe
- trudności w nauce
- padaczka
- niedowidzenie
- zaburzenia słuchu i mowy.

Zastosowanie terapii fetoskopowej w porównaniu z seryjnymi amnioredukcjami pozwala na trzykrotne zmniejszenie ryzyka powikłań neurologicznych, takich jak: poważne uszkodzenia mózgu, leukomalacja i wylewy dokomorowe u noworodków. Ryzyko powikłań jest takie samo dla biorcy i dla

dawcy. Mimo znacznej przewagi terapii laserowej w kontekście powikłań neurologicznych należy pamiętać, że najważniejszy czynnik rokowniczy zawsze stanowi czas rozwiązania ciąży. Według dostępnej literatury 100% noworodków urodzonych przed 28 tygodniem ciąży będzie cierpiało na poważne zaburzenia neurologiczne mimo zastosowania terapii prenatalnej^{27,29}.

Powikłania kardiologiczne

Wieloośrodkowe badania dowodzą, że płody z TTTS obarczone są wyższym ryzykiem wrodzonych wad serca (5%) niż nieobciążone płody z ciąży bliźniaczych jednokosmówkowych (2%)³⁰. Ze względu na obciążenie układu krążenia biorca narażony jest na liczne zmiany kardiologiczne, takie jak:

- kardiomegalia
- kardiomiopatia przerostowa
- przerost obu komór z dominacją prawej
- zwężenie zastawki tętnicy płucnej
- niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych.

Natomiast u dawcy zazwyczaj obserwuje się prawidłowe badanie echokardiograficzne lub minimalne zmiany kardiologiczne pod postacią względnej kardiomegalii i zwiększonego obciążenia następczego³¹.

Zmiany w sercu biorcy najczęściej wycofują się po udanym zabiegu fetoskopowo-laserowym, natomiast w 3,6% (5 razy częściej niż w populacji ogólnej) pozostają do okresu noworodkowego i w rzadkich przypadkach wymagają interwencji chirurgicznej. Najczęściej po porodzie obserwuje się zwężenie zastawki płucnej, które występuje znacznie częściej niż w populacji (4,5% vs 0,038%). Wynika to prawdopodobnie z przeciążenia objętościowego prawej komory serca przed udanym zabiegiem laserowej okluzji naczyń łączących^{32,33}.

ROZWIĄZANIE CIĄŻY

W dostępnych źródłach brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących optymalnego czasu zakończenia ciąży po zastosowanym leczeniu fetoskopowo-laserowym z powodu TTTS. Powszechnie przyjmuje się, że powinien to być skończony 34 tydzień ciąży, po kursie glikokortykosteroidoterapii³⁴. Jednak za rozsądne postępowanie można uznać przesunięcie tego terminu do 37 tygodnia ciąży, jeżeli w kolejnych badaniach kontrolnych obserwujemy całkowite wycofanie się zmian patologicznych po przeprowadzonej terapii. Większość autorów jako optymalny sposób rozwiązania ciąży podaje poród operacyjny drogą cięcia cesarskiego.

Piśmiennictwo

1. Pison G, D'Addato AV. Frequency of twin births in developed countries. *Twin Res Hum Genet* 2006;2:250–9.
2. Central Statistical Office. Demographic yearbook of Poland. Warsaw, 2014.
3. 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;5:514.e1–8.
4. Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 2001;5:480–4.
5. Malinowski W. Płód z ciąży bliźniaczej w ujęciu historycznym. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2011;4:106–13.
6. Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin in association with cardiac dysfunction in the recipient fetus to twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999;6:1614–8.
7. Włoch A. Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych. Respondek-Liberska M. (red.). Lublin: Wydaw. Czelej, 2006:261–3.
8. Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D. Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the rennin-angiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 2001;4:241–4.
9. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;8 Pt 1:550–5.
10. Świątkowska-Freund M, Preis K. Kryteria diagnostyczne zespołu przetoczenia między płodami (TTTS). *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2010;3:20–22.
11. Emery SP, Bahtiyar MO, Dashe JS, et al. The North American Fetal Therapy Network Consensus Statement: prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol* 2015;5:1236–43.

12. Morin L, Lim K; Diagnostic Imaging Committee; Special Contributor; Genetics Committee; Maternal Fetal Medicine Committee. Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;6:643–56.
13. Thorson HL, Ramaeker DM, Emery SP. Optimal Interval for Ultrasound Surveillance in Monochorionic Twin Gestations. *Obstet Gynecol* 2011;1:131–5.
14. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007;4:392.e1–8.
15. Kuran J., Dangel J. Ocena układu krążenia płodów w ciążyach jednokosmówkowych – czy pomagają w rozpoznaniu TTTS? *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2010;3:187–91.
16. Peeters SHP, Akkermans J, Klumper FJ, et al. Twenty-Five Years of Fetoscopic Laser Coagulation in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther* 2015; 4:241–253.
17. De Lia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, et al. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe previable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;4 Pt 1:1202–8.
18. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;2:136–44.
19. Baud D, Windrim R, Keunen J. Fetoscopic Laser Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome: Beyond Current Gestational Age Limits. *Am J Perinatol* 2014;31 Suppl 1: S19–24.
20. Glennon CL, Shemer SA, Palma-Dias R, et al. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet.* 2016;3:168–74.
21. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, et al. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;3:230–6.
22. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, et al. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 10:763–8.
23. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, et al. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size and consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2009;1: 66–4.
24. Ruano R, Rodo C, Peiro JL, et al. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using ‘Solomon technique’. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;4:434–9.
25. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open label randomised controlled trial. *Lancet* 2014;9935:2144–51.
26. Quintero R, Kontopoulos E, Chmait R. Laser Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2016;3:197–206.
27. Van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, et al. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013;2:81.
28. Van Klink JM, Koopman HM, Rijken M, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2016;3:255–61.
29. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, et al. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012;12:1200–5.
30. Barrea C, Debauche C, Williams O, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy. *J Paediatr Child Health* 2013;1: E28–34.
31. Herberg U, Gross W, Bartmann P, et al. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006;1:95–100.
32. Victor YH. Risk in multiple births especially from twin twin transfusion syndrome. *Circulation* 2002; 106: 585–591.
33. Herberg U, Bolay J, Graeve P, et al. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin – twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 5: F380–5.
34. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, et al. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;2:127.e1–6.

Selektywne ograniczenie wzrastania jednego płodu w ciąży bliźniaczej

MAŁGORZATA ŚWIĄTKOWSKA-FREUND, KRZYSZTOF PREIS

DEFINICJA I PATOFIZJOLOGIA

Ciąża bliźniacza jednokosmówkowa niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko, co wynika zarówno z większej niż w ciążach pojedynczych częstości występowania (niemal wszystkich) powikłań, jak i z prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań specyficznych dla tego typu ciąży. Jednym z nich jest selektywne ograniczenie wzrastania płodu, do niedawna nazywane w anglojęzycznym piśmiennictwie sIUGR (selective intrauterine growth restriction), obecnie zaś sFGR (selective fetal growth restriction). Występuje ono dość często, bo w 10–15% ciąż jednokosmówkowych. Ponieważ niesie bardzo poważne konsekwencje, jest uważane za jedną z głównych przyczyn umieralności i zachorowalności okołoporodowej bliźniąt z ciąż jednokosmówkowych. Autorzy są zgodni co do tego, że powodem ograniczenia wzrastania jednego z płodów w ciąży jednokosmówkowej jest nierówny podział łożyska, wpływ połączeń naczyniowych między płodami oraz zespołu przetoczenia między płodami (TTTS – twin-to-twin transfusion syndrome).

Chociaż schorzenie to jest dość częste, nadal pozostaje wiele niejasności dotyczących jego diagnozowania i postępowania po ustaleniu rozpoznania.

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Większość autorów wymienia jako kryteria rozpoznania sFGR szacowaną masę (EFW – estimated fetal weight) jednego z płodów <10 centyla lub różnicę między EFW płodów przekraczającą 25%. W niektórych doniesieniach podstawę rozpoznania stanowi pomiar obwodu brzucha płodu (AC – abdominal circumference) lub graniczna różnica między płodami (AC lub EFW) wynosząca 20%, a nawet 15%. Rekomendacje ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) z 2016 r. podają, że do rozpoznania sFGR konieczne jest równoczesne stwierdzenie EFW jednego z płodów <10 centyla i różnicy EFW między płodami przekraczającej 25%. W 2011 r. opublikowano pracę, której autorzy opierali się nie na szacowanej masie ciała płodu, ale na rzeczywistej masie urodzeniowej. Na podstawie obliczeń uznali oni, że różnica między masami urodzeniowymi przekraczająca 18% najtrafniej prognozuje późniejsze problemy z rozwojem dziecka. Sugeruje to, że różnica EFW wynosząca 20% powinna być optymalną wartością graniczną rozpoznania sFGR.

Podobne rozbieżności dotyczą włączenia do definicji sFGR przepływu w tętnicy pępowinowej. Większość autorów uważa, że wzrost oporu w tym naczyniu >95 centyla nie stanowi niezbędnego warunku rozpoznania sFGR, ale w niektórych doniesieniach taka informacja jednak się pojawia. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej wiązany jest natomiast z gorszym rokowaniem dla płodów.

Tabela 1. Warunki rozpoznania hipotrofii w ciąży bliźniaczej według Khalil

Ciąża dwukosmówkowa	Ciąża jednokosmówkowa
Warunek wystarczający: EFW <3 centyla	Warunek wystarczający: EFW <3 centyla
Warunki składowe: przynajmniej 2 z 3	Warunki składowe: przynajmniej 2 z 4
1. EFW <10 centyla 2. różnica EFW $\geq 25\%$ 3. PI w tętnicy pępowinowej >95 centyla	1. EFW <10 centyla 2. różnica EFW $\geq 25\%$ 3. PI w tętnicy pępowinowej >95 centyla 4. AC <10 centyla

AC – obwód brzucha płodu; EFW – szacowana masa płodu; PI – indeks pulsacji

W 2018 r. opublikowano wyniki badania określającego kryteria rozpoznania sFGR przy użyciu procedury Delphi. W jego ramach przeprowadzono ankietę wśród ekspertów w dziedzinie sFGR, którzy wskazali, jakie parametry ich zdaniem są istotne w rozpoznaniu hipotrofii w ciąży bliźniaczej i wpływają na rokowanie dotyczące przeżycia i późniejszego rozwoju dzieci z ciążą bliźniaczą. Autorzy pracy zebrali pełne dane od 48 osób. W wyniku analizy odpowiedzi ustalono warunki rozpoznania sFGR zarówno dla ciąż jedno-, jak i dwukosmówkowych. Kryteria te przedstawiono w tabeli 1.

Według tego zestawienia stwierdzenie EFW jednego z płodów <3 centyla wystarcza do rozpoznania sFGR w ciąży jednokosmówkowej. Natomiast przy EFW >3 centyla muszą zostać spełnione przynajmniej 2 z wymienionych 4 warunków.

ROKOWANIE

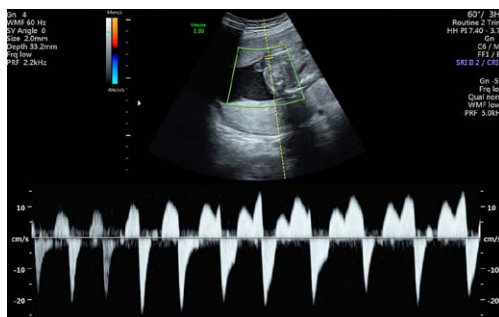
Rozpoznanie sFGR oznacza dla pacjentki istotne pogorszenie rokowania. Wydaje się logiczne, że rokowanie zależy od etapu ciąży, w którym po raz pierwszy ujawniły się cechy sFGR, ale teorii tej nie wspiera żadna z prac naukowych. Wielu autorów przytacza natomiast statystyki dowodzące, że prognozy zależą w bardzo dużym stopniu od wyniku badania dopplerowskiego, przede wszystkim od przepływu w tętnicy pępowinowej. W 2007 r. Gratacos stworzył klasyfikację sFGR, która opiera się na przepływie w tętnicy pępowinowej. Ten parametr ściśle koreluje z częstością zarówno wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, jak i nieprawidłowego obrazu mózgowia noworodka.

Typ I sFGR z przepływem rozkurczowym w tętnicy pępowinowej wiąże się z najmniejszym ryzykiem zgonu wewnątrzmacicznego płodu, ocenianym na 1,2–8,7%. Stwierdzenie utrwalonego braku przepływu rozkurczowego lub odwróconego przepływu (AREDF – absent or reversed end-diastolic flow) każe zakwalifikować pacjentkę do II typu sFGR o zdecydowanie złym rokowaniu, charakteryzującym się 4,6–32,7% ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia. Największe trudności pod względem prognozy sprawia typ III sFGR ze zmiennym przepływem w tętnicy pępowinowej (ryc. 1). Jest to charakterystyczny schemat zmian w przepływie wynikający z wpływu dużych połączeń tętniczo-tętniczych między naczyniami pępowin. Częstotliwość falowo występującego wzrostu i spadku (czasem do wartości ujemnych) prędkości przepływu rozkurczowego w tętnicy pępowinowej odpowiada różnicy między akcjami serc obu płodów. Zdarza się nawet, że kształt fali zwrotnej jest dwufazowy, jeśli w trakcie rozkurczu u płodu hipotroficznego następują dwa skurcze mięśnia serca u eutroficznego bliźniaka (ryc. 2). Ponieważ obecność lub brak przepływu rozkurczowego w tętnicy pępowinowej wynika nie tylko ze stanu płodu, ale również z wpływu ciśnienia w pępowinie drugiego płodu i przepływu w połączeniu tętniczo-tętniczym, trudno na jego podstawie ustalać rokowanie. Ocenia się, że ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu w tym typie sFGR wynosi 7,7–16,0%.

Połączenia naczyniowe między płodami sprawiają, że po obumarcu jednego z nich może nastąpić przetoczenie krwi od płodu, który przeżył, do krwiobiegu martwego bliźniaka. W zależności od objętości przetoczonej krwi może to nie mieć żadnego wpływu na dalszy rozwój lub wywołać istotne po-



Rycina 1. Zmienny przepływ w tętnicy pępowinowej



Rycina 2. Różnokształtna fala zwrotna w tętnicy pępowinowej

wikłania. Skutkami mogą być: niedokrwistość, czasami nawet wymagająca transfuzji wewnątrzmacicznej, gwałtowny, krótkotrwały spadek ciśnienia powodujący uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub, w skrajnych (choć nierzadkich) przypadkach, obumarcie również drugiego płodu. Według jednej z metaanaliz ryzyko, że oba płody obumrą u pacjentki ze zdiagnozowanym sFGR w I typie wynosi 1,9%, w typie II – 7%, a w typie III – 4,9%. Inni autorzy podają, że po wewnątrzmacicznym obumarciu jednego z płodów ryzyko zgonu drugiego płodu wynosi 20–30% (według niektórych sięga ono nawet 45,5%), podobnie, na 20–30%, szacuje się ryzyko trwałego uszkodzenia OUN.

Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na rokowanie w sFGR mogą być: objętość płynu owodniowego u płodu hipotroficznego i miejsce przyczepu łożyskowego jego pępowiny. Zmniejszenie objętości płynu owodniowego wiąże się z 2,7-krotnym wzrostem ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, a jego zupełny brak zwiększa to ryzyko 16-krotnie. Podobnie brzeżny i błoniasty przyczep pępowiny korelują z mniejszą szansą płodu hipotroficznego na przeżycie do porodu.

Wynik badania dopplerowskiego i ewentualne zapisy kardiograficzne są w ciążach obarczonych sFGR podstawą do podejmowania decyzji o zakończeniu ciąży. Z jednej strony objawy niedotlenienia hipotroficznego płodu sugerują, że istnieje wysokie ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub uszkodzenia jego ośrodkowego układu nerwowego z powodu przewlekłego niedotlenienia, z drugiej strony przedwczesny poród, w zależności od wieku ciążowego, wiąże się z całym spektrum powikłań wcześniactwa. Zarówno przedłużanie ciąży przy wyraźnych objawach niedotlenienia płodu, jak i jej zakończenie przed terminem obarczone są ryzykiem nieprawidłowego rozwoju psychoruchowego dziecka w przyszłości.

Późniejszy rozwój dzieci jest dla rodziców bardzo istotnym elementem rokowania. Mało jest doniesień na temat przyszłości dzieci z takich ciąż. Większość dostępnych informacji dotyczy tylko istotnych, widocznych w badaniach obrazowych w okresie noworodkowym, uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Takich nieprawidłowości jest stosunkowo dużo, a ich częstość zależy od typu sFGR. Typ I niesie ze sobą najmniejsze ryzyko patologii OUN, około 4,1%. W typie II częstość nieprawidłowego obrazu mózgowia wynosi według metaanalizy przeprowadzonej przez Buca 23,9%, w typie III – 17,1%. Większość autorów prac podaje, że obserwowane patologie mózgowia u dzieci z ciąż jednokosmówkowych z rozpoznaniem sFGR występują z taką samą częstością u obu płodów, czyli u hipotrofików i płodów eutroficznym, nawet w ciążach, w których nie doszło do obumarcia płodu hipotroficznego. Potwierdza to istnienie wyraźnego wpływu hipotrofii jednego z płodów na drugi płód w przypadku ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej. Należy tutaj podkreślić, że brak zmian w badaniach obrazowych mózgowia wykonanych po porodzie nie oznacza, że dziecko będzie się w przyszłości prawidłowo rozwijało. Nie ma jednak dotychczas jednoznacznych doniesień, u jakiego odsetka dzieci z tej grupy występują zaburzenia rozwoju.

Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego mogą być spowodowane zarówno niedotlenieniem wewnątrzmacicznym w przebiegu hipotrofii, jak i skutkami wcześniactwa. Nie ma analiz, które wskazywałyby, który mechanizm w przypadku ciąży bliźniaczych jednokosmówkowych jest częstszy. Fakt, że częstość nieprawidłowych wyników badań obrazowych mózgowia jest taka sama u płodów hipotroficzných, jak u ich bliźnięt, sugeruje, że poród przedwczesny może tu być najistotniejszą przyczyną, niezależną od przewlekłego niedotlenienia, które powinno częściej dotyczyć mniejszego bliźnięcia. Nieznany jest też wpływ adaptacji płodu hipotroficznego do przewlekłego niedotlenienia na hemodynamikę płodu eutroficznego, który przy istnieniu połączeń naczyniowych między płodami należy również brać pod uwagę.

POSTĘPOWANIE

W związku ze znaczną śmiertelnością i zachorowalnością związaną z sFGR typu II i III, dotyczącą również płodu eutroficznego, pojawiają się propozycje leczenia zabiegowego mające na celu ochronę tego płodu. Leczenie może polegać na zamykaniu połączeń naczyniowych między płodami (podobnie jak w TTTS) albo na okluzji pępowiny płodu hipotroficznego. Laserowa koagulacja naczyń łączących jest trudniejsza niż w TTTS ze względu na brak wielowodzia dającego wygładzenie powierzchni łożyska, co stwarza dobre warunki do uwidocznienia jego powierzchni. Przy prawidłowej objętości płynu owodniowego powierzchnia łożyska jest pofałdowana i część naczyń powierzchownych może przebiegać w miejscach niewidocznych dla oka kamery. Pomocą w takich sytuacjach może być amnioinfuzja, ale trzeba ją stosować ostrożnie, ponieważ zwiększa ona ryzyko powikłań zabiegu.

Okluzję pępowiny można wykonać dowolną metodą (laserowa koagulacja, elektrokoagulacja bipolarna, radioabłacja, podwiązanie nierozpuszczalną nicią), ale za najbezpieczniejszą uznano koagulację bipolarną. Zabiegi wykonywane tą metodą trwają najkrócej i są obarczone najmniejszym ryzykiem powikłań. Ich wadą jest powodowanie obumarcia płodu hipotroficznego, dlatego do ich zastosowania musi być poważne wskazanie. Zamknięcie naczyń pępowiny w większości krajów może być uzasadnione tylko bardzo nikłymi szansami na przeżycie tego płodu albo dużym prawdopodobieństwem trwałego uszkodzenia OUN.

Nie ma randomizowanych badań oceniających wyniki zabiegowego leczenia sFGR, a opublikowane doniesienia dotyczą stosunkowo niewielkich grup pacjentek, którym proponowano leczenie zabiegowe według uznania lekarza prowadzącego. Porównanie grup pacjentek leczonych z grupami kontrolnymi jest więc obarczone dużym ryzykiem błędu polegającego na tym, że do grupy leczonej trafiają pacjentki z cięższymi postaciami choroby. Ponieważ tylko takie statystyki są publikowane, trudno na ich podstawie jednoznacznie stwierdzić, jak faktycznie leczenie zmienia rokowanie.

Jak wspomniano, zamknięcie pępowiny płodu hipotroficznego niewątpliwie nie daje mu żadnych szans na przeżycie. Natomiast eutroficzny bliźniak z większym prawdopodobieństwem powinien urodzić się żywy i uniknąć wtórnych uszkodzeń OUN, jako że zamknięcie naczyń pępowiny uniemożliwia przetoczenie krwi do krążenia obumarłego płodu. Wyniki opublikowanych analiz wskazują, że po takim zabiegu przeżywa ponad 90% płodów eutroficzných. Nie ma doniesień, które analizowałyby dalsze losy dzieci urodzonych z ciąży, w których wykonano okluzję pępowiny. W większości prac analizowano ciążę po zamknięciu pępowiny i po koagulacji naczyń łączących lub tylko po koagulacji anastomoz. Takie publikacje nie wskazują na większą przeżywalność płodów – odsetek zgonów wewnątrzmacicznych i okołoporodowych obu bliźnięt jest podobny jak w grupie pacjentek nieleczonych. U pacjentek poddanych zabiegowi zamykania naczyń łączących przeżywało niespełna 40% płodów hipotroficzných (30,4–38,7%), co sugeruje, że w tej grupie rokowanie płodów hipotroficzných już przed zabiegiem było bardzo złe lub że wykonanie tego zabiegu i pozbawienie płodu możliwości korzystania z części krążenia łożyskowego wspólnego z drugim bliźnięciem zwiększa ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego. Z tych samych prac wynika, że po leczeniu przeżywa 70% (50,0–73,9%) eutroficzných bliźniaków, ale tych przypadków nie porównywano z sytuacją u kobiet niepoddanych leczeniu.

Dostępne doniesienia na temat leczenia wskazują natomiast na mniejszy odsetek dzieci z nieprawidłowościami w badaniach obrazowych OUN niż u potomstwa kobiet nieleczonych. Należy jednak pamiętać, że analizowane pacjentki kwalifikowano do leczenia nie na podstawie randomizacji, ale obrazu klinicznego, więc stworzone w ten sposób grupy zazwyczaj charakteryzują się różnym nasileniem zmian i ich porównywanie nie jest wiarygodne.

PODSUMOWANIE

Podsumowując aktualną wiedzę na temat selektywnej hipotrofii jednego z płodów, możemy stwierdzić, że jest ona jeszcze bardzo niekompletna. Poczynając od niejasnej definicji, poprzez nie do końca poznaną patofizjologię, a kończąc na nieustalonych wskazaniach co do terapii, jest jeszcze wiele aspektów sFGR wymagających uściślenia, przebadania i ustalenia zaleceń czy rekomendacji. Postępowanie z pacjentkami, u których jeden z płodów jest mniejszy niż tego oczekujemy lub mniejszy od drugiego bliźniaka, zależy w dużej mierze od doświadczenia lekarza prowadzącego ciążę i prawdopodobnie tak będzie do czasu, kiedy pojawią się rzetelne wyniki badań na dużych grupach pacjentek dobranych do analizy w sposób pozwalający na wysnucie jednoznacznych wniosków.

Zalecane piśmiennictwo

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:869-83.
2. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:376-382.
3. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, et al. Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011;118:94-103.
4. Buca D, Pagani G, Rizzo G et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:559-68.
5. Chalouchi GE, Marangoni MA, Quibel T, et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013;33:109-15.
6. Gratacos E, Carreras E, Becker J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:159-63.
7. Gratacos 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.
8. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:22-6.
9. Khalil A, Beune I, Hecher K, et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:47-54.
10. Khalil A, Thilaganathan B. Selective fetal growth restriction in a monochorionic twin pregnancy: a dilemma for clinicians and a challenge for researchers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:23-25.
11. Koch A, Favre R, Viville B, et al. Expectant management and laser photocoagulation in isolated selective intra-uterine growth restriction: a single-center series. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:731-6.
12. Miyadahira MY, Brizot ML, Carvalho MH, et al. Type II and III selective fetal growth restriction: perinatal outcomes of expectant management and laser ablation of placental vessels. *Clinics* 2018;73:e210.
13. Parra-Cordero M, Bennasar M, Martinez JM, et al. Cord occlusion in monochorionic twins with early selective uterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler: a consecutive series of 90 cases. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39: 186-91.
14. Peeva G, Bower S, Orosz L, et al. Endoscopic placental laser coagulation in monochorionic diamniotic twins with type II selective fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2015;38:86-93.
15. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, et al. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:689-96.
16. Rustico MA, Consonni D, Lanna M, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:387-93.

17. Townsend R, D'Antonio F, Sileo FG, et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:36–46.
18. Weisz B, Hogen L, Yinon Y, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:457–462.

Sekwencja anemia-policytemia

KRZYSZTOF PREIS, MAŁGORZATA ŚWIĄTKOWSKA-FREUND

WPROWADZENIE

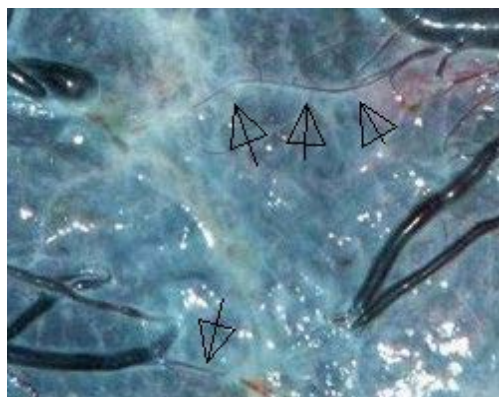
Płody w ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej współdzielą jedno łożysko, w którym połączenia naczyniowe na powierzchni płodowej łączą układy krążenia obu płodów. W znacznym odsetku takich ciąży przepływ krwi jest zrównoważony i nie powoduje istotnych zmian patologicznych w krążeniu i dalszych powikłań u płodów. Połączenia te mogą jednak doprowadzić do niezrównoważonego przecieku krwi pomiędzy rozwijającymi się organizmami, w którym jeden staje się dawcą krwi, a drugi – jej biorcą. Najczęstszym i najlepiej poznanym powikłaniem takiego przecieku jest zespół przetoczenia krwi między płodami (TTTS – twin-to-twin transfusion syndrome).

Znacznie rzadziej występuje sekwencja anemia-policytemia (TAPS – twin anemia-policytemia sequence). TAPS jest formą przewlekłego przecieku płodowo-płodowego krwi, po raz pierwszy została opisana w 2007 r. przez Lopriore i wsp. Przyczyną tej patologii jest przeciek od jednego płodu, będącego dawcą krwi, do drugiego, będącego biorcą, przez bardzo małe anastomozy tętniczo-żylnie o średnicy poniżej 1 mm (ryc. 1). TAPS od zespołu TTTS odróżnia brak sekwencji wielowodzie-małowodzie.

TAPS może się ujawnić jako patologia spontaniczna lub jako powikłanie po leczeniu zespołu przetoczeniowego (TTTS) techniką laserowej fotokoagulacji naczyń łączących (SLPCV – selective laser photocoagulation of communicating vessels). Sekwencja anemia-policytemia występuje rzadko, co, jak podkreślają autorzy poświęconej mu publikacji, powoduje, że dane na temat częstości TAPS są niepewne i przybliżone. Odsetek spontanicznego TAPS mieści się w zakresie 1,6–5% wszystkich ciąży jednokosmówkowych dwuowodniowych. Częstość TAPS po leczeniu laserowym sięga 16%. Wymagane jest też odróżnienie TAPS od ostrego przecieku płodowo-płodowego (AFFH – acute fetto-fetal hemorrhage), występującego zwykle po rozpoczęciu porodu.

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie TAPS przedurodzeniowo opiera się na pomiarach maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu (MCA-PSV – middle cerebral artery peak systolic velocity)



Rycina 1. Przykład drobnych naczyń na powierzchni łożyska

Tabela 1. Pięć stopni zaawansowania TAPS

Stopień	Przedurodzeniowo	Pourodzeniowo różnica w stężeniu hemoglobiny [g/dl]
1	MCA-PSV dawcy >1,5 MoM MCA-PSV biorcy <1,0 MoM	>8
2	MCA-PSV dawcy >1,7 MoM MCA-PSV biorcy <0,8 MoM	>11
3	Jak w stopniu 1 lub 2 oraz krytyczne zaburzenia krążenia	>14
4	Obrzęk dawcy	>17
5	Śmierć jednego lub obu płodów przy wcześniejszym rozpoznaniu TAPS	>20

– u dawcy przekracza ona 1,5 MoM, a u biorcy wynosi poniżej 1,0 MoM. Diagnostyka pourodzeniowa polega na stwierdzeniu dużej różnicy w stężeniu hemoglobiny we krwi noworodków (powyżej 8 g/dl) oraz jednej z dwóch cech: indeksu retykulocytów powyżej 1,7 lub małych anastomoz na powierzchni płodowej łożyska. Opisywano też przedłużoną erytroblastozę u dawcy jako dowód przewlekłej anemizacji.

POSTĘPOWANIE

Postępowanie w TAPS może przyjąć różne kierunki. Jeden ze sposobów leczenia przyczynowego to laserowa fotokoagulacja naczyń łączących, podobnie jak w zespole TTTS. Wykonanie tego zabiegu w TAPS jest znacznie trudniejsze ze względu na brak wielowodzia w jednym z worków owodniowych, mniejszą przejrzystość płynu i brak wygładzenia powierzchni płodowej łożyska, co utrudnia identyfikację anastomoz, oraz fakt, że konieczne do zidentyfikowania anastomozy są bardzo drobne i często przebiegają na obwodzie łożyska. Mimo to leczenie laserowe zyskuje coraz więcej zwolenników, ponieważ jest metodą przyczynową; zaobserwowano również przedłużenie czasu ciąży w grupie leczonych SLPCV, nawet za cenę wyższego odsetka PPRM (preterm premature rupture of membranes). Tak leczone płody po urodzeniu w mniejszym stopniu różnią się pod względem stężenia hemoglobiny (i szybciej wraca ono do wartości prawidłowych) oraz masy ciała (głównie przez poprawę wewnątrzmacicznego wzrastania dawcy).

W przypadku jatrogennego TAPS po uprzednim leczeniu laserowym TTTS uważa się, że kolejny zabieg może nie przynieść efektów. Uzasadnia się to tym, że jeżeli nie udało się zidentyfikować anastomoz w pierwszym zabiegu, to prawdopodobnie nie uda się ich znaleźć również w kolejnym zabiegu. Aby uniknąć takich przypadków, sugeruje się stosowanie metody Solomona w trakcie pierwszego zabiegu laserowego z powodu TTTS.

Metodą objawową leczenia jest transfuzja dopłodowa do zanemizowanego dawcy. Transfuzja stanowi też opcję leczenia, gdy trudności techniczne wykluczają możliwość zabiegu laserowego. Mimo że jesteśmy przyzwyczajeni do transfuzji donaczyniowych, pojawiają się sugestie wykonywania transfuzji dootrzewnowych krwi, co przez znacznie wolniejsze absorbowanie krwinek czerwonych ma zapobiegać natychmiastowemu ich przejściu do krążenia biorcy. Tę metodę traktuje się tylko jako rozwiązanie tymczasowe. Sugeruje się też skojarzenie transfuzji dopłodowej (IUT – intrauterine transfusion) uzupełniającej u dawcy z wykonaniem częściowo wymiennej transfuzji (PET – partial exchange transfusion) u biorcy, zmniejszającej jego policytemię. W takim przypadku krew uzyskana od płodu biorcy może posłużyć jako pakiet krwinek podany następnie do płodu dawcy zamiast krwinek od obcego

dawcy. Ujemną stroną takiego postępowania jest konieczność wykonywania podwójnej kordocentezy u dawcy i u biorcy, przez co ryzyko zabiegu wzrasta.

Mimo istnienia połączeń naczyniowych stwierdzono, że nawrót TAPS po transfuzjach jest ograniczony i konieczność powtarzania transfuzji maleje. Sugeruje się istnienie mechanizmu zakrzepowego w drobnych anastomozach, który prowadzi do wyłączenia istniejących połączeń naczyniowych.

DYSKUSJA

Skutki TAPS nie zostały do końca poznane. Ponieważ dane obserwacyjne pokazują podobną przeżywalność zarówno płodów leczonych (po leczeniu laserowym 94%), jak i nieleczonych (po leczeniu zachowawczym i przy zastosowaniu transfuzji 84%), powstały opinie, aby przyjąć postępowanie oczekujące, a leczenie zabiegowe wdrażać tylko w ciężkich sekwencjach anemii-policytemii. W takich jednak przypadkach, mimo cytowanych danych na temat przeżywalności, u biorców zaobserwowano wyższą częstość występowania kardiomiopatii i nadciśnienia. Z kolei podwyższone stężenia kreatyniny u dawców sugerują również krótkotrwałą dysfunkcję nerek.

Dane na temat uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego u płodów z TAPS są sprzeczne. Opisywano opóźnienia umysłowe i porażenia spastyczne. Sugeruje się, że możliwą przyczyną niespójnych wyników są różne przyczyny TAPS w wykonanych badaniach obserwacyjnych, zwłaszcza w przypadkach po leczeniu laserowym związanych z pierwotną patologią wynikającą z TTTS. Wskazuje się też na niską liczbę obserwacji stanowiących podstawę wyciąganych wniosków. Przy tym problemy neurologiczne zaobserwowano i u dawców, i u biorców.

Należy również wspomnieć o możliwych powikłaniach u ciężarnych z rozpoznaniem TAPS, u których obserwowano zatory płucne lub zespół lustrzany (mirror syndrome).

Ze względu na ciężkość tej patologii nie ma wątpliwości, że prowadzenie ciąży bliźniaczej jednokomórkowej wymaga dużego doświadczenia i w przypadku jakichkolwiek odchyśleń od normy powinno się odbywać z zapewnieniem zaplecza ośrodka referencyjnego III stopnia.

Zalecane piśmiennictwo

1. Couck I, Lewi L. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence. *Twin Res Hum Genet.* 2016;3:184-90.
2. Donepudi R, Akkermans J, Mann L, et al. Impact of cannula size on recurrent twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence after fetoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;6:744-49.
3. Fishel-Bartal M, Weisz B, Mazaki-Tovi S, et al. Can middle cerebral artery peak systolic velocity predict polycythemia in monochorionic-diamniotic twins? Evidence from a prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;4:470-5.
4. Kaluba-Skotarczak A, Ropacka-Lesiak M, Drews K, et al. TAPS sequence – unknown and underestimated problem of monochorionic pregnancies. *Ginekol Pol.* 2013;3:223-8.
5. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, et al., Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010;1:54.e1-5.
6. Sananes N, Veujoz M, Severac F, et al. Evaluation of the Utility of in utero Treatment of Twin Anemia-Polycythemia Sequence. *Fetal Diagn Ther* 2015;3:170-8.
7. Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin Res Hum Genet.* 2016;3:222-33.
8. Yokouchi T, Murakoshi T, Mishima T, et al. Incidence of spontaneous twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic-diamniotic twin pregnancies: Single-center prospective study. *J Obstet Gynecol Res.* 2015;6:857-60.

Zespół odwróconego przepływu tętniczego między bliźniętami

KATARZYNA JANIAK, KRZYSZTOF SZAFLIK, MARIOLA ROPACKA-LESIAK

WPROWADZENIE

Zespół odwróconej perfuzji tętniczej między bliźniętami (TRAP – twin reversed-arterial perfusion sequence) to niezwykle rzadkie powikłanie ciąży mnogiej jednokosmówkowej, charakteryzujące się brakiem wykształcenia struktur serca u jednego z płodów – tzw. bliźniaka bezsercowego (acardiac twin), którego unaczynienie zapewnia drugi, prawidłowo zbudowany płód – tzw. bliźniak pompujący, bliźniak dawca (pump twin, co-twin). Bliźniak bezsercowy odgrywa rolę pasożyta hemodynamicznie zależnego od bliźniaka pompującego. U podstawy TRAP leży obecność nieprawidłowych połączeń naczyńowych w łożysku, odżywiających bliźniaka bezsercowego i zapewniających jego wzrost, przez co zagraża on życiu bliźniaka pompującego, a jednocześnie swoją obecnością powoduje niepożądany efekt masy w jamie macicy¹⁻³.

TRAP występuje w około 1% ciąży jednokosmówkowych, a na tle wszystkich ciąży jego częstość wynosi 1 na 35 000–40 000. Dotyczy głównie ciąży bliźniaczych, ale zdarza się również w ciążach trojańskich i czworacznych. W zbiorczym opracowaniu Healey określa występowanie TRAP na 98% w ciążach jednokosmówkowych (74% jednokosmówkowe dwuowodniowe; 24% jednokosmówkowe jednoowodniowe) i zaledwie na 2% w ciążach dwukosmówkowych dwuowodniowych²⁻⁹.

PODSTAWY PATOFIZJOLOGICZNE

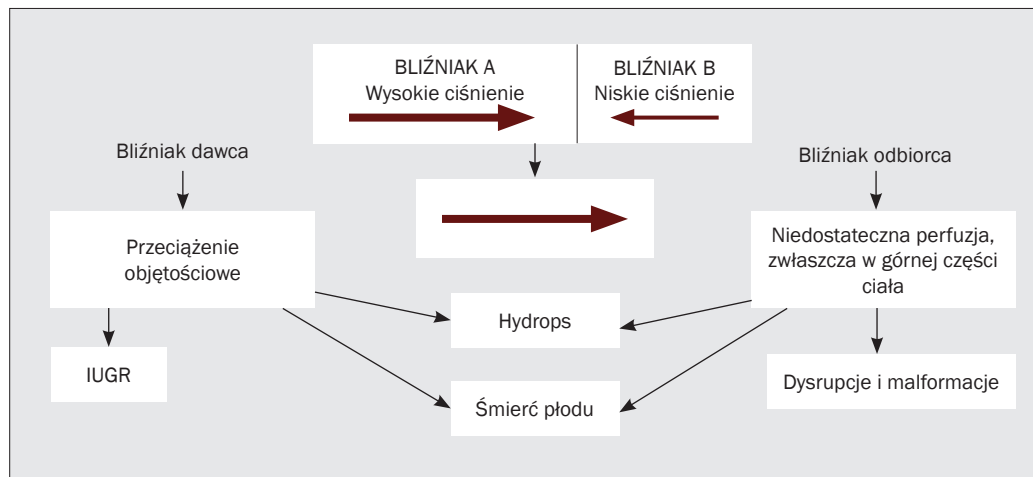
Wiadomo, że wystąpienie TRAP uwarunkowane jest obecnością powierzchniowych, nieprawidłowych anastomoz w łożysku. Do tej pory pozostaje jednak niejasne, czy pierwotną przyczynę zaburzenia stanowi nieprawidłowa budowa bliźnięcia bezsercowego powstała na etapie embriogenezy, czy też w wyniku odwróconego przepływu krwi w krążeniu jednego z płodów dochodzi do zaniku górnej połowy ciała i powstania bezkształtnej masy z zanikiem serca, szyi i głowy^{2-4,6}.

W ciążach jednokosmówkowych zawsze istnieją łożyskowe połączenia naczyniowe między płodami, gdzie przepływ jest zrównoważony. TRAP obserwuje się w przypadku obecności nieprawidłowych anastomoz tętniczo-tętniczych (AAA) i żylna-żylnych (VVA) w łożysku, umożliwiających unaczynienie obu płodów przez bliźniaka pompującego. W większości przypadków anastomozy te zlokalizowane są powierzchniowo, w niedużej odległości pomiędzy łożyskowymi przyczepami pępowin obu płodów. Niekiedy pępowina bliźniaka bezsercowego jest przyczepiona bezpośrednio do pępowiny bliźniaka pompującego – w takich okolicznościach tętnice i żyły pępkowe obu płodów są bezpośrednio zespolone i pokryte galareta Whartona^{6,8}.

Nieobecność typowych struktur serca u nieprawidłowo zbudowanego bliźniaka przyjmuje szerokie spektrum postaci: od szczątkowej cewy naczyniowej, przez istotnie nieprawidłowe serce (np. z jedną komorą), aż do jego całkowitego braku. Ponieważ obciążony patologią bliźniak jest hemodynamicznie zależny od płodu pompującego (nie ma własnego serca – pompy), to prawidłowo zbudowany tłoczy do niego krew poprzez anastomozy tętniczo-tętnicze w łożysku, a następnie przez tętnicę pępkową, zwykle pojedynczą. W związku z tym w tętnicy pępkowej bliźniaka bezsercowego obserwuje się unikalne zjawisko, którym jest przepływ krwi w tętnicy pępkowej w odwrotnym niż normalnie kierunku. Stąd wzięła się nazwa zaburzenia – zespół odwróconej perfuzji tętniczej między bliźniętami. W tętnicy pępkowej krew, która ma obniżoną saturację oraz jest zubożona o składniki odżywcze, preferencyjnie zaopatruje kaudalne (ogonowe) części nieprawidłowego płodu w stosunku do struktur głowowych. Zgodnie z teorią Van Allena to specyficzne zjawisko krążenia tłumaczy, dlaczego płód bezsercowy ma lepiej rozwiniętą dolną część ciała. Odwrócona perfuzja tętnicza opisuje końcowe stadium procesu, ale nie wyjaśnia mechanizmu prowadzącego do przetrwania w łożysku anastomoz tętniczo-tętniczych i braku właściwej placentacji.

Od bliźniaka bezsercowego krew o ponownie obniżonej zawartości tlenu wraca żyłą pępkową, przez anastomozy żylny-żylny do bliźniaka prawidłowego. W związku z tym jego serce ma zwiększone obciążenie robocze nie tylko objętościowo i ciśnieniowo, jest także częściowo niedotlenione, ponieważ dodatkowo otrzymuje część odtlenowanej krwi z łożyska. W wyniku tych procesów u bliźniaka pompującego rozwijają się również objawy przewlekłej hipoksji prowadzące do zahamowania wzrastania, co zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności krążenia. Łącznie te czynniki mogą prowadzić do rozwoju objawów niewydolności serca i niewydolności krążenia, a następnie do obrzęku nieimmunologicznego aż do obumarcia bliźniaka pompującego^{4,6}. Patomechanizm zaburzeń przepływu w ciąży powikłanej TRAP według Van Allena przedstawiono schematycznie na rycinie 1⁶.

Alternatywna teoria etiologii TRAP sugeruje, że jego pierwotną przyczynę stanowi zaburzenie embriogenezy serca, które wtórnie prowadzi do wstecznego przepływu w kierunku uszkodzonego płodu. Zjawisko to może być to spowodowane nieprawidłowością chromosomową w obrębie tego płodu albo czynnikami środowiskowymi^{1,8}. Nowsze doniesienia oparte na analizie cytogenetycznej i badaniach molekularnych zaprzeczają jednak tej hipotezie^{10,11}. Ponadto uwidocznienie z pomocą technik ultrasonograficznych we wczesnej ciąży aktywności serca jednego z płodów, z wstecznym przepływem w pępowinie uszkodzonego płodu i brakiem aktywności serca drugiego dowodzi, że pierwotną przyczyną TRAP jest nieprawidłowy przepływ w naczyniach łożyska, a nie błąd w ukształtowaniu się serca¹²⁻¹⁴.



Rycina 1. Patogeneza zaburzeń w zespole odwróconej perfuzji tętniczej wg Van Allena i wsp.

Niezależnie od przyczyny TRAP nie ma wątpliwości, że pasożytujące bliźnię bezsercowe zagraża dobrostanowi bliźniaka pompującego. Wyróżnia się trzy mechanizmy, przez które zwiększa się ryzyko śmierci bliźniaka pompującego. W pierwszym z nich szybka progresja wzrostu płodu bezsercowego istotnie zwiększa zawartość jamy macicy i może prowadzić do powikłań położniczych, zwłaszcza do porodu przedwczesnego. W drugim mechanizmie zwiększone obciążenia wstępne i następne wywołane obecnością bliźniaka bezsercowego wywołują u bliźniaka pompującego rozwój objawów niewydolności krążenia i wielowodzie. Po trzecie, odtlenowana krew od bliźniaka pompującego unaczynia bliźnię bezsercowe, a następnie ponownie odtlenowana anastomozami wraca do płodu prawidłowo zbudowanego. Korzystanie z podwójnie zużytej krwi powoduje, że u płodu pompującego istotnie obniża się stężenie tlenu w krwi krążącej, co skutkuje przewlekłym niedotlenieniem i zahamowaniem wzrastania, a to powtórnie zwiększa obciążenie wstępne i podnosi ryzyko wystąpienia niewydolności krążenia^{1,3,4,8,15-20}. Zaburzenia czynnościowe w układzie sercowo-naczyniowym bliźniaka pompującego zaprezentowano w rozdziale poświęconym tachyarytmii u płodu.

Zwykle bliźnię pompujące jest zbudowane prawidłowo, ale opisywano przypadki jego anomalii pod postacią złożonych nieprawidłowości układu moczowego i przewodu pokarmowego^{15,21,22}, wytrzewienia²³ czy patologii serca²⁴. W materiale własnym dwukrotnie u płodu dawcy stwierdzano wadę serca (raz wspólny pień tętniczy i raz ubytek w przegrodzie międzykomorowej z dekstopozycją aorty), a w jednym przypadku rozpoznano wadę układu moczowego z nieprawidłowościami kostnymi. U jednego z płodów pompujących w trakcie życia płodowego doszło do istotnego przerostu mięśnia prawej komory, co spowodowało ograniczenie przepływu przez zastawkę płucną, w wyniku czego rozwinęło się zwężenie tej zastawki.

Bliźnię bezsercowe w większości przypadków ma dwunaczyniową pępowinę i może mieć szerokie spektrum nieprawidłowości: od bezkształtnej masy tkankowej do pozornie wykształconego tułowia z kończynami dolnymi, czasem także z górnymi (ryc. 2), a nawet z obecnością głowy. W zależności od budowy tego płodu wyróżniamy³:

- **acardius acephalus** – występujący najczęściej, z dobrze rozwiniętą miednicą oraz kończynami dolnymi, bez narządów wewnętrznych tułowia, kończyn górnych i głowy
- **acardius anceps** – dobrze rozwinięty tułów, wszystkie kończyny, częściowo obecne struktury głowy i twarzoczaszki (ryc. 3)
- **acardius amorphus** – bezkształtna masa z obecnością struktur osiowych (np. częściowo kręgosłupa), bez możliwych do rozpoznania organów
- **acardius acormus** – najrzadziej występujący, z obecnością jedynie głowy.

W zależności od stopnia niedorozwoju serca wyróżniamy:

- holocardius – z całkowitym brakiem serca
- hemicardius – z nieprawidłowymi, szczątkowymi strukturami serca.



Rycina 2. Preparat autopsyjny przedstawiający bliźnię bezsercowe

Nie zaobserwowano związku między rodzajem budowy płodu bezsercowego a rokowaniem dla bliźniaka pompującego^{1,16,17}.

Bliźnię bezsercowe cechuje się zwykle szybko postępującym, masywnym obrzękiem i zmianami o typie wodniaków torbielowatych z powodu braku komunikacji między jego układem limfatycznym a krwionośnym²⁻⁴.

W podsumowaniu zbiorczym Healeya u części płodów bezsercowych oznaczano karyotyp: w 33% był nieprawidłowy – opisywano monoso-

mie, trisomie, delecje, mozaiki i poliploidię; u płodów pompujących w 3 przypadkach na 34 stwierdzono trisomię⁴.

PRENATALNE METODY DIAGNOSTYCZNE

Ze względu na wysoką śmiertelność płodów pompujących w przebiegu TRAP ważne jest, aby rozpoznanie zaburzenia było postawione jak najwcześniej. Obecnie większość przypadków z tym zaburzeniem zostaje wykrytych przed urodzeniem, co wiąże się z istotnym postępem technicznym położniczej diagnostyki ultrasonograficznej oraz z powszechnością tych badań. Wesley i wsp. uwidocznili płód bezsercowy już w 7 tygodniu ciąży, a w 9 tygodniu potwierdzili mechanizm odwróconej perfuzji tętniczej w opisywanym przypadku. Aktualnie ciążę bliźniacze powikłane TRAP rozpoznaje się na przełomie I i II trymestru^{12,14,19,25-28}.

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE TRAP

Badanie ultrasonograficzne, dwuwymiarowe (2D):

- ciąża mnoga (najczęściej bliźniacza), jednokosmówkowa
- obecność znacznie zdeformowanego płodu, bez możliwości wyodrębnienia głowy, tułowia, kończyn górnych, z nieprawidłowo zbudowanymi kończynami dolnymi, z dużym obrzękiem tkanki podskórnej oraz z ograniczonymi zmianami płynowymi, głównie wokół górnej części ciała (ryc. 4)
- brak pulsującej struktury odpowiadającej sercu u płodu zdeformowanego (obecność skurczów serca nie wyklucza rozpoznania, ale budowa tej struktury będzie zawsze nieprawidłowa, szczątkowa)
- niezgodność biometryczna między płodami
- najczęściej dwunaczyniowa pępowina u płodu zdeformowanego.

Badanie dopplerowskie:

- odwrócony charakter przepływu w naczyniach pępkowych płodu zdeformowanego: w tętnicy – w kierunku bliźniaka bezsercowego; w żyłę – od bliźniaka bezsercowego
- brak skurczowej pracy serca u płodu zdeformowanego (ryc. 5,6)²⁶.

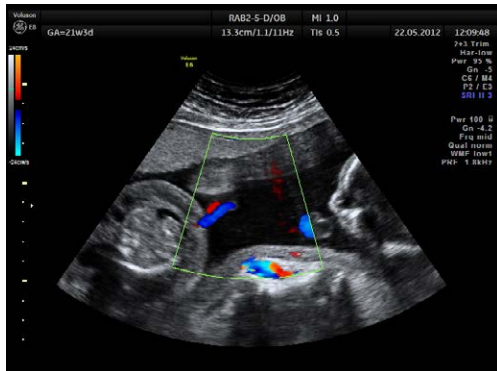
Rozpoznanie można postawić w oparciu o samo badanie 2D, ale niektórzy autorzy podkreślają znaczenie diagnostyki 3D z użyciem kolorowego dopplera, szczególnie dla przestrzennej lokalizacji, orientacji i kierunku przepływu w patologicznych anastomozach naczyniowych. Technika 3D pozwala



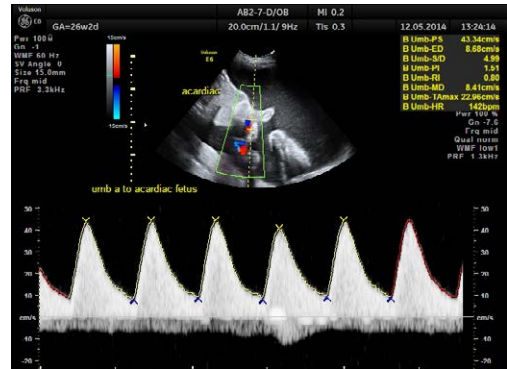
Rycina 3. Nieprawidłowy obraz głowy i ośrodkowego układu nerwowego bliźnięcia bezsercowego



Rycina 4. Bliźnię bezsercowe z cechami obrzęku i zmianami torbielowatymi w tkance podskórnej – prezentacja 2D w USG



Rycina 5. Przepływ w naczyniach bliźnięcia bezsercowego w technice kolorowego dopplera



Rycina 6. Przepływ w naczyniach bliźnięcia bezsercowego w technice kolorowego dopplera i pulsacyjnego dopplera



Rycina 7. Bliźnię bezsercowe i bliźnię pompujące – prezentacja 3D

również na dokładniejsze oszacowanie rozmiarów płodu bezsercowego, co – jak opisano wyżej – ma istotne znaczenie prognostyczne (ryc. 7)^{9,19,29}.

Zastosowanie w diagnostyce TRAP znalazł także płodowy rezonans magnetyczny (MRI – magnetic resonance imaging). Technika ta pozwala ocenić objęściowo poziom przepływu w naczyniach płodu bezsercowego. MRI wykorzystuje się również do oceny płodu pompującego, nie tylko pod względem jego budowy, ale przede wszystkim zaburzeń strukturalnych i czynnościowych w ośrodkowym układzie nerwowym, zachodzących w następstwie odwróconej perfuzji tętniczej prawidłowo zbudowanego bliźniaka, np. niedokrwienia mózgu z powodu przewlekłej hipoksji^{30,31}.

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę:

- obumarły płód z ciąży bliźniaczej, u którego rozwinęły się zmiany pośmiertne (duży obrzęk)
- potwornik powierzchni łożyska albo potwornik pępowiny, guz łożyska^{26,32}.

Czynniki prognostyczne w badaniu prenatalnym

Śmiertelność okołoporodową bliźniaków pompujących bez podjęcia prenatalnej interwencji zabiegowej szacuje się na 35–55%^{2,4,13}. Początkowo wzrastanie bliźniaka pompującego jest prawidłowe, a pojawienie się powikłań TRAP może być nagłe, niezależne od etapu ciąży, ale najczęściej zachodzi w późnym I albo wczesnym II trymestrze. Śmiertelność w grupie bliźniaków pompujących jest wtórna do niewydolności krążenia i wielowodzia, a także może być spowodowana przedwczesnym porodem. Pomimo rozwoju metod diagnostycznych określenie odpowiednio czułych i swoistych czynników prognostycznych nadal sprawia wiele trudności^{16–18,20,27,28,33,34}.

Moore i wsp. opisali losy 49 ciąż powikłanych TRAP rozpoznanych przed 1990 r. Zastosowali oni czynnik rokowniczy opisany jako stosunek masy ciała bliźnięcia bezsercowego do masy ciała bliźniaka pompującego określonych postnatalnie. Jeżeli wskaźnik ten przekraczał 70%, odsetek przedwczesnych

porodów wynosił 90%, wielowodzie było obecne w 40%, a niewydolność krążenia bliźniaka dawcy wykryto w 30%. Jeżeli zaś wskaźnik nie przekraczał 70%, odsetek przedwczesnych porodów wynosił 75%, wielowodzia – 30%, a niewydolność krążenia – 10%. W przypadku wskaźnika poniżej 50% dalsze losy płodów były zdecydowanie lepsze, z odsetkiem przedwczesnych porodów na poziomie 35%, a wielowodzia – 18%, nie stwierdzano zaś objawów niewydolności krążenia. Należy podkreślić, że wspomniane masy ciała oceniano po porodzie, a zatem dane te mają ograniczoną wartość dla okresu prenatalnego, w którym stosunek mas bliźniąt z ciąży powikłanej TRAP będzie zmienny nie tylko w zależności od etapu ciąży i niewątpliwie będzie różnił się od tych wartości w okresie postnatalnym. W historii naturalnej tego zaburzenia stosunek masy ciała bliźnięcia bezsercowego do masy ciała bliźniaka pompującego w okresie prenatalnym może rosnąć (przy progresji unaczynienia płodu zdeformowanego), ale także maleć (w przypadku samoistnego obumarcia płodu zdeformowanego). Włączenie tego wskaźnika do oceny prenatalnej było wątpliwe także ze względu na fakt, że nie istnieje idealna metoda szacowania przybliżonej masy ciała płodu zdeformowanego za pomocą prenatalnych metod ultrasonograficznych².

Możliwości technik dopplerowskich w pomiarach i analizie zmian hemodynamicznych zarówno u bliźniaka pompującego, jak i bezsercowego pozwoliły na poszerzenie spektrum czynników prognostycznych²⁶.

Brassard i wsp. analizowali relacje między wskaźnikami pulsacji (PI – pulsatility index) w tętnicy pępkowej u płodów z ciąży powikłanej TRAP. Wykazali oni, że ze złym rokowaniem dla bliźniaka pompującego łączy się wyższy PI w jego tętnicy pępkowej niż u bliźniaka bezsercowego, co świadczy o wzmożonym przepływie rozkurczowym (większym objętościowo przepływie) u tego ostatniego. Dashe i wsp. zauważyli, że losy bliźniaka pompującego mają odzwierciedlenie w różnicach wskaźnika oporu (RI – resistance index) między płodami. Bliźnię pompujące jest bardziej narażone na rozwój objawów niewydolności krążenia, jeśli w TRAP obecne są duże anastomozy tętniczo-tętnicze ze znaczną objętością krwi przepływającej pomiędzy płodami, czyli gdy różnice w RI pozostają niewielkie. W analizowanej grupie w 3 przypadkach z niepomyślnymi losami różnice w RI były mniejsze 0,05, podczas gdy w grupie płodów z korzystnym rokowaniem przekroczyły one 0,2^{16,26}.

Złe rokowanie wiąże się z rozwojem objawów niewydolności krążenia z powodu zwiększonych obciążeń wstępnego i następczego dla serca bliźniaka pompującego (ryc. 8)^{2,4,16}.

W świetle przytoczonych danych badacze pozostają zgodni, że najważniejszymi czynnikami prognostycznymi, a co za tym idzie kryteriami do ewentualnej interwencji wewnątrzmacicznej, będą wielkość płodu bezsercowego oraz stan hemodynamiczny płodu pompującego. W ocenie wielkości płodu bezsercowego uwzględnia się jego rozmiary w chwili rozpoznania, a także stopień progresji wzrostu w trakcie dynamicznego monitorowania ultrasonograficznego, ponieważ rosnąca masa płodu bezsercowego jest ściśle skorelowana z hemodynamiczną odpowiedzią bliźniaka pompującego.

Wong i wsp. zaproponowali klasyfikację TRAP w oparciu o wielkość płodu bezsercowego i stan wydolności krążenia płodu pompującego w odniesieniu do wyboru postępowania zachowawczego i zabiegowego (tab. 1). Ze względu na trudności w wyborze metody określającej masę płodu bezsercowego w badaniu ultrasonograficznym autorzy postulują, aby wykorzystać obwód jamy brzusznej obu bliźniąt (w przypadku bezsercowego z pomiarem w środkowej części jego struktury) jako czynnik, który koreluje z masą ciała oraz z wzrastaniem płodów²⁸. W ocenie stanu wydol-



Rycina 8. Kardiomegalia jako objaw przeciążenia układu krążenia u bliźnięcia pompującego

Tabela 1. Klasyfikacja TRAP wg Wonga i wsp. – postępowanie i kryteria kwalifikacji do leczenia zabiegowego w zależności od wielkości płodu bezsercowego i stanu wydolności krążenia płodu pompującego

Typ	Stosunek AC bliźniaka bezsercowego do pompującego	Objawy pogorszenia stanu wydolności krążenia u bliźniaka pompującego	Postępowanie
Ia	<50%	Nieobecne	Kontrola USG co 2 tygodnie Rozważyć leczenie w przypadku wystąpienia u bliźniaka bezsercowego: • wzrostu masy • obecności umiarkowanego albo istotnego unaczynienia
Ib	<50%	Obecne	Kontrola USG co 2 tygodnie Zastosowanie leczenia w przypadku wystąpienia u bliźniaka bezsercowego: • wzrostu masy • obecności umiarkowanego albo istotnego unaczynienia
IIa	≥50%	Nieobecne	Zastosowanie interwencji
IIb	≥50%	Obecne	Pilna interwencja

AC (adominal circumference) – obwód brzucha

Objawy pogorszenia stanu wydolności krążenia – 2D: wielowodzie, kardiomegalia, wysięk w osierdziu; CD: niedomykalność zastawki trójdzielnej, wsteczny przepływ w przewodzie żylnym, pulsacja w żyłę pępkowej, prędkość maksymalna w tętnicy środkowej mózgu powyżej normy

ności krążenia płodu pompującego autorzy brali pod uwagę kryteria pogarszające rokowanie z badania dwuwymiarowego (wielowodzie, wielkość serca, obecność wysięku w osierdziu), a z badania dopplerowskiego – świadczące o przeciążeniu układu krążenia (niedomykalność zastawki trójdzielnej, nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym i w tętnicy pępkowej) lub o anemizacji (prędkość przepływu w tętnicy środkowej mózgu ponad normę dla wieku ciążowego). Zgodnie z tą klasyfikacją TRAP podzielono na dwa główne typy. Obecność płodów bezsercowych o małej albo średniej wielkości (stosunek obwodów jam brzusznych poniżej 50%) określono jako typ I; duże płody bezsercowe (stosunek obwodów jam brzusznych powyżej 50%) włączono do typu II. Oba typy podzielono następnie w zależności od stanu wydolności krążenia u płodów pompujących na podtypy: „a” – jeśli płody były wydolne krążeniowo, i „b” – jeśli miały objawy niewydolności krążenia. Ze względu na brak zagrożenia dla płodów pompujących należących do typu Ia proponuje się u nich postępowanie zachowawcze z dynamicznym monitorowaniem ultrasonograficznym. Jeśli w trakcie obserwacji pojawią się objawy niewydolności krążenia (typ Ib), to zaleca się zwiększenie częstości wykonywania badań ultrasonograficznych. Jeśli stwierdzi się progresję zaburzeń do umiarkowanych lub istotnych, należy rozważyć interwencję zabiegową. Jeżeli płód bezsercowy jest duży (stosunek jam brzusznych równy 50% lub większy) i pozostaje wydolny krążeniowo (typ IIa), to zalecane jest monitorowanie pod kątem położniczym ze względu na zagrożenie przedwczesnym porodem z powodu zwiększonej objętości w jamie macicy. Pilną interwencję zabiegową należy przeprowadzić w przypadku dużego płodu bezsercowego i objawów niewydolności krążenia u bliźniaka pompującego (typ IIb)²⁸.

W ostatnich badaniach Kinsel-Ziter i wsp. wykazali istotną korelację z połączonym wskaźnikiem sercowym (CCI – combined cardiac index) sugerującą, że wyższy CCI wiąże się z rozwojem objawów niewydolności krążenia¹⁸.

Echokardiograficzną charakterystykę wpływu bliźniaka bezsercowego na układ krążenia bliźniaka pompującego przedstawiono w rozdziale 15.

CEL I METODY TERAPII

Przed wprowadzeniem inwazyjnych metod leczenia TRAP prowadzone postępowanie zachowawcze obarczone było śmiertelnością bliźnięcia pompującego sięgającą 55%, przy rozpoznaniu TRAP zwykle w trakcie II trymestru². Z tego powodu w latach 90. ubiegłego wieku podjęto próby postępowania zabiegowego mającego na celu uratowanie bliźniaka pompującego (śmiertelność bliźniaka bezsercowego wynosi zawsze 100%). Leczeniem z wyboru jest mechaniczne oddzielenie układów krążenia bliźniąt, którego można dokonać na kilka sposobów. Do historycznych sposobów należy histerotomia z usunięciem płodu bezsercowego³⁵⁻³⁷. Przeżywalność po zastosowaniu tej procedury była wysoka (86%), ale ze względu na wysoki odsetek powikłań matczynych skupiono się na poszukiwaniu mniej inwazyjnych metod terapii. W następnych latach doskonalono zatem małoinwazyjne interwencje polegające na zatrzymaniu przepływu w pępowinie bliźnięcia bezsercowego: zakładanie coili, podwiązanie naczynia i/lub jego przecięcie, fetoskopową, laserową koagulację pępowiny, fetoskopową, laserową koagulację patologicznych anastomoz łożyska, fetoskopową lub pod kontrolą ultrasonografii, monopolarną albo bipolarną diatermię, ablację naczyń pomiędzy płodami pod kontrolą ultrasonografii z użyciem iniekcji z alkoholu, monopolarnej diatermii, lasera, fal radiowych czy z zastosowaniem HIFU (high intensity focused ultrasound)³⁸⁻⁵³.

Okluzja przy zastosowaniu diatermii bipolarnej wymaga wprowadzenia trokaru pod kontrolą ultrasonografii do jamy macicy w okolicę przyczepu łożyskowego pępowiny płodu bezsercowego. Następnie unieruchamia się pępowinę między elektrodami i koaguluje, używając mocy 20–50 W, aż do zatrzymania przepływu w naczyniu potwierdzonego w technice kolorowego dopplera. Dzięki zastosowaniu tej metody uzyskiwano przeżywalność płodu pompującego na poziomie 65–80%, ale Robyr i wsp. opisywali powikłania po jej zastosowaniu przed 18 tygodniem ciąży, głównie pod postacią przedwczesnego odpływania płynu owodniowego (PROM – preterm premature rupture of membrane), poronienia lub przedwczesnego porodu. Ponadto gruba pępowina lub jej obrzęk może nie pozwolić na skuteczne zahamowanie przepływu w koagulowanym naczyniu⁴⁷.

W kolejnych latach fetoskopia znalazła miejsce w zabiegach okluzji pępowiny płodu bezsercowego, pozwalając na przeprowadzanie laserowej koagulacji pępowiny albo koagulacji anastomoz w łożysku. W tej technice do jamy macicy wprowadza się trokar pod kontrolą ultrasonografii, następnie umieszcza się w nim fetoskop, a w kanale roboczym fetoskopu – laser (Nd:YAG). Za pomocą włókna laserowego, pod kontrolą fetoskopii, koaguluje się patologiczne naczynia. Technika ta zapewnia wysoką przeżywalność (77–100%), ale również ma swoje ograniczenia związane z grubością pępowiny, a zatem staje się tym trudniejsza do przeprowadzenia, im większe jest zaawansowanie ciąży. Istnieje także ryzyko PROM, szczególnie jeśli zabieg wykonuje się po 24 tygodniu ciąży. W praktyce ta technika ma zastosowanie między 16 a 24 tygodniem ciąży.

Oprócz zamykania pępowiny lub anastomoz łożyska za pomocą różnorodnych, wymienionych wyżej metod stosuje się koagulację naczyń przebiegających wewnątrz ciała płodu bezsercowego. Do okluzji wykorzystuje się monopolarną diatermię, laserową koagulację i ablację z użyciem fal radiowych^{29,54-56}.

Podczas wewnątrzpłodowej, laserowej koagulacji igłą wprowadzana jest do jamy macicy pod kontrolą ultrasonografii, a następnie umieszczana w okolicy jamy brzusznej płodu bezsercowego w bezpośrednim kontakcie z naczyniami: z brzuszny przyczepem pępowiny albo z główną tętnicą płodu bezsercowego, ewentualnie z tętnicami biodrowymi. Następnie do igły wprowadza się włókno lasera

i koaguluje naczynie mocą 20–50 J aż do zahamowania przepływu krwi w kierunku płodu bezsercowego. W przypadku ablacji z użyciem fal radiowych technika wprowadzania urządzenia (igły transmitującej fale radiowe) jest taka sama jak opisana wyżej. Ablację naczynia rozpoczyna się mocą 10 W, stopniowo zwiększaną do maksymalnie 80 W. Koniec procedury wyznacza osiągnięcie właściwej impedancji albo temperatury (zależnie od urządzenia)^{33,44,49}. Dalsze losy po tych dwóch technikach są podobne, chociaż śmiertelność jest nieco niższa w przypadku ablacji z użyciem fal radiowych.

W literaturze nie ma zgodności co do optymalnego terminu wykonania zabiegu. Niektórzy autorzy sugerują odczekanie aż do wystąpienia objawów rozpoczynającej się niewydolności krążenia u płodu pompującego. Jednakże warunki do wykonania zabiegu są wtedy zazwyczaj zdecydowanie gorsze ze względu na obrzęk sznura pępowinowego.

Chaveeva i wsp. przeanalizowali doświadczenia własne oraz dane z piśmiennictwa w celu ustalenia optymalnej metody leczenia i optymalnego momentu ciąży do przeprowadzenia zabiegowej interwencji wewnątrzmacicznej. Wykazali skuteczność takiego działania ze względu na przeżywalność bliźniaków pompujących na poziomie 80% po zastosowaniu większości wyżej opisanych metod. Gorsze efekty uzyskiwano po podwiązaniu pępowiny płodu nieprawidłowego zbudowanego, założeniu do jej światła sprężynki wewnątrznacyniowych (coil) i iniekcjach alkoholu. W ostatnich latach wykazano wyższość różnych metod zamykania światła naczynia pod kontrolą ultrasonografii nad fetoskopowymi procedurami ze względu na mniejszą inwazyjność tych ostatnich. Badania porównujące efekty i powikłania po koagulacji pępowiny płodu bezsercowego z użyciem bipolarnej diatermii i koagulacji z wykorzystaniem fal radiowych dowiodły ich porównywalnej skuteczności i odsetka powikłań^{42,53,58,48,56,57}.

Wraz z powszechnym wprowadzeniem ultrasonograficznych badań prenatalnych w I trymestrze (11–13,6 tydzień ciąży) odsetek rozpoznawania TRAP przesunął się właśnie na ten okres, ale pod koniec I trymestru nie opisuje się jeszcze istotnej różnicy wielkości między bliźniakiem pompującym a bezsercowym ani objawów niewydolności krążenia u płodu pompującego (w tym różnicy szerokości przezierności karkowej), sugerujących ryzyko jego obumarcia w przebiegu TRAP. Początkowo zalecano wstrzymanie się z inwazyjnymi technikami leczenia do 16–18 tygodnia ciąży ze względu na większe ryzyko przedwczesnego odpływania płynu owodniowego i poronienia po tych interwencjach, tym bardziej że w dużej części ciężarów powikłanych TRAP dochodzi do samoistnego zatrzymania przepływu w naczyniach płodu bezsercowego (najczęściej między 13 a 16–18 tygodniem ciąży). Jednakże wykazano, że obumarcie bliźniaka bezsercowego wiąże się z dużym ryzykiem powikłań (60%) dla bliźniaka pompującego w postaci rozwoju uszkodzeń mózgu, aż do jego wewnątrzmacicznego obumarcia. Z tego powodu część badaczy uważa, że w celu zabezpieczenia płodu pompującego przed powikłaniami należy podjąć próbę wcześniejszej interwencji inwazyjnej (12–14 tydzień ciąży), zwłaszcza że metody z użyciem kontroli ultrasonograficznej (np. dopłodowa laserowa koagulacja bliźniaka bezsercowego) są bezpieczniejsze od fetoskopowych interwencji pod względem ryzyka odpływania płynu owodniowego lub poronienia. Również Tan i Sepulveda wykazali wyższość interwencji z wewnątrzpłodowym zahamowaniem przepływu krwi u płodu bezsercowego, także pod względem trudności technicznych. Uważają bowiem, że procedury wewnątrzpłodowego ograniczenia przepływu są łatwiejsze do przeprowadzenia, obarczone są mniejszą liczbą niepowodzeń technicznych oraz cechują się niższym odsetkiem przedwczesnych porodów, a co za tym idzie istotnie dłuższym czasem między zabiegiem a porodem^{13,29,40,49,57}.

Późniejsze doniesienia kwestionują te wnioski, wykazały one podobne sukcesy w terapii TRAP z użyciem laserowej koagulacji anastomoz samodzielnie lub w kombinacji z bipolarną diatermią (72% przeżywalności płodu pompującego). W przypadku zastosowania tych technik do zamknięcia pępowiny płodu bezsercowego autorzy uzyskiwali przeżywalność drugiego płodu na poziomie 83%, a odsetek technicznie skutecznie wykonanych zabiegów wynosił 88%⁴¹.

W naszym ośrodku (Klinika Ginekologii Rozrodczości i Terapii Płodu ICZMP w Łodzi) aktualnie najważniejszymi kryteriami kwalifikacji ciąży bliźniaczej powikłanej TRAP do zabiegu są nastę-

pujące parametry uzyskane z ocen ultrasonograficznej, dopplerowskiej i echokardiograficznej obu płodów:

- jednokosmówkowość
- stwierdzenie nieprawidłowo zbudowanego współbliźniaka bez serca lub ze szczątkową cewą sercową
- odwrócony kierunek przepływu krwi w tętnicy pępowinowej, od łożyska do nieprawidłowo rozwiniętego płodu
- odwrócony kierunek przepływu krwi w żyłę pępowinowej, do łożyska, w którym poprzez anastomozy krew kieruje się do żyły pępowinowej prawidłowo rozwiniętego współbliźniaka
- objawy pogorszenia funkcji serca u bliźniaka pompującego (opisane w rozdziale 15)
- stosunek orientacyjnej masy ciała płodu bezsercowego do płodu pompującego powyżej 50%
- wielowodzie w worku owodniowym bliźniaka pompującego
- inne: długość szyjki powyżej 2 cm, zachowana ciągłość błon płodowych, brak objawów zakażenia.

Ponadto przygotowanie ciężarnej do zabiegu obejmuje wykonanie badań diagnostycznych, takich jak: morfologia i rozmaz krwi obwodowej, CRP, badanie ogólne moczu, posiew z pochwy, EKG. W badaniu ultrasonograficznym poza parametrami kwalifikacji ocenia się lokalizację kosmówki/łożyska oraz grubość sznura pępowinowego amorficznego płodu.

Przed planowaną interwencją wewnątrzmaciczną u ciężarnej stosuje się premedykację (np. midazolam 7–14 mg na 0,5 h przed zabiegiem), a następnie znieczulenie miejscowe. Rodzaj zabiegu dobiera się stosownie do wieku ciążowego.

We wczesnej ciąży należy rozważyć zastosowanie:

- laserowej okluzji naczyń pępowinowych
- laserowej okluzji naczyń płodu (aorty zstępującej oraz naczyń biodrowych).

W późniejszym okresie (20–26 t.c.) należy rozważyć zastosowanie:

- okluzji naczyń pępowiny przy użyciu diatermii bipolarnej.

W przypadku jednoowodniowości warto całkowicie przeciąć sznur pępowinowy płodu bezsercowego, żeby zapobiec kolizji pępowinowej. Zabieg powinien być wykonany w warunkach sali operacyjnej lub odpowiednio przygotowanej sali zabiegowej.

Skuteczny efekt zabiegu wyznacza brak przepływu krwi w sznurze pępowinowym płodu bezsercowego potwierdzony technikami dopplerowskimi. Istotną rolę w postępowaniu pozabiegowym ma monitorowanie stanu układu krążenia bliźniaka pierwotnie pompującego. Tuż po zabiegu szczególną uwagę należy zwrócić na ewentualne objawy wykrwawiania się bliźniaka pompującego w przypadku niecałkowitego zamknięcia naczyń. W tym celu ocenia się przepływ w tętnicy środkowej mózgu z uwzględnieniem cech anemizacji (MCA-PSV). Po zabiegu należy również sprawdzić długość szyjki macicy, wykluczyć ewentualne pęknięcie błon płodowych, wykluczyć kliniczne i laboratoryjne cechy infekcji (CRP, morfologia krwi z rozmazem). W trakcie postępowania na dalszych etapach ciąży stosuje się zasady monitorowania jak w przypadku obumarcia wewnątrzmacicznego jednego z płodów w ciąży wielopłodowej.

Po 26 tygodniu ciąży trzeba rozważyć wykonanie amnioredukcji oraz wcześniejsze ukończenie ciąży. W przypadku objawów niewydolności krążenia i znacznej dojrzałości płodu umożliwiającej przeżycie należy rozważyć ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego. Termin i sposób porodu uzależniony jest od stanu bliźniaka pompującego oraz położenia płodów. Jeśli u płodu pompującego stwierdza się objawy niewydolności krążenia lub płód bezsercowy położony jest jako pierwszy, najlepszym rozwiązaniem jest ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego.

PODSUMOWANIE

Zespół odwróconego przepływu tętniczego pomiędzy bliźniętami jest złożoną patologią ciąży mnogiej. W jego przebiegu naturalnym obserwuje się wysoki odsetek obumarcia płodu pompującego, zazwyczaj prawidłowo zbudowanego. W związku z tym przez kilka ostatnich dziesięcioleci testowano wiele zabiegowych metod terapii. Pomimo to badacze nadal nie są zgodni co do określenia optymalnego etapu trwania ciąży do wdrożenia interwencji wewnątrzmacicznej. Jedynie w przypadkach, w których dochodzi do wystąpienia objawów niewydolności krążenia u płodu pompującego nie ma wątpliwości co do podjęcia leczenia. Jednocześnie nadal nie ma prostych wytycznych dotyczących metody leczenia inwazyjnego, ale wiele danych wskazuje na wyższość procedur z bezpośrednim zamknięciem naczyń wewnątrz płodu bezsercowego, zarówno ze względu na mniejsze trudności techniczne, jak i na niższy odsetek powikłań pooperacyjnych (w tym PROM). Jednakże dane dotyczące częstości przedwczesnych porodów wymagają dalszej analizy. Dlatego każda ciężarna z powikłaniem o typie TRAP powinna być traktowana indywidualnie, z dopasowaniem metody leczenia do zaawansowania ciąży w chwili postawienia diagnozy, możliwości technicznych oraz doświadczenia danego ośrodka.

Piśmiennictwo

1. Bernishcke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta (2nd ed). New York: Springer, 1995:702-10.
2. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of 49 pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;3:907-12.
3. Neapolitani FD, Schreiber I. The acardiac monster: a review of the world literature and presentation of two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80:582-9.
4. Healey MG. Acardia – predictive risk factors for the co-twins survival. *Tetralogy* 1994;3:205-13
5. Pan P, Luo G, Tang L, et al. Monochorionic-Triamniotic Triplet Pregnancy Complicated by Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Case Report and Literature Review. *AJP Rep* 2017;2:e106-10.
6. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol*. 1984;4: 285-93.
7. Van Gemert MJ, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;7:641-3.
8. Wilson EA. Holocardius. *Obstet Gynecol* 1972;40:740-8.
9. Yapıcıoğlu-Yıldızdaş H, Ece Ü, Sucu M, et al. Twin reversed arterial perfusion syndrome in a monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Turk J Pediatr* 2017;6:724-7.
10. Blaicher W, Repa C, Schaller A. Acardiac twin pregnancy: associated with trisomy 2: case report. *Hum Reprod* 2000;2:474-5.
11. Fisk NM, Ware M, Stanier P, et al. Molecular genetic etiology of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 1996;3:891-4.
12. Coulam CB, Wright G. First trimester diagnosis of acardiac twins. *Early Pregnancy* 2000;4:261-70.
13. Lewi L, Valencia C, Gonzales E, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010;3:213.e1-e4.
14. Wesley AJ, Thomas JT, Petersen S, et al. An acardiac twin with documented heart beat at 6+5 weeks and TRAP diagnosed at 8+5 weeks: insight into possible pathophysiology. *Prenat Diagn* 2011;4:413-4.
15. Buntinx IM, Bourgeois N, Buytaert PM, et al. Acardiac amorphous twin with prune belly sequence in the co-twin. *Am J Med Genet* 1991;4:453-7.
16. Brassard M, Fouron JC, Leduc L, et al. Prognostic markers in twin pregnancies with an acardiac fetus. *Obstet Gynecol* 1999;3:409-14.
17. Byrne FA, Lee H, Kipps AK, et al. Echocardiographic risk stratification of fetuses with sacrococcygeal teratoma and twin-reversed arterial perfusion. *Fetal Diagn Ther* 2011;4:280-8.
18. Kinsel-Ziter ML, Cnota JF, Crombleholme TW, et al. Twin-reversed arterial perfusion sequence: pre- and postoperative cardiovascular findings in the “pump” twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;5:550-5.
19. Oliver ER, Coleman BG, Goff DA, et al. Twin reversed arterial perfusion sequence: a new method of parabiotic twin mass estimation correlated with pump twin compromise. *J Ultrasound Med*. 2013;12:2115-23.
20. Yang XH, Xu YQ, Chen XL, et al. Cardiac failure of the twin reversed arterial perfusion sequence pump twin during the first-trimester: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016;3:448-52.

21. Athwal S, Millard K, Lakhoo K. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence in association with VACTERL association: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:411.
22. Genest DR, Lage JM. Absence of normal-appearing proximal tubules in the fetal and neonatal kidney: prevalence and significance. *Hum Pathol* 1991;2:147-53.
23. Habbal OA, Kenue RK, Venugopalan P. Acardia syndrome coexisting with gastroschisis in the co-twin. *Clin Dysmorphol* 2005;1:45-7.
24. Popek EJ, Strain JD, Neumann A, et al. In utero development of pulmonary artery calcification in monochorionic twins: a report of three cases and discussion of the possible etiology. *Pediatr Pathol* 1993;5:597-611.
25. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, et al. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;4:267-279.
26. Dashe JS, Fernandez CO, Twickler DM. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2001;1:135-9.
27. Pasquini L, Wimalasundera RC, Fisk NM. Management of other complications specific to monochorionic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;4:577-99.
28. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005;9:796-806.
29. Roethlisberger M, Strizek B, Gottschalk I, et al. First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: does size matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;1:40-44.
30. Guimaraes CV, Kline-Fath BM, Linam LE, et al. MRI findings in multifetal pregnancies complicated by twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Pediatr Radiol* 2011;6:694-701.
31. Hata N, Wada T, Kashima K, et al. Non-gated fetal MRI of umbilical blood flow in an acardiac twin. *Pediatr Radiol* 2005;8:826-9.
32. Ryu A, Mun ST. A case of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence misdiagnosed as a chorioangioma. *J Obstet Gynaecol*. 2017;4:533-4.
33. Jelin E, Hirose S, Rand L, et al. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther* 2010;7:138-41.
34. Marella D, Prefumo F, Valcamonico A, et al. Polyhydramnios in sac of parasitic twin: atypical manifestation of twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;6:752-3.
35. Fries MH, Goldberg JD, Golbus MS. Treatment of acardiac-acephalus twin gestation by hysterectomy and selective delivery. *Obstet Gynecol* 1992;4:601-4.
36. Ginsberg NA, Applebaum M, Rabin SA, et al. Term birth after midtrimester hysterectomy and selective delivery of an acardiac twin. *Am J Obstet Gynecol* 1992;1:33-7.
37. Robie GF, Payne GG, Morgan MA. Selective delivery of an acardiac, acephalic twin. *N Engl J Med* 1989;8:512-3.
38. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, et al. Radiofrequency ablation vs coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;3:319-24.
39. Corbacioglu A, Gul A, Bakirci IT, et al. Treatment of twin reversed arterial perfusion sequence with alcohol ablation or bipolar cord coagulation. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;3:257-9.
40. Dubey S, Verma M, Goel P, et al. Twin Reversed Arterial Perfusion: To Treat or Not? *J Clin Diagn Res* 2017;1:QD05-7.
41. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, et al. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;5:688-91.
42. Hirose M, Murata A, Kita N, et al. Successful intrauterine treatment with radiofrequency ablation in a case of acardiac twin pregnancy complicated with a hydropic pump twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;5:509-12.
43. Ichizuka K, Matsuoka R, Aoki H, et al. Basic study of less invasive high-intensity focused ultrasound (HIFU) in fetal therapy for twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *J Med Ultrason* (2001) 2016;4:487-92.
44. Lee H, Wagner A, Sy E, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion (TRAP): a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007;5:399.e1-3.
45. Prefumo F, Fichera A, Zanardini C, et al. Fetoscopic cord transection for treatment of monoamniotic twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;2:234-5.
46. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2006;4:982-91.
47. Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar coagulation. *BJOG* 2005;10:1344-8.
48. Roman A, Papanna R, Johnsons A, et al. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs. bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;1:37-41.
49. Sepulveda W, Hasbun J, Dezerega V, et al. Successful sonographically guided laser ablation of a large acardiac twin at 26 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 2004;12:1663-6.
50. Stephenson CD, Temming LA, Pollack R, et al. Microwave Ablation for Twin-Reversed Arterial Perfusion Sequence: A Novel Application of Technology. *Fetal Diagn Ther* 2015;1:35-40.

51. Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, et al. Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience. *Prenat Diagn* 2016;5:437–43.
52. Takano M, Murata S, Fujiwara M, et al. Experience of fetoscopic laser photocoagulation and cord transection for twin-reversed arterial perfusion sequence. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;9:1326–9.
53. Tsao KJ, Feldstein A, Albanese CT, et al. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;3:635–40.
54. Jolly M, Taylor M, Rose G, et al. Interstitial laser: a new surgical technique for twin reversed arterial perfusion sequence in early pregnancy. *BJOG* 2001;10:1098–102.
55. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, et al. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;1:6–14.
56. Węgrzyn P, Borowski D, Nowacka E, et al. [Interstitial laser coagulation in Twin Reversed Arterial Perfusion sequence]. *Ginekol Pol* 2012;11:865–70.
57. Berg C, Holst D, Mallmann MR, et al. Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;1:60–4.

