

Transfuzní syndrom u dvojčat (TTTs)

Věnováno mým dcerám Anně a Janě,
které TTTs navždycky rozdělil

Transfuzní syndrom nebo také **syndrom feto-fetální transfuze** (známý především pod zkratkou **TTTs, twin-to twin transfusion syndrome**), je vážná komplikace vícečetných těhotenství. Může se objevit jen tehdy, pokud plody sdílí společnou placentu – vyskytuje se tedy pouze u určitého typu jednovaječných dvojčat. Syndrom je způsoben nevyváženým tokem krve mezi plody v důsledku abnormálních cévních spojek v placentě - dochází k tomu, že určité množství krve jednoho dvojčete (tzv. dárce - donora) neustále přechází přes placentu k druhému dvojčeti (tzv. příjemci - recipientovi). Pokud se TTTs objeví, vážně ohrožuje nejen zdraví, ale i životy obou dvojčat. Naštěstí v současné době už existují terapeutické postupy, které výrazně zvyšují šance dětí na přežití a snižují riziko jejich zdravotního a neurologického postižení.

Kdy existuje riziko vzniku TTTs?

Přibližně dvě třetiny veškerých dvojčat jsou dvojčata dvojjaječná (dizygotní), která mají vždy oddělené placenty a proto jim TTTs nehrozí. Jednovaječná dvojčata, která vznikla rozdělením vajíčka do tří dní od oplodnění (tzv. *bichoriální biamniální*, Bi-Bi) mají každé svou placentu a tudíž i oddělené krevní oběhy - jsou tedy z hlediska TTTs také neriziková.

Nejčastěji se TTTs objevuje u jednovaječných dvojčat, která vznikla rozdělením vajíčka mezi třetím až osmým dnem po oplození. Tento typ jednovaječných dvojčat je nejčastější a označuje se jako *monochoriální biamniální* (Mo-Bi). Plody jsou v oddělených amniových dutinách, ale mají společnou placentu a jejich krevní oběhy bývají propojené. Pokud dojde k rozdělení oplodněného vajíčka mezi osmým až dvanáctým dnem po oplodnění, vznikají dvojčata označovaná jako Mo-Mo (*monochoriální monoamniální*). Tato dvojčata mají nejen společnou placentu, ale jsou i ve společném amniálním vaku, tj. nejsou odděleny žádnou přepážkou. I když je tento typ jednovaječných dvojčat obecně nejrizikovější, z pohledu TTTs představují Mo-Mo dvojčata paradoxně menší riziko než Mo-Bi. Důvod je ten, že krevní oběhy Mo-Mo dvojčat jsou propojené tolika spojkami, že vznik nerovnováhy je málo pravděpodobný.

Riziko vzniku TTTs u Mo-Bi dvojčat je obvykle udáváno v rozmezí 15-20%, tj. zhruba každé páté Mo-Bi těhotenství (do tohoto odhadu jsou ovšem zahrnuty i

lehké formy TTTs). TTTs může vzniknout v různém stupni těhotenství a má velmi individuální průběh. V některých případech dochází k rychlému zhoršování situace, jindy je průběh mírný. Protože TTTs je velmi komplexní, v současné době bohužel není možné předpovědět budoucí průběh onemocnění, což ještě ztěžuje volbu optimální terapie.

Jaká je příčina TTTs?

Transfuzní syndrom má svůj původ v placentě, není dán geneticky, není dědičný a není způsobený ničím, co rodiče udělali nebo neudělali. Vzniká náhodně a souvisí s tím, jakým způsobem se vytvoří cévy v placentě. Dodnes není jasné, proč a jak přesně vzniká, ale tradičně bývají za primární příčinu TTTs označovány tzv. *arterio-venózní* (AV) spojky v placentě, které způsobují nerovnováhu v krevním zásobení dvojčat.

Prakticky všechna monochoriální dvojčata (se společnou placentou, tj. jednovaječná Mo-Bi a Mo-Mo, viz výše) mají své krevní oběhy propojené prostřednictvím cévních spojek (anastomóz) v placentě. Podle toho, jaké typy cév tyto spojky propojují, rozlišujeme tři základní typy anastomóz. *Arterio-arteriální* (AA) spojky, které propojují tepny obou dvojčat, a *veno-venózní* (VV) spojky, které propojují jejich žíly, se obvykle nacházejí na povrchu placenty. Tyto typy cévních spojek nezpůsobují problémy, tok krve mezi krevními oběhy dvojčat je vyvážený a jejich přítomnost má v souvislosti s TTTs spíše „ochranný“ vliv. Třetím typem spojek jsou anastomózy *arterio-venózní* (AV), bývají uloženy hluboko v placentě a způsobují jednosměrný tok krve – z tepny jednoho dvojčete (tzv. donora neboli dárce) do žíly druhého (recipienta neboli příjemce). Pokud nejsou v placentě přítomny AV spojky opačného směru nebo pokud není v placentě tolik AA a VV anastomóz, že jsou schopny regulovat oběhovou nerovnováhu, dochází k tomu, že krev neustále proudí od donora k recipientovi.

Nové studie ovšem ukazují, že situace není zdaleka tak jednoduchá, jak by se mohlo zdát. Velký počet AV spojek je totiž možné najít běžně i u dvojčat, u kterých se TTTs nerozvinul, a že tedy samotné AV spojky ještě nemusí vést k TTTs. Vyšetření placent u dvojčat s TTTs ukázalo, že v porovnání s placentami kontrolními mají mimo jiné např. méně AA spojek a více VV spojek, vyskytuje se u nich častěji tzv. velamentózní upnutí pupečníku (obvykle u budoucího donora) a častější je také nerovnoměrné „rozdělení“ placenty mezi obě dvojčata. Na vzniku TTTs se tedy bude zřejmě podílet více faktorů dohromady, přesná příčina vzniku nerovnováhy není zatím známa.

Jak je TTTs diagnostikován?

To, zda se u dvojčat projevuje TTTs, je možné stanovit na základě ultrazvukového vyšetření. Hlavní kritéria jsou:

1. dvojčata jsou monochoriální (mají společnou placentu) – z tohoto důvodu je velmi důležité u vícečetných těhotenství co nejdříve stanovit typ dvojčat (dvojvaječná, Bi-Bi, Mo-Bi, Mo-Mo)
2. u jednoho dvojčete (donora) se objevuje snížené množství plodové vody (oligohydramnion) a zároveň u druhého (recipienta) je množství plodové vody zvýšené (polyhydramnion)

U Mo-Mo dvojčat které jsou ve společném amniálním vaku se TTTs objevuje s nižší pravděpodobností, ale objevit se může. V tomto případě je diagnóza TTTs stanovena na základě zvýšeného množství plodové vody ve společném amniálním vaku a na základě rozdílu v plnění močového měchýře u obou dvojčat.

U monochoriálních dvojčat jsou po prvním trimestru doporučována co nejčastější ultrazvuková vyšetření, která by se měla zaměřovat především na rozdíly v množství plodové vody, zřasení membrány mezi dvojčaty, plnění močového měchýře a dopplerovské vyšetření průtoku krve v důležitých cévách. Podle nových studií je optimální ultrazvuková vyšetření opakovat s dvoutýdenní periodou a dále poučit rodiče o možných varovných příznacích nástupu TTTs (náhlý rychlý růst břicha, tvrdnutí břicha). Tímto způsobem je možné zachytit TTTs v časných stádiích.

Průběh TTTs a klasifikace stádií

V současné době se k hodnocení závažnosti TTTs používá systém, který navrhl Dr. Ruben Quintero. Zahrnuje pět stádií (I.-V.), z nichž I. je nejlehčí a V. nejzávažnější – viz níže. Závažnost TTTs je stanovena na základě ultrazvukového klinického nálezu a slouží především k hodnocení aktuálního stavu. Nicméně Quinterův systém se nedá použít k předpovědi budoucího vývoje (zlepšení, zhoršení) či stanovení prognózy. Onemocnění TTTs nemusí nutně probíhat od stádia I. ke stádiu V., některá stádia se vůbec nemusí projevit, stav se může zhoršovat, stagnovat, nebo se dokonce i zlepšovat.

Stádium I

V důsledku transfúze krve mezi dvojčaty dochází u donora k tzv. *hypovolémii* (snížení objemu obíhající krve) a na to donor reaguje *oligurií* (snížením množství vylučované moči), u recipienta dochází naopak k *hypervolémii* a *polyurii* (zvýšení objemu obíhající krve a vylučované moči). To má za následek vznik nerovnováhy v množství plodové vody – u recipienta vzniká *polyhydramnion* (zvýšené množství plodové vody) a u donora vzniká *oligohydramnion* (snížené množství plodové vody).

Stádium II

U donora dochází k zastavení produkce moči, jeho močový měchýř není naplněný a nedá se zobrazit ultrazvukem. Často přechází oligohydramnion až na *anhydramnion* (skoro úplné vymizení plodové vody) a donor je prakticky fixovaný na stěnu dělohy pomocí amniální blány (tzv. „stuck twin“).

Stádium III

Stádium III je typické abnormálními průtoky krve důležitých cévách (cévy v pupečníku, ductus venosus), které se vyšetřují pomocí speciálního typu ultrazvuku (tzv. dopplerovský ultrazvuk). U recipientů se často objevuje i zvětšení srdce (*kardiomegalie*), především v důsledku hypertrofie (zbytnění) srdečních komor. Toto je důsledek dlouhodobého přetížení srdce recipienta velkým objemem přečerpávané krve.

Stádium IV

U jednoho nebo obou dvojčat se začíná rozvíjet *hydrops* (hromadění tekutiny v různých částech těla). Častěji se vyskytuje u recipientů a je známkou selhávání srdce.

Stádium V

Úmrtí jednoho nebo obou dvojčat. U donora bývá příčinou smrti *hypoperfúze* (nedostatečné prokrvení tkání), u recipienta selhání srdce. Smrt jednoho z dvojčat představuje pro druhé velké riziko – přes spojky v placentě může dojít k akutnímu krvácení živého plodu do plodu mrtvého, což může mít za následek výrazný pokles krevního tlaku u přežívajícího dvojčete a jeho následnou smrt nebo neurologické postižení. Toto riziko je nízké v případě, že krevní oběhy dvojčat byly předtím odděleny pomocí fetoskopické laserové fotokoagulace (viz níže).

Možnosti léčby

Studie udávají, že pokud se vážný TTTs projeví v průběhu druhého trimestru nebo dříve, bez vhodné léčby končí velká část (až 90%) takových těhotenství úmrtím jednoho nebo obou dvojčat. Přitom obvykle platí, že čím dříve se TTTs objeví, tím je závažnější.

Odlehčovací amniocentéza/amnioredukce

Odlehčovací amniocentéza byla před zavedením laserové fotokoagulace prakticky jedinou možnou terapií TTTs. Dochází při ní k „odpuštění“ nadbytečné plodové vody u recipientního dvojčete prostřednictvím jehly, která se zavádí do dělohy v lokální anestezii. Cílem odlehčovací amniocentézy je snížit množství plodové vody u recipienta a tím snížit riziko potratu či velmi předčasného porodu, ale vlastní příčinu TTTs amniocentéza neřeší. Efekt odlehčovacích amniocentéz většinou není trvalý a výkon se často musí několikrát opakovat (i v rámci jednoho týdne). V současné době se odlehčovací amniocentézy používají většinou tehdy, když se TTTs objeví v relativně pokročilé fázi těhotenství (obvykle po 27tt), případně jako alternativa laserové fotokoagulace mezi 24-27tt. Hlavní filozofií použití odlehčovacích amniocentéz je prodloužení těhotenství do doby, kdy je již velká šance záchranu dvojčat v případě předčasného porodu. Udává se, že pomocí opakovaných amnioredukcí je možné těhotenství prodloužit v průměru o 7 týdnů.

Laserová fotokoagulace

V současné době je laserová fotokoagulace cévních spojek v placentě považována za optimální terapii pro TTTs který se projeví do 26 tt. Je to vlastně jediná skutečná léčba, která dokáže odstranit příčinu TTTs – všechny ostatní terapie jen zmírňují příznaky a neřeší podstatu problému. Na druhou stranu je potřeba uvést, že laserová fotokoagulace není vhodná pro všechny pacienty a představuje riziko jak pro matku, tak pro děti.

Laserová fotokoagulace obvykle probíhá tak, že v lokální anestezii se do dělohy zavede fetoskop, pomocí kterého je možné zobrazit placentu a identifikovat cévní spojky mezi oběhy dvojčat. Tyto spojky se potom přerouší pomocí laserového svazku, který je přiveden optickým vláknem do dělohy společně s fetoskopem. Zárok je obvykle doprovázen odpuštěním nadbytečné plodové vody u recipienta.

Existují dva základní typy fotokoagulace – neselektivní a selektivní. *Neselektivní fotokoagulace* spočívá v přerušení všech cév, které přechází placentární rozhraní mezi dvojčaty. Tímto přístupem se v podstatě placenta „rozdělí“ na dvě nepropojené části a každé z dvojčat je potom zásobeno svou částí placenty. Je to přístup poměrně radikální a je spojen s vyšším rizikem úmrtí jednoho z dětí (obvykle donora). Příčinou může být výrazná změna v cirkulaci krve, nebo to, že část placenty ponechaná donorovi je příliš malá na to, aby zajistila jeho přežití. Na druhou stranu je potřeba zdůraznit, že pokud k úmrtí jednoho z dětí dojde, úplné rozdělení placenty výrazně snižuje riziko následného úmrtí i druhého z dvojčat.

Selektivní fotokoagulace byla poprvé použita roku 1998 a jejím cílem je přerušit pouze anastomotické cévy. Jak již bylo zmíněno, při neselektivním přístupu totiž dochází k přerušení i těch cév, které se na TTTs nepodílí (nespojují krevní oběhy) a může dojít k porušení cév klíčových pro přežití (především u donora). Při selektivním přístupu je snahou systematicky identifikovat pouze anastomózy a pouze ty potom přerušit. Nejnovějším přístupem je selektivní fotokoagulace, při které se jako první přerušují AV spojky od donora k recipientovi a teprve potom všechny ostatní spojky – tento přístup by měl vést k nižšímu riziku nitroděložní smrti donorů, ale tyto výsledky je třeba ještě potvrdit dalšími studiemi.

Nedokonalé přerušení anastomóz je jedním z problémů, které se můžou po laserové terapii (hlavně selektivní) objevit. Ukazuje se, že až u jedné třetiny případů zůstává alespoň jedna nebo více anastomóz nepřerušených, což může vést k řadě vážných komplikací. To vedlo k návrhu další modifikace metody, kdy po selektivní fotokoagulaci viditelných anastomóz dochází v druhém kroku ještě k fotokoagulaci celého placentárního rozhraní mezi dvojčaty (laserem se navzájem „propojí“ místa, na kterých byly anastomózy přerušeny, tzv. „Solomon“ technika). Tato technika je v současné době testována (randomizovaná studie Solomon trial, na které se podílí Belgie, Nizozemí, Francie a Velká Británie, trial ID: NTR1245).

Septostomie

Při septostomii se cíleně naruší amniální přepážka mezi donorem a recipientem, vytvoří se tak vlastně „uměle“ Mo-Mo dvojčata – vytvoří se jeden amniální vak společný pro obě dvojčata. Tím, že se vyrovnají tlaky v amniových vacích dvojčat, může v některých případech dojít ke zlepšení cirkulace krve. K donorovi se zároveň dostane plodová voda, kterou může polykat, což může u

donora vést ke zvýšení hydratace a částečné kompenzaci hypovolémie (malého objemu obíhající krve). Problémem septostomie je, že dojde k umělému vytvoření Mo-Mo dvojčat, která jsou ohrožena jinými komplikacemi (např. pupečnickovými).

Medikamentózní léčba

Podáním jakýchkoli léků není možné TTTs vyléčit. Medikace se může použít jako podpůrná léčba, i když se ukazuje, že není příliš účinná a léky mají řadu vedlejších účinků. Nejčastěji se v souvislosti s TTTs používají:

Indometacin - nesteroidní protizánětlivý lék používaný např. při léčbě artritidy či revmatismu. Při TTTs se využívá jeden z jeho vedlejších účinků, kterým je snížení tvorby moči v ledvinách. Podání indometacinu je motivováno snahou redukovat polyhydramnion u recipienta snížením množství vylučované moči. Bylo ovšem publikováno, že podání indometacinu může vést ke smrti plodu.

Tokolytika - používají se k tlumení děložních kontrakcí, mají však vážné vedlejší účinky

Digoxin - používá se v případě, že se u některého z dvojčat (obvykle recipienta) objeví známky srdečního selhání, léčba ovšem není příliš úspěšná

Doplňková léčba

Mezi nejjednodušší opatření, která jsou v současné době doporučována již při podezření na TTTs a která jsou vhodným doplňkem při jakékoli další invazivní léčbě, patří *klid na lůžku* a *zvýšený příjem proteinů*. Vliv klidového režimu a potravinových doplňků na průběh již vzniklého TTTs sice zatím nebyl prokázán žádnou studií, ale tato doporučení jsou založena na zkušenostech některých lékařů. Bylo prokázáno, že těhotné matky s diagnostikovaným TTTs jsou obvykle anemické a mají snížené množství proteinů v krvi (hypoproteinemie), pacientkám je obvykle doporučováno doplňování proteinů prostřednictvím komerčních vysokoproteinových nápojů, a to bez ohledu na stádium TTTs. Bylo prokázáno, že podávání nutričních přípravků ženám s Mo-Bi graviditou od prvního či začátku druhého trimestru vedlo ke snížení pravděpodobnosti vzniku TTTs a k prodloužení doby mezi diagnózou TTTs a porodem.

Úspěšnost a výsledky

Jak už bylo zmíněno, neléčený vážný TTTs který se objeví před 24tt vede s velkou pravděpodobností k úmrtí jednoho nebo obou dvojčat (80-90%).

Pokud jedno z dvojčat zemře, v důsledku propojení krevních oběhů je poměrně vysoké riziko že u přeživšího dvojčete dojde k neurologickému postižení.

V současné době je dostupných několik typů terapie, jejichž úspěšnost se hodnotí na základě statistických dat o celkovém počtu přeživších dětí a o počtu přeživších dětí bez neurologického postižení. Úspěšnost léčby TTTs výrazně závisí na ultrazvukovém nálezu (stádiu TTTs) a gestačním stáří. Data uváděná níže jsou průměrná.

Odlehčovací amniocentéza

- je úspěšná především u lehčích forem TTTs (stádia I a II)
- úspěšnost se výrazně liší u jednotlivých studií
- přežití obou dvojčat: průměrná úspěšnost kolem 50%
- přežití alespoň jednoho z dvojčat: průměrná úspěšnost 60-80%
- pravděpodobnost neurologického postižení přeživších dětí: asi 20-25%

Septostomie

- podobná úspěšnost jako amniocentéza, ale komplikace v důsledku uměle vytvořeného Mo-Mo těhotenství
- dnes není běžně používána

Laserová fotokoagulace

- přežití obou dvojčat: průměrná úspěšnost kolem 60%
- přežití aspoň jednoho z dvojčat: průměrná úspěšnost kolem 80%
- pravděpodobnost neurologického postižení přeživších dětí: kolem 10%

Zdroje a další informace

České odborné články:

- Hodík K. a spol. (2007): Syndrom twin-to-twin transfuze – nové metody léčby zlepšující přežití, *Gynekologie po promoci 3/2007*, 65-72
<http://www.tribune.cz/clanek/10723>
- Vrána T., Gerychová R., Janků P. a Ventruba P. (2008): Syndrom fetofetální transfuze, *Prakt Gyn 12(2)*, 82-85

České „populární“ texty:

- Rulíková K. : Transfúzní syndrom dvojčat
<http://www.dvojcata.cz/sites/default/files/trans-syndrom.pdf>
(překlad textu Lyndy P. Haddon publikovaného na serveru www.multiplebirthsfamilies.com)

Zahraniční odborné články (výběr):

- Walker S.P., Cole S.A., Edwards A.G. (2007): Twin-to-twin transfusion syndrome: Is the future getting brighter? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 47(3), 158-68
- Bebbington M. (2010): Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development, *Semin Fetal Neonatal Med.* 15(1), 15-20

Další zahraniční zdroje informací:

- Twin to Twin Transfusion Syndrome Foundation
<http://www.tttsfoundation.org/>
- Twin to twin transfusion syndrome and monochorionic twinning European network
<http://www.eurofoetus.org/eurotwin2twin/index.php>
- Texas Children's Hospital
http://www.texaschildrens.org/carecenters/fetalsurgery/twin_twin_transfusion_syndrome.aspx
- Twin2Twin – The UK Twin to Twin Transfusion Syndrome Organization
<http://www.twin2twin.org/>
- University of California, San Francisco – Fetal Treatment Center
http://fetus.ucsfmedicalcenter.org/twin/twin_twin_transfusion.asp
- UNC Center for Maternal and Infant Health
<http://mombaby.org/UserFiles/File/TTTS.pdf>

Zahraniční informační videa o TTTS:

- Texas Children's Hospital – Fetal Center
<http://www.texaschildrens.org/CareCenters/FetalSurgery/ttts/index.html>
- Maryland Health Today – jako host MUDr. Ahmet Baschat
http://www.youtube.com/watch?v=hb1I3x87w18&feature=player_embedded#at=488

Na závěr....

O existenci syndromu feto-fetální transfuze u dvojčat jsem neměla ani ponětí až do dubna 2010. Tehdy jsem byla na konci prvního trimestru těhotenství s jednovaječnými holčičkami a lékaři poprvé vyslovili podezření, že se u nich rozvíjí TTTS. Po prvotním šoku jsem o tomto onemocnění začala shánět

informace a zjistila jsem, že to vůbec není jednoduché. Přestože v zahraničí je TTTs věnována poměrně značná pozornost, u nás je tato problematika víceméně opomíjena a pro laiky prakticky žádné informace k dispozici nejsou. Přestože odborností nejsem lékař, pokusila jsem se v tomto textu shrnout základní fakta o výskytu, příčinách, diagnostice a léčbě transfuzního syndromu u dvojčat s nadějí, že rodičům, kteří se v budoucnu s diagnózou TTTs setkají, alespoň trochu usnadním orientaci v této složité problematice. Je to můj malý příspěvek ke zvýšení povědomí o tomto závažném onemocnění, které mi vzalo dceru a změnilo život.

Iva Ilíková