

# PATOFIZIOLOGIJA TWIN TO TWIN TRANSFUZION SINDROMA

## AUTORI

Šulović N.<sup>1</sup>, Marjanović S.<sup>1</sup>, Šulović Lj.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo - Medicinski fakultet, Univerziteta u Prištini

<sup>1</sup> Klinika za Pedijatriju - Medicinski fakultet, Univerziteta u Prištini

## KORESPONDENT

NENAD ŠULOVIĆ

Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo  
- Medicinski fakultet, Univerziteta u  
Prištini

✉ sulovic@ptt.rs

## SAŽETAK

Twin to twin transfusion sindrom (TTTTS) je patološko stanje gde blizanac donor „krvari“ u cirkulaciju fetusa recipijenta preko abnormalnih interblizanačkim placentalnih anastomoza. Blizanac donor postaje anemičan, hipovolemičan, zaostaje u rastu i kao posledicu ima smanjenu urinarnu produkciju. Kako funkcija gutanja amnijske tečnosti nije oštećena, volumen plodove vode se progresivno smanjuje. Blizanac recipijent postaje hipervolemičan i policitemičan. Višak cirkulišuće krvi i nemogućnost adekvatne eliminacije nekada može da dovede do pojave hidropsa u težim slučajevima. Povećana urinarna produkcija recipijenta vodi pojavi polihidroamniona i prekomernoj distenziji amnijskog kavuma, kompresije i smanjenje perfuzije donora. Redukcija amnijske tečnosti kod donora rezultuje fiksacijom donora uz zid uterusa (najčešće prednji zid), (Slika 1.) (stanje nazvano stuck twin) 1,36.

**Cljučne reči:** trudnoća, blizanci, zigocitet, horionicitet, placentalni poremećaji, ultrazvuk, TTTTS, fetalni kardiološki poremećaji, pridruženi sindromi

## UVOD

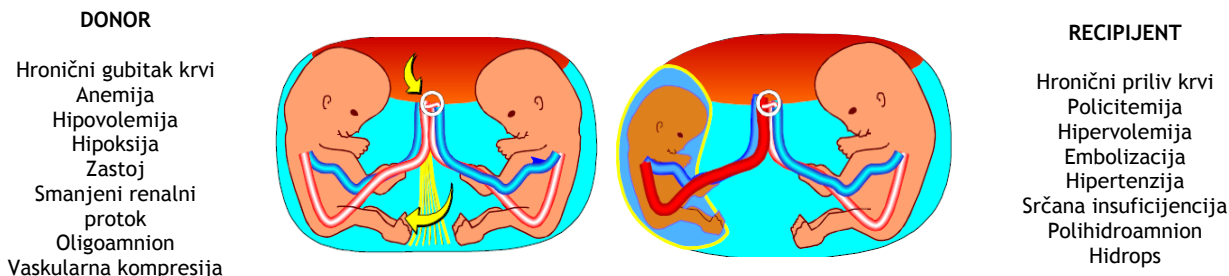
### PATOFIZIOLOGIJA TTTTS - ANATOMSKA OSNOVA

Već je rečeno da patofiziologija TTTTS nije u potpunosti jasna, uglavnom zbog toga što ne postoji odgovarajući animalni model, a humani fetus nije lako dostupan za invazivni monitoring, ili radiološka ispitivanja. Ex-vivo studije sa injiciranim bojama, pokazale su da skoro sve monohorionaske (MC) placente imaju vaskularne anastomoze [2]. Zbog toga je interblizanačka transfuzija praktično standardna u MC trudnoćama. Ovo je potvrđeno u in-vivo studijama ispitivanjima markera kao što su eritrociti, pankuronijum i kontrastni agensi, koji su ubrizgani jednom blizancu, da bi prošli u drugog [3]. Postoje tri tipa placentalnih anastomoza: arterio-arterijske (AAA), veno-venske (VVA) i arterio-venske (AVA). Razlikovanje ovih anastomoza moguće je samo makroskopski, praćenjem u nazad ovih krvnih sudova, sve do insercije pupčanika, a arterije obične leže povrhu placentalnih vena. Zona susreta dve cirkulacije zove se vascular equator i mada je ovo spoj placentalnih diskova, nije uvek na sredini zajedničke mase, a međublizanačke membrane ne leže uvek preko ove površine, već mogu biti na bilo kojoj strani. Očekuje se da se anastomoze vide na vaskularnom ekvatoru. Arterio-arterijske i veno-venske su površne anastomoze, koje se u celini pružaju duž horionske ploče. One su sposobne za bidirekcionu protok, zavisno od promena u inače sličnim osnovnim hidrostatskim pritiscima. Za razliku od njih, duboke arterio-venske anastomoze posreduju unidirekcionu protok od jednog bli-

zanca do drugog, ali nisu striktno anastomoze, jer ne bajpasiraju (do not bypass) kapilarnu cirkulaciju. Arterija jednog blizanca ulazi u placentalni kotiledon horionske ploče i formira uobičajeno vilusno kapilarno ležište, ali korespondirajuća vena, koja se nalazi blizu arterije, drenira se u drugog blizanca. Arterio-venske anastomoze su prisutne kod gotovo svih MC placenta, arterio-arterijske u većini, a veno-venske u samo oko 25% [4]. Zavisno od broja i tipa prisutnih anastomoza, razmena krvi može biti balansirana ili nebalansirana.

Iako je Schatz pretpostavio još pre jednog veka da je TTTTS uzrokovan nebalansiranom međublizanačkom transfuzijom, nije lako razjasniti model anastomoza, koje su za to odgovorne. Hipoteza je da anastomoze nastaju u embrionalnoj fazi spajanja embrionalne i ekstraembrionalne cirkulacije i da tokom rasta placente dolazi do nasumičnog gubljenja ovih anastomoza, a da se TTTTS pojavljuje kada ovo rezultira u nejednakim otporima protoka krvi u interplacentnoj transfuziji [5]. Duboke anastomoze, AVA sa unidirekcionim protokom krvi, u odsustvu kompenzatornih bidirekcionih superficialnih anastomoza, AAA i VVA, rezultiraju u nebalansiranoj interblizanačkoj transfuziji, posredujući stanje hipovolemije kod donora i hipervolemije kod recipijenta. Inicijalne ex-vivo injekcije studije potvrdile su da TTTTS placente imaju više dubokih nego površnih anastomoza, u poređenju sa MC kontrolnom grupom. Endoskopske studije, iako im nedostaje histološka potvrda, takođe su potvrdile da većina TTTTS placenti ima veći broj AVA od donora ka recipijentu, nego u suprotnom smeru [6]. Tromboza ranije kompenzatorne obrnuto us-

Slika 1. U twin-twin transfuzionom sindromu (na gornjoj slici, postoji arterijsko venska konekcija-komunikacija) donor (na levoj strani) postaje anemičan, hipovolemičan, sa zastojem u rastu i kao konsekvencu je redukcija produkcije urina. Pošto gutanje plodove vode nije poremećeno, amnionska tečnost se progresivno smanjuje (žuta linija predstavlja intraamniotsku membranu). Sa druge strane recipijent (na desnoj strani) postaje hipervolemičan. Povećana urinarna produkcija kod recipijenta vodi nastanku polihidramniona i prekomernu distenziju amnionske šupljine, kojim se komprimuje donor i njegivo vaskularno snabdevanje i sukcesivno se smanjuje perfuzija donora. Krajnje stanje je „priklešten blizanac“ ili „stuck twin“



merene AVA od recipijenta ka donoru može dovesti do fulminantne pojave TTTTS, u prethodno urednoj trudnoći. AVA su prisutne kod svih TTTTS placenti, u odnosu na 84% kontrolnih. Pored toga, 78% trudnoća sa jednom ili više AVA u odsustvu AAA razvije TTTTS 4. Najveća ex vivo placentalna injekciona studija pokazala je da su AAA manje česte kod TTTTS (24% naspram 84% kod kontrolnih), dok je frekvencija AVA i ređih VVA slična 2. Kompjutersko modeliranje je pokazalo da unidirekciona, ili verovatnije asimetrična bidirekciona međublizanačka trudnoća rezultira u hemodinamskim, osmotskim i fiziološkim promenama, koje su konzistentne sa kliničkim karakteristikama TTTTS [7].

AAA imaju veći potencijal za hemodinamsko balansiranje od VVA. Ustanovljena je protektivna uloga AAA u MC blizanačkim trudnoćama [2]. Smatra se da su bidirekzione AAA protektivne i da ukoliko su prisutne u dovoljenom broju, sposobne da kompenzuju međublizanačku transfuziju preko AVA. VVA takođe mogu biti protektivne, mada šantuju manje krvi, zbog manje razlike u pritiscima. AAA se mogu ustanoviti antenatalno upotrebom kolor Doppler-a, već od 12. nedelje gestacije. Odsustvo AAA je povezano sa povećanim rizikom od TTTTS (61% naspram 15%) [2].

Kardiovaskularna patofiziologija - lako transfuzija kroz anastomoze kreira primarni hemodinamski poremećaj, adaptivni/maladaptivni sekundarni fetalni fiziološki ili placentalni odgovor doprinosi daljim manifestacijama bolesti.

Disbalans u protoku krvi preko placentalnih anastomoza od donora ka recipijentu može biti posledica primarne placentalne insuficijencije na donorovoj strani. Posledična povećana periferna rezistencija će promovirati šantovanje krvi ka recipijentu; donor zbog toga pati i od hipovolemije koja je posledica gubitka krvi i od hipoksije, koja je posledica placentalne insuficijencije. Hipovolemija kod donora dovodi do zastoja u rasu, redistribucije protoka krvi, smanjenja renalne perfuzije i oligohidramniona. U uznapredovaloj bolesti, povećana fetoplacentalna rezistencija manifestuje se kao odsutan ili reverzan end-dijastolni protok (AEDF/REDF). U bubregu donora, degenerativne promene i smanjenje mase renalnih tubula, mogu progredirati do renalne tubularne disgeneze. Smanjena glomerularna filtracija i renalna perfuzija kod donora, mogu biti odgovorni za renalni defekt, koji je verovatnije primarni razvojni defekt, nego posledica ishemijske [8].

Kod recipijenta, fenotipske karakteristike se uglavnom pripisuju hipervolemiji. Recipijent kompenzuje povećani volumen krvi poliurijom, ali pošto proteini i celularni elementi ostaju u njegovoj cirkulaciji, posledično povećanje u koloidnom pritisku moglo bi da povlači vodu iz maternalnog kompartmana preko placentne. Uspostavlja se začarani krug hipervolemija-poliurija-hiperosmolalnost, koji vodi u polihidramnion 38 i highoutput popuštanje srca, sa posledičnim spontanom pobačajem ili pretermijskim porođajem. Visok nivo atrijalnog natriuretičkog peptide (ANP), koji se sekretuje u odgovoru na hipervolemiju, odnosno preopterećenost srca-ventrikularnu dilataciju-dilataciju atrijuma, zajedno sa konkomitantnom supresijom anti-diuretičkog hormona (ADH), posreduju pojavu poliurije i polihidramniona [8]. Amnionski pritisak je povišen u šupljini sa polihidramnionom i njegovo smanjenje amnioredukcijom je udruženo sa povećanjem protoka kroz uterine arterije i poboljšanjem fetalnog acidobaznog statusa. Hipervolemija takođe podiže srčani preloadd. Nalaz hipertenzije kod recipijenta ukazuje da povišeni afterload takođe može doprineti kardiovaskularnoj disfunkciji. U tom kontekstu treba pomenuti da je nivo endotelina-1 (potentni vazokonstriktor) povišen kod recipijenta, u odnosu na donora. Visok nivo vazoaktivnih medijatora se šantuje ka recipijentu, rezultujući u hipertenziji i kardijalnoj hipertrofiji. Endotelin-1 može biti važan i za regulaciju volumena amnionske tečnosti, sam po sebi i preko puta koji vodi do viših nivoa natriuretičkog peptide u amnionskoj tečnosti (visoki nivoi endotelina i NUP u amnionskoj tečnosti recipijenta). Preload i afterload su povišeni kod recipijenta u terminalnoj fazi. Najpre se kompromituje funkcija desnog ventrikula i obično u višem stepenu od levog. Biventrikularna dijastolna disfunkcija se prezentuje u 2/3 recipijenata, dok se sistolna disfunkcija desnog ventrikula nalazi u 35% slučajeva. Bolest atrioventrikularnih valvula je takođe uobičajena, sa umerenom insuficijencijom, koja se javlja u 71% recipijenata, sa inače strukturno normalnim srcem. Umerena i ozbiljna trikuspidalna i mitralna regurgitacija su češće u stage III i IV. Moguće je prikazati znake srčane insuficijencije, usled inkompeticije dilatirane trikuspidalne velvule sa regurgitacijom. Venski sonogram indikuje povišeni centralni venski pritisak, koji često vodi u pulsacije u umbilikalnoj veni. Dakle, popuštanje srca se inicijalno registruje promenama venskog Doppler-a, uključujući AEDF/REDF u ductus venosus, pulsatilni tok u umbilikalnoj veni i tri-

kuspidalna regurgitacija, a kasnije fetalnim hidropsom. Srčana hipertrofija koja je sekundarna u odnosu na povišeni afterload, ponekad rezultira u funkcionalnoj obstrukciji outflow desnog ventrikula [9]. Bubrezi recipijenta su uvećani, sa znacima kongestije i hemoragijske infarktacije, sa glomerularnim i arterijskim promenama kao kod policitemije i hipertenzije [10].

Poremećaj renin-angiotenzinaldosteron sistema (RAS) opisan je i kod donora i kod recipijenta [10]. U bregu donora postoji preterena ekspresija renina, verovatno kao posledica hronične renalne hipoperfuzije. Mada može biti od koristi u adaptaciji na hipovolemiju, udruženo povećanje nivoa angiotenzina II može pogoršati donorovu fetoplacentalnu vazokonstrikciju i time redukovati protok krvi kroz bubrege i placentu, dovodeći do zastoja u rastu i pogoršavajući oliguriju i oligohidramnion. Ovo se dalje može pogoršati povećanjem produkcije aldosterona od strane fetalnog nadbubrega. Interesantno je da je hiperaldosteronizam primećen kod trudnica sa TTTTS. Ekspresija renina je značajno smanjena kod recipijenta, verovatno u odgovoru na hipovolemiju [10]. Kako god, paradoksalna RAS aktivacija, zahvaljujući transferu efektora kao što su renin i/ili angiotenzin II od donora kroz placentalne šantove, može objasniti fetalnu hipertenziju i kardiomiopatiju kod recipijenta [10].

Maternalna volemija se može smatrati normalnom u trudnoća komplikovanih TTTTS, uprkos ekspanziji ekstravaskularnog volumena, kada se poredi sa normalnim monohorionskim trudnoćama. Međutim, plazma koncentracija aldosterona je povećana kod TTTTS, sugerišući da je balans natrijuma verovatno ključni faktor u regulaciji volumena tečnosti u TTTTS, kao i u normalnim trudnoćama. Logično je da je polihidramnion maternalnog porekla, a visoki plazma nivoi aldosterona pomažu da se održi normalna plazma koncentracija natrijuma i normalna maternalna volemija, uprkos suprafiziološkom povećanju ekstravaskularnog volumena kod TTTTS. Pošto je renalni odgovor u kontroli balansa tečnosti spor, ovo podržava hipotezu da je TTTTS pre progresivni, nego akutni fenomen.

### PREVALENCIA

TTTTS se javlja u oko 15-35% monohorionskih blizanačkih gestacija 39 i odgovoran je za 17% perinatalne smrtnosti kod multiplih trudnoća [11].

### PROGNOZA

U osnovi prognoza zavisi faze trudnoće kada se bolest manifestovala i od težine cirkulatornih promena. Kada se znaci TTTTS nađu u sredini trudnoće postoji veći rizik od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta [12]. Intrauterina hipoksija, preterminsko rađanje i smrt jednog fetusa (obično donora), smrt preostalog ploda ili hipoksija-ishemija drugog fetusa su najčešće komplikacije koje se nalaze u ovakvim trudnoćama.

### PREDIKCIJA TTTTS

Blizanci koji se u drugom trimestru prezentuju sa teškim TTTTS, mogu imati hemodinamski disbalans u prvom trimestru, koji se manifestuje kao diskordantna povećana nihalna translucenca (NT) u 10. do 14. nedelji gestacije [13]. Ovo je od značaja, jer je NT primarno screening za aneuploidije u multiploj trudnoći. Sebire i saradnici su našli da 32% MC trudnoća sa povećanom NT,

kasnije razvije TTTTS, mada je samo 28% slučajeva predviđeno.

Drugi nalaz udružen sa kasnijim TTTTS je folding međublizanačke membrane u 15-17. nedelji gestacije. Ovo se vidi kod 32% MC trudnoća, a od njih će 43% kasnije razviti TTTTS [13]. Međutim, upotrebljivost ovih subjektivnih nalaza u predikciji TTTTS ostaje diskutabilna [39].

Doppler studije placentalnih anastomoza su pokazale da se TTTTS razvije u 15% pacijenata sa jednom AAA, nasuprot 61% bez AAA (OR 8,6) [2]. Međutim, 25-30% TTTTS placenti ipak ima jednu AAA, mada, kada se TTTTS razvije u prisustvu AAA, udružen je sa značajno višim perinatalnim preživljavanjem [2]. AAA se mogu detektovati posle 18 nedelja gestacije korišćenjem spectral i color Doppler, sa 85% senzitivnosti i 97% specifičnosti, mada je detekcija moguća već sa 11 nedelja gestacije [2]. Tipično, prisustvo AAA se otkriva pomoću bidirekcionog speckled pattern, na kolor ili power Doppleru. U seriji od 105 pacijenata sa MC trudnoćom, 68 (65%) ima jednu AAA potvrđenu pomoću ex-vivo injekcione studije, od kojih je 59 (56%) bilo identifikovano in vivo, doplerom. Kompjutersko modelovanje podržava variranje bidirekcionog protoka u AAA, za čiju se periodičnost pokazalo da je u funkciji razlika u srčanoj frekvenci fetusa. Faktori koji olakšavaju detekciju AAA su prednja placenta, veći dijametar AAA, gestaciona starost 20-30 nedelja i serijsko praćenje [34]. Zbog toga, odsustvo AAA je dobar prediktor razvoja TTTTS i što je još značajnije, ozbiljnog TTTTS udruženog sa lošom prognozom. Potrebno je pokušati identifikovati AAA na serijskim ultrasonografskim pregledima između 14. i 28. nedelje gestacije, kako bi se predvidela prognoza i odabrao odgovarajući tretman [14,34]. Glavno kliničko pitanje vezano za ovo ispitivanje je pravljenje razlike između zaista negativnog rezultata i lažnog negativnog rezultata, usled rane gestacije.

Staging - Quintero je sa saradnicima razvio staging sistem za kategorizaciju ozbiljnosti bolesti, na osnovu sonografskih pokazatelja 15. Stepni I do V su bazirani na progresivnom pogoršanju kliničkih karakteristika:

- I stepen - samo prisustvo oligo-polihidramniona, sa vizualizacijom bešike kod donora.
- II stepen - bešika se ne vizualizuje kod donora.
- III stepen - kritično abnormalan Doppler (AEDF ili REDF u donorovoj umbilikalnoj arteriji, ili reverzni tok u ductus venosus-u ili pulsatilni tok u umbilikalnoj veni recipijenta).
- IV stepen - hidrops kod recipijenta.
- V stepen - smrt jednog ili oba fetusa.

U Queen Charlotte s and Chelsea Hospital, koristi se nešto modifikovan staging sistem, koji je inkorporirao antenatalni nalaz AAA, koji indicira bolju prognozu u TTTTS. Ako se nađe AAA, stepen se označava kao "a", za razliku od "b", gde nisu nađene. Na taj način stepen III je podeljen na IIIa u prisustvu AAA, ili na IIIb, u njihovom odsustvu. U jednoj analizi 96 TTTTS trudnoća, ukupno preživljavanje je bilo bolje u prisustvu AAA na antenatalnom ultrazvuku (83%), nego u njihovom odsustvu (52%). Prisustvo AAA rezultira sledećim stopama preživljavanja: Ia 100%, Ib 63%, IIa 100%, IIb 59%, IIIa 83%, IIIb 44%, IVa 25%, IVb 50%. Interesantno je to da je preživljavanje bolje u IIIa, nego u Ib. Tako, ova AAA modifikacija Quinterove klasifikacije poboljšava prognostičku stratifikaciju i izgleda da predstavlja važnu varijablu u izboru

tretmana [16]. Skorašnje studije su pokazale da ultrazvučna detekcija AA anastomoza poboljšava šanse za preživljavanje u TTTTS, nezavisno od Quintero stage.

### NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Procenjuje se da se cerebralna paraliza pojavljuje 7 puta češće kod blizanačkih, nego kod monofetalnih trudnoća, pre svega zbog visoke incidence pretermijskih porođaja i male težine na rođenju. Monohorionske trudnoće su predisponirane za cerebralno oštećenje zbog komplikacija uzrokovanih TTTTS-om. TTTTS je udružen sa povećanim rizikom od neuroloških komplikacija. Incidencija za dugoročne neurološke sekvele kod preživelih je oko 15% [17]. Od ovoga, nešto preko polovine uključuje cerebralnu paralizu, a ostatak hemiparesis i spastičnu kvadriplegiju [17]. Incidencija cerebralne paralize i globalnog kašnjenja u razvoju javlja se kod 4-23% preživelih blizanaca [18]. Neurološki morbiditet je rezultat antenatalnog insulta, kao i sekvela pretermijskog porođaja kao što je peri-ventrikularna leukomalacija (PVL) i intra-ventrikularna hemoragija. Verovatna patogeneza antenatalno stečenih lezija je ishemija koja se pripisuje hemodinamskom disbalansu kroz vaskularne anastomoze. Policitemija i vaskularna staza kod recipijenta i anemija i hipotenzija kod donora, su potencijalni mehanizmi za neurološki insult. Većina studija pokazuje istu distribuciju neuroloških lezija kod donora i recipijenta [17,19]. Smrt jednog blizanca udružena je sa povećanim rizikom od neuroloških sekvela kod blizanca koji preživi [15,18]. Uprkos početnih tvrdnji o smanjenju neuroloških sekvela posle laserskog tretmana, skorašnje studije nisu bile u stanju da potvrde manje sekvela sa bilo kojim terapijskim modalitetom.

### KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Iako MC blizanci imaju 6 puta povećani rizik od kongenitalnih anomalija srca, ovo je kod TTTTS još više (6,9% nasuprot 2,3% MC blizanaca bez TTTTS). Preživeli od TTTTS-a su pod povećanim rizikom i od urođenih i od stečenih srčanih lezija [31]. Recipijent može razviti progresivnu kardiomiopatiju. Svi recipijenti manifestuju različiti stepen biventrikularne hipertrofije i dilatacije, sa trikuspidalnom regurgitacijom i smanjenom ventrikularnom funkcijom [40]. Kardijalna hipertrofija je udružena sa posledičnom cerebralnom paralizom, mada ovo jednostavno može biti i funkcija ozbiljnosti bolesti. Mada 45% do 50% recipijenata pokazuje abnormalnu kardijalnu funkciju u neonatalnom periodu, većina ovih promena su reverzibilne. Ipak, 5% do 10% recipijenata ima dugoročne kardijalne probleme. Kardiovaskularne promene kod donora su obično manje dramatične. Miokardijalne promene su retke, a ventrikularna funkcija i kompetencija atrioventrikularnih valvula je očuvana [34].

Interesantno je da follow up studije potomstva iz TTTTS trudnoća pokazuju abnormalne vaskularne funkcije, verovatno zbog vaskularnog programiranja in utero, što govori o kardiovaskularnim bolestima u adultnom dobu, kako je to opisao Barker [35].

### DRUGE KOMPLIKACIJE

Akutno neonatalno otkazivanje bubrega se češće pojavljuje kod TTTTS. Prospektivna kohortna studija 17 trudnoća pokazala je incidencu od 48% za otkazivanje

bubrega kod preživelih (donor > recipijent), u poređenju sa 14% kod kontrolnih blizanaca iste gestacione starosti. Međutim, ovo otkazivanje bubrega je često tranzitorno, a dugoročne renalne sekvele se pojavljuju u samo 3% preživelih. Abnormalna perfuzija u drugim vaskularnim ležištima može takođe rezultirati fetalnim/neonatalnim komplikacijama. Smanjena splahnhična perfuzija može voditi u kongenitalnu intestinalnu perforaciju zbog ishemične nekroze. Opisana je spontana ishemija donjih ekstremiteta, koja je rezultirala u amputaciji [34].

### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalno dijagnostički mogu doći u obzir blizanci sa diskordantnim rastom koji nemaju transfuzijski sindrom u osnovi patofiziološkog mehanizma. Neki autori predlažu novi entitet nazvan oligoamnio-polihidramnio sekvenca [20,21], gde bi TTTTS bio samo jedan deo. Histopatološke studije na placenti zahtevaju izdvajanje TTTTS od ostalih stanja uključujući i oligo-polihidramnion sekvecu kod blizanaca. Izolovan intrauterini zastoj u rastu treba uzeti u obzir ukoliko je razlika u rastu manja od 15% a druge karakteristike sindroma nisu prisutne. Dihorionska blizanačka trudnoća sa spojenim posteljicama i zastojem u rastu jednog fetusa može da navede na postavljanje pogrešne dijagnoze. Ovo se može isključiti ako su plodovi različitog pola ili nakon porođaja, histopatološkom analizom posteljice. Druga stanja koja mogu da dođu u obzir su: TORCH infekcije ograničene na jednom blizancu, asimetrični horionski razvoj, mirror sindrom [37], fetomaternalna hemoragija, abrupcija, agenezija duktusa venozusa i bilateralna renalna agenezija jednog ploda [22,23].

### UDRUŽENI SINDROMI

Prekomerna distenzija uterusa uzrokovana polihidramnionom može da izazove pretermijski porođaj, prevremenu rupturu plodovih ovojaka (PPROM), abrupciju posteljice. Neretko je i uzrok maternalne respiratorne i abdominalne nelagodnosti. Smrt jednog blizanca u blizu 25% uzrokuje smrt ili neurološke posledice kod preživelig blizanca. Iako se uzrok neurološkog poremećaja obično može pripisati embolizaciji [24,25,27,28], trenutno prihvaćen stav koji ukazuje da je uzročni faktor teška hipotenzija sa hemoragijom koja se dešava iz živog ploda u mrtvu fetoplacentnu jedinicu 26.

### POROĐAJ

Posle dostizanja praga vijabilnosti, porođaj treba uzeti u razmatranje, vodeći računa o činjenici da u slučajevima TTTTS gestacione starosti <28 nedelja imamo loše fetalne ishode [32]. Radi donošenja odluke o daljoj terapiji ili proceni vremena porođaja, može se uzeti krv fetusa u periodu od 28-30. nedelje gestacije. Što je veća diskordanca u nivoima fetalnih hemoglobina, veća je i verovatnoća intrakranijalnih abnormalnosti. Ukoliko iz određenih razloga nije indikovano ranije završavanje trudnoće, preporučuje se rutinski porođaj TTTTS u 32. do 33. nedelji gestacije, posle primene kortikosteroida u cilju maturacije fetalnih pluća. Carski rez je indikovano u smislu visoke verovatnoće fetalne netolerancije porođaja

i mogućnosti od akutne intraportalne međublizanačke transfuzije [29].

## ZAKLJUČAK

Twin To Twin Transfusion Sindrom je stanje koje pogađa monohorionske diamnionske trudnoće. Mada je patofiziologija nedovoljno jasna, interplacentalne anastomoze i nebalansirana međublizanačka transfuzija čine etiološku osnovu bolesti. Dostupno je nekoliko terapijskih opcija, koje uključuju amnioredukcije, septostomije, laserske ablacije vaskularnih anastomoza i selektivni fetid. Sa ovim savremenim terapijskim modalitetima, ukupna stopa perinatalnog preživljavanja porasla je sa 20% na oko 60% do 70%. Međutim, većina pogođenih trudnoća će i dalje izgubiti barem jednu bebu, sa značajnim dugoročnim neurološkim morbiditetom u oko 10% preživelih. Zbog toga ishodi, iako značajno popravljenim

savremenim terapijskim pristupima i dalje ostaju suboptimalni, delom zahvaljujući slabom razumevanju patofiziološke osnove bolesti, a delom i zbog loše selekcije slučajeva za intervencije. Dostupni podaci govore u prilog stage-based pristupu odabiru tretmana, uz korišćenje prisustva AAA. Konzervativni tretmani kao što su amnioredukcija i septostomija, preporučuju se za rane faze bolesti [30,33]. U odmakloj fazi bolesti, sa <50% verovatnoće da prežive jedan ili oba blizanca, selektivni laser, ili ligacija pupčanika, imaju bolje ishode. Sa dostupnošću svih terapijskih modaliteta, pravovremena intervencija u tercijalnim referentnim centrima, koji se ruinski bave ovim procedurama, je esencijalna [34].

## LITERATURA

1. Mahony BS, Filly RA, Callen PW.: Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. *Radiology*. 1985 Apr; 155(1):205-9.
2. Taylor MJO, Denbow ML, Tanawattanacharoen S, Gannon C, Cox PM, Fisk NM.: Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins: feasibility and clinical application. *Human Reproduction*. 2000 15(7):1632-1636.
3. Denbow ML, Welsh AW, Taylor MJ, et al.: Twin fetuses: intravascular microbubble US contrast agent administration - early experience. *Radiology*. 2000 Mart; 214:724-728.
4. Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al.: Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb; 182:417-426.
5. Sebire NJ, Talbert D, Fisk NM.: Twin-to twin transfusion syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta*. 2001 May; 22:383-391.
6. Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, et al. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2001 Nov; 22:876-881.
7. Talbert DG, Bajoria R, Sepulveda W, et al.: Hydrostatic and osmotic pressure gradients produce manifestations of fetofetal transfusion syndrome in a computerized model of monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb; 174:598-608.
8. Oberg KC, Pestaner JP, Bielamowicz L, et al.: Renal tubular dysgenesis in twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 1999 Jan-Feb; 2:25-32.
9. Bower SJ, Fisk NJ, Sepulveda W, et al.: Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug; 173:502-507.
10. Katarza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, et al.: Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart*. 2002 Sep; 88:271-277.
11. Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, et al.: Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the reninangiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther*. 2001 Jul-Aug; 16:241-244.
12. Hecher K, Ville Y, Snidjers R, Nicolaides KH.: Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 May; 5(5):318-24.
13. Weiner CP, Ludomirski A.: Diagnosis, pathophysiology, and treatment of chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 1994 Sep-Oct; 9(5):283-90.
14. Arts H, van Eyck J, Arabin B.: Fetal death of one twin in a monochorionic pregnancy with twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med*. 1996 Oct; 41(10):775-8.
15. Brackley KJ, Kilby MD.: Twin-twin transfusion syndrome. *Hosp Med*. 1999 Jun; 60(6):419-24.
16. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, et al.: Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000 Sept; 15:2008-2010.
17. Wee L, Taylor MJ, Vanderheyden T, et al.: Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent/reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta*. 2003 24:772-778.
18. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al.: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999 Dec; 19:550-555.

19. Tan TYT, Taylor MJ, Wee LW, et al.: Doppler for artery-artery anastomosis predicts stage-independent survival in twin-twin transfusion. *Obstet Gynecol.* 2004.
20. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, et al.: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Apr; 188:876-880.
21. Lopriore E, Nagel H, Vandenbussche F, et al.: Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov; 189(5):1314-1319.
22. Bromley B, Benacerraf BR.: Acute reversal of oligohydramnios-polyhydramnios sequence in monochorionic twins. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 Dec; 55(3):281-3.
23. Bruner JP, Rosemond RL.: Twin-to-twin transfusion syndrome: a subset of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct; 169(4):925-30.
24. Machin GA.: Re. Agenesis of the ductus venosus in a case of monochorionic twins which mimics twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 1996 Oct; 16(10):971-2.
25. Kuller JA, Coulson CC, McCoy MC, Altman GC, Thorp JM Jr, Katz VL.: Prenatal diagnosis of renal agenesis in a twin gestation. *Prenat Diagn.* 1994 Nov; 14(11):1090-2.
26. Wada H, Nunogami K, Wada T, Niida Y, Yachie A, Koizumi S.: Diffuse brain damage caused by acute twin-twin transfusion during late pregnancy. *Acta Paediatr Jpn.* 1998 Aug; 40(4):370-3.
27. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME.: Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1998 Oct; 92(4):557-62.
28. Watson WJ, Munson DP, Ohrt DW, Carlson G, Rhodes RB.: Polyhydramnios -oligohydramnios in a twin pregnancy complicated by fetal glomerulocystic kidney disease. *Am J Perinatol.* 1995 Nov; 12(6):379-81.
29. Murphy KW.: Intrauterine death in a twin: implications for the survivor. In Ward RH, Whittle M, eds. *Multiple Pregnancy.* London: RCOG Press, 1995: 218-30
30. Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Radunovic N.: Twin to twin transfusion syndrome - our experience in treatment by amniodrainage and amniotic septostomy. XIX European Congress of Perinatal and Neonatal Medicine, Athens. 2004 October; FC3.8.2.
31. Šulović N, Dunjić M, Stanisic S, Savić Lj.: Abnormality of twin pregnancy: fetus papyraceus - case report. XVI FIGO congress of Gynecology and Obstetrics. 2000, Washington.
32. Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Terzic M, Aksam S, Vukolic D, Maricic Z, Radunovic N.: Advanced cervical dilatation in second trimester twin pregnancy - a case report. *Journal of perinatal medicine.* 8th World congress of perinatal medicine. Florence, 2007, vol. 35, S189.
33. Kontic-Vucinic O, Radunovic N, Sulovic N, Bratic D, Mitrovic M, Pilic I.: Treatment of twin to twin transfusion syndrome by amniodrainage and amniotic septostomy. *The fetus as a patient.* Sveti Stefan 2005. str.49.
34. Šulović N: "Ultrasonografija multiplih trudnoća". Monografija, 1 ed. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet; 2011. (Serbian)
35. Barker DJ: Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995 July, vol.311:171-174.
36. Skupski W. Daniel: *Twin-To-Twin Transfusion Syndrome.* Medicine & Health Science, Jp Medical Publtd; 1 edition, May 2013.
37. Chai H, Fang Q, Huang X, Zhou Y, Luo Y: Prenatal management and outcomes in mirror syndrome associated with twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2014;34(12):1213.
38. Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Ouzounian JG, Chmait RH: Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):303.e1.
39. Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ Jr: Suspected twin-twin transfusion syndrome: how often is the diagnosis correct and referral timely? *J Ultrasound Med.* 2012 Jun;31(6):941-5.
40. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, Wilson RD, Johnson MP: 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;197(4):392.e1.

## ENGLISH

### PATHOPHYSIOLOGY OF TWIN TO TWIN TRANSFUZION SYNDROME

Šulović N.<sup>1</sup>, Marjanović S.<sup>1</sup>, Šulović Lj.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics - Faculty of Medicine, University of Pristina

<sup>2</sup> Department of Pediatrics - Faculty of Medicine, University of Pristina

#### SUMMARY

Twin-twin transfusion syndrome (TTTS) is a pathological condition whereby a donor fetus bleeds into the circulation of a recipient fetus through the abnormal inter-twin placental anastomoses. The donor twin becomes anemic, hypovolemic, growth restricted, and as a consequence has a reduced urinary production. Since swallowing of the fluid is not impaired, the amniotic fluid volume progres-

sively decreases. The recipient twin becomes hypervolemic. Lacking a mechanism to remove blood, the recipient twin eliminates as much fluid as possible, thus becoming hypercytemic or even hydropic in the more severe cases. The elevated urinary production from the recipient twin leads to polyhydramnios and an overdistension of the amniotic cavity, that compresses the donor and its vascular supply against the uterine wall, further decreasing perfusion to the donor fetus. The reduction in amniotic fluid on the donor side results in a close apposition of the inter-twin membrane that fixes the donor fetus to the uterus, a condition nicknamed "stuck twin".

**Keywords:** pregnancy, twins, zygosity, chorionicity, placental disorders, ultrasound, twin to twin transfusion syndrome, fetal cardiac disorders, associated syndromes

---