

TVILLINGTRANSFUSION: MED BEHANDLING GOD ÖVERLEVAD

Monokoriona tvillinggraviditeter kan kompliceras av obalans i cirkulationen mellan fostren, och tvillingtransfusionsyndrom kan uppkomma. Med behandling är överlevnaden fram till förlossning god.



CECILIA PEGELOW HALVORSEN, doktorand, överläkare, neonatalsektionen, Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset Stockholm
cecilia.pegelow-halvorsen@sodersjukhuset.se

SVERKER EK, docent, överläkare, Centrum för fostermedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

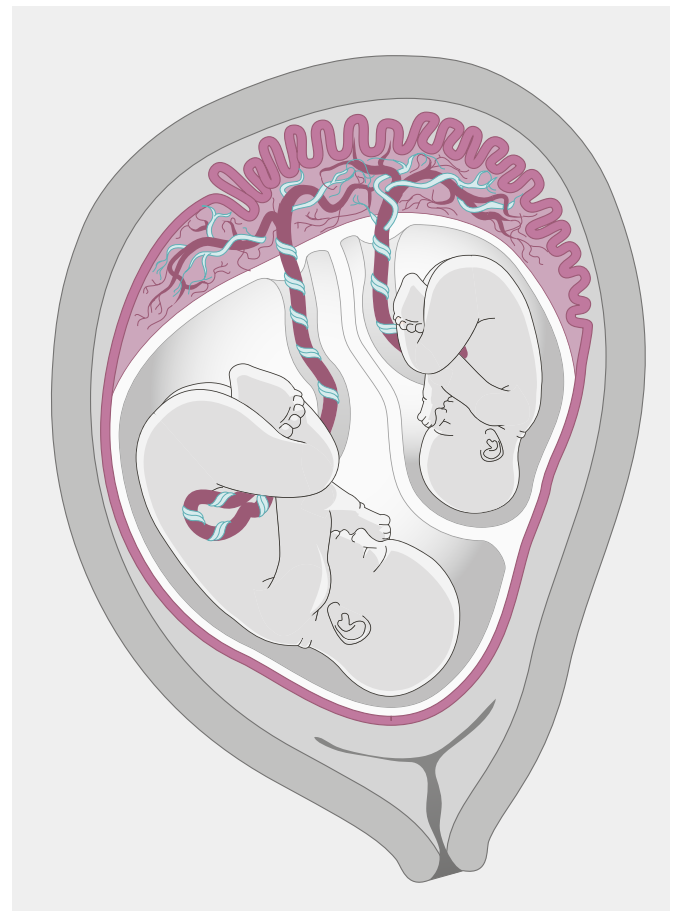
I Sverige är omkring 1–3 procent av alla graviditeter flerbördsgraviditeter. En minoritet av dessa är enäggstvillingar, och de flesta av dem delar moderkaka, sk monokoriona tvillingar. I den gemensamma moderkakan finns anastomoser mellan fostren, vilket medför ökad risk för fosterpåverkan. Ett av dessa tillstånd är tvillingtransfusionssyndrom (TTS), som uppkommer till följd av en obalans i cirkulationen mellan fostren. TTS förekommer i 10–15 procent av graviditeter med gemensam moderkaka [1] och medför stora cirkulatoriska påfrestningar på tvillingfostren. Utan behandling under graviditet uppskattas dödligheten till 80 procent, men i dag kan TTS inte bara upptäckas tidigt och övervakas utan vid behov också behandlas framgångsrikt.

Patogenes

Vid TTS transfunderar den ena tvillingen, donatorn, blod över kärlanastomoser i placenta till den andra, mottagaren (Figur 1). Donatorn blir hypovolemisk, oligohydramniotisk och oftast tillväxthämmad. Mottagartvillingen blir å andra sidan hypervolemisk och svarar med att försöka öka sin diures, resulterande i ökad mängd fostervatten, polyhydramnios, i sin hinnsäck. Det första tecknet på TTS är sparsamt med fostervatten i donatorns hinnsäck och samtidigt en excessiv fostervattenmängd i mottagarens hinnsäck.

Till följd av volym- och tryckbelastningen observeras i mottagarens hjärta ofta både strukturella och funktionella avvikelser [2, 3]. I försök att kompensera för volymförlusten ökar donatorn produktionen av renin. Denna frisättning medför en uppreglering av angiotensin II-syntesen och vasokonstriktion intrarenalt. Oligohydramniosen kan därmed ytterligare förvärras. Samtidigt får mottagaren via anastomoserna ta emot en ökad mängd renin bildat av donatorn [4].

Studier på spontanaborterade TTS-foster har hos donatorn visat tecken till ökad reninproduktion och renal tubulär dysgenesi, medan mottagaren samtidigt uppvisat nedreglering av sin reninproduktion. Det råder dock fortfarande oklarhet om huruvida störningen i renin-angiotensinproduktionen är ett primärt eller ett sekundärt fenomen vid TTS. Endotelin-1, en



Figur 1. Tvillingtransfusionsyndrom med en oligohydramniotisk donator och en polyhydramniotisk mottagare.

annan potent vasokonstriktor, har visats förekomma i dubbelt så höga serumkoncentrationer hos mottagare som hos donatorer. De högsta nivåerna har iakttagits hos mottagare med

■ sammanfattat

Tvillinggraviditeter med en gemensam moderkaka (monokoriona) innebär ökad risk för komplikationer, bl a selektiv tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och missbildningar.

I 10–15 procent av monokoriona tvillinggraviditeter utvecklas tvillingtransfusionsyndrom (TTS), som resulterar i allvarliga cirkulatoriska påfrestningar på såväl givare

som mottagare.

Det senaste decenniet har man i Sverige kunnat behandla allvarliga former av TTS med fetoskopisk laserkoagulering av de transfunderande kärlen.

Av de graviditeter som fått rätt diagnos och där behandling utförts uppskattas den totala överlevnaden fram till förlossning till ca 75 procent.

uttalad fetal hydrops [5]. Alla dessa vasoaktiva mediatorer som transporteras över anastomoserna kan bidra till utvecklingen av hypertension och kardiomyopati hos mottagarfostret.

Stadieindelning

TTS kan vara olika mycket utvecklade, och i handläggningen tas hänsyn till allvarlighetsgraden. Sedan 1999 finns en internationellt vedertagen stadiindelning enligt Quintero [6] (Fakta 1). Vanligtvis diagnostiseras TTS under andra trimestern, oftast redan i samband med den rutinmässiga ultraljudsundersökningen i vecka 17–18, men många diagnostiseras först efter 26 graviditetsveckor och ett fåtal först efter partus. Tidiga symtom vid TTS-graviditet kan vara snabbt växande symfysfundusmått, prematurt värkarbete och för tidig hinnbristning (Fakta 2).

Behandling

Under 1990-talet behandlades TTS främst symtomatiskt med fostervattentappningar, indometacin, septostomi eller ibland selektiv fetucid. Men sedan De Lia i Utah, USA, rapporterat om möjligheten att ge kausal behandling med fetoskopisk laserkoagulering av de placentära anastomoserna har allt fler stora fostermedicinska centra i världen tillämpat behandlingsformen på de allvarligare formerna av TTS [7].

Vid fetoskopisk laserbehandling identifieras först de djupa anastomoserna, som är arteriovenösa till sin kärlarkitektur, vilka anses vara orsaken till den obalanserade shuntningen mellan fostren. Dessutom kan ytliga och direktgående arterioarteriella eller venovenösa anastomoser påträffas. Därefter utförs laserkoaguleringen av dessa kärl. Denna metod har tidigare beskrivits i Läkartidningen [8]. De största perioperativa komplikationerna utgörs av blödningar, tidig vattenavgång, tidigt värkarbete, extremt för tidig förlossning och intrauterin fosterdöd.

Sedan 2001 har laserbehandling av TTS utförts vid enheten för fostermedicin vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge. Opublicerade data från de 67 gravida kvinnorna som behandlats där till och med 2009 visar att 76 procent av dessa födde minst ett levande barn. Tidigare har andra fostermedicinska centra rapporterat en motsvarande överlevnad [9, 10]. Emellertid föreligger i gruppen en hög risk för tidig förlossning och svår neonatal sjukdom.

Risker under nyföddhetsperioden

Vilka förväntningar bör vi ha på donator och mottagare vid förlossningen? Vid akut TTS beror den omedelbara risken för donatorn vid partus på graden av hypotension och anemi. Mottagaren kan behöva behandling vid symtomgivande polycytemi. Eftersom transfusionen vid kroniskt TTS sker långsamt och kontinuerligt blir det en långdragen utmaning att lotsa tvillingarna genom graviditet, förlossning och neonatalperiod utan allvarliga skador.

De flesta transfusionstvillingar förlöses emellertid mycket eller extremt för tidigt, och många får allvarliga andningsstörningar. Genom att behandla såväl pulmonell som systemisk hypertension (mottagare), systemisk hypotension (do-

»Vanligtvis diagnostiseras TTS under andra trimestern, oftast redan i samband med den rutinmässiga ultraljudsundersökningen i vecka 17–18 ...«

■ fakta 1. Stadieindelning enligt Quintero

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| I Oligohydramnios hos donatorn »deepest pocket« ≤2cm och polyhydramnios hos mottagaren »deepest pocket« ≥8 cm. | den i a umbilicalis och ductus venosus. |
| II Ingen synlig urinblåsa hos donatorn. | IV Hydrops hos en eller båda tvillingarna. |
| III Patologiska dopplerflö- | V Intrauterin fosterdöd, en eller båda tvillingarna. |

■ fakta 2. Prenatala komplikationer vid TTS

- Tidig hinnbristning
- Tidigt värkarbete
- Blödning
- Prematurförlossning
- Intrauterin fosterdöd

■ fakta 3. Neonatala komplikationer vid TTS

- | Donator | Mottagare |
|---------------|------------------------------------|
| • Anemi | • Polycytemi |
| • Hypotension | • Pulmonell/systemisk hypertension |
| • Njursvikt | • Hjärtsvikt |
| • Hypoglykemi | |

nator) och hjärt- och njursvikt kan de neonatala komplikationerna minskas (Fakta 3).

Ofta är det mottagartvillingen som blir sjukast under neonatalperioden. Sannolikt är tidigt debuterande transfusionsyndrom allvarligast, men såväl spontan regress som omvänd transfusion kan förekomma. Dålig fostertillväxt är en känd riskfaktor för bl a CP-skador. Intrauterin död hos tvillingssystemet ökar risken för intracerebral ischemi genom plötsliga flödesförändringar. På längre sikt löper donatorn större risk än mottagaren för såväl neurologiska sequelae som autismliknande tillstånd [11].

Graef et al har efter neurologisk uppföljning av 167 tvillingar som genomgått laserkoagulering under fostertiden rapporterat normal prestation vid 3 års ålder hos 86,8 procent, mindre avvikelser hos 7,2 procent och större avvikelser hos 6,0 procent [12]. I en metaanalys av laserbehandlade TTS-graviditeter var överlevnaden i donatorgruppen 60 procent och i mottagargruppen 70 procent. Ingen signifikant skillnad förelåg mellan tvillingarna avseende risken för hjärnskada, som låg på 9–10 procent [13]. Flera grupper har rapporterat cerebrala avvikelser hos 7–11 procent [12, 14, 15]. Nya opublicerade data från de i Sverige laserbehandlade TTS-graviditeterna talar för att donatorn löper större risk för intrauterin död än mottagaren, medan risken för död efter förlossningen är omvänd.

Möjliga långtidseffekter

Dålig fostertillväxt har associerats med bestående förändringar i endotelet och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom i vuxen ålder [16]. Vid studier av grupper med en- och tvåäggstvillingar med olika fostertillväxt har vi tidigare påvisat ett signifikant högre blodtryck hos den tillväxthämmade tvillingen i låg skolålder i gruppen enäggstvillingar utan TTS. I gruppen enäggstvillingar med TTS återfanns inte den skillnaden, men flera av såväl donatorernas som mottagarnas blodtryck låg över den 90:e percentilen [17].

Majoriteten av TTS-graviditeterna går inte till fullgången

»Därför är det viktigt att ha full beredskap för att kunna ta emot två svårt sjuka barn vid en tidig förlossning.«

tid. Många avbryts med akut eller planerat kejsarsnitt tidigt på grund av gravt patologiska navelsträngsflöden och hotande fosterasfyxi hos donatorn eller hjärtpåverkan hos mottagaren. TTS-tvillingar som överlevt laserbehandling i Sverige föds vid i genomsnitt 30 veckors ålder [opubl data]. De följs således utvecklingsmässigt enligt ett neurologiskt uppföljningsschema anpassat till prematurfödda barn.

För att uppföljning av hjärt- och njurfunktion efter neonatalperioden ska ske krävs vid de flesta kliniker att TTS-barnen har så uttalade avvikelser att de remitteras vidare till subspecialister. De flesta mottagartvillingar som under fostertiden haft de typiska förändringarna med högerkammarmhypertrofi och AV-klaffinsufficiens undersöks med ekokardiografi neonatalt, och de slipper vidare kontroller om dessa förändringar verkat gå i regress. För de flesta gäller det under loppet av det första levnadsåret [18].

Vi har tidigare påvisat sämre diastoliska funktionsparametrar hos mottagartvillingar vid 10 års ålder i jämförelse med donatorsyskonen [19]. Fynden skulle antingen kunna tala för att den kardiella belastning mottagarna utstått under fostertiden gått i ofullständig regress eller indikera början till en

förändring av hjärtmuskelcellerna och risk för framtida hjärtsvikt. Framtida studier får utvisa om det finns anledning att undersöka TTS-mottagare med ekokardiografi och arbets-EKG i sena tonåren eller som unga vuxna.

Nationellt vårdprogram kanske behövs

TTS är ett ovanligt tillstånd som drabbar högst 0,1 procent av alla graviditeter. Vad kan göras för att förbättra överlevnaden och minska antalet barn med allvarlig neonatal sjukdom och förhöjd mortalitet? Möjligen skulle ett nationellt vårdprogram med riktlinjer för både övervakning och behandling under graviditet och neonatalperiod kunna göra behandlande läkare mer uppmärksamma på de vanligare komplikationerna och kanske kunna minska dessa. För närvarande diskuteras möjligheten att skapa en nationell databas för alla monokoriona duplexgraviditeter.

Tidigare studier har visat att det kan finnas anledning att följa hjärtfunktionen hos främst mottagaren upp i skolåldern, men fler studier behövs. Begreppet »minst ett överlevande barn vid partus« som kvalitetsmätt borde kanske ersättas av »överlevnad i minst 28 dagar«, med hänsyn tagen till att flera av TTS-barnen föds extremt för tidigt och dör inom de första dagarna eller veckorna på grund av uttalad omogenhet. Vår erfarenhet är att TTS-barn neonatalt är skörare än monokoriona tvillingar utan TTS. Därför är det viktigt att ha full beredskap för att kunna ta emot två svårt sjuka barn vid en tidig förlossning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Jain V, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2004;47(1):181-202.
- Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1056-62.
- Lachapelle MF, Leduc L, Côté JM, Grignon A, Fouron JC. Potential value of fetal echocardiography in the differential diagnosis of twin pregnancy with presence of polyhydramnios-oligohydramnios syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:388-94.
- Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol.* 2000;156:629-36.
- Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Human Reprod.* 1999;14(6):1614-8.
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5.
- De Lia JE, Cruikshank DP, Kaye WR. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990;75:1046-53.
- Ek S, Bui TH, Westgren M. Tvilling-tvillingstransfusionssyndrom – frontlinje i fostermedicin. *Läkartidningen.* 2001;98(35):3666-7, 3670-1.
- Muratore CS, Carr SR, Lewi L, DeLieber R, Carpenter M, Jani J, et al. Survival after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: when are they out of the woods? *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):66-9; discussion 70.
- Cincotta RB, Gray PH, Gardener G, Soong B, Chan FY. Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):22-7.
- Asbury K, Dunn JF, Plomin R. Birthweight-discordance and differences in early parenting relate to monozygotic twin differences in behaviour problems and academic achievement at age 7. *Dev Sci.* 2006;9(2):F22-F31.
- Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):303-8.
- Rossi AC, D'Addario V. The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2009;26(7):537-44.
- Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:876-80.
- Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, Taylor B, Edwards PR, Nicolaides KH. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG.* 2001;108(12):1246-50.
- Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res.* 2005;58(5):845-9.
- Halvorsen CP, Andolf E, Hu J, Pilo C, Winbladh B, Norman M. Discordant twin growth in utero and differences in blood pressure and endothelial function at 8 years of age. *J Intern Med.* 2006;259(2):155-63.
- Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart.* 2006;92(1):95-100.
- Halvorsen CP, Bilock SL, Pilo C, Sonesson SE, Norman M. Childhood cardiac function after twin-to-twin transfusion syndrome – a 10-year follow up. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1468-74.

Söker du läkare?

Annonsera i Läkartidningen. Vi har 71 procent räckvidd i läkarkåren.

Orvesto Näringsliv 2009

Utmanande saklig
Läkartidningen