

Tvillingtransfusion – troligen underbehandlat tillstånd



SVERKER EK, överläkare, Centrum för fostermedicin, kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
sverker.ek@karolinska.se

Enligt medicinska födelseregistret är drygt 1 procent av alla graviditeter flerbördsgraviditeter, vilket betyder att vi har mer än 1 000 duplexgraviditeter i Sverige per år. Enligt äldre siffror skattas antalet spontana monozygota tvillingar till cirka en tredjedel av duplexpopulationen, och majoriteten av dessa är monokorioniska med en placenta. På grund av reproduktionsmedicinens framsteg, men också på grund av stigande ålder hos barnafödande kvinnor, har dessa siffror sannolikt förändrats och antalet flerbörder ökat. Det är dock snarast andelen dizygota graviditeter som har ökat, vilket kan förklaras av superovulation på grund av behandling med ovulationsstimulerande preparat eller av den högre åldern i sig.

Man kan alltså ärligen förvänta sig drygt 200 monokorioniska graviditeter som har förutsättningar att utveckla komplikationer relaterade till en delvis gemensam blodcirkulation via den gemensamma placentan. De typkomplikationer man under senare år identifierat i dessa graviditeter är dels uttalad tillväxthämning av det ena fostret, dels den situation som uppstår då den gemensamma cirkulationen är i obalans. Storlekskillnad, selektiv IUGR (intrauterine growth restriction, s-IUGR), mellan monokorioniska foster anses orsakad av en ojämn fördelning av placenta och är inte behandlingsbara in utero [1]. När det gäller cirkulationsobalans, alltså förutsättningen för tvillingtransfusion, har dock utvecklingen gått framåt, och vi har idag möjligheter att behandla detta mycket allvarliga tillstånd [2-4].

Tvillingtyper

Den viktiga skiljelinjen inom obstetrikens när det gäller tvillingar är korioniciteten snarare än zygositeten. Dizygota tvillingar är ju »bara» syskon, de kan vara av olika kön och har genetiskt olika förutsättningar. Intrauterint kännetecknas de av två placentor, som dock kan ligga intill varandra, s k fusionerade, de har varsin yttre (korion) och varsin inre (amnion) fosterhinna. De är alltså alltid dikorioniska.

Monozygota tvillingar har identisk genetisk uppsättning, och tvillingtypen bestäms av när fostercellerna delade sig till två embryon. Vid delning tidigt, före dag 3-4 efter konception, separeras graviditeterna helt, och de får då varsin placenta, varsin korion och varsin amnion. Dessa graviditeter är alltså också dikorioniska. Majoriteten delar sig senare och har gemensam placenta, gemensam korion men oftast varsin amnion, s k monokorionisk-diamniotisk duplex. En ännu senare delning leder till gemensam amnion, s k monoamniotisk du-

plex. Slutligen finns siamesiska tvillingar där inte ens kropparna separerats fullständigt, men de är medicinska rariteter.

Korionicitet används egentligen bara som surrogat för antal placentor, eftersom placenta ofta är svår att avgränsa med ultraljud. Varje placenta har ju sin egen korion, och även när placentorna ligger an mot varandra (fusionerade) följer placenta-vävnad med upp mellan dessa hinnor i skiljeväggen, vilket ger ett karakteristiskt utseende, ett lambdatecken (Figur 1), vid ultraljudsundersökningen. En dikorionisk duplex är alltså oftast, men inte alltid, dizygot. Den mindre andel monozygota som delat sig innan dag 3 är alltså dikorioniska och har i princip samma »konstruktion» som en dizygot duplex och kan i normalfallet inte utveckla denna typ av komplikationer, eftersom det är två separerade cirkulationer.

Om lambdatecken saknas och fostren är av samma kön får man således förutsätta att graviditeten är monozygot och dessutom monokorionisk. Det är dessa som har en gemensam cirkulation. På den gemensamma placentans fetala yta förekommer nästan alltid kärlförbindelser mellan navelsträngarna [N Papadiogiannakis, Stockholm, pers medd; 2006]. Dessa kan vara direktgående veno-venösa eller arterio-arteriella och håller sig i hela sitt förlopp på placentas yta, varför de ibland benämns ytliga. Dessa, och framför allt de arterio-arteriella, anses i viss mån vara skyddande för utveckling av tvillingtransfusion, då de kan ha en balanserande förmåga genom att ändra flödesriktning [5].

De potentiellt skadliga anastomoserna är de där det ena fostrets normala cirkulation dräneras av en ven som går till det andra fostret. Dessa anastomoser är funktionellt arterio-venösa, då man benämner riktningen räknat från donatorn. Dessa anastomoser kallas ofta djupa, men även här går kärnen huvudsakligen ytligt, även om själva anastomseringen sker nere i placenta-vävnaden (Figur 2). I majoriteten av fallen av monokorionisk graviditet är dessa anastomoser i balans, men hos ca 10 procent uppstår ett nettoflöde, och en situation uppstår med en donator och en recipient, dvs en tvillingtransfusion har uppstått.

Tvillingtransfusion – ett blodvolymproblem

Tvillingtransfusion (TTS) är alltså i grunden ett blodvolymproblem även om man här ofta ser en storleksskillnad mellan fostren. Om storleksskillnaden är ett resultat av transfusionen, då man kan tänka sig att donatorn berövas nutrition, eller om den beror på ojämlig placenta-fördelning (sIUGR, se ovan) är oklart, men dessa båda tillstånd kan förekomma oberoende av varandra. En situation med volymunderskott leder till att donatorn prioriterar bort njurcirkulationen, vilket får till följd att urinproduktionen minskar, likaså mängden fostervatten – oligohydramnios uppkommer. Recipienten blir i stället över-

SAMMANFATTAT

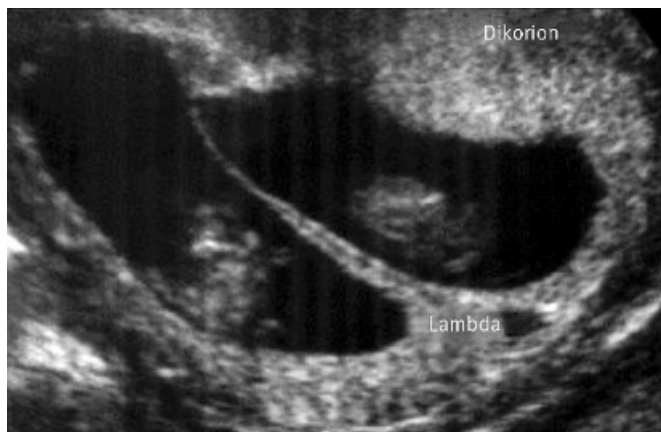
Tvillingtransfusion, egentligen tvilling till tvilling-transfusionssyndrom, är ett mycket allvarligt tillstånd som kan komplicera en monokorionisk tvillinggraviditet.

Den behandling man bör erbjuda är laserkoagulation av anastomoser, vilket för närvarande görs bara på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge i Sverige.

Med en incidens på ca 20 fall

per år borde fler fall erbjudas denna möjlighet till kurativ terapi än de i nuläget ca 5-10 som kommer för bedömning årligen.

Akadisk tvillinggraviditet, en variant av tvillingtransfusion, är ett annat tillstånd där behandling också bör erbjudas. Vi har nyligen introducerat en metod, radiofrekvensablation, som verkar mycket lovande.



Figur 1. Ultraljudsbild av lambdatecken. I skiljeväggen ses placenta-vävnad, vilket talar för en dikorionisk (diplacentär) graviditet där varje placenta har sin egen yttre fosterhinna.



Figur 2. Monokorionisk placenta post partum. På flera ställen ses att kärl från respektive navelsträng möts i både arterio-venösa (djupa) och arterio-arteriella (ytliga) anastomoser. I huvudsak går dock, som framgår av bilden, kärnen ytligt.

vätskad och försöker kompensera, med kraftigt ökad diures och ökad mängd fostervatten – polyhydramnios – som följd. Detta är alltså de tidigaste fynden vid tvillingtransfusion, och de måste uppträda simultant; isolerad oligohydramnios eller polyhydramnios kan ha andra orsaker.

Man har tagit fram en stadiindelning, där detta fynd isolerat klassas som TTS stadium I. Vid stadium II är urinproduktionen i det närmaste obefintlig, och urinblåsan hos donatorn går inte längre att visualisera. I stadium III tillkommer förändringar med försämrade umbilicalkirkulation (oftast hos donatorn) och/eller förändringar i det venösa flödet (oftast hos recipienten) som tecken på begynnande hjärtsvikt. Vid stadium IV har (oftast) recipienten utvecklat hypodrops, och i stadium V är ett eller bägge foster döda [6].

Hög mortalitet vid obehandlat tillstånd

Tvillingtransfusion kan uppträda i princip när som helst under pågående graviditet, men i tredje trimestern, efter vecka 26, kan man alltid överväga att förlösa. Incidensen av »sen TTS« är okänd, men man räknar med att ca 10 procent av alla monokorioniska tvillingar riskerar att utveckla tidig, previabel, TTS. Mortaliteten anses vara så hög som 80 procent [7] vid obe-

handlad TTS som uppträder före vecka 25, och detta kan ha flera orsaker. Den största risken är sannolikt att recipienten dör intrauterint på grund av hjärtsvikt, men även donatorn kan dö i en bild av IUGR.

Då det ju i princip alltid finns anastomoser löper den som överlever också risk att dö eller få bestående CNS-skador till följd av en accentuering av transfusionen. En minskning av blodtryck hos det döda fostret leder sannolikt till att transfusionen markant ökar, med åtföljande hypotension hos det andra fostret. En annan dödsorsak är risken för förtidig vattenavgång (på grund av det ofysiologiskt höga trycket intrauterint och till följd av detta en hinnbristning) och påföljande extrema förtidsbörd.

Akardisk tvillinggraviditet – en extrem form

Det finns dessutom en extrem form av tvillingtransfusion, av vissa betraktade som en egen entitet, den akardiska tvillinggraviditeten [8]. Här saknar ett foster hjärta och är, i princip, bara en parasit. Om detta är en primär anläggningsrubning eller om transfusionen ger en ändrad hemodynamik och bristande stimuli till normal utveckling är inte klarlagt. Denna akardiska tvilling får sin försörjning via direkta anastomoser, och den friska tvillingen, pumptvillingen, har alltså dubbel »försörjningsbörda«. Risken för perinatal död skattas till runt 50 procent, framför allt på grund av hjärtsvikt. Dessutom är det blod som går tillbaka från akardins deoxygenerat, varför pumptvillingen belastas ytterligare. Dessbättre är detta ett ännu ovanligare tillstånd än »vanlig« TTS, med en frekvens på 1–2 per år (1 procent av monozygota tvillinggraviditeter).

Äldre behandlingsmetoder

Före vecka 25/26 är man alltså hänvisad till intrauterin terapi för att om möjligt häva transfusionen. Sedan detta problem började identifieras har flera möjliga behandlingsformer föreslagits. Det mest obskyra torde vara venesection (åderlätning) för att den vägen »vätska ur« recipienten. Den tidigare mest accepterade behandlingsformen var att dränera polyhydramniosen från recipientens hinnasäck [9]. Tanken skulle då vara att en minskning av fostervattenmängden skulle minska trycket intrauterint, vilket skulle främja cirkulationen och minska risken för för tidig vattenavgång. Mot denna metod kan invändas att den bara inriktar sig på den mest framträdande komponenten, nämligen resultatet av fostrets försök att kompensera övervätskning med ökad diures, och inte på något sätt kan anses vara kausal. Den är också till sin natur bara temporär. Skulle det ena fostret dö intrauterint är man i princip i samma situation som om det ena fostret dör i en obehandlad TTS-graviditet.

Att skapa en förbindelse i skiljeväggen mellan fostren, s.k. septostomi, har också prövats [9]. Detta skulle kanske också kunna påverka det intrauterina trycket, men man har vid mätningar kommit fram till att detta inte skiljer sig mellan respektive fosters hinnasäck [10]. Dessutom kan TTS uppstå i monoamniotiska graviditeter, där skiljevägg saknas, varför skiljeväggen knappas kan anses vara delaktig i patogenesen [11].

Farmakologisk behandling

Medikamentell behandling har också prövats, framför allt med NSAID-preparat [12]. Då dessa kan minska urinproduktionen hos recipienten skulle detta framför allt ha effekt på polyhydramniosen men kanske även kunna förhindra cervixpåverkan. Nackdelarna torde vara uppenbara, då den farmakologiska effekten på det foster som redan har nedsatt njurperfusion (donatorn) kanske ytterligare försämrar prognosen, och den effekt man kan se på ductus arteriosus slutning i ett redan de-

kompenaserat hjärta (recipienten) kanske ytterligare förvärrar sviktendensen.

Fetoskopisk intervention

Sedan mitten av 1990-talet har man med allt större framgång kunnat intervjera fetoskopiskt [1-4]. Med ett tunt fetoskop kan man transabdominellt gå in i recipientens hinnasäck, identifiera anastomoserna och koagulera dessa med YAG-laser. Man uppnår med detta två syften: Dels angriper man proble- mets ursprung, nämligen anastomoseringen, dels skapar man en funktionellt displacentär placentation. Detta är sannolikt en stor fördel om ett foster går under, då man rimligen inte borde få samma hyoptensionsepisod hos det andra fostret. Ingreppet är mer omfattande och görs med patienten ineliggande, ofta i spinalanestesi med perioperativ värkhamning och antibiotika- profylax. Det förutsätter en avancerad maskinpark med god ultraljudsutrustning, fetoskop med dess tillbehör och en laser- apparat.

Erfarenheten säger att man bör erbjuda behandling från stadium II, då man annars kan förvänta sig bestående njurskador hos donatorn på grund av den kraftigt nedsatta njurperfusionen. Vid en tvillingtransfusion i stadium V, där alltså ett eller bägge foster är döda, är naturligtvis behandling inte längre aktuell. Vattenavgång anses också vara kontraindikation för be- handling.

Radiofrekvensablation

Akardisk tvillinggraviditet bör behandlas om det akardiska fostret är stort (större än den friska tvillingen) eller om cirkulationsbelastning uppträder [8]. Vi har valt en metod som till- lämpas inom leverkirurgi för att behandla inoperabla leverme- tastaser, radiofrekvensablation [13]. Ablationen är i princip en kontrollerad värmeutveckling som koagulerar vävnad inom ett begränsat område, och därmed avbryts cirkulationen.

Få evidensbaserade studier

Det är naturligt att det knappast finns några studier som jäm- för olika behandlingsformer med ingen behandling alls. Den största och mest välgjorda studien publicerades 2004 och är en prospektiv, randomiserad jämförelse mellan dränering och la- serbehandling [14]. Denna studie fick brytas efter interimsanalysen, då resultaten var entydigt i favör för laserbehandling. Denna behandlingsform ledde till fler överlevande (räknat som antal graviditeter med ≥ 1 levande fött barn), högre gesta- tionsålder vid förlösning och färre skador på CNS hos överle- vande efter laserbehandling än efter dränering. Naturligtvis kan situationer uppkomma då dränering kan vara försvarbar, men med dagens kunskap torde få anse att detta är första- handsvalet.

Behandling av den betydligt ovanligare akardiska tvilling- graviditeten saknar evidens, då ingen till dags dato har stor er- farenhet eller, än mindre, kunnat genomföra någon form av randomiserad studie. Här kan man bara jämföra med historiska kontroller, och utfallet efter radioablation ser mycket lo- vande ut. I en mindre serie av konsekutiva behandlingar föddes 12 av 13 pumptvillingar levande [15].

Goda erfarenheter vid Centrum för fostermedicin

I slutet av 2001 gjorde vi vår första laserbehandling. Sedan dess har ett 40-tal fall behandlats här. En graviditet behandlades två gånger med fetoskopiskt ledd laser, och en graviditet var en tri- amniotisk, dikorionisk triplex, men majoriteten har varit monokorionisk duplex som behandlats vid ett tillfälle.

Utöver dessa behandlade har åtminstone lika många patien- ter kommit för misstänkt tvillingtransfusion som varit besked-

lig (<stadium I) eller där diagnosen varit felaktig. Flera fall av sIUGR (där oligohydramnios snarare är en del av tillväxthäm- ningen) har också remitterats, men här har vi i nuläget inte mycket att erbjuda som terapi (se ovan).

Våra resultat ligger i linje med dem vid andra centra, och våra siffror på 80 procent av behandlade graviditeter med ≥ 1 le- vande födda barn verkar stabila. Det verkar som om våra erfarenheter stämmer väl med andras, t ex att ett lägre stadium har bättre prognos, vilket ju knappast är förvånande [16]. Eftersom det handlar om få fall är det svårt att peka på trender, men ett tydligt tecken på inlärningskurvans effekt är att tidsåtgången för operationen i det närmaste halverats.

Vi har haft ovärderlig hjälp av enheten för perinatal patologi vid sjukhuset. Även om inte alla placentor blir undersökta har denna enhet med all sannolikhet störst rutin i landet gällande tvillingplacentor. Med färgperfusion av kärlen i vardera navel- strängen kan man följa vaskulär utbredning, anastomosförde- lning och vilka anastomoser man eventuellt missat vid laserbe- handlingen. Att efteråt, med facit i hand, rekonstruera ingrep- pet har varit mycket värdefullt för att förbättra operationstek- niken.

Långtidsuppföljning och prognostisering behöver förbättras

Det som inte fungerar lika bra är långtidsuppföljningen. Även om barn fötts levande har de säkert, av olika orsaker, inte klarat neonatalperioden. Säkert finns det också fall av födda barn med bestående men. Här finns definitivt en vilja och ambition till förbättring, och detta arbete ska påskyndas.

En annan ambition är att om möjligt förbättra prognostise- ringen. Detta kanske inte skulle förändra handläggningen men i alla fall förbättra våra möjligheter att ge föräldrarna en mer realistisk bild av det förväntat resultat efter behandling i det enskilda fallet.

Reflektioner

Det är inte alltid lätt att etablera något förhållandevis nytt inom medicinen om man inte har stark kommersiell uppback- ning. Detta har aldrig varit fallet, då denna aktivitet har utförts vid sidan av den ordinarie verksamheten. Man skulle därför önska att mer resurser tillskapades för att implementera nya metoder inom perinatalmedicinen.

En annan reflektion, som antyds i rubriken, är att det med stor sannolikhet sker en underbehandling av tvillingtransfu- sion i dagsläget. Om 10 procent av alla monokorioniska duplex- graviditeter utvecklar behandlingskrävande previable tvilling- transfusion borde det alltså finnas runt 20 fall per år i Sverige. Tidigare skickades ett flertal av dessa patienter utomlands, och på vissa håll sker detta fortfarande, vad man kan förstå mest av logistiska skäl.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacos E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15(2):177-94.
- van Gemert MJ, Umur A, Tijssen JG, Ross MG. Twin-twin transfusion syndrome: etiology, severity and rational management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13(2):193-206.
- Hecher K, Plath H, Breggenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(3Pt 1):717-24.
- De Lia JE, Kuhlman RS, Lopez KP. Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: Outcomes following the learning curve. *J Perinat Med.* 1999;27:61-7.
- Denbow ML, Talbert D, Fisk NM. Determinants of flow along arte- rio-arterial anastomoses in mono- chorionic placenta by dynamic computer modelling of chorionic plate vasculature. *Prenat Diagn.*

- 2006;26(5):433-42.
6. 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.
 7. Huber A, Hecher K. How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(4):543-56.
 8. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn*. 2005;25(9):796-806.
 9. Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(3):171-6.
 10. Adegbite AL, Ward SB, Bajoria R. Perinatal outcome following amniotic septostomy in chronic TTTS is independent of placental angioarchitecture. *J Perinatol*. 2003;23(6):498-503.
 11. Hartung J, Chaoui R, Bollmann R. Amniotic fluid pressure in both cavities of twin-to-twin transfusion syndrome: a vote against septostomy. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15:79-82.
 12. Jones JM, Sbarra AJ, Dilillo L, Cetrulo CL, D'Alton ME. Indomethacin in severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Perinatol*. 1993;10(1):24-6.
 13. Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1825-9.
 14. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:136-44.
 15. Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT, Sandberg PL, Lee H, Harrison MR, et al. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):635-40.
 16. Middeldorp JM, Sueters M, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Devlieger R, et al. Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:190-4.
-

Annons