

# Etiologia zespołu „przetoczenia krwi pomiędzy płodami”

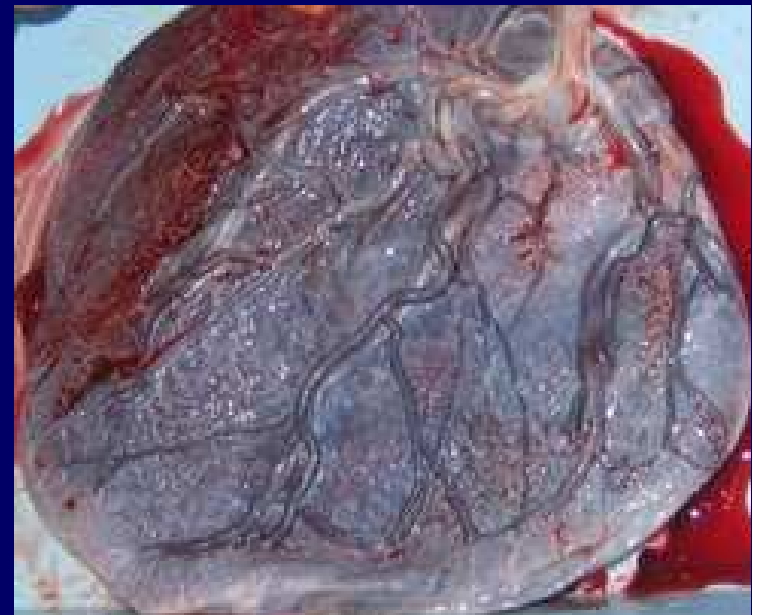
*Twin to twin transfusion syndrome - TTTS*



**Witold Malinowski**  
**PUM w Szczecinie**

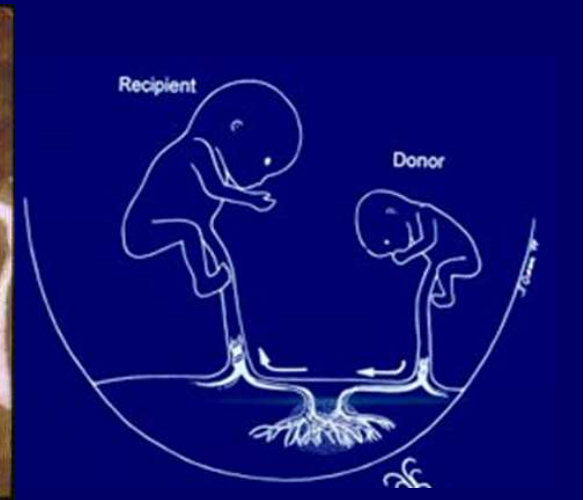
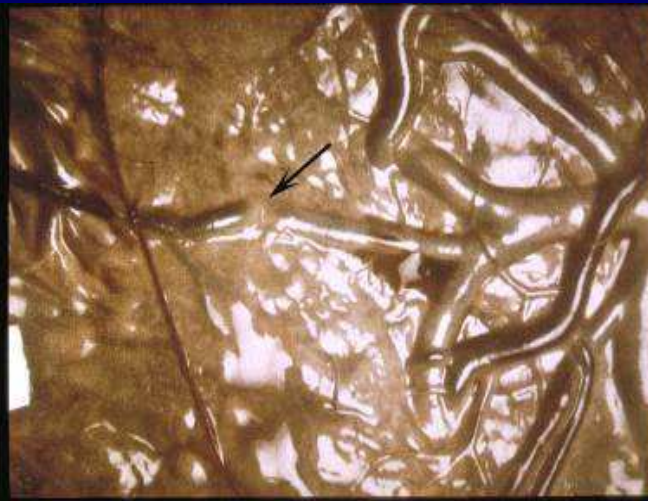
# **Prawidłowa anatomia naczyń na powierzchni kosmówkowej łożyska**

- 1. Rozgałęziające się naczynia biegną promieniście od przyczepu sznura pępowinowego ku obwodowi.**
- 2. Tętnice z żyłami biegną parami.**
- 3. W miejscu krzyżowania się naczyń tętnice biegną ponad żyłami.**
- 4. W końcowym punkcie oba naczynia zagłębiają się w tkankę łożyskową w odległości kilku mm jedno od drugiego.**



# Połączenia naczyniowe w łożysku JK

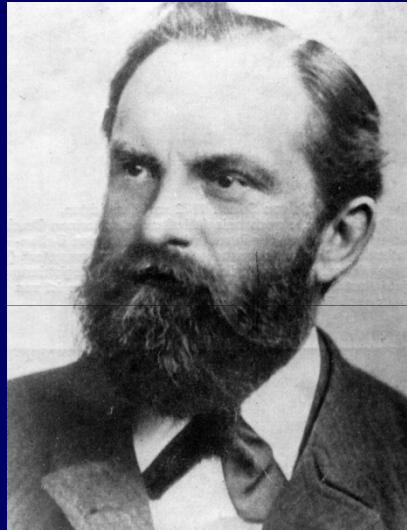
- **Powierzchniowe (bezpośrednie)** znajdujące się na powierzchni płyty kosmówkowej łożyska i będące połączeniem A-A i V-V.
- **Głębokie (pośrednie)** będące połączeniem A-V na poziomie naczyń włosowatych kosmków.



# Historia

**Anastomozy po raz pierwszy zostały opisane w 1687 r.**

Cytat za Strong S, Corney G. The placenta in Twin Pregnancy. Pergamon Press, 1967



**Friedrich Schatz (1842-1920)**

**Ich znaczenie poznano dopiero w 1875 roku, kiedy to Fryderyk Schatz opisał wszystkie możliwe typy i nazwał te połączenia naczyniowe „trzecim krążeniem łożyskowym”.**

*Schatz F. Arch Gynaecol 1875;7:336.*

# Anastomozy w łożysku JZ

Liczba anastomoz w łożysku JZ zależy od czasu podziału pierwotnie pojedynczej zygoty na dwie nowe struktury embrionalne:

- JZ DK DO** (<4 dnia) – brak
- JZ JK DO** (4 – 8 dzień) - średnia ilość
- JZ JK JO** (>8 dnia) - bardzo liczne

Czym dłuższy okres czasu upłynie od zapłodnienia do momentu podziału pierwotnie pojedynczej zygoty tym większa jest liczba anastomoz w łożysku.

**TTS** powstaje najczęściej w przypadku podziału zygoty pomiędzy 4 a 8 dniem (raczej bliżej 4 niż 8 dnia).

# Odległość pomiędzy przyczepami pępowin [*średnio*]

- Ciąża JKDO - 17.5+/- 6.8 cm
- Ciąża JKJO - 5.0+/- 6.9 cm

**Czym mniejsza odległość pomiędzy przyczepami pępowin (najmniejsza w ciążach JO) tym więcej anastomoz w łożysku.**

## Rodzaje anastomoz – ciąża JKDO

■ A-V	–	82,5%
■ A-A	–	79,5%
■ V-V	–	23,0%

## Rodzaje anastomoz – ciąża JKJO

• A-V	–	50 %
• A-A	–	100%
• V-V	–	30%

**Liczba:** od 1 do 11 anastomoz/łożysko (średnio 4,1)

# Anastomozy w łożysku JK

- Mogą uaktywnić się w każdym okresie ciąży.
- Mogą nie uaktywnić się wcale.
- Funkcjonalnie czynne anastomozy mogą ulec samoistnej obliteracji.
- Funkcja anastomoz może ulec modyfikacji w przypadku wielowodzia, obrzęku uogólnionego płodu lub zastosowania terapii.



## Obecność funkcjonalnie czynnych anastomoz:

- Przewlekła postać TTTS

*(ang. twin oligo-polyhydramnios sequence – TOPS),*

- Zespół anemia – policytemia

*(ang. twin anemia polycythemia sequence, TAPS)*

- Ostry zespół TTTS związany ze zgonem jednego z płodów

*(ang. acute perimortem),*

- Ostry okołoporodowy zespół TTTS

*(ang. acute perinatal)*

- Zespół odwróconego kierunku

przepływu krwi *(ang. twin reversed arterial perfusion sequence - TRAP)*

# **TTS - Częstość występowania**

**10% do 15% ciąż bliźniaczych JK**

## **USA**

- **Okolo 3500 ciąż rocznie**
- **Okolo 7000 noworodków rocznie**

## **Anglia**

- **Okolo 1600 ciąż rocznie**
- **Okolo 3200 noworodków rocznie**

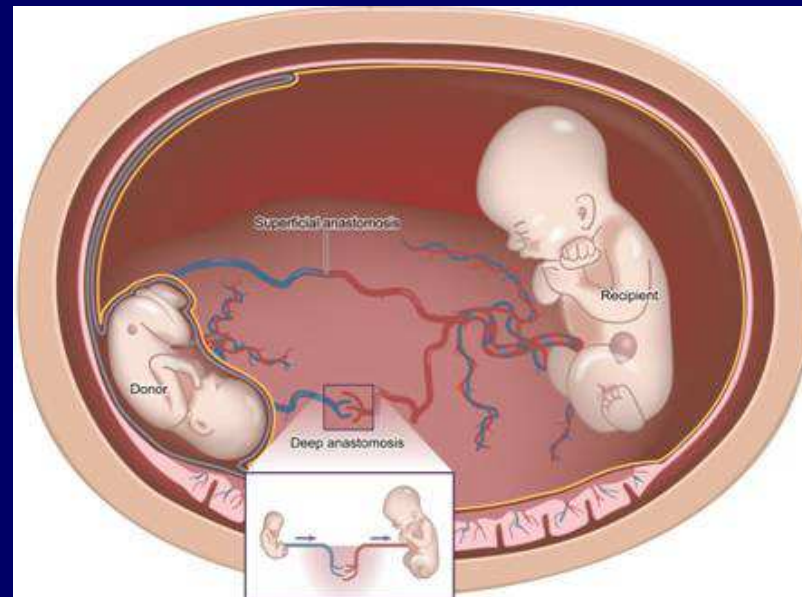
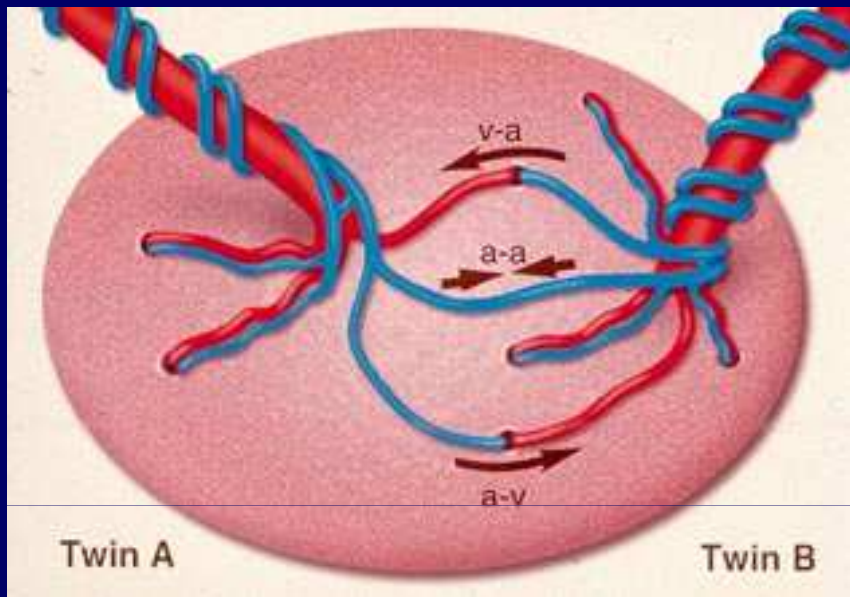
## **Polska**

- **100 – 150 ciąż rocznie**
- **200 – 300 noworodków rocznie**



**Rozpoznawanych i leczonych w Polsce przypadków jest znacznie mniej. Mamy więc prawdopodobnie do czynienia z niedodiagnozowaniem zespołu TTTS.**

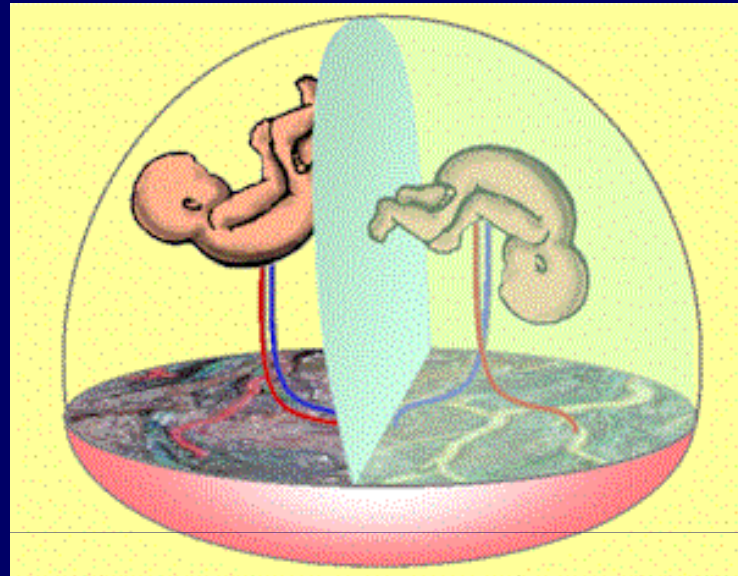
# Postać przewlekła TTTS



Powstaje w wyniku śródciężowego transferu pełnej krwi od jednego z płodów („dawcy”) do drugiego („biorcy”), poprzez głębokie, występujące w kosmkach końcowych, pośrednie anastomozy A-V.

Z uwagi na znaczne różnice ciśnień panujące w tych naczyniach, przepływ krwi może być tylko jednokierunkowy, z tętnicy do żyły, co przy braku lub niewydolności anastomoz kompensacyjnych (V-A, A-A i/lub V-V) prowadzi do nierównowagi hemodynamicznej w układzie krążenia płodów.

# Postać przewlekła TTTS



## Płód „dawca”:

hipotrofia,  
hipotensja,  
hipowolemia,  
niedokrwistość,  
małowodzie.

## Płód "biorca":

hipertrofia,  
hipertensja,  
hiperwolemia,  
policytomia,  
wielowodzie  
(w 50% ostre).

**Aby doszło do powstania TTTS  
jednorazowy przeciek krwi nie musi być  
duży. Wystarcza przeciek wynoszący:**

**0,5ml/dobę - w 20 tyg. ciąży**

**1,0 ml/dobę - w 30 tyg. ciąży**

**Kiedy może rozpocząć się TTTS?**

**Okolo 16 tygodnia ciąży**

**Dlaczego?**

**Połączenia A-V dokonują się na poziomie naczyń włosowatych w kosmkach końcowych, a więc zaczynają funkcjonować dopiero po powstaniu kosmków III rzędowych (około 16 tygodnia ciąży).**

# Rodzaj anastomoz a częstość TTTS

- Brak anastomoz - TTTS nie występuje
- Obecne tylko A-A i/lub V-V - TTTS w 5,6%
- Obecne A-V oraz A-A i V-V - TTTS w 79,2%
- Obecne tylko A-V - TTTS w 100,0%

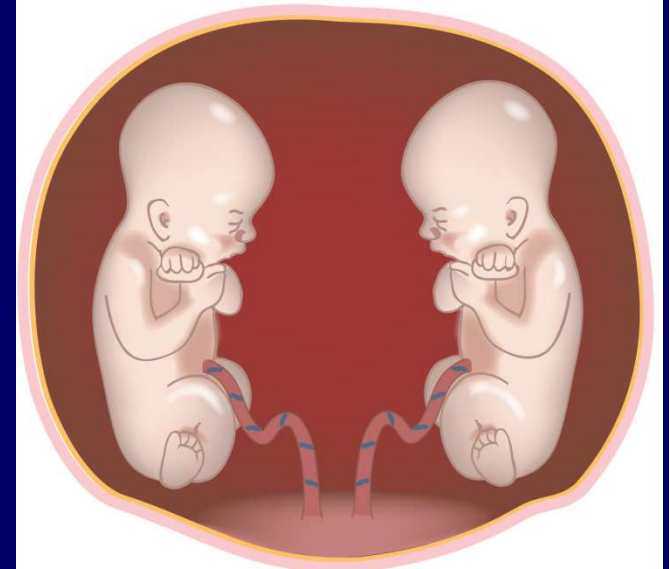


# **Rodzaj anastomoz w łożysku JK determinuje stopień nasilenia TTTS**

- **Ciężkie przypadki TTTS - obecne tylko jednokierunkowe anastomozy A-V.**
- **Średnio nasilone przypadki TTTS – obecne anastomozy A-V oraz A-A i/lub V-V.**
- **Brak objawów przewlekłego TTTS, ale istnieje ryzyko wystąpienia ostrego TTTS – obecne tylko anastomozy A-A i/lub V-V.**

**Śródciażowe  
zidentyfikowanie w łożysku  
funkcjonalnie czynnych  
anastomoz A-A wskazuje na  
znacznie lepsze rokowanie  
dla płodów w ciążach  
powikłanych TTTS.**

# TTTS a ciąża JO



## ■ Występuje rzadziej ponieważ:

- w ciąży bliźniaczej JO stwierdza się większą niż w JKDO liczbę anastomoz, a zwłaszcza kompensacyjnych (A-A i/lub V-V).
- brak możliwości wystąpienia typowego układu wielowodzie/małowodzie prowadzi do nierozpoznania łżejszych postaci TTTS.

- Obecność niezrównoważonego przepływu krwi jest główną przyczyną 80% przypadków zespołu, w 20% przyczyna pozostaje niejasna.
- Brak różnic w stężeniu Hb, erytropoetyny i metabolitów żelaza pomiędzy „dawcą” i „biorcą”.
- Hormony, enzymy i białka mogą potencjalnie odgrywać istotną rolę w patogenezie przewlekłej postaci TTTS.

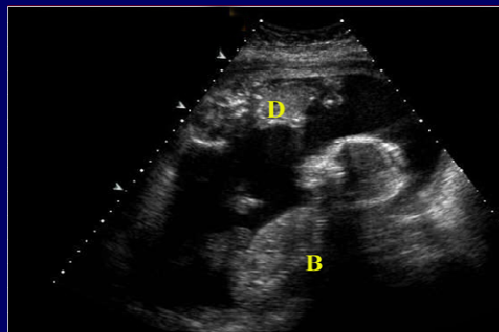
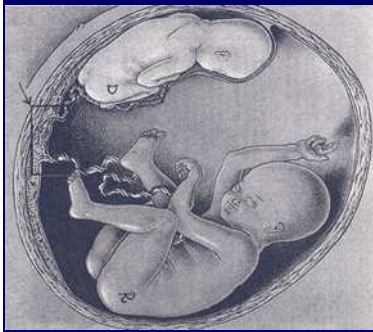
Saunders NJ, et al. Fetal Diagn Ther 1991;6:34-36.

Bajoria R, et al. Hum Reprod 2001;16:574-80.

Bajoria R, et al.. Hum Reprod 2001;16:567-73.

## Zbiór teorii na temat patogenezy przewlekłego TTTS.

- **Schatz (1882)** - dawca pompuje krew do biorcy przez łożyskowe anastomozy
- **Schatz (1882)** - brak kompensacyjnych anastomoz A-A
- **Nageotte (1989)** - wzrost stężenia u biorcy ANP
- **Wieacker (1992)** - wzrost stężenia ANP i spadek stężenia ADH u „biorcy”
- **Wax (1992)** - kompresja naczyń łożyskowych „dawcy”
- **Fries (1992)** - ucisk przyczepu błoniastego pępowiny „dawcy”
- **Bajoria (1999)** - wzrost stężenia endoteliny u „biorcy”
- **Mahieu-Caputo (2000)** - nadmierne pobudzenie układu renina-angiotensyna u „dawcy”
- **Bajoria (2000)** - zmniejszenie stężenia aminokwasów u „dawcy”
- **Sooranna (2001)** - zmniejszenie stężenia leptyny u „dawcy”
- **Bajoria (2001)** - obniżenie stężenia IGF II [insulin-like growth factor II] u „dawcy”
- **Bajoria (2004)** - wzrost stężenia wazopresyny u „dawcy”

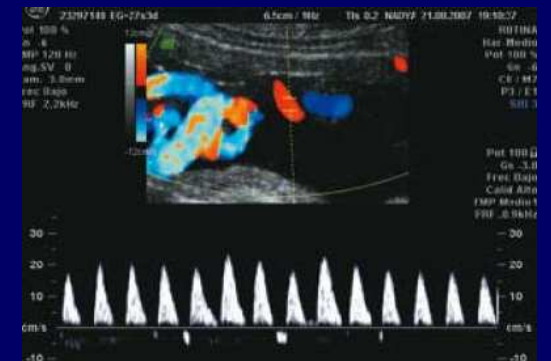


# Patomechanizm rozwoju TTTS

- Powstaje różnica w ciśnieniu hydrostatycznym pomiędzy bliźniętami.
- Stężenie natiuretycznego peptydu przedsionkowego (ANP) i wazopresyny we krwi bliźniąt zaczyna się różnić.
- Wówczas u „dawcy” pojawia się oliguria i małowodzie, zaś u „biorcy” poliuria i wielowodzie (**stopień 1 wg. Quintero**).
- Powstała u „biorcy” hemokoncentracja powoduje wzrost ciśnienia osmotycznego w stosunku do matki, nasilając tym samym przepływ płynów od ciężarnej i narastanie wielowodzia.
- U „dawcy” następuje spadek ciśnienia perfuzji i ostatecznie zmniejsza się produkcja moczu co w konsekwencji prowadzi do nasilenia małowodzia i powstania „stuck twin” – (pusty pęcherz moczowy - **stopień 2 wg. Quintero**).

# Patomechanizm rozwoju TTTS cd.

- Brak wód płodowych i niemożność ich połykania nasila podciśnienie u bliźniaka „dawcy” i wtórnie wzrost stężenia peptydów wazokonstrykcyjnych, takich jak mediatory układu renina-angiotensyna (RAS), co powoduje podwyższenie całkowitego oporu w naczyniach części łożyska zaopatrującego „dawcę” i w konsekwencji zahamowanie jego wzrastania [IUGR].
- Wzrost oporu w naczyniach łożyska powoduje u „dawcy” pojawienie się w tętnicy pępowinowej braku lub odwrócenia przepływu w rozkurczu (A/REDF) (stopień 3 wg. Quintero).



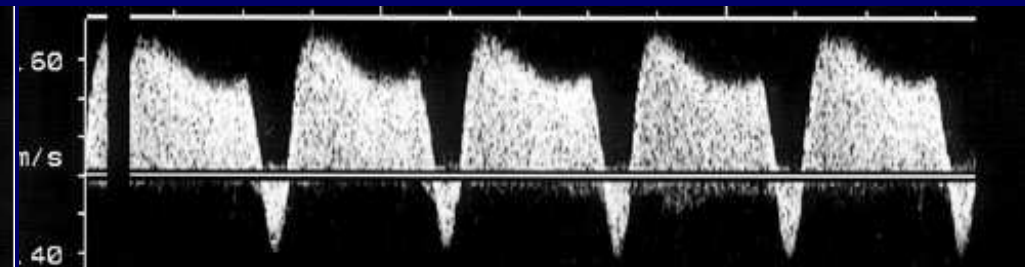
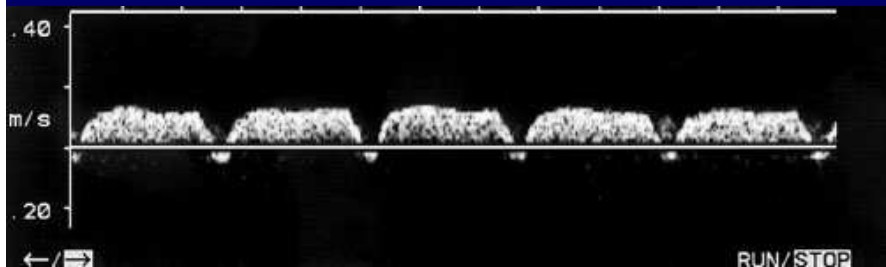
# Patomechanizm rozwoju TTTS cd.

- Mediatorzy RAS transportowani są również od „dawcy” do „biorcy” poprzez łożyskowe anastomozy (stwierdzono podobne stężenia reniny i aldosteronu w pępowinach „dawców” i „biorców”).
- Nasileniu ulega systemowe nadciśnienie u płodu „biorcy”, zapoczątkowane przez wzrost pojemności minutowej serca.
- U „biorcy” pojawia się wyższe stężenie endoteliny i natiuretycznego peptydu przedsionkowego (ANP).
- Mediatory te prawdopodobnie działają synergistycznie i indukują u „biorcy” kardiomiopatię z przeciążenia.



# Patomechanizm rozwoju TTTS cd.

- U „biorcy” pojawia się kardiomegalia, wtórna do dwukomorowej hipertrofii, z przewagą skurczu prawej komory.
- **Możliwość** rozwinięcia się zaburzenia odpływu z obszaru prawej komory (10% płodów „biorców”).
- U „biorcy” ulegają pogorszeniu przepływy w ductus venosus (DV) i w żyłę pępowinowej (UV) **(stopień 3 wg Quintero)**.



# Patomechanizm rozwoju TTTS cd.

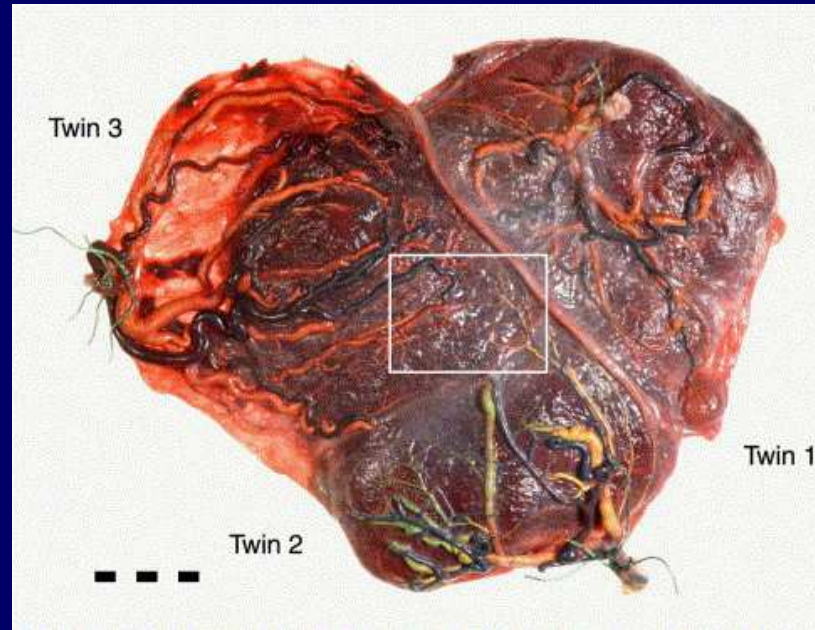
- Utrzymująca się transfuzja płodowo-płodowa w obliczu zaburzenia czynności serca prowadzi do obrzęku płodu (stopień 4 wg. Quintero).



# Patomechanizm rozwoju TTTS cd.

- Krańcowa hipoperfuzja u „dawcy” bądź niewydolność mięśnia sercowego u „biorcy”, skutkować może zgonem jednego z płodów (**stopień 5 wg. Quintero**).
- W trakcie zgonu, może wystąpić ostry krwotok płodowo–płodowy poprzez anastomozy od przeżywającego do martwego bliźniaka. Powoduje to u przeżywającego głęboką hipotensję i ryzyko zgonu lub ciężkiego uszkodzenia neurologicznego (w 30%).





**TTTS może wystąpić w ciąży trojacznej i o wyższej krotności pod warunkiem, że co najmniej dwa płody mają wspólne łożysko (JK).**



# Zespół „anemia - policytemia”

*(Twin anemia-polycythemia sequence - TAPS)*

- W 2007 roku opisano nową postać przewlekłej transfuzji płodowo-płodowej (TAPS).
- Objawy: obecność dużej różnicy w stężeniu Hb pomiędzy płodami bez wykładników TOPS.

# TAPS może wystąpić:



- **Spontanicznie:**

3% - 5% ciąży bliźniaczych JK.

- **Jako powikłanie po laseroterapii TTTS:**

2% - 13% przypadków leczonego TTTS.

Lopriore E, et al. Am J Obstet Gynecol 2009;201:66-70.  
Habli H, et al. Am J Obstet Gynecol 2009;201-7.

# Etiologia

**Obecność w łożysku JK zaledwie kilku i o małym przekroju jednokierunkowych anastomoz A-V, przy braku anastomoz A-A.**

Lopriore E, et al. *Obstet Gynecol* 2008;112: 753–758.

**Prawdopodobnie jest wynikiem powolnej (0,5–1,5 ml/24 h) transfuzji pełnej krwi od „dawcy” do „biorcy”, co stopniowo prowadzi do znacznej rozbieżności w stężeniu Hb. Brak jest natomiast nierównowagi hormonalnej.**

van den Wijngaard JP, et al. *Placenta* 2007; 28:611–615.

# UWAGA!

**Obecność anastomoz A-A nie wyklucza możliwości rozwinięcia się zespołu TAPS.**

**Opisano wystąpienie zespołu TAPS (po laseroterapii oraz powstałego spontanicznie) pomimo obecności anastomoz A-A. Średnica naczyń była o bardzo małym przekroju światła (w 3 przypadkach < 1mm).**

Lopriore E, et al. Placenta 2007.  
van Meir H, et al. Placenta 2009.

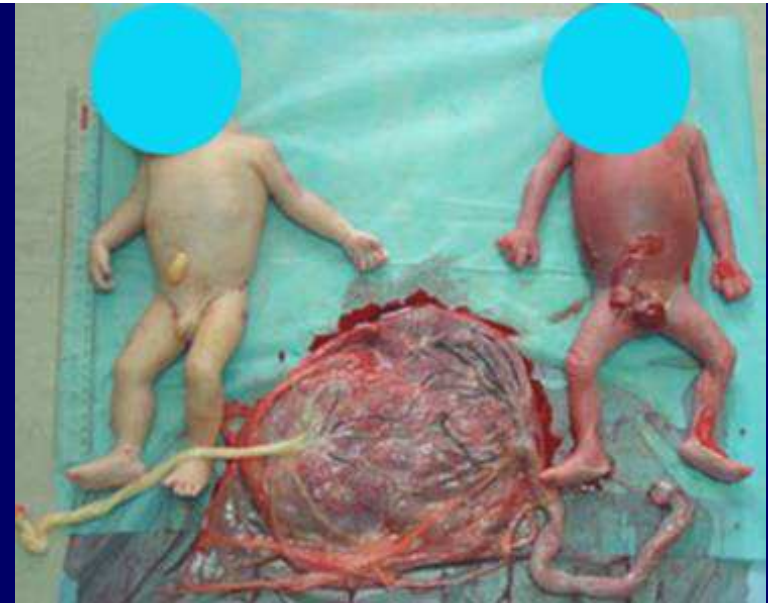


# UWAGA !



W polaserowym TAPS pierwotnie „biorca” staje się anemiczny (77%) podczas gdy „dawca” policytemiczny.

# Postać ostra TTTS



**Szybki transferu krwi od jednego z płodów do drugiego przez bezpośrednie A-A lub V-V anastomozy.**

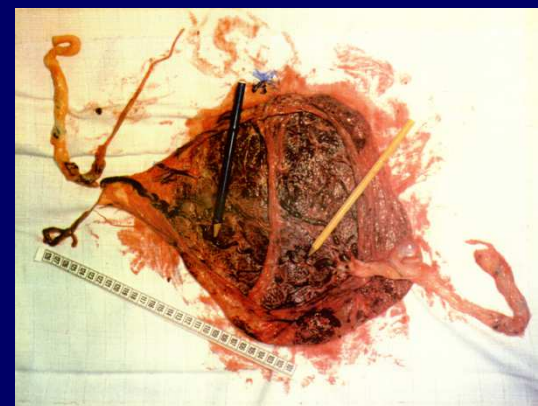
## Rezultatem tego jest:

- hipowolemia i niedokrwistość u "dawcy",
  - hiperwolemia i policytomia u "biorcy",
  - masy urodzeniowe bliźniąt są podobne.
- Diagnostyka różnicowa z TAPS:  
duża różnica stężeń hemoglobiny u noworodków, ale niewielka w liczbie retikulocytów (ostrego charakter powikłania).

# Ostry okołoporodowy TTTS

## Przyczyny

- Wzrost ciśnienia krwi u jednego z bliźniąt spowodowany skurczami macicy lub zmianą położenia płodu.
- Nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi u jednego z bliźniąt.
- Obecność bradykardii u jednego z płodów (nawet przejściowej).
- Uszkodzenie naczyń pępowinowych u urodzonego już bliźniaka.





# Ostra postać TTTS

**związana ze zgonem jednego z bliźniąt**

**Spadek ciśnienia krwi u umierającego płodu stwarza możliwość masywnego przetoczenia krwi od jego współbliźniaka. Prowadzi to do ostrej hipowolemii i zgonu także drugiego płodu lub uszkodzenia oun.**

**Szczególnie wówczas gdy istnieją połączenia A-A o szerokim świetle, które pozwalają na szybki przepływ dużych objętości krwi.**



## TTTS nie występuje w:

Ciąży bliźniaczej DZ (zawsze DK)

Ciąży bliźniaczej JZ ale DK

## ■ Czy mogą być ciąże bliźniacze

**DZ JK ?**

**Czy zatem bliźnięta DZ mogą posiadać:**

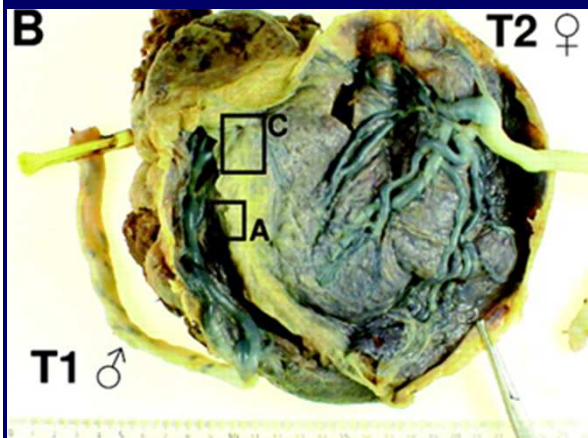
- wspólne łożysko,
- wspólne krążenie,
- wspólne składniki krwi,
- wystąpienie TTTS.

# Ciąża bliźniacza DZ JK DO

W 2005 roku opisano 6 takich przypadków. Wszystkie dotyczyły ciąż bliźniaczych powstałych po ART (ICSI + IVF-ET). U wszystkich tych bliźniąt wykryto po porodzie obecność chimeryzmu krwinek czerwonych.

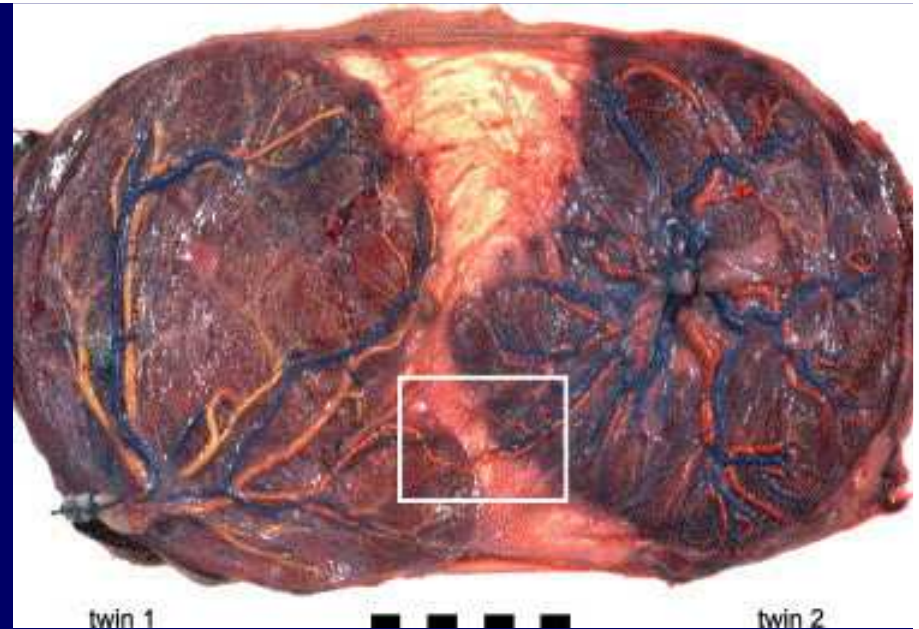
Miura K, Niikawa N. *J Hum Genet* 2005;50:1-6.

2007 r. – opisano przypadek powstałej spontanicznie ciąży bliźniaczej DZ JK DO



SA Shalev , et al. *Tissue Antigens*. 2007;69 Suppl 1 :140-2.

**TAK!**



**Bliźnięta będą wówczas chimerami, ale tylko w obrębie krwi.**

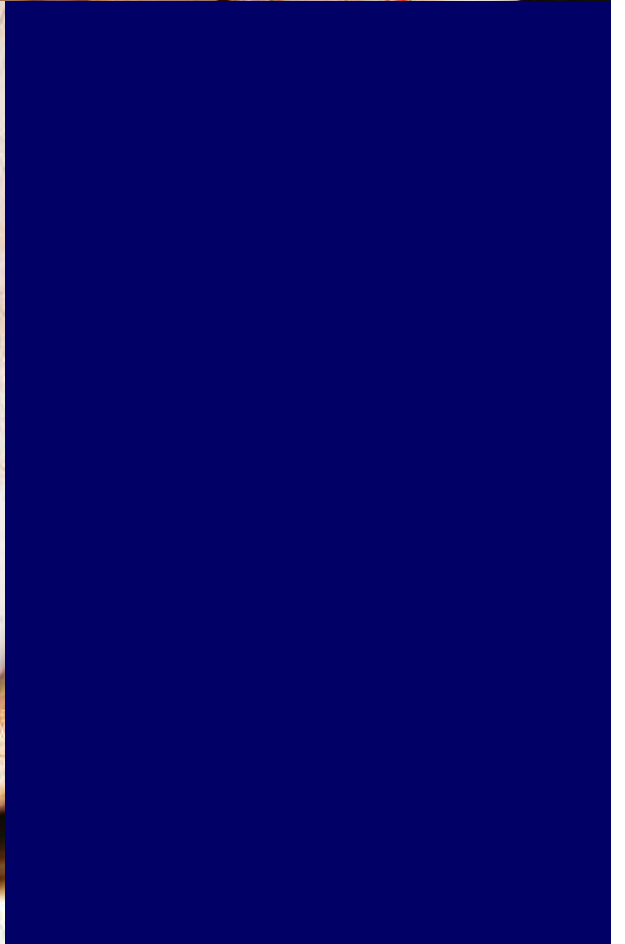
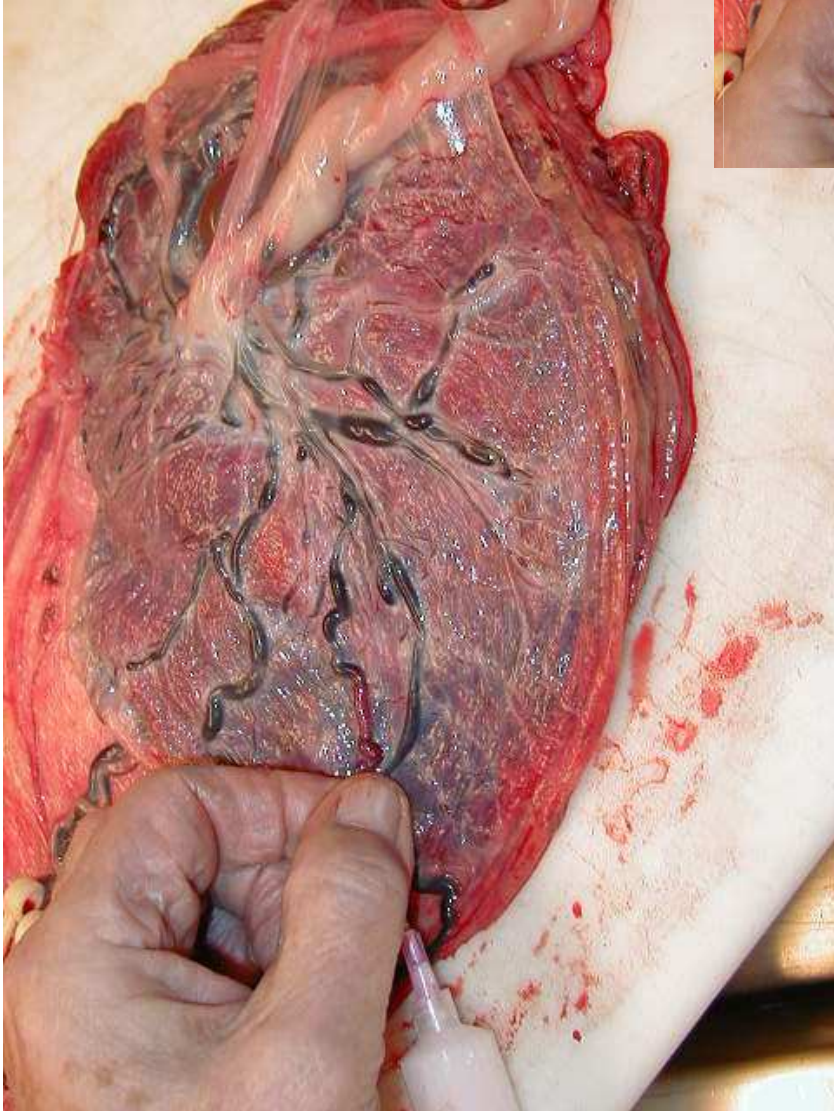
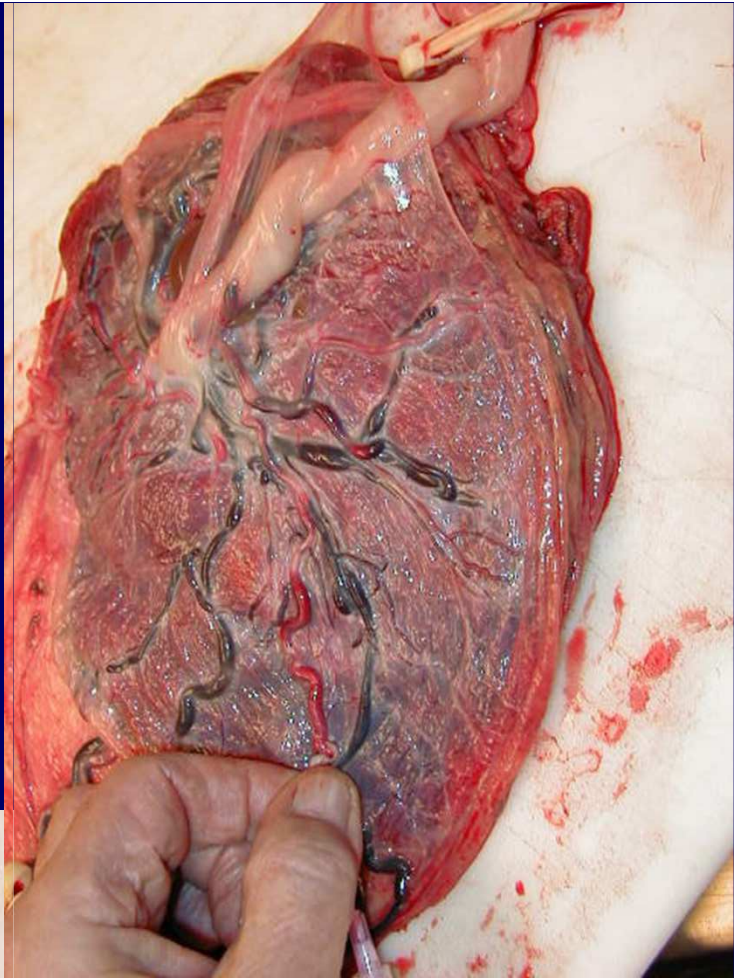


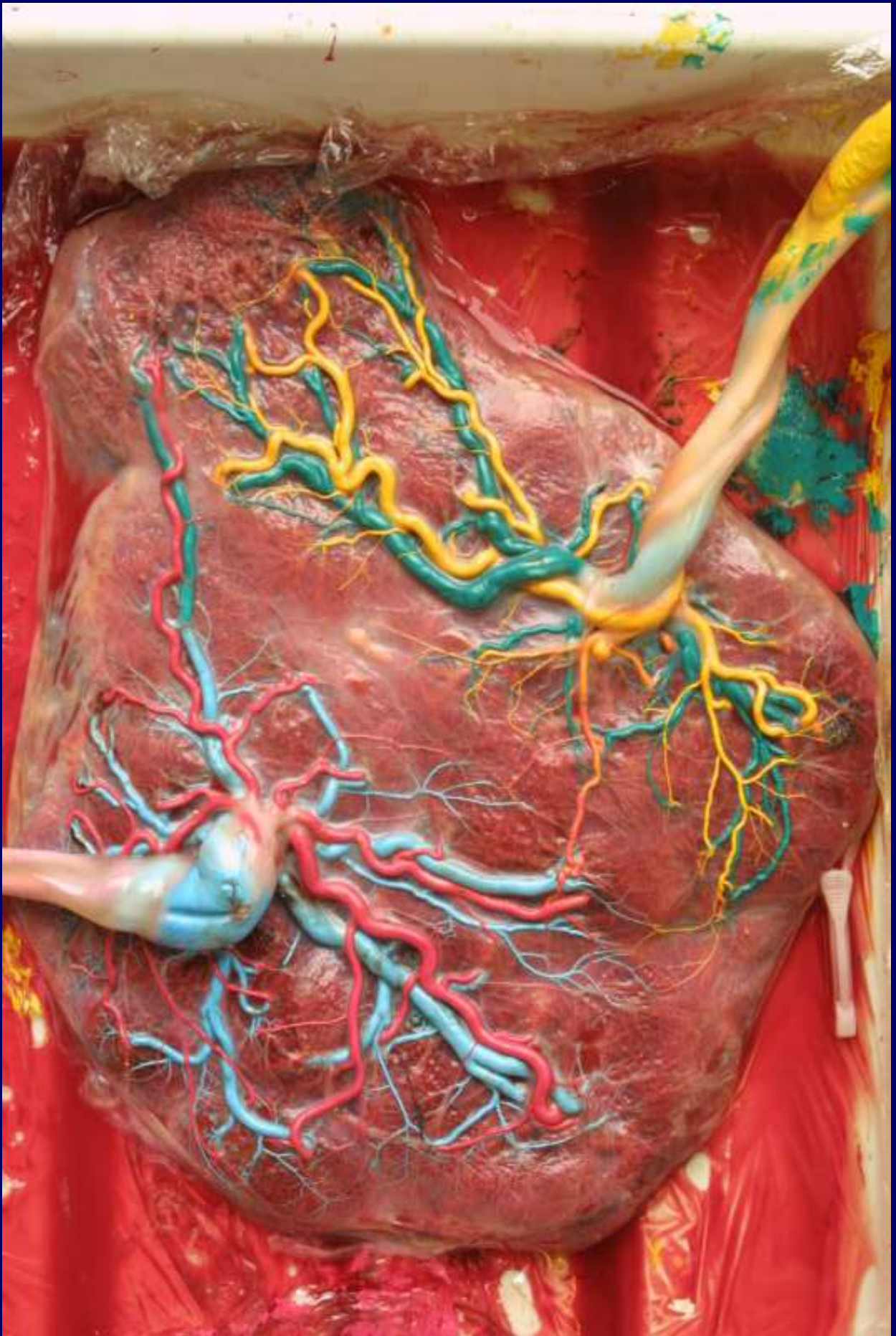
Miura K, Niikawa N, 2005.  
Shalev SA, et al. 2007.



# Identyfikacja anastomoz po porodzie

- W prawidłowej sytuacji naczynia w łożysku biegają parami A i V. W przypadku anastomoz A-V wzór ten jest zaburzony, czyli biegnącej tętnicy nie towarzyszy żyła i odwrotnie.
- W miejscu krzyżowania się naczyń tętnice zawsze biegają ponad żyłami.
- Uwidocznienia anastomoz można dokonać nastrzykując naczynia pepowinowe różnymi substancjami. W sali porodowej najlepiej tego dokonać podając powietrze.
- Anastomozy A-V można zidentyfikować tylko w łożysku nieutrwalonym. Natomiast A-A i V-V w każdym.







**Dziękuję bardzo za uwagę**