



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Twin-to-twin transfusion syndrome : from placental anastomoses to long term outcome**

Lopriore, E.

### **Citation**

Lopriore, E. (2006, September 13). *Twin-to-twin transfusion syndrome : from placental anastomoses to long term outcome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4556>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4556>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Samenvatting



Er zijn 2 soorten tweelingen: een-eiig en twee-eiig. Twee-eiige tweelingen komen vaker voor dan een-eiige tweelingen (65% versus 35%). Alle twee-eiige tweelingen hebben ieder een eigen gescheiden placenta (dichoriaal). Dichoriale placenta's bevatten vrijwel nooit vaatverbindingen, ook wel vaatanastomoses genoemd, die de bloedcirculatie van beide foetussen met elkaar verbindt. De meeste een-eiige tweelingen hebben daarentegen een zogenaamde gezamenlijke placenta (monochoriaal). Monochoriale placenta's bevatten juist wel vrijwel altijd vaatanastomoses, waardoor de circulatie van beide foetussen met elkaar verbonden is. Ten gevolge van deze vaatanastomoses, kan in 15% van de monochoriale een-eiige tweelingen het tweeling-transfusie syndroom (TTS) ontstaan. Voor de Nederlandse situatie betekent dit dat er naar schatting jaarlijks ongeveer 60 à 90 TTS zwangerschappen voorkomen. TTS ontstaat doorgaans in het 2<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap. Het eerste symptoom is meestal het plotseling ontstaan van te veel vruchtwater (polyhydramnion) bij één van de foetussen. Het polyhydramnion ontstaat doordat de ene foetus (de recipiënt) via de vaatanastomoses teveel bloed ontvangt van de andere foetus (de donor). De donor is dientengevolge ondervuld en heeft zeer weinig vruchtwater (oligohydramnion). Het polyhydramnion bij de recipiënt kan leiden tot een acute toename van de buikomvang van de zwangere en vervolgens tot vroegtijdige weeën en vroeggeboorte. Indien er dan geen actie ondernomen wordt, kan TTS leiden tot een schrikbarende hoge mortaliteit en morbiditeit (> 80%).

Tot enkele jaren geleden was er in Nederland maar één behandeling mogelijk voor TTS, namelijk het herhaaldelijk aftappen van overtollig vruchtwater (amniondrainage), hetgeen primair bedoeld was om de klachten van de zwangere te reduceren en tegelijkertijd de kans op vroeggeboorte te verminderen. Deze behandeling heeft echter geen direct effect op TTS zelf, waardoor het ziekteproces onverminderd door kan gaan. Sinds Augustus 2000 wordt in het Leids Universitair Medisch Centrum een nieuwe therapie, foetoscopische laser coagulatie van de vaatanastomoses, toegepast. Deze techniek werd in de jaren '90 in de Verenigde Staten uitgevonden. Hierbij worden door middel van een foetoscoop en laserlicht de vaatverbindingen op de placenta dicht gecoaguleerd. (De foetoscoop is een soort "kijkbuis" die via een kleine incisie in de buikwand in de baarmoeder wordt ingebracht.) Het effect van deze laser behandeling bij

kinderen met TTS was nog niet goed onderzocht.

Het primaire doel van dit proefschrift was het beschrijven van de korte en lange termijn gevolgen van deze laser behandeling voor de kinderen met TTS. Dit onderzoek, genaamd Leidse TTS study (LETTS' study), ging in juni 2002 van start. Tijdens de loop van deze studie, werden ook andere studies naar TTS opgestart. Onder ander werd er een aantal studies verricht naar de oorzaak van TTS. Hiervoor werden de monochoriale placenta's uitvoerig bestudeerd, hetgeen o.a. leidde tot de identificatie van een nieuwe, atypische vorm van TTS.

*Hoofdstuk 2* bevat een samenvatting van de literatuur en een opsomming van de vele nieuwe inzichten ten aanzien van de pathogenese, diagnostiek en behandeling van TTS.

In *Hoofdstuk 3* beschrijven wij een nieuwe techniek om de netto bloedstroom (flow) door placentaire vaatanastomoses te berekenen. Deze berekening is uitgevoerd aan de hand van een bijzondere met laser behandelde TTS casus. De ex-recipient in deze casus vertoonde na de laserbehandeling tekenen van bloedarmoede (anaemie), hetgeen een éénmalige intra-uteriene bloedtransfusie noodzakelijk maakte. Het placenta onderzoek na de geboorte liet zien dat er nog 5 arterio-veneuze rest-anastomoses aanwezig waren die van de ex-recipient naar de ex-donor liepen. Gebruikmakend van de daling van het hemoglobine bij de ex-donor tussen het moment van de intrauteriene transfusie en het moment van geboorte, hebben we kunnen uitrekenen dat de flow door de rest-anastomoses ongeveer 28 ml/dag was. Deze berekeningen kunnen gebruikt worden om computer modellen te maken om TTS te simuleren en zodoende het inzicht te vergroten. Door de afwezigheid van adequate diermodellen, zijn deze computer modellen van groot belang voor verder onderzoek naar TTS.

In *Hoofdstuk 4* hebben wij het verband onderzocht tussen de aanwezigheid van velamenteuze navelstreng inserties, een onevenredige (discordante) placenta verdeling en het ontstaan van TTS beschreven. Voorheen werd gesuggereerd dat er een directe relatie zou zijn tussen velamenteuze

navelstreng inserties, discordante placenta verdeling en TTS. In ons onderzoek hebben we een grote serie monochoriale placenta's met en zonder TTS vergeleken. De incidentie van velamenteuze navelstreng inserties in de groep met en zonder TTS was respectievelijk 13% (20/152) en 14% (18/126) ( $p = 0.79$ ). Het gemiddelde verschil in placenta oppervlak in de groep met en zonder TTS was identiek (20%). In de TTS groep hadden donor tweelingen vaker een velamenteuze navelstreng insertie dan de recipiënten (respectievelijk 24% en 3%,  $p < 0.001$ ) en een kleiner placenta deel (respectievelijk 44% en 56%,  $p < 0.001$ ). Onze bevindingen suggereren dat velamenteuze navelstreng inserties en discordante placenta verdeling geen directe oorzaak van TTS zijn.

In *Hoofdstuk 5* hebben wij onderzocht hoe vaak er in TTS placenta's die met laser behandeld waren, nog sprake was van rest-anastomoses. Tevens bekeken wij de klinische gevolgen van deze rest-anastomoses. Wij vonden in 33% (17/52) van de met laser behandelde placenta's rest-anastomoses. De meeste rest-anastomoses (64%) waren extreem klein (diameter  $< 1$  mm). De aanwezigheid van rest-anastomoses was echter niet geassocieerd met een slechtere uitkomst (gedefinieerd als intrauteriene of neonatale sterfte, of ernstige hersen (cerebrale) schade). Rest-anastomoses waren daarentegen wel duidelijk geassocieerd met grotere hemoglobineverschillen ( $> 5$  g/dL) tussen de beide kinderen. Grote hemoglobineverschillen werden gedetecteerd in 65% (11/17) van de gevallen met rest-anastomoses vergeleken met 20% (7/35) van de gevallen zonder rest-anastomoses ( $p < 0.01$ ). Aldus hebben wij aangetoond dat 1/3 van de door ons met laser behandelde TTS placenta's nog rest-anastomoses bevatten en dat deze rest-anastomoses vooral kunnen leiden tot hematologische complicaties.

In *Hoofdstuk 6* beschreven wij twee monochoriale tweeling-paren met een nieuwe, atypische vorm van chronische TTS, die wij tweeling anaemie-polycythemie sequentie (TAPS) hebben genoemd. TAPS onderscheidt zich van de klassieke chronische TTS doordat er bij antenataal echografisch onderzoek geen typische tweeling oligo-polyhydramnion sequentie (TOPS) aanwezig is. Beide donoren waren bij de geboorte anaemisch en werden behandeld met een bloedtransfusie. De beide recipiënten

daarentegen waren polycythemisch, waarbij een van de recipiënten partiële wisseltransfusies nodig had. Het reticulocyten aantal bij de donoren was extreem hoog, hetgeen wees op een chronische vorm van TTS. Onderzoek van de placenta liet slechts enkele minuscule arterioveneuze vaatanastomoses zien. Recentelijk zijn er meer gevallen van TAPS (zonder TOPS) na laserbehandeling beschreven. Er wordt derhalve geadviseerd om na laserbehandeling vanwege TTS routinematig door middel van echo Doppler naar de aanwezigheid van foetale anaemie te kijken. Wij adviseren ook om Doppler onderzoek routinematig te gebruiken om TAPS uit te sluiten in ongecompliceerde monochoriale tweelingzwangerschappen. Daarnaast lijkt het raadzaam dat perinatologen in geval van onverwacht grote hemoglobine-verschillen post partum bij monochoriale tweelingen zonder TTS, ook het aantal reticulocyten bepalen en de placenta laten onderzoeken.

Hemoglobine-verschillen bij monochoriale tweelingen hoeven niet alleen door chronische TTS of TAPS veroorzaakt te worden, maar zouden ook kunnen ontstaan door een acute vorm van TTS die optreedt rondom de geboorte (peri-partum TTS). In *Hoofdstuk 7* hebben wij de hemoglobine verschillen bij monochoriale tweelingen zonder TTS vergeleken met die van dichoriale tweelingen. Wij vonden vaak grote hemoglobine verschillen bij monochoriale tweeling-paren, met name wanneer de bepaling op de 2<sup>e</sup> dag na de geboorte werd herhaald. Hemoglobine-verschillen waren vooral geassocieerd met de volgorde van geboorte en de aanwezigheid van oppervlakkige vaatanastomoses. Het kind dat als tweede was geboren, had vaker hogere hemoglobine waarden. Onze bevindingen passen bij de hypothese dat, na de geboorte van het eerste kind, er bij het tweede kind, via de oppervlakkige vaatanastomoses, een grotere placento-foetale bloed transfusie zou kunnen optreden.

*Hoofdstuk 8, 9 en 10* bevatten studies naar de korte termijn uitkomsten na laser behandeling vanwege TTS.

In *Hoofdstuk 8* hebben we gekeken naar de neonatale uitkomsten bij TTS tweelingen behandeld met laser, vergeleken met monochoriale tweelingen zonder TTS. Neonatale mortaliteit in de groep met TTS en zonder TTS

was 8% (6/76) en 3% (3/90). De incidentie van een slechte uitkomst (gedefinieerd als neonatale sterfte of ernstige neonatale morbiditeit) was 2 keer hoger in de groep met TTS vergeleken met de groep zonder TTS, namelijk respectievelijk 26% (20/76) en 13% (12/90) ( $p = 0.03$ ). In het licht van deze bevindingen adviseren wij om TTS tweelingen na laser behandeling te beschouwen als een hoog-risico groep met een verhoogde kans op neonatale complicaties.

In *Hoofdstuk 9* wordt de incidentie, het karakter en de origine van cerebrale schade in TTS tweelingen na laser behandeling beschreven. Het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek, werd verricht door middel van cerebrale echografie, waarbij het eerste echografische onderzoek binnen 24 uur na de geboorte plaats vond. Hierbij betrof de controle groep wederom monochoriale tweelingen zonder TTS. De incidentie van antenataal opgelopen ernstige cerebrale schade in de groep met en zonder TTS was respectievelijk 10% (8/84) en 2% (2/108) ( $p = 0.02$ ). De incidentie van ernstige cerebrale schade bij ontslag in de groep met en zonder TTS was respectievelijk 14% (12/84) en 6% (6/108) ( $p = 0.04$ ). Antenatale schade was derhalve verantwoordelijk voor 67% (8/12) van de ernstige cerebrale schade bij TTS tweelingen. Gezien de hoge incidentie van cerebrale schade adviseren wij om bij alle TTS tweelingen (zowel na laser behandeling, als zonder laser behandeling) post-partum echografisch onderzoek van de hersenen te laten verrichten.

In *Hoofdstuk 10* zochten wij naar hart (cardiale) afwijkingen bij TTS tweelingen die behandeld waren met laser en vergeleken deze groep met een controle groep van monochoriale tweelingen zonder TTS. Dit onderzoek vond plaats door middel van cardiale echografie binnen 1 week na de geboorte. De incidentie van obstructie van de bloed flow door de rechter hartkamer was 4% (3/75). Over het geheel genomen was de incidentie van congenitale hart aandoeningen bij TTS tweelingen behandeld met laser veel hoger (rond de 5%) dan in de gewone bevolking (0.5%). Derhalve is alertheid geboden ten aanzien van de verhoogde kans op foetale en neonatale cardiale afwijkingen.

*Hoofdstuk 11* en *12* bevatten studies over de lange termijn uitkomst bij TTS.



In *Hoofdstuk 11* beschrijven wij een studie naar de lange termijn uitkomsten bij TTS tweelingen na conservatieve behandeling. Alle kinderen met TTS geboren in het Leids Universitair Medisch Centrum tussen 1990 en 1998 werden geïncludeerd in deze studie. De perinatale mortaliteit betrof 50% (29/58). Alle kinderen hadden inmiddels de school-leeftijd bereikt. De primaire uitkomstmaat was een abnormaal neurologisch onderzoek en/of achterstand in de geestelijke (mentale) ontwikkeling. De incidentie van een abnormale geestelijke en/of lichamelijke (psychomotore) ontwikkeling was 21% (6/29). De incidentie van abnormale psychomotore ontwikkeling in de TTS groep die behandeld was met amniodrainage was 26% (5/19).

In *Hoofdstuk 12* beschrijven wij de lange termijn uitkomst bij TTS na laser behandeling. Alle kinderen met TTS die tussen 2000 en 2003 in het Leids Universitair Medisch Centrum met laser behandeld zijn, werden geïncludeerd in deze studie. De perinatale mortaliteit betrof 70% (49/164). De neurologische status en de psychomotorische ontwikkeling werden bepaald op de leeftijd van 2 jaar, gecorrigeerd voor de prematuriteit. Een abnormale psychomotore ontwikkeling werd gedefiniëerd als één of meerdere van de volgende factoren: spasticiteit, doofheid, blindheid of een mentale of motorische ontwikkelingsindex van onder de 70 (dat is meer dan 2 standaarddeviaties verlaagd). De incidentie van een abnormale psychomotore ontwikkeling was 17% (19/115) en was gebaseerd op spasticiteit (n = 8), doofheid (n = 1), achterstand in mentale ontwikkeling (n = 9) en achterstand in motorische ontwikkeling (n = 12). In beide hoofdstukken concluderen wij dat kinderen met TTS langdurige follow-up behoeven, gezien de hoge kans op spasticiteit en ontwikkelingsachterstand.

Samenvattend kunnen we stellen dat hoewel laser behandeling de beste beschikbare therapeutische optie voor TTS is, de perinatale morbiditeit en mortaliteit nog steeds aanzienlijk blijft. Om de korte en lange termijn prognose voor TTS zwangerschappen verder te verbeteren, is voortgaand onderzoek derhalve noodzakelijk.