

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29432> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Slaghekke, Femke

Title: Twin anemia polycythemia sequence

Issue Date: 2014-10-28

Nederlandse samenvatting

Er bestaan twee soorten tweelingen: een- en twee-eiige. De kans op een twee-eiige tweelingzwangerschap is ongeveer 1,5%. Bij twee-eiige tweelingen heeft elke foetus altijd een eigen placenta (moederkoek) en een eigen vruchtzak, met een amnionvlies en een chorionvlies. Dit heet een “dichoriale” tweeling. De kans op een eeneiige tweelingzwangerschap is ongeveer 0,5%. Van de eeneiige tweelingen heeft 1/3 ook elk hun eigen placenta en vruchtzak (en zijn dus dichoriaal). Tweederde van de eeneiige tweelingen delen echter samen één placenta, maar zitten wel elk in een eigen vruchtzak. De vruchtzakken hebben alleen een eigen amnionvlies. Er is maar één chorionvlies. Dit wordt een “monochoriale, diamniotische” tweeling genoemd. In 1-2% van de monochoriale tweelingzwangerschappen bevinden de kinderen zich in dezelfde vruchtzak. Dit wordt een “monoamniotische” tweeling genoemd. Monochoriale tweelingzwangerschappen hebben een verhoogde kans op complicaties en sterfte doordat de bloedsomlopen van de kinderen met elkaar zijn verbonden op het placentaoppervlak. Door deze vaatverbindingen stroomt bloed van de ene foetus naar de andere. Bij 9 van de 10 monochoriale tweelingen stroomt even veel bloed van een foetus naar de ander als andersom. Dit veroorzaakt geen problemen. Als de bloedstroom tussen beide foetussen echter niet in balans is, ontstaan er complicaties zoals het tweeling transfusie syndroom (TTS) en de tweeling anemie polycythemie sequentie (TAPS).

Tweeling Transfusie Syndroom (TTS)

Door de vaatverbindingen stroomt bloed van de ene foetus (de “donor”) naar de andere foetus (de “recipiënt” of “ontvanger”) en de donor krijgt hiervoor maar weinig bloed terug. Bij de donor ontstaat hierdoor een tekort aan bloed, waardoor hij eerst minder en later helemaal niet meer plast en daardoor uiteindelijk geen vruchtwater meer heeft. Het vlies van zijn vruchtzak zit dan strak om hem heen en het vlies is op de echo nauwelijks nog te zien. De ontvanger krijgt juist te veel bloed en gaat steeds meer plassen. Hij krijgt daardoor te veel vruchtwater in zijn vruchtzak. Hierdoor groeit de buik van de moeder hard. Bij heel veel vruchtwater kunnen weeën ontstaan, of kunnen de vliezen breken. De foetussen hebben een grote kans dat ze veel te vroeg geboren worden. Als TTS niet behandeld wordt dan is de sterfte 73-100%. De beste behandeling voor TTS is foetoscopische laser behandeling waarbij de bloedvatverbindingen tussen de foetussen worden dicht gebrand [22].

Tweeling Anemie Polycythemie Sequentie (TAPS)

Als er slechts enkele zeer kleine bloedvatverbindingen (<1mm) zijn, kunnen er wel rode

bloedcellen stromen van donor naar recipiënt, maar ontstaat er geen vruchtwatersverschil zoals bij TTS. De donor krijgt bloedarmoede (anemie) en de ontvanger krijgt te dik bloed (polycythemie). Ernstige anemie kan leiden tot hartfalen, het vasthouden van vocht of tot sterfte. Polycythemie kan slechte doorbloeding van huid, vingers of tenen, hersenen of andere organen veroorzaken. Bij de geboorte is de donor bleek, en de ontvanger donkerrood. TAPS kan zowel voor als na de geboorte ontdekt worden.

Dit proefschrift beschrijft de pathogenese, diagnostiek, behandeling, preventie, korte- en langetermijntkomsten van TAPS.

Review

Hoofdstuk 1 begint met een review van de literatuur en de door ons ontwikkelde stadiëring van TAPS voor zowel een antenataal (voor de geboorte) als postnataal (na de geboorte) gediagnosticeerde TAPS. Bij toename van anemie en polycythemie neemt ook het stadium toe. De antenatale stadiëring is gebaseerd op echo Doppler-bevindingen (techniek om bloedstroom patronen en snelheden in bloedvaten te meten) en op tekenen van cardiale decompensatie (hartfalen) als gevolg van de anemie. De postnatale stadiëring is gebaseerd op het verschil in hemoglobine (rode bloedcellen) tussen beide kinderen; hoe groter het verschil hoe hoger het stadium.

Pathogenese

Om meer te weten te komen over het ontstaan van het ziektebeeld TAPS, werden placenta's onderzocht van monochoriale tweelingen met en zonder TAPS. Er zijn verschillende soorten vaatverbindingen op het placenta-oppervlak. Een arterie (slagader) van het ene foetus die verbonden is met een vene (ader) van de andere foetus, wordt een AV-anastomose (vaatverbinding) genoemd. Een vaatverbinding van een arterie naar een arterie is een AA-anastomose. AA-anastomosen in ongecompliceerde monochoriale tweelingen zorgen voor een balans tussen de twee bloedstromen van de foetussen. AA-anastomosen werden in meer dan 90% van de placenta's van ongecompliceerde monochoriale tweelingen gezien. Bij TAPS-placenta's zijn AA-anastomosen zeldzaam. Verder hebben TAPS-placenta's minder vaatverbindingen dan de placenta's zonder TAPS en zijn de aanwezige vaatverbindingen zeer klein (<1mm).

“Spontane TAPS” ontstaat in 3-5% van de monochoriale tweelingen doordat alleen enkele heel kleine bloedvatverbindingen op het placenta-oppervlak aanwezig zijn, met een onbalans in de verdeling van AV- en VA-anastomosen. Door de geringe maar continu doorgaande

transfusie van de donor naar de recipiënt krijgt de donor bloedarmoede, en de recipiënt dik bloed. TAPS kan ook ontstaan na laserbehandeling voor TTS (tot in 16% van de behandelde TTS-tweelingen). In dit geval zijn er bij de behandeling enkele kleine bloedvatverbindingen niet dicht gelaserd waardoor bloedarmoede bij de ene foetus en te dik bloed bij de andere foetus ontstaat. Dit wordt “post-laser TAPS” genoemd.

In hoofdstuk 2 wordt beschreven dat na fetoscopische laserbehandeling voor TTS, in 32% van de placenta's nog rest-anastomosen aanwezig zijn. De meeste rest-anastomosen zijn klein en bevinden zich aan de rand van de placenta. Wanneer rest-anastomosen aanwezig zijn, ontstaat in de helft van de gevallen TAPS.

In hoofdstuk 3 worden spontane TAPS-placenta's met post-laser TAPS-placenta's vergeleken. Spontane TAPS-placenta's hebben meer anastomosen in vergelijking met post-laser TAPS-placenta's. Bij beide groepen zijn de anastomosen gelokaliseerd aan de rand van de placenta. In tegenstelling tot eerder onderzoek [1] zijn in beide groepen bij enkele placenta's AA-anastomosen aanwezig, maar slechts met een zeer geringe (<1mm) diameter.

AA-anastomosen van spontane TAPS-tweelingen worden in hoofdstuk 4 vergeleken met AA-anastomosen van ongecompliceerde monochoriale tweelingen. In tegenstelling tot de AA-anastomosen van ongecompliceerde monochoriale tweelingen zijn alle AA-anastomosen van spontane TAPS tweelingen zeer klein (<1mm).

Diagnose

Antenatale diagnose

TAPS kan zowel antenataal als postnataal worden gediagnosticeerd. De prenatale diagnose is gebaseerd op echoscopische bloedstroomsnelheidsmetingen met de Doppler-techniek. Een verhoogde Vmax (maximale bloedstroomsnelheid) in de arteria cerebri media (ACM) van boven de 1,5 MoM (Multiples of the Mean) wijst op foetale anemie. Een ACM-Vmax kleiner dan 1,0 MoM op foetale polycythemie. De ACM-Vmax is een niet-invasieve test voor het voorspellen van foetale anemie bij zwangerschappen met verschillende aandoeningen, bijvoorbeeld Rhesus immunisatie. In hoofdstuk 5 laten we zien dat ACM-Vmax metingen in TAPS ook een goede voorspeller van anemie en polycythemie zijn. We vonden een hoge sensitiviteit en specificiteit van ACM Vmax-metingen voor zowel anemie als voor polycythemie. De resultaten van deze studie laten ook zien dat met een afkapwaarde van 1,0 MoM voor polycythemie minder gevallen van ernstige polycythemie gemist worden ten opzichte van een eerder voorgestelde afkapwaarde van 0,8 MoM [3].

Postnatale diagnose

In hoofdstuk 6 beschrijven we de definitie van de postnatale diagnose TAPS. Voorgesteld wordt om als maat een “verschil in concentratie” van hemoglobine (de stof die zuurstof bindt in de rode bloedcellen) van ≥ 8 g/dL (=5 mmol/l) te gebruiken. Om postnatale TAPS, dat veroorzaakt wordt door een chronische transfusie, te onderscheiden van een acute transfusie (waarbij ook een wit en een rood kind worden geboren), moet aan één van de twee volgende criteria voldaan worden. Het eerste criterium is een verhoogd aantal reticulocyten (jonge rode bloedcellen) van de donor, met een ratio groter dan 1,7 vergeleken met het aantal reticulocyten van de recipiënt. Het tweede is de aanwezigheid van kleine (rest-) anastomosen op het placenta oppervlak. Acute TTS wordt veroorzaakt door acute transfusie door grote anastomosen in tegenstelling tot chronische transfusie door kleine anastomosen zoals in TAPS [4].

Prenatale behandeling en uitkomst

Solomon studie: preventie van post-laser TAPS

Voor de preventie van post-laser TAPS vergelijken we in hoofdstuk 7, in een internationale gerandomiseerde multicentrum studie, twee lasertechnieken voor de behandeling van TTS. Bij de standaardtechniek worden alleen alle zichtbare anastomosen gecoaguleerd. Bij de Solomon-techniek wordt, na identificatie en coagulatie van de individuele anastomosen, een lijn getrokken met de laser van de ene placentarand naar de andere, waarbij eventuele (nog) niet zichtbare kleine anastomosen ook worden gecoaguleerd. In deze gerandomiseerde studie tonen we een significante reductie van de primaire uitkomst. De primaire uitkomst is een samengestelde uitkomst van TAPS, recidief TTS, perinatale sterfte of ernstige neonatale morbiditeit. De Solomon-techniek laat een reductie van de primaire uitkomst van 49% naar 34% zien. Ook vinden we een significante reductie van post-laser TAPS van 16% in de standaardgroep naar 3% met gebruik van de Solomon-techniek. Recidief TTS daalt van 7% in de standaardgroep, naar 1% in de Solomon groep. Met de introductie van de Solomon-techniek wordt een belangrijke verbetering voor de preventie van post-laser TAPS en recidief TTS gezien. De Solomon-techniek lijkt geen nadelen te hebben. Daarom wordt geadviseerd, en dit wordt inmiddels internationaal aanvaard, om de Solomon-lasertechniek te gebruiken voor de behandeling van TTS.

Secundaire analyse: rest-anastomosen in de Solomon studie

In hoofdstuk 8 wordt de secundaire analyse van de Solomon studie beschreven. Alle placenta's zijn opgespoten met kleurverf voor analyse van eventuele rest-anastomosen.

Na gebruik van de standaardtechniek wordt in 34% van de placenta's rest-anastomosen gezien, dit is vergelijkbaar met de eerder gepubliceerde incidentie van rest-anastomosen van 32% (hoofdstuk 2). Met de Solomon techniek wordt een reductie van bijna 50% naar 19% aangetoond. In een analyse van de subgroep waarbij de chirurg direct na de ingreep verklaart dat de procedure compleet is geweest, wordt een reductie tot 12% gezien. De aanwezigheid van rest-anastomosen wordt geassocieerd met een risico op TAPS of recidief TTS van 58%. De belangrijkste reden voor rest-anastomosen in de Solomon groep is dat de laser-lijn langs de vasculaire equator niet volledig was. Kortom, de Solomon-techniek vermindert de incidentie van de rest-anastomosen en de daarbij behorende complicaties zoals TAPS en recidief TTS. Omdat de kans op rest-anastomosen en eventuele complicaties aanwezig blijft, is het van cruciaal belang dat minimaal tweewekelijkse echocontrole met Doppler metingen plaatsvindt.

Behandeling van TAPS

De beste behandeling voor TAPS is nog niet bekend. Behandelopties zijn onder andere foetoscopische laserbehandeling, intra-uteriene bloedtransfusie (IUT) aan de donor, met of zonder combinatie van partiële wisseltransfusie (PWT) aan de recipiënt, een afwachtend beleid of selectieve reductie (dichtmaken van een navelstreng, waarbij die foetus overlijdt, met als doel de kansen voor de ander te vergroten). De reden voor intra-uteriene behandeling van TAPS is het behandelen of voorkomen van sterfte of blijvende schade door ernstige foetale anemie of polycythemie.

Een simulatiemodel voor het ontstaan van post-laser TAPS wordt beschreven in hoofdstuk 9. Het wiskundig computermodel simuleert het ontstaan van post-laser TAPS door een kleine rest-anastomose (na laserbehandeling voor TTS). In het model laten we het effect zien van het toevoegen van een partiële wisseltransfusie aan de recipiënt, naast een bloedtransfusie aan de donor. Door toevoeging van een PWT aan een IUT wordt de ernst van polycythemie in de recipiënt verminderd. Ernstige polycythemie kan lijden tot complicaties zoals ledemaatnecrose of ernstige hersenschade. Met de behandeling van IUT met of zonder PWT wordt niet het onderliggende probleem (de kleine (rest-) anastomosen) behandeld, maar worden de symptomen bestreden. Laser coagulatie van de vasculaire anastomosen is de enige behandeling die de oorzaak (rest- anastomosen) van TAPS wegneemt.

Laserbehandeling voor TAPS wordt vergeleken met intra-uteriene transfusie en een afwachtend beleid in hoofdstuk 10. In vergelijking met intra-uteriene transfusie of een afwachtend beleid, kan met laserbehandeling voor TAPS het interval tussen behandeling

en geboorte verlengd worden. In eerder onderzoek wordt aangetoond dat een lage zwangerschapsduur bij de geboorte onafhankelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op ernstige neonatale morbiditeit [5, 6], ernstige cerebrale schade [7] en een gestoorde neurologische ontwikkeling [8]. Om de beste behandeling voor TAPS te bepalen en de mogelijke voordelen van laserbehandeling te evalueren, zijn prospectieve (internationale) studies nodig.

Postnatale behandeling en uitkomst

In hoofdstuk 11 evalueren we verschillende biochemische variabelen in TAPS en wordt aangetoond dat TAPS-donoren significant lagere waarden van albumine en totaal eiwit hebben bij geboorte ten opzichte van recipiënten. Lagere albumine en totaal eiwitwaarden in donoren vergeleken met recipiënten worden ook gezien in TTS [9-11]. Deze bevindingen suggereren dat door de anastomosen in TAPS niet alleen transfusie van rode bloedcellen/hemoglobine plaatsvindt maar ook van albumine en andere eiwitten. Een andere verklaring is dat de productie van albumine in donoren is verminderd. Tevens wordt in dit onderzoek gevonden dat TAPS-donoren een lager geboortegewicht hebben met een groter placentadeel vergeleken met TAPS-recipiënten. In een ongecompliceerde monochoriale tweeling heeft het kleine kind juist een significant kleiner placentadeel. Lagere waarden van albumine en totaal eiwit kunnen een rol spelen bij de verminderde groei van de donoren, ondanks het grotere placentadeel. Deze interessante hypothese verdient nader onderzoek.

In hoofdstuk 12 beschrijven we een casus van spontane TAPS, waarbij ernstige hersenschade met neonatale sterfte ontstaat als gevolg van een polycythemie-hyperviscositeitsyndroom in de recipiënt. Deze casus toont aan dat complicaties van de TAPS zeer ernstig kunnen zijn en zich niet alleen beperken tot hematologische complicaties.

De eerste studie naar neurologische langetermijnontwikkeling in post-laser TAPS kinderen wordt beschreven in hoofdstuk 13. Ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand wordt gedetecteerd in 9%, daarbij wordt geen verschil gezien tussen donoren en recipiënten. Het voorkomen van neurologische ontwikkelingsachterstand bij post-laser TAPS kinderen (op de leeftijd van 2 jaar) lijkt vergelijkbaar met het voorkomen bij post-laser TTS kinderen (variërend 6% tot 18%) [13-15]. In een univariate risico-analyse van cognitieve scores vinden we dat lage zwangerschapsduur bij geboorte en laag geboortegewicht belangrijke risicofactoren zijn voor neurologische ontwikkelingsachterstand. Van lage zwangerschapsduur bij de geboorte en een laag geboortegewicht is bekend dat ze onafhankelijk van elkaar zijn geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige cerebrale (hersenen) schade [7] en neurologische ontwikkelingsachterstand [8]. In een subgroepanalyse waarbij TAPS

voor de geboorte ontdekt en behandeld is, wordt in de gevallen die behandeld zijn met IUT, een lagere gemiddelde cognitieve ontwikkeling gezien in vergelijking met de andere subgroepen (laserbehandeling, afwachtend beleid en selectieve reductie). Een mogelijke verklaring voor de lage cognitieve ontwikkeling kan zijn dat deze kinderen bij een lagere zwangerschapsduur worden geboren, doordat de behandelaar beslist om de kinderen geboren te laten worden vanwege de ernst van de anemie en polycythemie. Studies met grote aantallen zijn nodig om risicofactoren voor cognitieve en lange termijn neurologische ontwikkelingsachterstand betrouwbaar te onderzoeken.

Samenvattend, in dit proefschrift wordt beschreven dat TAPS een vorm van chronische foeto-foetale transfusie door zeer kleine anastomosen is. Voor de prenatale diagnose van TAPS blijken ACM Vmax-metingen een goede voorspeller van anemie en polycythemie. Als TAPS voor de geboorte ontdekt wordt, kan laserbehandeling de uitkomst van de zwangerschap verbeteren door de oorzaak te behandelen en de tijd tussen behandeling en geboorte te verlengen. Een andere belangrijke bevinding in dit proefschrift is dat de Solomon techniek voor de behandeling van TTS, post-laser TAPS reduceert. Wanneer laserbehandeling technisch niet haalbaar is en IUT de behandeloptie is, raden we het toevoegen van PWT aan om ernstige polycythemie (en eventuele complicaties) te voorkomen. Neurologische ontwikkelingsachterstand op 2 jarige leeftijd komt even vaak voor bij post-laser TAPS kinderen als bij post-laser TTS kinderen.

Dit proefschrift beschrijft de pathofysiologie, diagnostiek, behandelopties, korte- en lange-termijntuitkomsten van TAPS. Behandeling van TAPS blijft een uitdagend probleem en meer onderzoek is nodig om de behandeling en de uitkomsten van TAPS te verbeteren.

References

1. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4):753-758.
2. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(2):156-164.
3. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):796-803.
4. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Haemoglobin differences at birth in monochorionic twins without chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25(9):844-850.
5. Xiong T, Gonzalez F, Mu DZ. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity. *World J Pediatr* 2012; 8(4):293-300.
6. Chen PC, Wang PW, Fang LJ. Prognostic predictors of neurodevelopmental outcome or mortality in very-low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46(4):196-200.
7. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van ZE, Oepkes D, Walther F et al. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012; 120(1):15-20.
8. Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, Le Cessie S, Middeldorp JM, Oepkes D et al. Risk Factors for Neurodevelopmental Impairment in Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated With Fetoscopic Laser Surgery. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2, Part 1):361-366.
9. Berry SM, Puder KS, Bottoms SF, Uckele JE, Romero R, Cotton DB. Comparison of intrauterine hematologic and biochemical values between twin pairs with and without stuck twin syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1403-1410.
10. Okamura K, Murotsuki J, Kosuge S, Tanigawara S, Yajima A. Diagnostic use of cordocentesis in twin pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9(6):385-390.
11. Verbeek L, Middeldorp JM, Hulzebos CV, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Hypoalbuminemia in donors with twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(2):98-102.
12. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, van MT, Done E et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5):511-517.
13. van Klink JM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome in monochorionic twins after fetal therapy. *Early Hum Dev* 2011; 87(9):601-606.
14. van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2014.
15. Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH. Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118(5):1145-1150.
16. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasmán SA, Middeldorp JM, Klumper FJ et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(4):181-190.
17. Movva VC, Rijhsinghani A. Discrepancy in placental echogenicity: a sign of twin anemia polycythemia sequence. *Prenat Diagn* 2014.
18. Soundararajan LP, Howe DT. Starry sky liver in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013.
19. Ruano R, Rodo C, Peiro JL, Shamshirsaz AA, Haeri S, Nomura ML et al. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using 'Solomon technique'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(4):434-439.

20. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(3):234-238.
21. Peralta CF, Molina FS, Gomez LF, Bennini JR, Gomes NO, Barini R. Endoscopic laser dichorionization of the placenta in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(4):206-210.
22. 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(2):136-144.