

Bessons monocorionics afectes de transfusió fetofetal: conseqüències a curt i llarg termini

Cèsar W. Ruiz, Josep Perapoch, Félix Castillo, Salvador Salcedo, Eduard Gratacós

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Fonaments i fisiopatologia bàsica. La transfusió fetofetal és una complicació present aproximadament en el 10% de les gestacions monocorioniques. L'origen fisiopatològic se situa en la presència de determinades connexions vasculars intraplacentàries que donen lloc a un desequilibri en el pas de sang d'un bessó a l'altre. Això condiciona que un dels dos bessons esdevingui hipovolèmic (donant) i l'altre hipervolèmic (receptor). Els criteris diagnòstics clàssics (diferència en el pes i en l'hemoglobina al naixement) ja no són vàlids, atès que en l'actualitat el diagnòstic de la transfusió fetofetal és exclusivament ecogràfic prenatal.

Objectius. Actualitzar la problemàtica neonatal pediàtrica. Les conseqüències sobre els nens es classifiquen en les categories següents: hidropesia fetal, lesions cerebrals, problemes propis del bessó donant, problemes propis del fetus receptor, presència d'infarts, problemes al bessó supervivent, trastorns hormonals, prematuritat, mortalitat i neurodesenvolupament a llarg termini.

Mètode. Cada categoria es revisa exhaustivament, mitjançant un repàs fisiopatològic, una descripció de la incidència, les implicacions sobre el maneig a les unitats de neonatologia i una anàlisi de les referències bibliogràfiques principals.

Conclusions. La població de bessons afectats de transfusió fetofetal és susceptible de presentar una patologia molt diversa, sovint de coneixement imprecís, que condiciona una morbiditat elevada. L'aplicació de les diferents mesures terapèutiques –en especial l'ablació amb làser de les anastomosis placentàries– ha aconseguit millorar-ne el pronòstic, si bé es continua considerant una població d'alt risc que requereix un control obstètric estricte, una valoració neonatal detallada i un seguiment a llarg termini acurat.

Paraules clau: Bessons monocorionics. Transfusió fetofetal. Conseqüències neonatals. Neurodesenvolupament a llarg termini.

El treball complet no ha estat presentat a cap reunió o simposi (tot i que una part sí) ni ha rebut cap mena de subvenció.

Correspondència:

Servei de Neonatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
ceruiz@vhebron.net

Treball rebut: 30-11-2005. Treball acceptat: 12-01-2006.

Ruiz C, Perapoch J, Castillo F, Salcedo S, Gratacós E.
Bessons monocorionics afectats de transfusió fetofetal: conseqüències a curt i llarg termini.
Pediatr Catalana 2006; 66: 53-61.

GEMELOS MONOCORIALES AFECTOS DE TRANSFUSIÓN FETO-FETAL: CONSECUENCIAS A CORTO Y LARGO PLAZO

Fundamentos y fisiopatología básica. La transfusión feto-fetal es una complicación presente aproximadamente en un 10% de las gestaciones monocoriales. Su origen fisiopatológico se sitúa en la presencia de determinadas conexiones vasculares intraplacentarias que dan lugar a un desequilibrio en el pase de sangre de un gemelo al otro. Ello condiciona que uno de los dos gemelos resulte hipovolémico (donante) y el otro hipervolémico (receptor). Los criterios diagnósticos clásicos (diferencia en el peso y en la hemoglobina al nacimiento) ya no son válidos, dado que en la actualidad el diagnóstico de la transfusión feto-fetal es exclusivamente ecográfico prenatal.

Objetivo. Actualizar la problemática neonatal y pediátrica. Las consecuencias sobre los niños se clasifican en las siguientes categorías: hidropesía fetal, lesiones cerebrales, problemas propios del gemelo donante, problemas propios del feto receptor, presencia de infartos, problemas del gemelo superviviente, trastornos hormonales, prematuridad, mortalidad y neurodesarrollo a largo plazo.

Método. Cada categoría es revisada exhaustivamente, mediante un repaso fisiopatológico, una descripción de la incidencia, las implicaciones sobre el manejo en las unidades de neonatología y un análisis de las principales referencias bibliográficas.

Conclusiones. La población de gemelos afectados de transfusión feto-fetal puede presentar una patología muy variada, a menudo de conocimiento impreciso, que condiciona una elevada morbilidad. La aplicación de las diferentes medidas terapéuticas –en especial la ablación con láser de las anastomosis placentarias– ha conseguido mejorar su pronóstico, aunque sigue considerándose una población de alto riesgo que requiere un estricto control obstétrico, una detallada valoración neonatal y un cuidadoso seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Gemelos monocoriales. Transfusión feto-fetal. Consecuencias neonatales. Neurodesarrollo a largo plazo.

MONOCHORIONIC TWINS WITH TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME: ACUTE AND LONG-TERM EFFECTS

Background. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) occurs in 10% of monochorionic twin pregnancies, and it results from the presence of placental vascular anastomoses that lead to an imbalance of the normal inter-twin blood flow. One fetus becomes hypovolemic (donor twin) whereas the other becomes hypervolemic (recipient twin). The classical diagnostic criteria of TTTS (discordance in birthweight and hemoglobin concentrations at birth) have now been replaced by the prenatal ultrasonographic findings.

Objectives. To provide an update on TTTS. The effects of TTTS on both twins are classified as follows: hydrops fetalis, brain damage, individual problems for donor and recipient twins and for the survivor twin, infarctions, hormonal disturbances, prematurity, early mortality, and effects on neurodevelopment.

Method. A review of the literature is performed, and the pathophysiology, incidence, and management of TTTS are reviewed.

Conclusions. Monochorionic twins with TTTS are at risk of developing multiple problems, which result in high morbidity and mortality rates. Although better outcomes are currently obtained with prenatal techniques (such as placental laser surgery) and better postnatal management, this is a high-risk population whose management involves obstetric control and treatment, careful neonatal evaluation and treatment, and a long-term follow-up.

Key words: Monochorionic twins. Twin-to-twin transfusion syndrome. Long-term neurodevelopment.

Introducció

La població de bessons ha augmentat de manera molt important durant la darrera dècada, fruit principalment de la generalització dels tractaments per combatre els problemes de fertilitat. Dins d'aquest grup de població cal destacar, per la peculiaritat embriològica i patogènica, gairebé única entre els mamífers, els bessons monocorionics. El fet de compartir la placenta els confereix unes característiques diferencials que assoleixen la màxima expressió en cas que es produeixi una transfusió fetofetal (TFF). La literatura clàssica estableix que aquesta greu complicació es produeix en un 10-15% de les gestacions monocorioniques, si bé les dades pròpies i les provinents d'alguns estudis recents la situen discretament per sota del 10%¹. En qualsevol cas, atès l'elevat nombre d'embarassos múltiples que atenen els nostres hospitals, és necessari que tant els pediatres d'assistència hospitalària com els d'assistència primària coneguin la patologia neonatal associada a la monocoriorialitat i a la TFF, i també les repercussions que té a llarg termini.

A començaments de l'any 2000 el nostre centre va ser pioner a l'Estat espanyol, amb la posada en marxa del Programa de Medicina Fetal, on l'avaluació i el tractament de les gestacions monocorioniques complicades amb TFF (introduint la tècnica de coagulació amb làser de les anastomosis placentàries) representaven el volum més gran de casos. Amb aquest article volem exposar les conclusions principals que n'hem pogut extreure, després de més de cinc anys de treball, així com fer un repàs de les cites bibliogràfiques més importants.

Repàs fisiopatològic

En totes les gestacions monocorioniques hi ha connexions vasculars intraplacentàries –venovenoses,

arterioarterials i arteriovenoses– que comuniquen les circulacions d'ambdós bessons²⁻³. Habitualment, el volum de sang que es dirigeix en cada sentit (del bessó A al bessó B i viceversa) és el mateix, la qual cosa dóna lloc a un equilibri net neutre. En algunes ocasions, però, es pot produir un pas de sang predominantment d'un bessó a l'altre, de manera que es trenca l'equilibri i es possibilita que un bessó esdevingui el donant i l'altre passi a convertir-se en receptor; això té lloc quan el flux unidireccional a través d'unes poques connexions arteriovenoses no queda compensat per la presència d'altres anastomosis arterioarterials o venovenoses⁴. Per tant, tot plegat no és res més que una peculiar situació hemodinàmica en què el bessó donant esdevé hipovolèmic i el receptor hipervolèmic. És exclusivament en aquest fet en el qual es basa el diagnòstic d'una TFF, sempre ecogràfic i prenatal (generalment durant el segon trimestre de la gestació): el bessó donant, hipovolèmic, presentarà una disminució de la diuresi que condicionarà un oligoamni –amb una profunditat màxima del sac amniòtic inferior a 2 cm– mentre que el receptor, hipervolèmic, augmentarà la producció d'orina que donarà lloc a un polihidramni –amb una profunditat màxima de sac amniòtic superior a 8 cm abans de les 20 setmanes i superior a 10 cm més enllà d'aquesta edat gestacional–. La seqüència oligohidramni-polihidramni (amb asimetria d'ompliment de les bufetes urinàries) en el context d'una gestació monocorionica biamniòtica és imprescindible i suficient per al diagnòstic d'una transfusió fetofetal⁵.

Tot i la senzilla comprensió d'aquest fenomen, no va ser fins a finals de la dècada dels noranta que no es van definir uns criteris diagnòstics i un estadiatge uniformes i amb interès pronòstic, mercès als treballs de Quintero et al.⁶, i que queden recollits a la Taula I. La progressiva generalització del coneixement i l'aplicació d'aquests criteris –amb la consegüent homogeneïtzació de les poblacions estudiades– va comportar definir quins casos requerien tractament, atès que una TFF qualificada com a greu (estadi II o superior) condiciona la mort de tots dos fetus en més del 90% dels casos si no s'hi aplica cap mena de tractament⁷. Els amniodrenatges seriats i l'ablació mitjançant làser de les anastomosis placentàries han estat les teràpies més utilitzades, si bé també se n'han aplicat d'altres, com la fetoreducció selectiva, la septostomia entre els dos sacs amniòtics i fins i tot la conducta expectant. Més endavant es discuteixen alguns resultats comparant les dues primeres tècniques.

La majoria dels problemes als nadons tenen l'origen en fenòmens hemodinàmics. D'altres mecanismes, com el pas de substàncies actives a través de les connexions intraplacentàries o el paper de la hipotètica anèmia del donant i la policitemia del receptor ocupen, de moment, un segon pla⁸.

TAULA I

Estadiatge de les transfusions fetofetals segons Quintero et al.⁶

Estadi I	Polihidramni en el receptor. Donant amb oligohidramni però amb bufeta urinària visible.
Estadi II	Polihidramni en el receptor. Donant amb oligohidramni i bufeta urinària no visible, però amb flux diastòlic present a l'artèria umbilical i flux anterògrad present al ducte venós.
Estadi III	Polihidramni en el receptor. Donant amb oligohidramni, bufeta urinària no visible i estudi Doppler críticament alterat (flux diastòlic final a l'artèria umbilical absent o invertit, flux invertit al ducte venós o flux pulsatiu a la vena umbilical).
Estadi IV	Presència d'ascites o d'hidropesia en qualsevol dels dos fetus.
Estadi V	Mort d'algun dels dos fetus.

Discussió sobre els criteris clàssics de TFF

Discordança de pes

La diferència del pes al naixement entre tots dos bessons constitueix un dels criteris clàssics per al diagnòstic de TFF⁹. Tanmateix, en l'actualitat es coneix que no hi ha cap relació estadísticament significativa entre aquest paràmetre i la presència de TFF i ni tan sols s'ha demostrat una diferència més gran de pes entre els bessons monocorionics que entre els bicorionics¹⁰. A més, manca consens quant al tant per cent de diferència de pes necessari per catalogar una parella de bessons com a discordants. Probablement el 25% sigui la xifra més anomenada, però és senzill trobar treballs amb el 15, el 20 o el 30% com a valor de referència¹¹⁻¹².

El creixement fetal òptim requereix un complexíssim conjunt de situacions, amb la placenta com a responsable principal. Per tant, el creixement de cadascun dels dos bessons dependrà en gran mesura de la proporció de placenta que correspongui a cada un, de tal manera que la major part de creixements discordants s'associen a unes fraccions placentàries molt diferents entre cada bessó, independentment de l'existència o no de TFF^{2, 13}.

Anèmia i policitemia

La presència d'una diferència en l'hemoglobina al naixement superior a 5 g/dL entre ambdós bessons també havia estat utilitzada clàssicament com a diagnòstica d'una situació de TFF⁹. Probablement sí que és cert que, en cas d'una TFF crònica, es produeixi una anemització del fetus donant i una poli-

globúlia del receptor *in utero*; tanmateix, els fenòmens aguts, freqüents, de transfusió fetofetal, fetomaternal o maternofetal durant el part poden fer variar tant els valors de l'hemoglobina al naixement que no ha estat possible demostrar que els bessons afectes de TFF presentin diferències significatives en el valor de l'hemoglobina o l'hematòcrit en néixer¹⁴⁻¹⁵. Tampoc no s'ha aconseguit demostrar una diferència significativa en la càrrega fèrrica¹⁶ ni en la concentració d'eritropoetina¹⁷ del bessó donant i del receptor, si bé tots dos posseeixen unes concentracions d'aquesta hormona superior a la dels bessons monocorionics sense TFF.

Finalment, cal fer esment d'una entitat que podria anomenar-se anèmia *hiporegenerativa tardana*, de la qual no hi ha referències bibliogràfiques, però que dades pròpies han posat de manifest. Es tracta d'un procés que afecta l'antic receptor i en el qual aquest desenvolupa una marcada anèmia hiporegenerativa al cap de pocs mesos del naixement (potser com a conseqüència de la inhibició crònica de la seva secreció d'eritropoetina).

Problemes neonatals

Hidropesia fetal

Representa una de les situacions més comprometedores per a la vida del nadó. Pot afectar tant el bessó donant com el receptor¹⁸, a través de tres mecanismes fisiopatològics bàsics:

- **Mecanisme hemodinàmic:** és sens dubte el més important. Afecta el bessó receptor, el qual desenvolupa els edemes generalitzats com a conseqüència de la insuficiència cardíaca secundària a la hipervolemia.
- **Anèmia:** casos greus d'anèmia del fetus donant poden, si més no hipotèticament, conduir a una situació d'insuficiència cardíaca que en un grau extrem condicioni una hidropesia.
- **Mort intrauterina d'un dels dos fetus:** ja sigui per l'activació de la cascada inflammatòria o per la perfusió dels teixits isquèmics (en cas de mort del receptor), es pot produir un augment de la permeabilitat capil·lar i/o una lesió tissular que desembiqui en l'aparició d'edemes generalitzats.

Lesions cerebrals

Mortalitat a part, les lesions cerebrals són unes de les complicacions més greus que poden afectar tant el bessó donant com el receptor d'una TFF, per mecanismes tot sovint no ben coneguts. S'han descrit molts tipus diferents de lesions de suposat origen prenatal, com ara infarts, quistos subependimaris o de substància blanca, hiperecogenicitat parenquimatosos persistent, dilatació ventricular o vasculopatia lenticuloestriada¹⁹.

La incidència global oscil·la entre el 6 i el 56% en les diferents sèries²⁰⁻²¹. Aquest percentatge adquireix una rellevància especial a l'hora de comparar els resultats dels diferents tractaments aplicats en cas de TFF. Quintero et al.²² informen del 24.4% d'almenys un dels dos bessons amb algun tipus de morbiditat neurològica en el grup de gestacions tractades amb amniodrenatges, mentre que aquesta xifra disminueix al 4.2% entre les tractades amb làser; a més, el 51.3% de les gestacions sotmeses a amniodrenatges i el 78.9% de les que s'hi aplicà laserteràpia presentaren com a mínim un noutat supervivent lliure de lesió neurològica. Les dades que s'obtenen del treball de Senat et al.²³ estan en la mateixa línia, atès que el 6% dels nadons del grup tractat amb làser presenta leucomalàcia periventricular, mentre que del grup dels amniodrenatges la pateixen el 14%; alhora, el 52% dels nens tractats amb làser i el 31% dels que van rebre amniodrenatges estan lliures de lesió neurològica als 6 mesos (totes les $p < 0.05$).

L'estudi fisiopatològic de les lesions cerebrals mostra que la major part d'aquestes tenen l'origen en fenòmens hemodinàmics, per exsanguinació (tot sovint aguda i fins i tot autolimitada) d'un bessó sobre l'altre. Aquestes situacions són conseqüència de l'existència universal de connexions vasculars intra-placentàries entre tots dos bessons, principalment del tipus arterioarterial. Aquestes anastomosis possibiliten dirigir ràpidament el flux sanguini d'un fetus a l'altre en cas que un dels dos presenti una hipotensió arterial, amb la consegüent hipoperfusió cerebral aguda o crònica del bessó amb la tensió arterial inicialment més alta. Mitjançant aquest mecanisme també es podria explicar l'elevada incidència de lesions cerebrals als bessons monocoriònics fins i tot en absència de TFF⁸⁻²⁴.

Problemes propis del fetus receptor

Hi ha situacions clíniques que afecten gairebé exclusivament el fetus receptor d'una TFF. Totes tenen un origen hemodinàmic, derivat de la hipervolemia que pateix aquest bessó.

Miocardipatia hipertròfica

La miocardipatia hipertròfica (MH) representa la lesió pròpia del bessó receptor més coneguda. Els criteris diagnòstics no estan clarament ben definits, la qual cosa impedeix fer una estimació acurada de la seva incidència.

Fisiopatològicament, la MH seria la resposta natural d'adaptació a la situació d'hipervolemia crònica, si bé també poden tenir-hi algun paper hormones com l'endotelina-1 o els pèptids natriürètics atrial i cerebral²⁵⁻²⁶. Es tracta d'una lesió biventricular, sovint més evident al ventricle dret, caracteritzada per una hipertròfia del miocardi que condiciona problemes de relaxació ventricular (disminució del volum telediastòlic) i compromís en el tracte de sortida de tots dos ventricles²⁷.

Clínicament dona lloc a una situació de baix cabal cardíac de difícil maneig, que respon malament al suport amb drogues inotrópiques i que requereix un control òptim de la volèmia. Superada la fase aguda, el pronòstic habitualment és favorable, ja que en general la lesió miocàrdica és reversible, com ho confirmen els estudis a llarg termini²⁸.

Hipertensió arterial

La hipertensió arterial (HTA) es produeix com a conseqüència de la hipervolemia a què ha estat sotmès el bessó receptor, amb un origen fisiopatològic probablement similar al que condiciona la miocardiopatia hipertròfica, afegint-hi el paper que pot tenir l'eix renina-angiotensina-aldosterona²⁹⁻³⁰.

Quant a prevalença, les dades són molt confuses, a causa de la manca d'estudis dirigits i per la dificultat de consensuar una definició d'HTA en les diferents edats gestacionals. De la mateixa manera, queda en el terreny de l'especulació el possible paper que la HTA pugui tenir en la morbiditat neurològica neonatal o en edats posteriors.

Estenosi pulmonar

A part de la miocardiopatia hipertròfica, l'estenosi pulmonar (EP) és la lesió estructural cardíaca més àmpliament coneguda dels bessons receptors d'una TFF. La incidència global de cardiopaties congènites als bessons monocoriònics afectats de TFF se situa entre el 7 i l'11% dels supervivents, a causa principalment de l'afectació cardíaca dels bessons receptors, on les xifres augmenten fins a l'11-13%^{28, 31}.

Pot afectar el tracte de sortida del ventricle dret –comportant-se com una estenosi subvalvular–, la vàlvula en si mateixa –conseqüència de la lesió de les valves de la vàlvula o dels seus pilars³²–, i fins i tot hi ha alguns casos d'EP supra-ventricular. Probablement comparteix fisiopatologia amb la MH, encara que es desconeix el mecanisme mitjançant el qual un cor presenta predominantment afectació miocàrdica o afectació valvular pulmonar.

L'EP en ocasions requereix tractament quirúrgic (valvuloplàstia amb catèter-baló), tot i que en general l'evolució a llarg termini és favorable.

Coartació d'aorta

Les referències en la literatura respecte a la incidència de coartació d'aorta (CA) als bessons monocoriònics són, fins al moment actual, nul·les. Tanmateix, dades pròpies –no publicades– posen en evidència la presència de CA en tres casos de bessons receptors d'una TFF. Se'n podria especular un origen comú als problemes obstructius pulmonars (en ocasions supra-ventriculars), tot i que manquen estudis per demostrar-ho.

Problemes propis del fetus donant

El fetus donant d'una TFF pateix, per definició, una situació d'hipovolemia. La seva resposta és una producció més reduïda d'orina, que dona lloc a un

oligoamni. Aquest, en el grau màxim, condiciona una de les situacions més precàries amb què es pot trobar el bessó donant: la síndrome de l'*stuck twin* o fetus enganxat a la paret uterina. Davant l'absència gairebé total de líquid amniòtic, les membranes ovulars envolten el fetus donant com si aquest estigués envasat al buit, mentre que el polihidramni del bessó receptor el deixa literalment enganxat a la paret uterina (Fig. 1). Aquesta situació extrema de TFF comporta una elevada mortalitat del bessó donant²³.



Fig. 1. Bessó monocoriònic donant d'una TFF: síndrome d'*stuck twin*.

La traducció en la vida postnatal d'aquests problemes d'hipovolèmia del fetus donant es manifesta bàsicament en una alteració aguda de la funció renal. Anatomopatològicament s'ha demostrat la presència de necrosi tubular aguda, de necrosi cortical i de disgenèsia tubular, probablement com a conseqüència de la hipoperfusió renal durant la vida fetal³⁴⁻³⁵, així com una producció de renina augmentada³⁶. En general se li confereix un bon pronòstic, tot i que fins a l'actualitat només s'ha publicat un article amb estudi de funció renal a llarg termini³⁷.

Presència d'infarts

Entre el conjunt de gestacions monocoriòniques, hi ha tres circumstàncies amb les quals s'ha associat de manera més important la presència d'infarts tissulars: el bessó receptor d'una TFF, el bessó donant en situació d'*stuck twin* i la mort intrauterina d'un dels dos bessons, independentment de la presència de TFF. La fisiopatologia probablement és multifactorial, i hi poden tenir algun paper fets tan diferents com la producció de trombes per hiperviscositat, fenòmens d'isquèmia per hipoperfusió o estats d'hipercoagulabilitat, per exemple.

Les localitzacions descrites són molt variades, i eventualment poden afectar el conjunt dels òrgans de l'economia. Es troben referències d'infarts hepàtics, esplènics, cerebrals, renals, pulmonars, intestinals i d'extremitats³⁸. Aquests dos últims casos mereixen una menció a part. Els infarts intestinals s'han asso-

ciat a la presència de perforacions úniques sense enterocolitis ni altres afeccions del budell i a la presència d'atrèsies intestinals úniques o múltiples³⁹⁻⁴⁰. Respecte als infarts d'extremitats, semblen ser l'explicació d'alguns casos publicats d'atrèsies d'extremitats superiors o inferiors, només informades en bessons receptors d'una TFF⁴¹.

Problemes al bessó supervivent

El compromís del fetus que ha de conviure amb el seu bessó monocoriònic mort intrauterinament és motiu de gran preocupació. Els mecanismes mitjançant els quals es posa en perill el benestar del fetus supervivent han estat llargament discutits, si bé els treballs més importants se centren en el paper de l'exsanguinació aguda del bessó viu sobre el mort, principalment a través de les anastomosis arterioarterials i que pot conduir a una hipoperfusió aguda del cervell⁴². Les dades pròpies i les de diferents treballs estableixen un risc de lesions cerebrals que pot arribar al 40%⁴³⁻⁴⁵.

Trastorns hormonal

Aquest és, sens dubte, l'apartat més desconegut de tots els exposats. Bàsicament, només es troben diversos treballs respecte el paper que poden tenir grups hormonal de l'esfera hemodinàmica/hidroelectrolítica, com ara el pèptid natriürètic atrial, la vasopressina, l'endotelina o l'eix renina-angiotensina-aldosterona. En tots ells l'objectiu és trobar una explicació hormonal a la gènesi i/o la perpetuació del fenomen oligohidramni-polihidramni^{25, 29, 46-47}.

No obstant això, grups hormonal tan importants com el dels glucocorticoides o el de les hormones tiroïdals romanen desconeguts en la població de bessons monocoriònics, amb o sense TFF.

Prematuritat

Les gestacions múltiples, fins i tot les no complicades, ja tenen, *per se* un risc augmentat respecte les portadores de un fetus únic de finalitzar abans de les 37 setmanes; aquest risc s'incrementa de manera molt important en cas de monocorialitat, especialment en cas de TFF, atesa la pèrdua de benestar fetal, el polihidramni que s'hi produeix i l'agressivitat dels tractaments que s'hi poden aplicar. Fins i tot alguns grups aconsellen finalitzar les gestacions monocoriòniques no complicades a les 34-35 setmanes o fins i tot a les 32, amb l'objectiu d'evitar els casos de mort fetal intrauterina durant el tercer trimestre de l'embaràs, així com les lesions cerebrals consecutives del bessó supervivent⁴⁸⁻⁴⁹.

Així doncs, acaben prematurament entre el 40 i el 50% de gestacions monocoriòniques¹⁰; aquesta xifra augmenta fins al 90% en cas de TFF, amb mitjanes d'edats de gestació al voltant de les 30 setmanes⁵⁰⁻⁵¹.

Les dades del nostre centre, prenent com a població d'estudi 64 nens que foren avaluats a llarg termini, mostren un índex de prematuritat del 81.1% amb una mitjana d'edat gestacional de 32 setmanes (estudi complet pendent de publicació).

Mortalitat

Els bessons monocoriònics afectats de TFF són una de les poblacions fetals amb un índex de mortalitat més alt, proper al 100% per als dos bessons quan es deixa sense tractar⁷. Per tant, cal analitzar les dades en referència a la mesura terapèutica emprada i aplicant els criteris moderns de diagnòstic de TFF. Dickinson et al.⁵⁰ i Duncombe et al.⁵¹ situen en el 62.5% i en el 64.5%, respectivament, la proporció de bessons supervivents després d'aplicar-hi tractament amb amniodrenatges seriats. Quintero²² encapçala un grup multinacional d'investigadors on es comparen els resultats de l'aplicació del làser o dels amniodrenatges en 173 gestacions; els seus resultats mostren el 66.7% de gestacions amb almenys un bessó nascut viu si s'hi havien aplicat amniodrenatges, i un percentatge del 83.2% en el grup tractat amb làser ($p = 0.012$). Per últim, Senat et al.²³ informen de les dades obtingudes després de l'aplicació aleatoritzada d'amniodrenatges o laserteràpia a 142 dones portadores de gestacions monocoriòniques amb TFF; el treball finalitzà prematurament en assolir-se una supervivència als 6 mesos d'almenys un dels dos bessons en el 76% de les tractades amb làser i en el 51% de les sotmeses a amniodrenatges ($p = 0.002$).

Resultats del neurodesenvolupament a llarg termini

Només hi ha set referències bibliogràfiques que avaluen una cohort de bessons monocoriònics diagnosticats de TFF amb els criteris actuals i que, havent rebut alguna mena de tractament, s'han pogut seguir i estudiar prospectivament des del punt de vista del neurodesenvolupament. Les principals característiques d'aquestes publicacions queden resumides a la Taula II. Les mostres de població no són àmplies, les edats en què s'avaluen els nens són molt heterogènies i les proves aplicades per a l'anàlisi molt diverses. El percentatge de nens amb problemes greus de neurodesenvolupament és molt important en tots els casos, amb un rang que va del 5.8% de nens amb paràlisi cerebral de l'estudi de Dickinson et al.⁵⁸ fins al 25% de nens amb un retard psicomotor greu de què informen Haverkamp et al.⁵⁵ Destaca el fet que només hi ha dos estudis que valoren el resultat després de l'aplicació de la laserteràpia, i que n'hi ha fins a cinc en els quals les gestants foren sotmeses a amniodrenatges seriats. No hi ha cap treball en què poblacions procedents d'ambdues tècniques siguin avaluades comparativament.

TAULA II

Resum dels resultats de l'avaluació a llarg termini dels bessons monocoriònics afectats de TFF i sotmesos a alguna mena de tractament intraúter

Autor principal i any de publicació	Mida de la mostra (n)	Tipus de tractament aplicat	Edat al seguiment	Tipus de test de seguiment	Resultats principals
Cincotta et al. 2000 ⁵³	n = 23 nens	Amniodrenatges (en 12 de 17 gestacions)	2 a 4.5 anys	Escala de Griffith	22% problemes de neurodesenvolupament (ND) greus
Mari et al. 2000 ⁵⁴	n = 42 nens	Amniodrenatges	> 2 anys	Cap	7.1% de nens amb paràlisi cerebral (PC)
Haverkamp et al. 2001 ⁵⁵	n = 40 nens	Amniodrenatges	No consta	Examen neurològic + test de Denver + escala de Griffith	45% exploració neurològica + ND normals 32% trastorns lleus 25% greu retard psicomotor
Lopriore et al. 2003 ⁵⁶	n = 29 nens	Amniodrenatges	4 a 11 anys	No en consta cap	21% amb paràlisi cerebral
Dickinson et al. 2005 ⁵⁷	n = 44 nens	Amniodrenatges (en el 71%)	> 18 mesos	Escala de Bayley + Score de Stanford-Binet	5.8% de nens amb PC No diferències conductuals
Sutcliffe et al. 2001 ⁵⁸	n = 67 nens	Laserteràpia	Mal definida	Test de Griffith (n = 36) + enquesta al pediatre (n = 31)	9% amb paràlisi cerebral (sobre n = 36)
Banek et al. 2003 ⁵⁹	n = 89 nens	Laserteràpia	Entre 14 i 44 mesos	Test de Griffith i Snijders-Oomen-Non-Verbal-Intel·ligence Test	78% desenvolupament normal 11% dèficits lleus 11% dèficits greus

Conclusions

Resulta complex resumir en un article de revisió un munt de conceptes i de problemàtica que pot afectar tots els òrgans de l'economia, amb manifestacions descrites sobre els sistemes cardiovascular, respiratori, renal, digestiu, locomotor, hematològic i nerviós. D'aquí es deriva el fet que el coneixement de la morbiditat associada a la població dels bessons monocoriònics afectats de TFF comporta la col·laboració entre molts especialistes, encapçalats pels obstetres i els neonatòlegs. A més, tot i no ser necessàriament una patologia emergent (la TFF es coneix des de fa diversos segles i la primera descripció de l'anatomia vascular de la placenta d'una gestació múltiple monocoriònica es remunta al 1875⁵²), sí que ho és l'estudi dels mecanismes fisiopatològics que són capaços d'explicar els problemes prenatals i postnatals.

Per tant, des de la perspectiva pediàtrica, cal considerar-la una població d'alt risc, la qual cosa implica que, al naixement, calgui valorar molt seriosament l'estudi detallat de tots els aparells i sistemes potencialment afectats. De la mateixa manera, creiem necessari recomanar un seguiment del neurodesenvolupament a llarg termini.

Queden molts interrogants que de ben segur en els propers anys els treballs d'investigació s'encarregaran de resoldre. Dels seus estudis hauran de sorgir tècniques diagnòstiques i terapèutiques amb què s'aconsegueix millorar la supervivència i els resultats a llarg termini en un grup de població tan peculiar.

Bibliografia

- Seng YC, Rajadurai VS. Twin-twin transfusion syndrome: a five year review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2000; 83: F168-F170.
- Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 417-426.
- Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in the relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 856-863.
- Blickstein I. The Twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 714-722.
- Quintero RA. Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatol* 2003; 30: 591-600.
- Quintero R, Morales W, Allen M, Bornick P, Johnson P, Krueger M. Staging of twin-twin transfusions syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-555.
- Weir PE, Ratten GJ, Beischer NA. Acute polyhydramnios-a complication of monozygous twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 849-853.
- Rehan VK, Menticoglou SM. Mechanism of visceral damage in fetofetal transfusion syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 73: F48-F50.
- Tan KL, Tan R, Tan SH, Tan AM. The twin transfusion syndrome. *Clin Pediatr* 1979; 18: 111-114.
- Dubé J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 579-583.
- Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res* 2003; 6 (6): 526-531.
- Blickstein I, Shoham-Schwartz Z, Lancet M, Borenstein R. Characterization of the growthdiscordant twin. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 11-15.
- Bajoria R, Gibson MJ, Ward S, Sooranna SR, Neilson JP, Westwood M. Placental regulation of insulin-like growth factor axis in monochorionic twins with chronic twin-twin transfusion syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 3.150-3.157.
- Fisk NM, Borrell A, Hubinont C, Tannirandorn Y, Nicolini U, Rodeck CH. Fetofetal transfusion syndrome: do the neonatal criteria apply in utero? *Arch Dis Child* 1995; 65: 657-661.
- Carroll SG, McLennan A, Maxwell DJ. Fetal hemoglobin changes in the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 398-402.
- Bajoria R, Lazda EJ, Ward S, Sooranna SR. Iron metabolism in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Human Report* 2001; 16 (3): 567-573.
- Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Erythropoietin in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Human Report* 2001; 16 (3): 574-580.
- Hayakawa M, Oshiro M, Mimura S, Katou Y, Takahashi R, Nishikawa H, Ohashi N, Tauchi N, Suzuki C. Twin-to-twin transfusion syndrome with hydrops: a retrospective analysis of ten cases. *Am J Perinatol* 1999; 16 (6): 263-267.
- Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards D, Fisk NM. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 479-483.
- Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solana C, Bernischke K, Berry C, Coen R, Resnik R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1.230-1.236.
- Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 47-55.
- Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1.333-1.340.

- 23** Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopi laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136-144.
- 24** Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 159-163.
- 25** Bajoria R, Ward S, Chatterjee R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 121-127.
- 26** Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM, Endothelin concentration in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1.614-1.618.
- 27** Loughheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, Bigras JL, Ryan G, Snallhorn JF, Hornberger LK. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (5): 1.533-1.538.
- 28** Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K and Breuer J. Long-term cardiac follow-up of severe twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2005 Apr 6; 10.1136/hrt.2004.057.497 (on line)
- 29** Baud O, Lebidois J, Van Peborg P, Ville Y. Fetal and neonatal hypertension in twin-twin transfusion syndrome: a case report. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13: 223-226.
- 30** Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, Jolly D, Gonzales M, Dumez Y, Gubler MC. Twin-to-twin transfusion syndrome: role of the fetal reninangiotensin system. *Am J Pathol* 2000; 156: 629-636.
- 31** Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJO, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective casecontrol study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88: 271-277.
- 32** Marton T, Hadjú J, Papp C, Patkós P, Hruby E, Papp Z. Pulmonary stenosis and reactive right ventricular hypertrophy in the recipient fetus as a consequence of twin-twin transfusion. *Prenat Diagn* 2001; 21(6): 452-456.
- 33** Reissner DP, Mahony BS, Petty CN, Nyberg DA, Potter TF, Zingheim RW, Willwms MA, Luthy DA, Stuck-twin syndrome: outcome in thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 991-995.
- 34** Barr N, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 408-413.
- 35** Oberg KC, Pestaner JP, Bielamowicz L, Hawkins EP. Renal tubular dysgenesis in twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 25-32.
- 36** Kilby MD, Platt C, Whittle MJ, Oxley J, Lindop GBM. Renin gene expression in fetal kidneys of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 175-179.
- 37** Beck M, Gräf C, Ellenrieder B, Bökenkamp A, Huber A, Hecher K, Bartmann P. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1.657-1.659.
- 38** O'Sullivan MJ, Dempsey EM, Kirwan WO, Ryan CA. Perinatal hepatic infarction in twin-twin transfusion. *Prenat Diagn* 2002; 22: 430-432.
- 39** Arul GS, Carroll S, Kyle PM, Soothill PW, Spicer RD. Intestinal complication associated with twin-twin transfusion syndrome after antenatal laser treatment: report of two cases. *J Pediatr Surg* 2001; 36 (2): 301-302.
- 40** Matsumoto Y, Komatsu K, Tabata T. Jejuno-ileal atresia in identical twins: report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 438-440.
- 41** Margono F, Feinkind L, Minkoff ILL. Foot necrosis in a surviving fetus associated with twin-twin transfusion syndrome and monochorionic placenta. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 867-869.
- 42** Bajoria R, Wee LY, Anward S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to the vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14 (8): 2.124-2.130.
- 43** Nicolini U, Poblete A. Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 297-301.
- 44** Pharoah POD, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355: 1.597-1.602.
- 45** Glinianaia SV, Pharoah POD. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: 9-15.
- 46** Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Human Reproduction* 1999; 14 (6): 1.614-1.618.
- 47** Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios-polyhydramnios in monochorionic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 49-55.
- 48** Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Uncomplicated monochorionic diamniotic twins and the timing of delivery. *PLoS Med* 2005; 2 (6): e180.
- 49** Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, et al. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: A cohort study. *PLoS Med* 2005; 2(6): e172.
- 50** Dickinson JE, Evans SF, for the Australian and New Zealand Twin-Twin Transfusion Registry Group. Obstetric and perinatal outcomes from The Australian and New Zealand Twin-Twin Transfusion Syndrome Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 706-712.
- 51** Duncombe GJ, Dickinson JE, Evans SF. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1.190-1.196.
- 52** Schatz F. *Arch Gynaekol* 1875; 7: 336.

- 53** Cincotta RB, Gray PH, Phytian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F171-F176.
- 54** Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 211-217.
- 55** Haverkamp F, Lex C, Hanish C, Fahnenstich H, Zerres K. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Pediatr Neurol* 2001; 5: 21-27.
- 56** Lopriore E, Nagel H, Vandebussche F, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1.314-1.319.
- 57** 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: 1.246-1.250.
- 58** Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF, Frech NP, Hagan R. The long term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome *BJOG* 2005; 112: 63-68.
- 59** 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: 876-880.