

Cập nhật hội chứng truyền máu cho nhận và thiếu máu - đa hồng cầu trong song thai: Tiếp cận sàng lọc, dịch tễ, sinh lý bệnh và chẩn đoán

Trương Thị Linh Giang

Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Hội chứng truyền máu cho nhận song thai (TTTS - Twin-twin transfusion syndrome) và thiếu máu đa hồng cầu song thai (TAPS - twin anemia polycythemia sequence) là các biến chứng nghiêm trọng của song thai một bánh nhau hai buồng ối (MC - monochorionic). Trái ngược với song thai hai bánh nhau hai buồng ối, bánh nhau trong trường hợp song thai một bánh nhau hai buồng ối có các nối thông động - tĩnh mạch (AV - arteriovenous) tạo nên sự trao đổi tuần hoàn giữa hai thai. TTTS: TTTS đặc trưng bởi sự giảm thể tích máu của thai cho và tăng thể tích máu của thai nhận do các nối thông động tĩnh mạch lớn nằm sâu trong bánh nhau. Dấu hiệu để nhận biết trước sinh là sự khác biệt thể tích nước ối giữa hai thai trong trường hợp song thai một bánh nhau hai buồng ối (một thai có khoang ối sâu nhất < 2 cm và một thai có khoang ối sâu nhất > 8 cm). TAPS: TAPS là một dạng TTTS mạn tính không điển hình do sự cho nhận hồng cầu xảy ra từ từ trong các thông nối động tĩnh mạch rất nhỏ (đường kính < 1 mm) trong bánh nhau, dẫn đến một thai thiếu máu và thai còn lại đa hồng cầu. Thể tích nước ối hai thai bình thường. Dấu hiệu nhận biết trước sinh là song thai một bánh nhau hai buồng ối có vận tốc đỉnh tâm thu của động mạch não giữa > 1,5 lần giá trị trung bình (MoM) ở một thai và < 0,8 MoM ở thai còn lại. Những dấu hiệu trên mô tả từng hội chứng trong những trường hợp đơn thuần và kinh điển. Tuy nhiên, trên thực tế, chẩn đoán TTTS, TAPS cũng như thai chậm phát triển có chọn lọc trong song thai (SIUGR) thường khó khăn hơn do chúng có thể cùng tồn tại. Bài viết này trình bày tổng quan về sàng lọc, dịch tễ, sinh lý bệnh và chẩn đoán của TTTS và TAPS. Xử trí và kết cục thai kỳ của các bệnh nhân TTTS và TAPS, bao gồm sự phát triển thần kinh.

Từ khóa: Hội chứng truyền máu cho nhận song thai, thiếu máu đa hồng cầu song thai

Summary

Twin - twin transfusion syndrome and twin anemia polycythemia sequence: Screening, prevalence, pathophysiology and diagnosis

Truong Thi Linh Giang

Obstetrics and Gynecology Department, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Twin-twin transfusion syndrome (TTTS) and twin anemia polycythemia sequence (TAPS) are serious complications of monochorionic (MC) twin gestations. Only MC twins have these complications because, in contrast to dichorionic twins, the circulatory systems of almost all MC twins have arteriovenous (AV) anastomoses in the placenta, thus forming a vascular connection between them. TTTS - TTTS is characterized by relative hypovolemia of one twin and hypervolemia of the other as a result of many or large AV anastomoses deep in the placenta. The cardinal prenatal finding is MC placentation with discordant amniotic fluid volumes (maximum vertical pocket < 2 cm in one amniotic sac and > 8 cm in the other amniotic sac). TAPS - TAPS are an atypical chronic form of TTTS caused by slow transfusion of red blood cells through a few very small (< 1 mm diameter) placental AV anastomoses, resulting in anemia of one twin and polycythemia of the co-twin. Amniotic fluid volumes are normal. The cardinal prenatal finding is MC placentation with middle cerebral artery-peak systolic velocity greater than 1.5 multiples of median (MoM) in one twin and less than 0.8 MoM in the other twin. These descriptions reflect the characteristics of each disorder in its classic, pure form. However, diagnosis can be challenging because TAPS, TTTS, and a third disorder, selective intrauterine growth restriction (SIUGR), are not necessarily mutually exclusive of each other and can present together in any combination. This topic will review screening, prevalence, pathophysiology, and diagnosis of TTTS and TAPS. Management and outcome of patients with TTTS and TAPS, including neurodevelopmental outcomes, are discussed separately.

Địa chỉ liên hệ: Trương Thị Linh Giang, email: ttgliang@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 19/12/2020; Ngày đồng ý đăng: 25/1/2021; Ngày xuất bản: 9/3/2021

DOI: 10.34071/jmp.2021.1.2

1. HỘI CHỨNG TRUYỀN MÁU CHO NHẬN TRONG SONG THAI

1.1. Dịch tễ

Ước tính TTTS gặp khoảng 9 - 15% các trường hợp song thai một bánh nhau, hai buồng ối (monochorionic (MC), diamniotic (DA)) và gặp ở 6% các trường hợp song thai có chung một buồng ối. Tần suất TTTS trong thực tế có thể cao hơn vì số liệu trên chỉ thống kê các trường hợp sinh sống và siêu âm từ nửa sau thai kì, do đó sẽ bỏ sót các trường hợp sẩy thai sớm có liên quan đến TTTS.

1.2. Sinh bệnh học

1.2.1. TTTS trước sinh

Các nghiên cứu về đặc điểm của bánh nhau sau khi sinh ở các trường hợp song thai một bánh nhau cho thấy có 3 kiểu nối thông mạch máu: động mạch - động mạch (AA), tĩnh mạch - tĩnh mạch (VV) và động mạch - tĩnh mạch (AV). Ba yếu tố chính trong sinh bệnh học của TTTS gồm: sự nối thông động mạch - tĩnh mạch không cân bằng, giải phóng các chất trung gian vận mạch và thiếu sự nối thông động mạch - động mạch.

• **Sự nối thông động mạch - tĩnh mạch** xảy ra sâu trong bánh nhau, do sự nối thông khi càng đi sâu vào mô nhau giữa các động mạch bề mặt bánh nhau của thai này và các tĩnh mạch bề mặt của thai kia, tạo thành một mạng lưới mao mạch (nghĩa là múi nhau được cấp máu bởi một động mạch của một thai và máu sẽ đổ vào một tĩnh mạch của thai còn lại).

Sự nối thông AV xảy ra theo một chiều: nếu có càng nhiều nối thông AV với diện càng rộng theo một chiều (nối thông không cân bằng), áp lực thủy tĩnh không giữ được và do chênh lệch áp lực thẩm thấu dẫn đến dịch sẽ dịch chuyển theo chiều của AV từ thai này sang thai kia, gây ra biểu hiện của TTTS. Nếu số lượng, kích thước các nối thông AV và dòng chảy theo 1 chiều giống nhau từ 2 phía (sự nối thông cân bằng) sẽ không gây ra TTTS.

Quá trình phát triển ban đầu hình thành hệ thống mạch máu không cân bằng và gây ra TTTS ở các thai kì song thai một bánh nhau, nhưng một số thai kì khác vẫn chưa rõ ràng. Trong các trường hợp song thai 2 bánh nhau, hầu hết không có sự hình thành TTTS vì mỗi thai sẽ có một bánh nhau riêng mà không có sự nối thông mạch máu với bánh nhau của thai còn lại, kể cả khi hai bánh nhau có hình dạng hợp nhất.

• **Các chất trung gian vận mạch** được giải phóng để đáp ứng với những thay đổi về thể tích lòng mạch, tác động lên hệ tim mạch và chức năng thận của cả hai thai.

Sự giảm lượng máu đến thận do tình trạng giảm thể tích tuần hoàn mạn tính (ở thai cho) dẫn đến kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) và giải phóng angiotensin II, renin, aldosterone và

vasopressin nhằm bồi phục thể tích lòng mạch và duy trì huyết áp. Điều này dẫn đến thiếu niệu, thiếu/cạn ối và kiểu hình "mắc kẹt" (stuck twin) trong những trường hợp nặng.

Sự tăng thể tích tuần hoàn ở thai nhận khiến tâm nhĩ giãn ra và giải phóng ANP (atrial natriuretic peptide); kết quả làm giãn não thất làm giải phóng BNP (brain natriuretic peptide). Những hormone này thúc đẩy sự giãn mạch, thải natri qua nước tiểu và ức chế hệ RAAS, dẫn đến đa niệu và đa ối. Tuy nhiên, về sau, thai nhận có thể xuất hiện bệnh cơ tim tăng huyết áp do tình trạng quá tải thể tích kéo dài, tăng nồng độ endothelin I và các chất trung gian hệ RAAS (từ thai cho thông qua nối thông AV, mặc dù hệ RAAS của thai nhận bị ức chế). Tăng áp lực tĩnh mạch xảy ra vào giai đoạn muộn của quá trình, dẫn đến sự dịch chuyển của dịch nội mạch vào các khoảng kẽ và tắc nghẽn hệ bạch huyết, dẫn đến hiện tượng phù thai.

• **Sự nối thông động mạch - động mạch** giúp bảo vệ chống lại hình thành TTTS bằng cách tạo cân bằng thể tích tuần hoàn 2 thai. Các nghiên cứu cho thấy sự nối thông AA thường tồn tại trong TTTS, điều đó giúp ủng hộ giả thuyết này.

Sự nối thông AA và VV khác với AV ở điểm sự nối thông này xảy ra chỉ trên bề mặt bánh nhau (không ở sâu), nối kiểu tận - tận (không có mao mạch) và dòng chảy đi theo 2 hướng. Vì vậy sẽ không hình thành TTTS.

1.2.2. TTTS trong khi sinh

Ở một số ít các trường hợp, TTTS cấp khi sinh xảy ra trong lúc sinh do sự truyền máu nhanh và nhiều từ thai cho sang thai nhận. Điều này dẫn đến thiếu máu cấp, có thể gây sốc giảm thể tích ở thai cho và gây đa hồng cầu cấp ở thai nhận. Tỷ lệ gặp khoảng 1,5 - 2,5% trong tổng số các trường hợp song thai một bánh nhau, bất kể phương thức sinh nào.

Sự truyền máu cấp giữa 2 thai được cho là xảy ra cả trong nối thông AV và AA, nhưng không rõ nguyên nhân gì gây phá vỡ trạng thái cân bằng một cách cấp tính. Các giả thuyết bao gồm: bánh nhau trưởng thành giai đoạn muộn thai kì, thay đổi huyết động xảy ra sau sinh thai thứ nhất và trước khi sinh thai thứ hai, và thời điểm kẹp - cắt rốn.

1.3. Chẩn đoán trước sinh

Chẩn đoán TTTS thông thường dựa vào siêu âm ở thời điểm nửa đầu quý 2 thai kì.

1.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán TTTS trước sinh dựa vào bằng chứng trên siêu âm có hình ảnh một bánh nhau, song thai trong đó một thai đa ối - một thai thiếu ối, sau khi đã loại trừ các rối loạn khác. Định nghĩa thiếu ối khi khoảng ối lớn nhất < 2 cm, và đa ối khi > 8 cm. Ngoài ra, một số bác sĩ sử dụng lượng nước ối theo tuổi thai tương ứng để xác định tình trạng đa ối (> 6 cm ở

tuổi thai 15 - 17 tuần, ≥ 8 cm ở tuổi thai 18 - 20 tuần, và > 10 cm khi thai ≥ 20 tuần).

Khi diễn biến nặng lên, tình trạng thiếu ối ở thai cho dẫn đến hình ảnh “stuck twin”: thai nhi bị mắc kẹt trong buồng tử cung do còn ít hoặc không còn nước ối, màng ối sẽ áp sát vào các phần thai. Ngược lại, thai nhận nằm trong khoang ối rộng và chèn ép thai cho.

Các tiêu chuẩn trên là đặc trưng cho các rối loạn đơn thuần. Tuy nhiên, chẩn đoán có thể khó khăn vì TAPS, TTTS và thai chậm tăng trưởng trong tử cung có chọn lọc (SIUGR) có thể cùng xảy ra.

1.3.2. Theo dõi sau khi đã chẩn đoán TTTS

Sau khi đã thiết lập chẩn đoán TTTS dựa trên đánh giá lượng nước ối, cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác; tìm kiếm các nghiên cứu liên quan với TTTS và phân chia giai đoạn, dựa vào đó lên kế hoạch theo dõi và điều trị tiếp theo. TTTS không liên quan với nguy cơ bất thường NST hay bệnh lý di truyền, nên các nghiên cứu về gen thai nhi không cần tiến hành trừ khi cần thiết để chẩn đoán rối loạn di truyền này.

Lúc thai 16 - 18 tuần:

- **Khảo sát Doppler** động mạch rốn (UA), tĩnh mạch rốn (UV), và ống tĩnh mạch (DV) nhằm phân loại mức độ nặng của bệnh, và vận tốc dòng chảy đỉnh tâm thu của động mạch não giữa (MCA-PSV) để đánh giá TAPS (xác định khi MCA-PSV > 1.5 lần giá trị trung bình [MoM] ở một thai và < 0.8 MoM ở thai còn lại), đôi khi xảy ra đồng thời trong TTTS.

- **Khảo sát toàn diện giải phẫu** - Các thai kì song thai có nguy cơ bất thường bẩm sinh và song thai một bánh nhau có nguy cơ cao hơn song thai hai bánh nhau. Các bất thường có thể dẫn đến quá trình tăng trưởng bị xáo trộn hay thiếu ối là một phần quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt TTTS với SIUGR, bất thường đường tiết niệu trên/ dưới.

- **Đánh giá tình trạng phù thai** - Một hoặc cả hai thai có thể có biểu hiện phù thai (bao gồm bàng quang, tràn dịch màng phổi hay màng ngoài tim và phù da). Nếu chỉ có một thai bị phù, khả năng lớn thai đó là thai nhận. Phù thai là một yếu tố để phân loại mức độ nặng của bệnh.

- **Đánh giá kích thước bàng quang** - Kích thước bàng quang của thai cho có thể bình thường hoặc giảm, trong khi đó thai nhận có thể bình thường hoặc tăng. Kích thước bàng quang là một trong những yếu tố để phân loại mức độ nặng của bệnh.

- **Sinh trắc học** - Chậm tăng trưởng là một biến chứng quan trọng của TTTS, gặp ở hơn 50% các thai nhận, và trong SIUGR.

- **Siêu âm tim**

- **Thai nhận** - bất thường đường ra thất phải, bao gồm teo/hẹp động mạch phổi cơ năng/thực thể, được quan sát thấy ở khoảng 10% các trường hợp

thai nhận. Phi đại tâm thất có thể gặp ở một hoặc hai thai (được xác định qua siêu âm thấy thành tâm thất hay vách ngăn tâm thất dày hơn 2SD so với tuổi thai).

Mặc dù các nghiên cứu siêu âm tim cho thấy rối loạn chức năng tim phải thường gặp 2-3 lần tim trái vậy, nhưng trong giai đoạn sớm của TTTS, áp lực ổ đầy thất trái có thể tăng và chức năng tâm thu thất trái có thể giảm trước khi chức năng thất phải rối loạn. Rối loạn chức năng tim phải vì thất phải đóng vai trò hoạt động trội hơn ở tim của thai nhi. Sự giảm sức co bóp cơ tim và tình trạng phụt ngược ở van 3 lá nặng có thể dẫn đến sự đảo ngược sóng trên Doppler của ống tĩnh mạch. Sự giảm dòng máu động mạch phổi thể hiện thông qua sự đổ đầy ống động mạch ngược từ cung động mạch chủ.

- **Thai nhận** - Thai nhận nhìn chung có hình ảnh siêu âm tim bình thường. Ở giai đoạn muộn, thai nhận có thể có suy tim giảm cung lượng.

1.3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Cần nghĩ đến tiền - TTTS khi nghi ngờ nhưng chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán. Các thai kì song thai một bánh nhau ở quý II với tình trạng đa ối ở một thai và thai còn lại lượng ối bình thường, hoặc sự thay đổi lượng ối nhưng không phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán TTTS đều làm tăng nguy cơ tiến triển sang TTTS, nhất là trường hợp có một thai chậm phát triển. Ngược lại với chiến lược sàng lọc thường quy, chúng tôi thực hiện kiểm tra siêu âm hàng tuần trong những trường hợp này để xác định thể tích khoang ối lớn nhất cho đến khi chẩn đoán xác định rõ ràng hoặc loại trừ TTTS. Chúng tôi cũng sẽ siêu âm khẩn cho những sản phụ bị đa ối cấp có triệu chứng ở một trong hai thai.

- Ồi vỡ non thai non tháng (PPROM) ở một thai có thể gây ra sự rối loạn nước ối. PPROM dễ dàng được chẩn đoán hoặc loại trừ bằng cách kiểm tra sự có mặt nước ối trong âm đạo.

- Các bất thường bẩm sinh có thể gây rối loạn nước ối (ví dụ bất sản thận ở thai cho có thể gây thiếu ối, tắc nghẽn đường tiêu hóa trên ở thai nhận có thể gây đa ối). Tình trạng rối loạn nước ối gây ra do bất thường thận thường được chẩn đoán hay loại trừ một cách nhanh chóng bằng cách khảo sát hình thái thai nhi, nhưng để chẩn đoán bất thường đường tiêu hóa (như teo thực quản) thường gặp khó khăn.

- Nhiễm trùng thai bẩm sinh có thể đủ nặng để gây thai chậm tăng trưởng, có hay không có bất thường nước ối kèm theo. Chúng tôi không làm các xét nghiệm xác định nhiễm trùng khi nghi ngờ TTTS, ngoại trừ thai có biểu hiện nhiễm trùng như vô hóa não, phi đại não thất, ruột thai tăng âm, gan-lách lớn, vô hóa gan.

- Thuật ngữ “thai chậm phát triển có chọn lọc - SIUGR” được định nghĩa khi ước tính cân nặng

giữa hai thai chênh lệch nhau > 25% và cân nặng thai nhỏ hơn < 10th percentile, có hay không có thiếu ối. Thai lớn hơn có thể tích ối bình thường. Nếu có tình trạng rối loạn nước ối thì càng làm tăng nguy cơ TTTS. Trong số 324 trường hợp nghi ngờ TTTS ở một nghiên cứu, chẩn đoán xác định TTTS là 77% (n = 249), và những bệnh nhân còn lại gặp 2 trường hợp: hoặc có rối loạn thể tích ối nhưng không chẩn đoán TTTS (56%) hoặc sIUGR (44%).

Việc chẩn đoán phân biệt TTTS có thể khó khăn khi IUGR ở thai cho và sIUGR xảy ra đồng thời vì trong 2 trường hợp này, thai chậm tăng trưởng trong tử cung đều có thể có thiếu ối. Trong trường hợp này, chẩn đoán phân biệt dựa trên siêu âm khảo sát kích thước thai: trong song thai có sIUGR, thai còn lại (không IUGR) sẽ có sự tăng trưởng phù hợp

và có thể tích nước ối bình thường (khoảng ối lớn nhất 2 - 8 cm), nhưng trái lại, khi IUGR là một phần của TTTS, thai còn lại thường đa ối (khoảng ối lớn nhất > 8 cm) vì đây là thai nhận.

Việc xác định chẩn đoán đúng TTTS và sIUGR, có vai trò quyết định lựa chọn điều trị phù hợp. Quang đông tách mạch (Laser photocoagulation) các nối thông bánh nhau là lựa chọn điều trị cho TTTS, có hay không có IUGR. Vấn đề điều trị sIUGR cần dựa trên ý kiến các chuyên gia và thường biến đổi (theo dõi hoặc cho sinh sớm) và phụ thuộc vào tuổi thai.

1.4. Phân độ TTTS

Hệ thống phân loại được thiết lập nhằm cung cấp một công cụ chuẩn để mô tả mức độ nặng của TTTS. Việc sử dụng những hệ thống khác nhau cần được cân nhắc dựa trên kết cục thai kì.

1.4.1. Phân chia giai đoạn cổ điển

Chia làm 5 giai đoạn dựa trên siêu âm 2D và đo tốc độ qua Doppler của UA, UV, DV:

Giai đoạn	Đặc điểm
I	• Thiếu ối và đa ối • Bàng quang của thai cho còn thấy được • Chỉ số Doppler (UA, UV, DV) ở 2 thai bình thường
II	• Thiếu ối và đa ối • Bàng quang của thai cho không thấy được • Chỉ số Doppler (UA, UV, DV) ở 2 thai bình thường
III	• Thiếu ối và đa ối • Bất thường chỉ số Doppler: ít nhất một trong số các biểu hiện sau: Động mạch rốn: mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương (thai cho). Ống tĩnh mạch: đảo ngược sóng a (thai nhận). Tĩnh mạch rốn: có dạng sóng kiểu mạch đập (thai nhận).
IV	• Thiếu ối hoặc đa ối • Một hoặc hai thai có biểu hiện phù thai
V	• Thiếu ối và đa ối • Một hoặc hai thai chết

Mặc dù cách phân giai đoạn này được xem là chuẩn, nhưng có một số hạn chế quan trọng. Các trường hợp không điển hình có thể xảy ra; ví dụ thai cho có thể vừa quan sát được bàng quang vừa bất thường Doppler rốn. Ngoài ra, mặc dù các giai đoạn cao hơn thường có tiên lượng chu sinh xấu hơn, biểu hiện lâm sàng ở một số trường hợp đặc biệt không phải lúc nào cũng theo tiến trình các giai đoạn. Ví dụ, một trường hợp ở giai đoạn I có thể tiến triển nhanh chóng sang giai đoạn III trong vài ngày, nhưng bệnh có thể thoái lui trong 15% trường hợp bệnh ở giai đoạn I và giảm giai đoạn 60% trường hợp bệnh ở giai đoạn II.

1.4.2. Các hệ thống phân loại khác

Nhận thấy được hạn chế của phân loại cổ điển trong việc dự báo sự tiến triển của bệnh, một số chuyên gia đã đề xuất việc sử dụng siêu âm tim (đánh giá hệ tim mạch thai nhi), chủ yếu đánh giá

thai nhận, nhằm cung cấp thông tin để phân biệt những thai kì có TTTS mức độ nặng với những thai kì có TTTS sớm, ổn định mà có thể chỉ cần theo dõi. Chúng tôi không sử dụng những phân loại này, tuy nhiên chúng thường được sử dụng ở những trung tâm khác.

• **Cardiovascular Profile Score (CVPS)** (thang điểm về thông số tim mạch)- thang điểm này ban đầu hình thành dựa trên tình trạng phù thai để dự đoán suy tim xung huyết và kết cục thai nhi. Thang điểm này hiện nay đánh giá kết hợp kích thước tim thai, chức năng tim và nghiên cứu về đặc điểm dòng chảy Doppler UA, UV và DV. Tương ứng với mỗi thông số, 2 điểm nếu đánh giá là bình thường và 1 hoặc 0 điểm nếu có bất thường, tùy vào mức độ nặng. Trong một nghiên cứu sử dụng CVPS để đánh giá tình trạng tim mạch và kết cục ở 62 thai nhận trong song thai đã có can thiệp, tỉ lệ sơ sinh sống trung bình là 61%

(76/124) và tỉ lệ cao hơn ở nhóm có CVPS cao hơn (74 % [25/34] ở nhóm CVPS = 10 so với 31 percent [5/16] ở nhóm CVPS < 9). Phân loại cổ điển không giúp dự đoán được sự tồn tại thai nhận. Các tác giả kết luận rằng việc đánh giá tim mạch bằng CVPS có thể giúp cải thiện việc đưa ra quyết định lâm sàng và lựa chọn thời điểm can thiệp phù hợp.

- **Thang điểm CHOP** - Bệnh viện Nhi Philadelphia (Children's Hospital of Philadelphia - CHOP) đã thiết lập một thang điểm tim mạch dựa trên siêu âm tim và khảo sát Doppler mạch ngoại biên từ một nghiên cứu 150 thai nhận và cho. Khi những bất thường tim mạch thuộc thang điểm này được so sánh với phân loại cổ điển, cần lưu ý những điểm khác biệt. Ví dụ, khi thai được phân giai đoạn II, cần phân loại lại theo thang điểm tim mạch, từ nhẹ đến nặng lần lượt là độ 1 (35%), độ 2 (30%), độ 3 (25%) và độ 4 (10%). Tuy nhiên, một nghiên cứu tiến cứu 158 trường hợp TTTS trước khi dùng liệu pháp laser ở một trung tâm khác đã không tìm ra mối liên quan giữa sự tăng điểm CHOP và tỉ lệ sống chu sinh.

- **The Cincinnati modification** (là hệ thống thang điểm tim mạch cải tiến từ hệ thống phân loại cổ điển). Hệ thống này chia giai đoạn III thành các nhóm A, B và C dựa trên nghiên cứu về tiến triển tim mạch xấu dần căn cứ vào 3 thông số của thai nhận (sự xuất hiện và mức độ nặng tình trạng hở van nhĩ thất, dày vách liên thất, chức năng tâm thất được khảo sát dựa vào chỉ số hiệu suất cơ tim [MPI]). Các trường hợp thay đổi so với phân loại cổ điển dựa trên các thay đổi tim mạch trên.

Mặc dù đánh giá hệ thống tim mạch cung cấp đặc điểm sâu hơn về sinh lý bệnh và mức độ nặng của TTTS, các sơ đồ có sẵn không giúp dự đoán về tiến triển của bệnh và kết cục chu sinh sau quang đông tách mạch bằng laser. Việc xác định vai trò của siêu âm tim trong chẩn đoán và điều trị đòi hỏi phải phối hợp nghiên cứu đa trung tâm, điều đang được tiến hành bởi hiệp hội tim mạch thai nhi (Fetal Heart Society). Phân tầng nguy cơ trong TTTS đang được đánh giá, đặc biệt dựa trên mối liên quan giữa sự phụt ngược van hai lá với tử vong chu sinh ở giai đoạn III đến IV TTTS.

Nhiều tác giả cho rằng việc đánh giá siêu âm thai là kĩ thuật khó thực hiện (như MPI, dùng để đánh giá chức năng tâm thất). Điều này làm tăng sự nghi ngờ về lợi ích và hiệu quả của các hệ thống thang điểm tim mạch như một phương tiện sàng lọc tiềm năng áp dụng rộng rãi trong quần thể dân số.

1.5. Các đặc điểm lâm sàng ở sản phụ

TTTS thường được nghi ngờ đầu tiên bởi kiểm tra siêu âm thai nhi như đã thảo luận trên. Sản phụ thường không triệu chứng, nhưng các triệu chứng có liên quan đến giãn quá mức tử cung có thể xảy ra, bao gồm khó chịu khi nằm ngửa, mất ngủ, chán

ăn, đau bụng dưới, khó thở và nặng tức vùng chậu (ở những bệnh nhân có cổ tử cung thay đổi nhiều). Hội chứng gương (ví dụ, phù toàn thân liên quan đến Tăng huyết áp) được ghi nhận trong các trường hợp phù thai.

Sự xóa ngăn cổ tử cung sớm xảy ra ở một số bệnh nhân, mặc dù chiều dài cổ tử cung trong TTTS thường bình thường, với trung bình $\pm$ SD là 38 ± 10 mm khi 16 đến 24 tuần tuổi. Cơ chế bệnh sinh của sự xóa ngăn cổ tử cung vẫn chưa rõ. Mặc dù sự giãn tử cung quá mức được cho là nguyên nhân, vẫn chưa tìm thấy mối liên quan giữa áp lực buồng ối và chiều dài cổ tử cung trước thời điểm điều trị hoặc tuổi thai lúc sinh. Chiều dài cổ tử cung trước điều trị < 28 mm ở bệnh nhân TTTS trong độ tuổi thai này có liên quan đến tăng nguy cơ sinh non, nhưng lựa chọn điều trị tối ưu cho những bệnh nhân này là không rõ ràng, do thiếu dữ liệu từ các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên. Chúng tôi cân nhắc sử dụng progesterone 200 mg đường đặt âm đạo hàng ngày hoặc đặt vòng nâng cổ tử cung pessary (ví dụ, vòng nâng cổ tử cung Arabin) nhưng không khuyến cáo khâu eo tử cung. Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn nhất, khâu eo tử cung không kéo dài thai kỳ hay cải thiện tỷ lệ sống sót chu sinh. Tuy nhiên, mô hình thực hành rất khác nhau cả về mặt xác định chiều dài cổ tử cung bao nhiêu thì cần điều trị (ví dụ < 10, 20 hoặc 28 mm) và lựa chọn phương pháp nào (progesterone đặt âm đạo, vòng nâng cổ tử cung hoặc khâu eo tử cung).

2. HỘI CHỨNG THIẾU MÁU - ĐA HỒNG CẦU TRONG SONG THAI

2.1. Phân loại và tỉ lệ của TAPS

TAPS là một biến chứng của song thai một nhau hai ối đặc trưng bởi sự chênh lệch hemoglobin lớn giữa 2 thai, và ngược lại với TTTS, không có thiếu ối hay đa ối trong phân loại của TAPS.

Biến chứng này có thể xảy ra tự phát hay sau điều trị TTTS bằng đốt laser.

- **TAPS sau laser:** TAPS gặp ở 2-13% thai kì TTTS điều trị bằng đốt laser.

- **TAPS tự phát:** Trong một số trường hợp hiếm, TAPS có thể xuất hiện trước khi có TTTS. Thông thường, TAPS tự phát trong trường hợp không có các dấu hiệu lâm sàng của TTTS có thể được xem như một dạng TTTS không đặc hiệu, mãn tính, thường được chẩn đoán lần đầu ở cuối quý II hoặc quý III (ngược lại với TTTS, thường được chẩn đoán ở giai đoạn đầu hoặc giữa quý II). Biến chứng này được báo cáo trong 3-6% trong quý III của các cặp song thai một nhau hai ối không có biến chứng nào trước đó.

2.2. Sinh lý bệnh:

TAPS sau laser: Nghiên cứu bánh nhau của thai

kì TTTS được điều trị bằng laser đã chứng minh sự tồn tại của các thông nối còn sót lại sau đó phát triển thành TAPS. Trong phần lớn các thai kì đó, các thông nối còn lại rất nhỏ (< 1 mm), theo một chiều từ động đến tĩnh mạch và không kết hợp với các nối thông động - động mạch.

Các nối thông nhỏ còn sót lại cho phép sự lưu thông hồng cầu thường xuyên từ thai trước đó là thai nhận sang thai trước điều trị là thai cho, dần dần dẫn tới sự chênh lệch nồng độ hemoglobin. Thai trước đó là thai nhận sẽ trở nên thiếu máu, trong khi thai trước kia là thai cho trở nên đa hồng cầu (ngược lại với hệ thống mạch máu trong TTTS).

TAPS tự phát: TAPS tự phát xảy ra khi một số ít các thông nối động - tĩnh mạch cho phép dòng máu một chiều từ thai cho sang thai nhận. Kết quả về mặt sinh lý bệnh (thiếu máu/đa hồng cầu với thể tích ối bình thường) giống với mô tả ở TAPS sau laser. Bánh nhau của TAPS tự phát thường có từ 3-4 thông nối động - tĩnh mạch rất nhỏ (< 1 mm), thông nối động - động mạch chỉ chiếm 10-20% trường hợp. Khi so sánh, bánh nhau của bệnh nhân TTTS có nhiều thông nối động - tĩnh mạch lớn hơn và không có hoặc có rất ít thông nối động - động mạch.

2.3. Chẩn đoán:

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Trước sinh: Chẩn đoán trước sinh dựa vào các dấu hiệu trên siêu âm. TAPS được chẩn đoán khi vận tốc tâm thu đỉnh của động mạch não giữa (MCA-PSV) $> 1,5$ lần giá trị trung bình (MoM) ở 1 thai và $< 0,8$ lần giá trị trung bình ở thai còn lại. Tuy nhiên, các tiêu chuẩn này không giống nhau giữa các nghiên cứu (một vài tác giả dùng MCA-PSV $< 1,0$ MoM). Sự khác biệt MCA-PSV $> 0,5$ MoMs và $> 0,37$ MoMs cũng đã được đề xuất. Mặc dù chúng giúp chẩn đoán chính xác hơn, tuy nhiên cần nhiều hơn các nghiên cứu để chứng minh điều này.

Hồi âm bánh nhau không đồng nhất là một dấu hiệu thường gặp nhưng không đặc hiệu cho chẩn đoán: Vùng bánh nhau của thai cho bị thiếu máu bị dày lên và tăng hồi âm trong khi vùng bánh nhau của thai nhận bị thừa máu lại có hồi âm bình thường và ranh giới giữa 2 vùng này tách biệt rõ ràng.

Những tiêu chuẩn này phản ánh các tính chất của rối loạn một cách cổ điển, chân thật. Tuy nhiên, như đã thảo luận ở trên, chẩn đoán có thể gặp khó khăn do TAPS, TTTS và thai chậm tăng trưởng trong tử cung có chọn lọc không phải xuất hiện đơn độc mà có thể cùng xuất hiện và kết hợp với nhau.

Sau sinh: Trong cuộc sinh, sự khác nhau về màu sắc ở mặt của bánh nhau giúp gợi ý chẩn đoán: một bên (thai cho) hồng hào hoặc có các nốt hồng, bên thai nhận thì tối màu hơn. Chẩn đoán sau sinh dựa

vào sự chênh lệch hemoglobin ≥ 8 g/dl và tỉ hồng cầu lưới $> 1,7$ (số lượng hồng cầu lưới của thai cho chia số lượng hồng cầu lưới của thai nhận) và kiểm tra bánh nhau cho thấy có vài nối thông động tĩnh mạch rất nhỏ với dòng chảy một chiều.

2.4. Theo dõi sau chẩn đoán và những dấu hiệu tiềm tàng

Sau khi chẩn đoán TAPS bằng MCA-PSV, cần nghiên cứu về dòng chảy Doppler của động mạch rốn, tĩnh mạch rốn và ống tĩnh mạch để phân loại mức độ nặng của bệnh, là nền tảng cho theo dõi và điều trị về sau. Thai nhi bị thiếu máu có thể có tim giãn lớn, hở van 3 lá và bàng bụng. Gan của thai nhi đa hồng cầu có dạng bầu trời đầy sao do giảm hồi âm của nhu mô gan và tăng độ sáng của thành tĩnh mạch cửa.

TAPS không liên quan đến tăng nguy cơ mắc các hội chứng bất thường cấu trúc DNA hay NST, do đó không cần xét nghiệm về gen thai nhi nếu như không có các nguyên nhân khác.

2.5. Chẩn đoán phân biệt

Mặc dù có một số điểm chồng lấp giữa các dấu hiệu của TAPS và TTTS, sự chênh lệch MCA-PSV mang tính chất chẩn đoán cho TAPS và không xuất hiện ở TTTS đơn thuần, trong khi sự chênh lệch về nước ối (thiếu ối và đa ối) lại gợi ý TTTS đơn thuần và không xuất hiện trong TAPS. Chênh lệch về sự phát triển của thai có thể lớn dần trong TAPS hay TTTS nhưng không đặc trưng cho rối loạn nào.

Nhiễm Parvovirus B19 trong tử cung có thể gây thiếu máu thai nhi, tuy nhiên, trong trường hợp này, cả 2 thai nhi sẽ cũng bị thiếu máu.

2.6. Phân giai đoạn của TAPS

Mức độ nặng của TAPS có thể phân loại trước sinh hoặc sau sinh như sau:

2.6.1. Phân loại trước sinh

Giai đoạn 1: MCA-PSV $> 1,5$ MoM ở thai cho và $< 1,0$ MoM ở thai nhận và không có bất kì dấu hiệu trao đổi nào khác giữa 2 thai.

Giai đoạn 2: MCA-PSV $> 1,7$ MoM ở thai cho và $< 0,8$ ở thai nhận và không có bất kì dấu hiệu trao đổi nào khác giữa 2 thai.

Giai đoạn 3: giai đoạn 1 hoặc 2 kèm theo bất kì dấu hiệu tim mạch nào sau đây của thai cho:

- Mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương ở động mạch rốn.
- Dòng xung dạng mạch đập ở tĩnh mạch rốn.
- Tăng chỉ số xung hoặc đảo ngược sóng a ở ống tĩnh mạch.

Giai đoạn 4: giai đoạn 1 hoặc 2 có thêm tình trạng phù thai ở thai cho.

Giai đoạn 5: TAPS có 1 hoặc 2 thai lưu.

2.6.2. Phân loại sau sinh

Dựa vào sự khác biệt hemoglobin giữa 2 thai:

- Giai đoạn 1: > 8
- Giai đoạn 2: > 11
- Giai đoạn 3: > 14
- Giai đoạn 4: > 17
- Giai đoạn 5: > 20

3. TỔNG HỢP VÀ KHUYẾN CÁO

Song thai một nhau hai ối nên được theo dõi bằng siêu âm lặp lại với hội chứng truyền máu cho nhận (TTTS), chuỗi thiếu máu đa hồng cầu song thai (TAPS) và chậm tăng trưởng có chọn lọc. Tiêu chuẩn chẩn đoán cho dạng cổ điển, đơn thuần của mỗi rối loạn được trình bày trong bảng. Tuy nhiên, việc chẩn đoán có thể khó khăn vì TAPS, TTTS và SIUGR có những dấu hiệu chồng lấp và có thể cùng kết hợp với nhau.

TTTS

- Chẩn đoán trước sinh của TTTS dựa vào hình ảnh siêu âm của song thai một nhau hai ối có đa ối hoặc thiếu ối. Khoảng ối sâu nhất của thiếu ối và đa ối thường được định nghĩa lần lượt < 2cm và > 8cm. Thiếu ối nặng tạo nên hình ảnh “stuck twin”.

- TTTS do các nối thông động tĩnh mạch ở bánh nhau không cân bằng nhau giữa 2 thai dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn 1 thai (thai cho) và tăng thể tích tuần hoàn thai còn lại (thai nhận). Điều này thường quan sát được sớm nhất trên siêu âm đầu đến giữa của quý II. Trong một số ít trường hợp, TTTS cấp tính trong thai kỳ gây thiếu máu cấp tính, có thể gây sốc giảm thể tích ở thai cho và đa hồng cầu cấp tính ở thai nhận trong chuyển dạ sinh.

- 5 giai đoạn cổ điển của TTTS dựa vào các dấu hiệu trên siêu âm hai chiều và vận tốc Doppler động mạch rốn, tĩnh mạch rốn và ống tĩnh mạch. Ở các giai

đoạn cao hơn, đặc trưng bởi bất thường Doppler kèm hoặc không kèm phù thai, thường liên quan với tiên lượng chu sinh xấu hơn, tuy nhiên, lâm sàng từng ca cụ thể có thể không tuân theo tiến triển của các giai đoạn trên.

TAPS

- TAPS có thể xảy ra tự phát hoặc sau điều trị bằng laser. Tình trạng này xảy ra khi một số thông nối động tĩnh mạch rất nhỏ cho phép dòng chảy gián tiếp với tốc độ chậm từ thai cho sang thai nhận. Điều này dẫn đến thiếu máu ở thai cho và đa hồng cầu ở thai nhận, nhưng (ngược lại với TTTS), thể tích nước ối trong 2 túi thai vẫn duy trì trong giới hạn bình thường do quá trình này diễn ra từ từ nên huyết động của 2 thai vẫn được bù trừ.

- Trước sinh, TAPS được chẩn đoán khi vận tốc đỉnh tâm thu của động mạch não giữa > 1,5 lần giá trị trung bình (MoM) ở 1 thai và < 0,8 MoM ở thai còn lại, tuy nhiên tiêu chuẩn này chưa thống nhất giữa các nghiên cứu.

- Sự khác biệt về hồi âm của bánh nhau trên siêu âm cũng hỗ trợ cho chẩn đoán: Thai cho thiếu máu có bánh nhau dày, tăng hồi âm, thai nhận thừa máu có vùng bánh nhau bình thường với ranh giới rõ ràng giữa vùng bánh nhau của thai cho và thai nhận.

- Chẩn đoán sau sinh của TAPS dựa vào sự chênh lệch hemoglobin giữa 2 thai > 8,0 g/dl cùng với tỉ số hồng cầu lưới giữa 2 thai > 1,7 (số lượng hồng cầu lưới của thai cho chia số lượng hồng cầu lưới của thai nhận) và kiểm tra thấy những thông nối động tĩnh mạch nhỏ dưới bề mặt bánh nhau.

Mức độ nặng của TAPS có thể chia thành các giai đoạn, tiêu chuẩn phân loại khác nhau giữa trước và sau sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta* 2007; 28:47.
2. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:247.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:3.
4. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:573.
5. Mackie FL, Hall MJ, Morris RK, Kilby MD. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin

- pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:436.
6. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:511. e1.
7. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1203.
8. Lewi L, Jani J, Boes AS, et al. The natural history of monochorionic twins and the role of prenatal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:401.
9. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:506.
10. Quintero R, Kontopoulos EV, Barness E, et al. Twin-

twin transfusion syndrome in a dichorionic-monozygotic twin pregnancy: The end of a paradigm? *Fetal Pediatr Pathol* 2010; 29:81.

11. 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.

12. Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2000; 156:629.

13. Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:1614.

14. Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G, et al. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:892.

15. Donepudi R, Mann LK, Wohlmuth C, et al. Recipient umbilical artery elongation (redundancy) in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:206. e1.

16. Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:417.

17. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol* 2008; 112:753.

18. Uotila J, Tammela O. Acute intrapartum fetoplacental transfusion in monochorionic twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:819.

19. Lopriore E, Holtkamp N, Sueters M, et al. Acute peripartum twin-twin transfusion syndrome: incidence, risk factors, placental characteristics and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:18.

20. Verbeek L, Slaghekke F, Sueters M, et al. Hematological disorders at birth in complicated monochorionic twins. *Expert Rev Hematol* 2017; 10:525.

21. Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:231.

22. <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/multiple-pregnancies/mc-twins-twin-to-twin-transfusion-syndrome> (Accessed on March 26, 2019).

23. Van Winden KR, Quintero RA, Kontopoulos EV, et al. Perinatal survival in cases of twin-twin transfusion syndrome complicated by selective intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28:1549.

24. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1998; 92:557.

25. Wohlmuth C, Boudreaux D, Moise KJ Jr, et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:341.

26. Chon AH, Korst LM, Llanes A, et al. Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:303. e1.

27. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, et al. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:48.

28. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19:550.

29. Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1257.

30. Shah AD, Border WL, Crombleholme TM, Michelfelder EC. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1105.

31. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:392. e1.

32. Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, et al. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:52.

33. Fetal Heart Society. Prenatal predictors of postnatal outcome in PA/IVS. <http://fetalheartsociety.org/fhs/active-projects> (Accessed on August 22, 2018).

34. Brown DL, Benson CB, Driscoll SG, Doubilet PM. Twin-twin transfusion syndrome: sonographic findings. *Radiology* 1989; 170:61.

35. Couck I, Lewi L. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19:184.

36. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27:181.

37. Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:788.

38. Tavares de Sousa M, Fonseca A, Hecher K. Role of fetal intertwin difference in middle cerebral artery peak systolic velocity in predicting neonatal twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:794.