

מאמר סקירה ברפואת העובר

Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)

הקריטריונים לאבחנה, סיווג, ניהול טרום לידתי ותוצאות ההריון

מחבר מאמר הסקירה: ד"ר יורי פרליץ, מנהל היחידה להריון בסיכון גבוה, המרכז הרפואי ע"ש ברוך פדה, פוריה. הפקולטה לרפואה בגליל, אוניברסיטת בר-אילן.

תקציר

תאומים מונוכוריונים חולקים שלייה אחת שבה קיימות אנסטומוזות (קישורים בין כלי דם) המאפשרות מעבר דם מעובר אחד לשני. האנסטומוזות הן הבסיס האנטומי להתפתחות מספר סיבוכים האופייניים רק לתאומים מונוכוריוניים, הכוללים Twin to Twin Transfusion Syndrome (TTTS) | Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS) | TTTS. שתי תסמונות דומות שבהן מתרחש מעבר דם בין שני העוברים, אחד-תורם והשני- מקבל. TTTS מאופיינת במיעוט מים לעובר אחד וריבוי מים לעובר השני, ו TAPS מאופיינת בהבדלי המוגלובין בין העוברים ללא שינויים בכמות המים. TAPS נצפית בכ 5% מהריונות התאומים המונוכוריונים ויכולה להתפתח לאחר טיפול ליזר חסר ב TTTS.

מאמר סקירה זה עוסק בפתוגנזה, שכיחות, קריטריונים לאבחנה, אופציות הטיפול בהריון, ניהול ההריון ותוצאות ההריון של תאומים מונוכוריונים עם TAPS (1).

רקע

כמעט כל התאומים המונוכוריונים חולקים שלייה אחת עם אנסטומוזות ביניהם, המאפשרות לדם לעבור מעובר אחד לשני. במקרים של אנסטומוזות וריד-עורק, עקב מפלי הלחצים בין 2 כלי הדם קיים מעבר מתמיד של דם מעובר אחד לשני, מצב הגורם לתסמונת ה TTTS הידועה. מצב זה מוביל להיפולמיה, אוליגוריה ומיעוט מים לעובר התורם דם ולפוליאוריה, היפרוולמיה וריבוי מים לעובר המקבל. הקריטריונים המרכזיים לאבחנת TTTS הם נוכחות מיעוט מים לעובר התורם וריבוי מים למקבל, תסמונת זו מכונה גם Twin Oligo-Polyhydramnios Sequence (TOPS). בשנת 2007 תוארה לראשונה תסמונת חדשה שבה מעבר כרוני של דם מעובר אחד לאחיו בתאומים מונוכוריוניים גורמת לשינויים בהמוגלובין בין 2 העוברים ללא שינויים במי השפיר. תסמונת זו נקראת Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS). תסמונת זו קורית ספונטנית ב 3-5% מהריונות התאומים המונוכוריונים או ב 2-13% לאחר טיפול בליזר עקב TTTS. תמונה מספר 1 מראה זוג תאומים עם תסמונת TAPS לאחר הלידה.

פתוגנזה

ב TAPS השליות מאופיינות בנוכחות **מעט** אנסטומוזות עורק-וריד (AV) **זעירות** המאפשרות מעבר דם מהעובר התורם למקבל באיטיות, תהליך המביא לשינויים בערכי ההמוגלובין בין העוברים (תמונות מספר 2,3). הערכת נפח הדם העובר בין העוברים בתסמונת ה TAPS היא 5-15 מ"ל ליממה. נפח דם קטן זה העובר בזמן ארוך יחסית מאפשר לעוברים לעבור שינויים קומפנסטוריים בעקבות מעבר הדם ביניהם וכך לא נוצרים השינויים בכמות מי

השפיר המובילים לתסמונת ה TTTS, שם מעבר הדם הוא מהיר, ובכמות גדולה. מעניין שבעוברים לאחר טיפול בליזר, העובר שמפתח אנמיה עקב TAPS הוא העובר המקבל לשעבר.

שכיחות

מעט מחקרים דיווחו שכיחות TPAS ספונטני או לאחר טיפול בליזר. השכיחות של התסמונת לאחר טיפול בליזר היא 2-13%, ושכיחות הופעת התסמונת ספונטנית היא 3-5%, כתלות בקריטריונים ובהגדרות לקביעת התסמונת.

אבחנה

בניגוד ל TTTS, אפשר לאבחן TAPS לפני או אחרי הלידה. הקריטריונים לאבחנת TAPS לפני הלידה מבוססים על מדידת מהירות זרימת הדם בשיא הסיסטולה (PSV) ב Middle Cerebral Artery (MCA) העולה בעובר התורם וירידה ב PSV של ה MCA בעובר המקבל. Robery וחבריו (2) הציעו את הערך PSV-MCA < 1.5 MOM עבור התורם ו PSV-MCA > 0.8 עבור המקבל להגדרת התסמונת. מחברי מאמר סקירה זה (1) הציעו את הערך MOM 1.0 כערך שמתחתיו יוגדר המקבל כחלק מהתסמונת. עם זאת, יש לציין שהרגישות, הסגוליות והכזביות החיובית והשלילית של הזרימות לא נבדקו עדיין בעבודות גדולות ולכן יש להתייחס לקריטריונים אלה כאל ראשוניים בלבד. בכדי לאבחן את התסמונת בזמן ולטפל בה, המחברים ממליצים על מדידת ה PSV ב MCA לשני התאומים על בסיס קבוע כל שבועיים בכל הריונות התאומים המונוכוריונים, במיוחד לאחר טיפול בליזר עקב TTTS. במספר מקרים של TAPS נצפה שוני מאוד משמעותי בעובי ואקוגניות חלק השיליה של העובר התורם לעומת המקבל. חלק השיליה של התורם האנמי הייה הידרופי ובעל אקוגניות מוגברת, בשעה שחלק השיליה של העובר המקבל נראתה רגיל (תמונה מספר 4).

הקריטריונים לאבחנת TAPS לאחר הלידה מתבססים על נוכחות אנמיה לעובר התורם ופוליציטמיה לעובר המקבל, בנוסף לממצאים וסקולריים אופייניים המזוהים ע"י הזרקת חומר צבע לשלייה לאחר הלידה. LEWI וחבריו (3) הציעו להגדיר TAPS לאחר לידה בנוכחות המוגלובין > 11 גרם לדציליטר לעובר התורם ו < 20 גרם לדציליטר למקבל. החיסרון של הגדרה זו הוא חוסר התחשבות בערך ההמוגלובין העוברי המשתנה בשבועות ההיריון השונים. ההמוגלובין העוברי עולה באופן לינארי עם התקדמות ההיריון. הצעה פרגמטית שפתרה את סוגיית השינויים בערכי ההמוגלובין לאורך ההיריון היא להתייחס לשינויי בהמוגלובין בין שני העוברים ולא לערך המוחלט של ההמוגלובין שלהם. נקבע שהבדל של מעל 8 גרם לדציליטר ברמת ההמוגלובין תאבחן TAPS ברוב המקרים. קיימים מקרים שבהם יש מעבר דם אקוטי, מהיר בין התאומים ממש בתהליך הלידה ורק אז נגרמים השינויים ברמות ההמוגלובין ביניהם, אך אין בתהליך זה מספיק זמן לגרום לשינויים במי השפיר האופייניים ל TTTS. לכן, המחברים קבעו קריטריון נוסף בכדי להגדיר את התסמונת לאחר הלידה, והוא עליה ביחס של הרטיקולוציטים מעל 1.7, בין התורם למקבל. עליה ביחס זה מתארת תהליך ארוך טווח בו האנמיה המתהווה בעובר התורם גורמת לו לייצר רטיקולוציטים, שלא כמו אצל העובר המקבל. קריטריון נוסף להגדרת TAPS לאחר הלידה הוא נוכחות ממצאים שלייתיים. TAPS מאופיין בנוכחות מספר קטן של אנסטומוזות עורק-

וריד הקטנות מ 1 מ"מ בקוטרן אשר ניתן לאבחן לאחר הזרקת חומר צבע לשלייה. הקריטריונים לאבחנת TAPS טרום ולאחר הלידה מוצגים בטבלה מספר 1.

סיווג

מכיוון ש TAPS היא מחלה הטרוגנית, הסיווג לדרגות חומרה השונות יכול להבדיל בין צורות התסמונת השונות ולהביא ליתר סטנדרטיזציה בנוגע לתוצאות טיפול, פרוגנוזה וכדומה. נקבעו 5 דרגות סיווג טרום הלידה ו 5 דרגות סיווג לאחר הלידה, המתוארות בטבלאות מספר 2 ו 3. שיטת הסיווג הטרום לידתית מבוססת על תוצאות הזרימות ב PSV של ה MCA לשני העוברים, העולה בעובר האנמי ויורדת בעובר המקבל, ומדרגת הסיווג 3 בנוסף לזרימות הפתולוגיות ב MCA נוספים ממצאים פתולוגיים בזרימות המעידיים על קיפוח קרדיו-וסקולרי של התורם (חוסר זרימה דיאסטולית או היפוך גל הזרימה בסוף הדיאסטולה בעורק הטבורי, או שינויים בגל A בדוקטוס ונוזוס). דרגה 4 כוללת הידרופס של התורם עקב האנמיה הקשה שסובל ממנה ובדרגה 5 מופיע מות אחד או שני התאומים.

מכיוון ש TAPS מאובחנת לעיתים רק לאחר הלידה, קיימת שיטת סיווג לאחר הלידה המבוססת על השינוי ברמות ההמוגלובין של זוג התאומים ביום ראשון לחייהם.

ניהול טרום לידתי

שיעור התחלואה והתמותה עקב TAPS עדיין לא ידוע. טווח התוצאות המיילדותיות רחב ותלוי גם בדרגת המחלה המשתנה ממקרה למקרה. TAPS יכולה לא להתגלות במהלך ההריון (במידה ולא מבוצע דופלר ל PSV ב MCA) ולאחר הלידה להתבטא רק בשינויי המוגלובין בין התאומים. בקצה השני, התסמונת יכולה להתבטא במות אחד או שני התאומים ברחם במידה אינה מאובחנת ומטופלת.

הגישות לטיפול טרום לידתי נקבעות ע"פ דרגת חומרת המחלה: השגחה בלבד, יילוד, עירוי דם תוך רחמי לעובר התורם האנמי (לתוך השורר או לתוך החלל הפריטונאלי), המתה סלקטיבית של אחד התאומים או ביצוע הפרדת השיליה בליזר (חוזרת). עירוי הדם הוא טיפול זמני בלבד ונועד להרוויח מעט זמן יחסית, למתן קורס קורטיקוסטרואידים או להעברה למרכז שלישי. העירוי יכול להרע את מצבו של העובר המקבל. עירוי לתוך החלל הפריטונאלי נחשב טוב יותר כי הוא מאפשר ספיגה איטית יותר של כדוריות אדומות למחזור הדם של העובר ואבדן איטי יותר שלהן דרך האנסטומוזות. הטיפול היחיד הפותר את הסיבה לתסמונת הוא ביצוע הפרדה של האנסטומוזות ע"י ליזר בפיטוסקופיה. טכנית, הניתוח קשה יותר מאשר ב TTTS, שם יש ריבוי מיים ניכר למקבל המאפשר לראות בצורה קלה יותר את האנסטומוזות. בנוסף, האנסטומוזות ב TPAS קטנות ומעטות ואפשר בקלות לפספס אותן. כדי להתגבר על קושי זה, בשיטת ליזר הנקראת "Solomon Technique" צורבים את כל שטח פני השיליה. יש לציין כי נצפו מקרים בהם הייתה רזולוציה ספונטנית של התסמונת, ונדרשים מחקרים נוספים לקבוע את דרך הניהול המיטבית בדרגות השונות של התסמונת.

תוצאות ההריון במקרי TAPS אשר נהלו במרכז הרפואי של המחברים (1)

בין יוני 2002 לדצמבר 2009 אובחנו 30 זוגות תאומים עם TAPS, מתוכן 18 (60%) טרום הלידה ו 12 (40%) לאחר הלידה. עשרים מתוך שלושים המקרים (66%) עמדו בקריטריונים לאבחנת TAPS. עשרה מקרים לא עמדו בקריטריונים עקב מות אחד או שני העוברים לפני הלידה (n=6), רזולוציה ספונטנית (n=1), רזולוציה לאחר טיפול בליזר (n=2), והריון שעדיין

לא הסתייגו בעת כתיבת המאמר ($n=1$). מתוך 18 המקרים של TAPS שאובחנו טרום הלידה, TAPS ספונטנית ב 4 (22%), וב 14 (78%) מקרים נוספים לאחר ניתוח ליזר. ניהול ההריון כלל מעקב צמוד בלבד ב 10 מקרים, עירוי תוך רחמי ב 4 מקרים, ניתוח ליזר חוזר במקרה אחד ועירוי תוך רחמי ולאחריו ניתוח ליזר במקרה נוסף אחד. זוג הורים אחד ביקש המתת שני העוברים ובמקרה נוסף ההורים בקשו המתה סלקטיבית של התורם. בקבוצת התאומים שנוהלו ע"י מעקב בלבד, ($n=10$) ההישרדות היתה 15/20 (75%). חמישה מקרי מוות קרו, בתוכם מקרה אחד של תמותת 2 העוברים בשבוע 22, לאחר שנצפו סמני הידרופס לעובר האנמי קודם לכן. שלושה מקרים של תמותת עובר אחד נצפו, כולם לאחר ניתוח ליזר. שבעה מתוך חמישה עשר התאומים ששרדו (47%) נזקקו לטיפול המטולוגי לאחר הלידה (מתן דם לאנמי או החלפת דם חלקית למקבל) עקב סיבוכים. ארבעת זוגות התאומים שטופלו ע"י עירוי דם תוך רחמי שרדו. שני זוגות התאומים שטופלו ע"י ניתוח ליזר שרדו אף הם. בשני המקרים TAPS נוצרה ספונטנית. מקרה אחד טופל בתחילה ע"י עירוי תוך רחמי בשבוע 24 אבל התסמונת חזרה מהר לכן בוצע ניתוח ליזר ב 25 שבועות הריון. במקרה השני בוצע ניתוח ליזר ב 19 שבועות הריון. שני זוגות התאומים נולדו ללא סיבוכים המטולוגיים ובשיליות לא נמצאו אנסטומוזות אחר ניתוח הליזר.

תוצאות היילודים והתינוקות

הידע בנוגע לסיבוכים נאוטליים או מאוחרים יותר במקרי TAPS מועט ומבוסס על תיאורי מקרים וסדרות קטנות בלבד. התחלואה ביילודים קשורה בעיקר בסיבוכים ההמטולוגיים בלידה. העוברים התורמים יכולים לסבול מאנמיה קשה ולהזדקק לקבלת דם. העוברים המקבלים נזקקים לעיתים להחלפת דם חלקית להורדת רמות ההמוגלובין הגבוהות שלהם. בהשוואה בין 19 זוגות תאומים עם TAPS ששרדו עד ללידה, בהשוואה לקבוצת ביקורת של תאומים מונוכוריונים, עם התאמה לגיל ההריון בלידה ללא TAPS, התוצאות קצרות הטווח של תחלואות ותמותת היילודים לא היו שונות באופן מובהק בין 2 הקבוצות, זאת כמובן לאחר הטיפול שקבלו תאומי ה TAPS (עירוי דם או החלפת דם). ממצא מעניין נוסף, נמצא אצל תינוקות ה TAPS המקבלים: נצפתה בהם טרומבוציטופניה בשיעור של 45% לעומת 11% בקבוצת הביקורת. הסיבה לטרומבוציטופניה קשורה לפוליציטמיה ולצמיגות היתר של דם.

שכיחות הפגיעה ההתפתחות הנירולוגית ארוכת הטווח אינה ידועה. בעבודה קטנה של תאומים לאחר טיפול בליזר עקב TTTS, 6 זוגות תאומים פיתחו TAPS. ההתפתחות הנירולוגית שלהם היתה תקינה.

מסקנות

TAPS היא תסמונת המערבת תאומים מונוכוריונים באופן שבו דרך אנסטומוזות עורק-וריד קטנות עובר אחד תורם לעובר השני דם, באופן איטי אך ממושך. התסמונת קורית באופן ספונטני או לאחר טיפול ניתוחי בליזר עקב TTTS. עליה במודעות לתסמונת ה TAPS המתבטאת במדידות ה PSV ב MCA של שני העוברים באופן קבוע תאבחן תסמונת זו עוד במהלך ההריון ותאפשר מעקב וטיפול הנדרשים כדי למנוע תחלואה ותמותת התאומים.

מראי מקום

1. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Diagnostic Criteria, Classification, Perinatal Management and Outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2010;27:181-190.
2. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, 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;194:796-803.
3. Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestation in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:514-518.

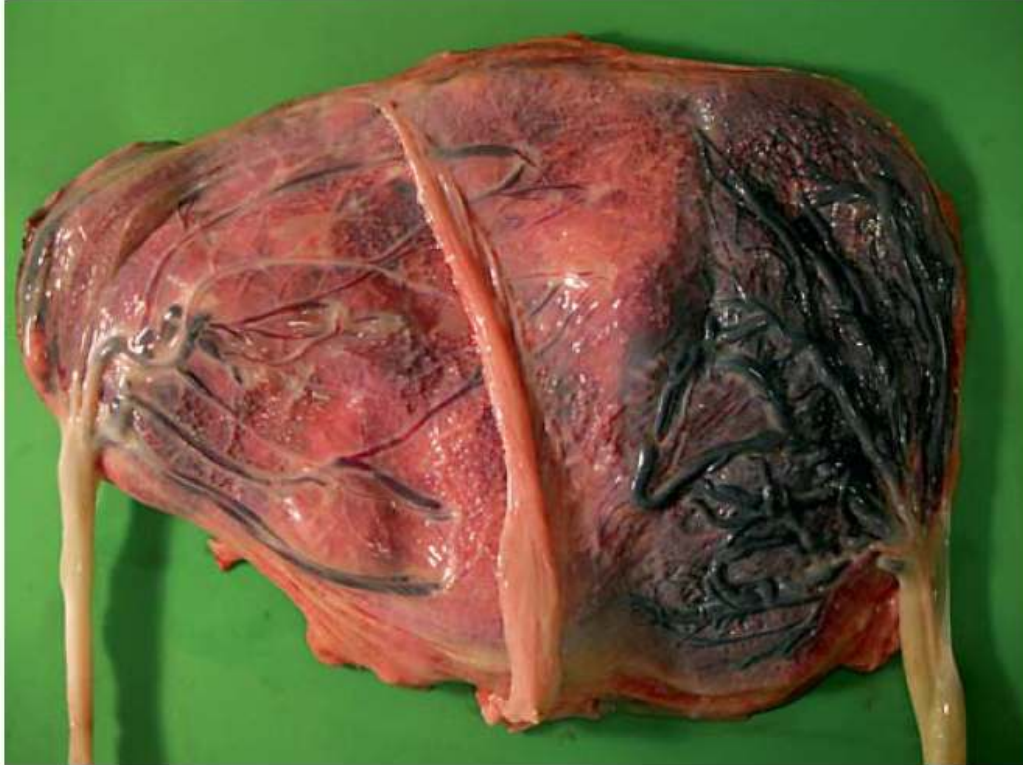
תמונה מספר 1:

תאומי TAPS ספונטני בלידה: תאום אחד חיוור אנמי, התורם (משמאל) ותאום שני פלטורי פוליציטמי, המקבל, מימין.



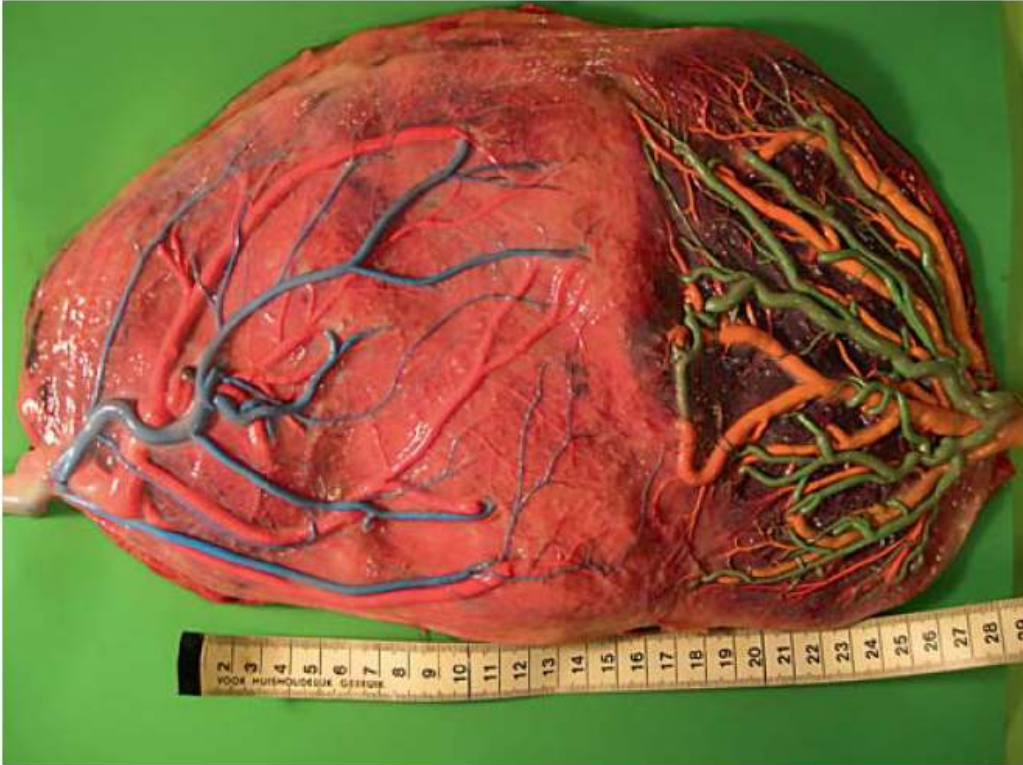
תמונה מספר 2:

שלייה אופיינית במקרה ספונטני של TAPS, לפני הזרקת צבע, המראה את האזור החיזור שסיפק דם לעובר התורם, והאזור הכהה הגדוש מימין שסיפק דם לעובר המקבל.



תמונה מספר 3:

לאחר הזרקת צבע רואים את האנסטומוזות המעטות והקטנות המחברות את שני צדי השלייה.



תמונה מספר 4:

תמונת אולטרה-סאונד של שליית תאומים עם TAPS. בצד שמאל בולט האזור ההידרופי, האקוגני העבה, של העובר התורם. מצד ימין השלייה של העובר המקבל הנראית תקינה.



טבלה מספר 1:

הקריטריונים הטרומ ולאחר הלידה לאבחנת תסמונת ה TAPS

Antenatal criteria	Postnatal criteria
MCA-PSV >1.5 MoM in the donor <i>and</i> MCA-PSV <1.0 MoM in the recipient	Intertwin Hb difference >8.0 g/dl <i>and</i> at least one of the following: – Reticulocyte count ratio >1.7 – Placenta with only small (diameter <1 mm) vascular anastomoses

טבלה מספר 2:

הסיווג הטרומ לידתי של תסמונת TAPS

Antenatal Findings at Doppler ultrasound examination stage	
Stage 1	MCA-PSV donor >1.5 MoM <i>and</i> MCA-PSV recipient <1.0 MoM, without other signs of fetal compromise
Stage 2	MCA-PSV donor >1.7 MoM <i>and</i> MCA-PSV recipient <0.8 MoM, without other signs of fetal compromise
Stage 3	as stage 1 or 2, with cardiac compromise of donor, defined as critically abnormal flow ^a
Stage 4	hydrops of donor
Stage 5	intrauterine demise of one or both fetuses preceded by TAPS

טבלה מספר 3:

הסיווג לאחר הלידה של תסמונת TAPS נקבע ע"פ הפרשי ההמוגלובין בין התאומים כפי שנמדדים ביום הראשון לחייהם.

Postnatal stage	Intertwin Hb difference, g/dl
Stage 1	>8.0
Stage 2	>11.0
Stage 3	>14.0
Stage 4	>17.0
Stage 5	>20.0