

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
U.O.C Clinica Ginecologica e Ostetrica
Direttore Prof. G. B. Nardelli

Twin-Twin Transfusion Syndrome

Dott.ssa Lucia Tommasi

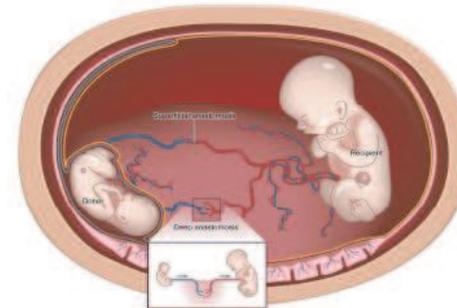
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia AA 2012-2013

CASO CLINICO

- **Ingresso** R.F. 38 aa ricoverata per TTTS in gravidanza gemellare monocoriale biamniotica a 27 s.g.
- PARA 1001
- An.patologica negativa
- Esami ematochimici nella norma
- **Giornata 0-1:** Induzione della maturità polmonare fetale con Bentelan 12 mg i.m.
- **Giornata 1: Ecografia ostetrica (27+6 s.g.):** Gemello ricevente: vescica ben evidente, polidramnios, emodinamica fetale con AEDF in AO, centralizzazione del circolo e reverse dell'onda A del dotto venoso, **versamento ascitico e pericardico** con insufficienza mitralica. Gemello donatore: anidramnios, vescica non visualizzata, emodinamica fetale: AEDF in AO, centralizzazione del circolo, dotto venoso nella norma. Placenta anteriore.
- **Giornata 1: Taglio Cesareo per TTTS Stadio IV:** nascita di neonati vivi F 1250 gr F 900 gr

INCIDENZA

- Una delle complicanze più gravi delle gravidanze multiple monocoriali
- 9-15% gravidanze monocoriali



Il substrato anatomico delle TTTS è dato dalle anastomosi vascolari interplacentari che mettono in comunicazione i territori vascolari dei gemelli

- ✓ Sempre presenti nelle placente monocoriali: **3° CIRCOLAZIONE O CIRCOLAZIONE INTERFETALE.**
 - ✓ Evidenziate con studi di iniezione intraplacentare dopo il parto.
 - ✓ 1% delle placente bicoriali adiacenti
- ✓ Armoniosi meccanismi di compenso per cui la stessa quantità di sangue passa da un gemello all'altro

ANASTOMOSI

- ✓ Nel 15% dei casi per motivi non sempre noti si stabilisce uno squilibrio che favorisce un gemello (**RICEVENTE**) a scapito dell'altro (**DONATORE**)
 - ✓ Verosimile aumento delle resistenze vascolari nell'area del gemello donatore che favorisce la diversione del sangue verso il ricevente

- ✓ Artero-arteriose (A-A)
- ✓ Artero-Venose (A-V)
- ✓ Venoso-arteriose (V-A)
- ✓ Venoso-venose (V-V)

✓ Denbow et al (2000): stesso numero di anastomosi A-V e V-V nelle gravidanze complicate da TTTS e in quelle non complicate ma maggior numero di A-A in queste ultime: **LE ANASTOMOSI A-A SONO PROTETTIVE**

✓ Le anastomosi V-V (20% gravidanze moncoriali) aumentano il rischio di morte endouterina di un gemello.

Squilibrio anastomotico

Ipovolemia di un gemello

Mediatori vasoattivi

Vasopressina x 3
UP-regolazione SRAA

Oliguria e Oligoidramnios

Fenotipo donatore

Mahieu-Caputo et al 2000
Bajoria et al 2002

Squilibrio anastomotico

Ipervolemia di un gemello

Aumento del
precarico cardiaco

↑ ANP x 3
BNP x 3

Poliuria e Polidramnios

Fenotipo ricevente

Mahieu-Caputo et al 2000
Bajoria et al 2002

FENOTIPO RICEVENTE

Cambiamenti emodinamici progressivi, il polidramnios è meccanismo di compenso iniziale



1. Passaggio anche nel circolo del ricevente dei mediatori del SRAA
2. Produzione di endotelina-1 da parte del circolo vascolare del ricevente danneggiato dall'ipervolemia



Ipertensione PA X 2-5



Cardiomegalia
Ipertrofia ventricolare
Insufficienza cardiaca



Oliguria e oligoidramnios

Ipoperfusione cerebrale



Aumento della pressione nel compartimento venoso e passaggio nell'interstizio



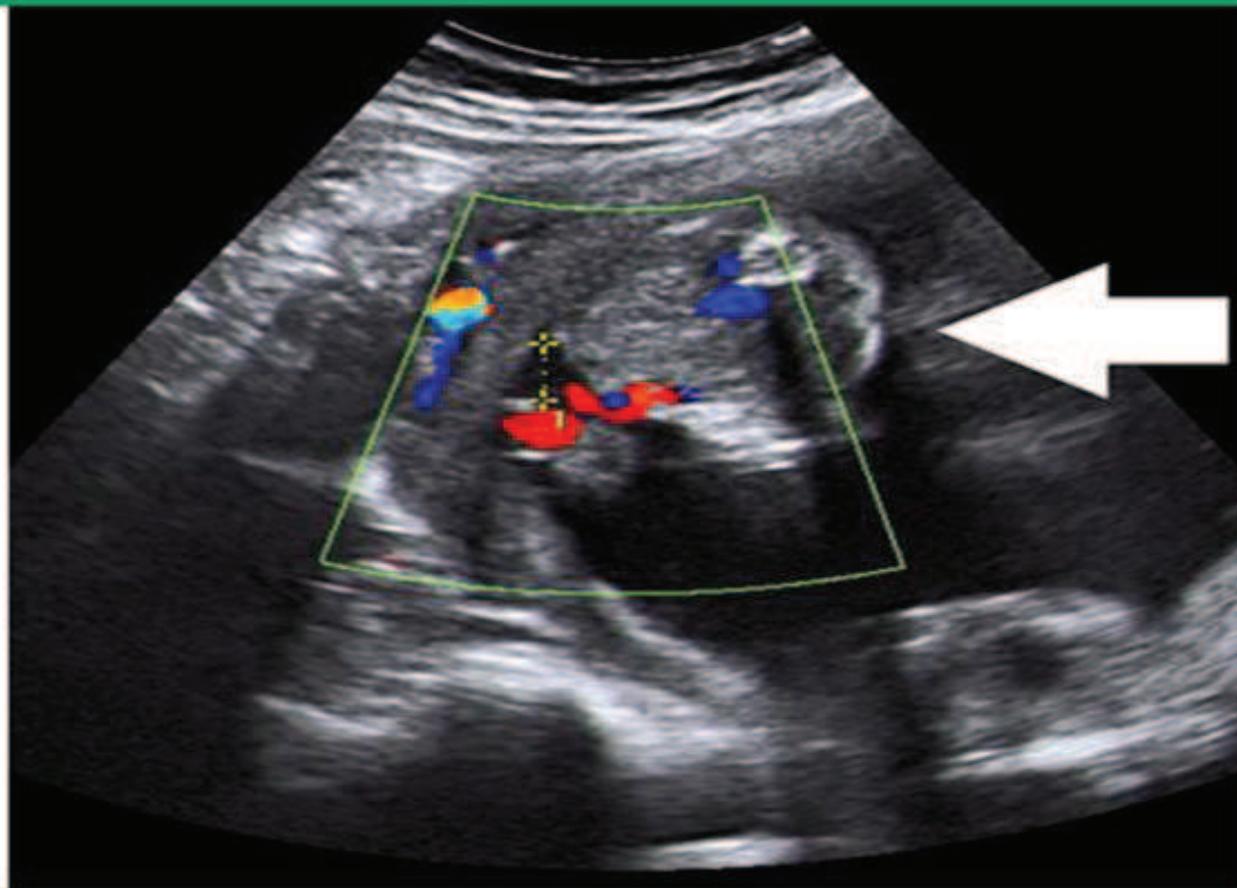
IDROPE FETALE

DIAGNOSI

- Madre asintomatica. Possono esserci sintomi da sovradistensione uterina
- Riscontro ecografico di monocorialità + sequenza polidramnios-oligoidramnios (POS)
- Senat et al (2006)
 - Se < 20 s.g.:
 - Oligoidramnios sacca massima < 2 cm
 - Polidramnios sacca massima > 8 cm
 - Se > 20 s.g. Polidramnios > 10 cm
- A partire dalle 16 s.g. valutazione ecografica ogni 2 settimane

Stuck twin

TTTS1



Stuck donor twin at 21 weeks of gestation. Arrow denotes the donor twin against the left upper quadrant of the uterine cavity. Note that the calipers indicate a maximum vertical amniotic pocket of only 1 cm. The cord can be seen with color Doppler adjacent to the abdomen of the donor twin.

Courtesy of Kenneth J Moise, Jr, MD & Anthony Johnson, DO.

FETO RICEVENTE



Polyhydramnios in the recipient's sac with a deepest vertical pocket of 12.66 cm at approximately 22 weeks of gestation
Courtesy of Kenneth J Moise, Jr. MD & Anthony Johnson, DO.

CLASSIFICAZIONE DI QUINTERO

- Sistema di classificazione che tenta di standardizzare i vari gradi di severità con cui le TTTS possono presentarsi
- Si basa sulla valutazione ecografica combinata con lo studio Doppler di vena e arteria ombelicale e del dotto venoso.

STADIO 1	Sequenza oligoidramnios-polidramnios. Vescica donatore visibile. Doppler normale in entrambi i gemelli
STADIO 2	Sequenza oligoidramnios-polidramnios. Vescica del donatore non visualizzabile. Doppler normale in entrambi i gemelli
STADIO 3	Sequenza oligoidramnios-polidramnios. Vescica del donatore non visualizzabile. Doppler anormale per entrambi i gemelli: nell'a.ombelicale inversione o assenza di flusso in diastole, onda del dotto venoso con flusso inverso o flusso pulsatile nella vena ombelicale
STADIO 4	Idrope di uno o entrambi i gemelli
STADIO 5	Morte di uno o entrambi i feti

LIMITI DELLA CLASSIFICAZIONE DI QUINTERO

- Non include le forme con presentazione atipica
 - es. casi in cui la vescica del donatore è ancora visibile ma ci sono già le alterazioni allo studio con Doppler
- La presentazione clinica non segue l'ordine di progressione nei vari stadi
 - Nel 15% degli Stadi 1 ci può essere regressione e nel 60% degli stadi 2 (Taylor et al 2002)
- La classificazione di Quintero non include la valutazione ecocardiografica
 - Cardiopatia può essere presente già allo stadio 1 (Habli et al 2012)
 - **CINCINNATI**
 - Modifica della stadiazione di Quintero,; stadio 3 diviso sulla base della gravità della cardiopatia (presenza e severità dell'insufficienza delle valvole A-V; ipertrofia cardiaca, funzione ventricolare) in
 - A) lieve
 - B) moderata
 - C) grave

CHOP SCORE

- Sistema di valutazione cardiovascolare introdotto dal Children's Hospital of Philadelphia (Rychik et al 2007)

Recipient	0 Point	1 Point	2 Points
Ventricular findings			
Cardiac enlargement	None	Mild	> Mild
Systolic dysfunction	None	Mild	> Mild
Ventricular hypertrophy	None	Present	
Valve function			
Tricuspid regurgitation	None	Mild	> Mild
Mitral regurgitation	None	Mild	> Mild
Venous Doppler findings			
Tricuspid valve inflow	2 Peaks	1 Peak	
Mitral valve inflow	2 Peaks	1 Peak	
Ductus venosus	All forward	Decreased atrial contraction	Reversal
Umbilical vein	No pulsation	Pulsations	
Great vessel findings			
Outflow tracts	PA > AO	PA = AO	PA < AO, RVOTO
Pulmonary insufficiency	Absent	Present	
Donor twin			
Umbilical artery	Normal	Decreased diastole	Absent or reverse end-diastolic flow

Abbreviations: AO, aorta; PA, pulmonary artery; RVOTO, right ventricular outflow obstruction.

From 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(4):392.e1-8; with permission.

MANAGEMENT

- In relazione allo stadio di malattia
 - Management conservativo
 - **Ablazione laser in fetoscopia delle anastomosi vascolari**
 - Amnioriduzione
 - Settostomia
 - Feticidio selettivo

- Il deterioramento delle condizioni di uno dei due feti in acuto o cronico è l'indicazione al parto pretermine

MANAGEMENT CONSERVATIVO

Stadio 1:

- Progressione dallo stadio I di Quintero:
 - *dal 10% al 46% media del 24%*
- **Non esistono studi prospettici** sulla frequenza della progressione dallo stadio I di Quintero quando non venga messo in atto alcun intervento
- Wagner et al. (2009): Studio retrospettivo :
 - Comparazione tra trattamento conservativo e laser terapia
 - Progressione del 17%
 - **miglioramento dello sviluppo neurologico ma non della sopravvivenza complessiva nel gruppo trattato**
- Bebbington et al. (2010): studio retrospettivo
 - Progressione del 10%
 - CHOP score: **individuazione di un sottogruppo di pazienti allo stadio I ad alto rischio che potrebbero beneficiare della laser terapia**

Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin–twin transfusion syndrome

M. HABLI*†‡§, E. MICHELFELDER*§¶, J. CNOTA*§¶, D. WALL*‡, W. POLZIN*†‡, D. LEWIS*†§**, F. Y. LIM*†§ and T. M. CROMBLEHOLME*†**††‡‡

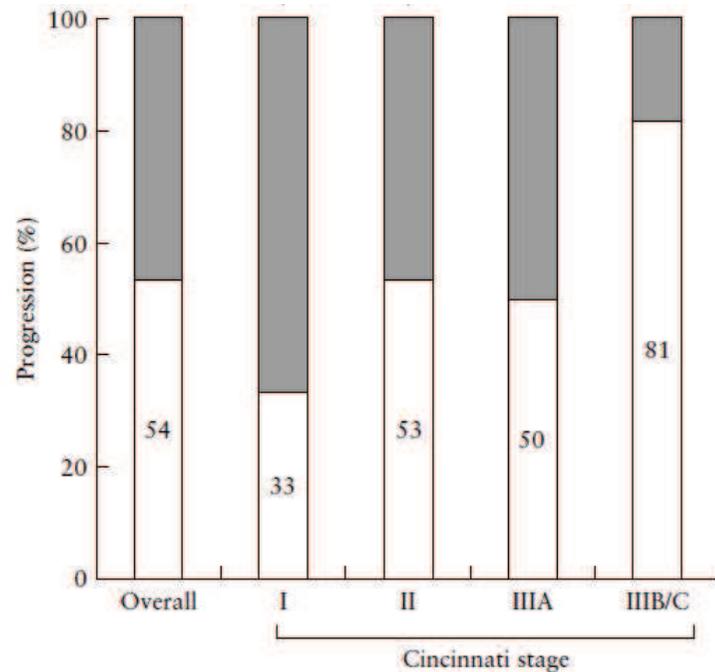


Figure 1 Progression among early-stage twin–twin transfusion syndrome patients (Quintero Stages I and II) treated with amnioreduction or observation initially as a function of recipient cardiomyopathy. Cincinnati Stage IIIA, mild cardiomyopathy; Cincinnati Stage IIIB, moderate cardiomyopathy; Cincinnati Stage IIIC, severe cardiomyopathy. □, Progression; ■, no progression.

- Negli stadi iniziali può esserci cardiopatia del ricevente alla presentazione nel 65%
- La frequenza di progressione aumenta con l'aumentare della gravità della cardiopatia
- La valutazione ecocardiografica degli stadi iniziali permette di identificare subgruppi a rischio di progressione

Management of Stage I twin-to-twin transfusion syndrome: an international survey

S. MOLINA, R. PAPANNA, K. J. MOISE Jr and A. JOHNSON

Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine and The Texas Children's Fetal Center, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Table 1 Recommendations in cases of asymptomatic Stage I twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)

Respondent characteristic	n	Recommendation				P
		Expectant management	Amnioreduction	Septostomy	Laser ablation	
Total	76	59 (78)	8 (11)	1 (1)	8 (11)	
Location						
North America	48	35 (73)	8 (17)	1 (2)	4 (8)	0.4
Europe	20	17 (85)	0	0	3 (15)	
Other	8	7 (80)	0	0	1 (20)	
Experience*						
≤ 10 years	24	20 (83)	1 (4)	0	3 (13)	0.55
> 10 years	52	39 (75)	7 (13)	1 (2)	5 (10)	
TTTS cases evaluated annually						
< 10	23	14 (61)	5 (22)	1 (4)	3 (13)	0.36
10–25	26	23 (88)	2 (8)	0	1 (4)	
26–50	14	12 (86)	0	0	2 (14)	
> 50	13	10 (86)	1	0	2 (14)	
Laser facility						
Yes	47	42 (89)	1 (2)	0	4 (9)	<0.01
No	29	17 (59)	7 (24)	1 (3)	4 (14)	

Data are expressed as n or n (%). *Years of experience as an obstetrics and gynecology/maternal–fetal medicine specialist.

- Le complicazioni dei trattamenti effettuati in Stadio I (es. complicazioni amniocentesi) possono precludere trattamenti successivi
- Scelta del trattamento in base all'esperienza e alla disponibilità del centro.
- **STADIO 2 e successivi:**
 - sopravvivenza complessiva perinatale senza alcun intervento <30% Lewi et al.(2009)

LASER TERAPIA

- Introdotto per la prima volta da De Lia Et al nel 1990
- Trattamento definitivo per le forme gravi di TTTS (Quintero II-IV) tra 16-26 s.g.
- Senat et al (2004):
 - il più importante studio clinico randomizzato: 142 donne con TTTS del II trimestre

	Sopravvivenza perinatale	Leucomalacia cistica periventricolare	Sopravvissuti senza sequele neurologiche
Laser terapia	76%	6%	52%
Amnioriduzione	56%	14%	31%

LASER TERAPIA

- Rossi et al (2008):
 - Metaanalisi e review laser terapia vs amnioriduzione
 - sopravvivenza doppia
 - **sequele neurologiche: 80% in meno**
- Studi preliminari Europei e Canadesi
 - l'ablazione laser dà gli stessi risultati anche se < 17 s.g. e > di 26 s.g.
 - risultati superiori all'amnioriduzione

PROCEDURA

- 1. ECOGRAFIA PRE-PROCEDURA:** Identificazione di
 1. placenta
 2. inserzione placentare dei funicoli
 3. membrana divisoria tra i due sacchi.
2. Sedazione + anestesia locale
3. Introduzione sotto guida ecografica di fetoscopio di 2-3 mm di diametro attraverso l'addome materno nel sacco amniotico del gemello ricevente.
 - ✓ La sede è quella che permette il miglior accesso alla zona di placenta tra le due inserzioni funicolari.
4. Attraverso il fetoscopio si introduce una fibra in quarzo (400-600 micron) che indirizza energia laser da 20 a 40 watt
5. Al termine della procedura si effettua una amnioriduzione fino a che il volume di liquido di entrambi i sacchi non risulta regolare.

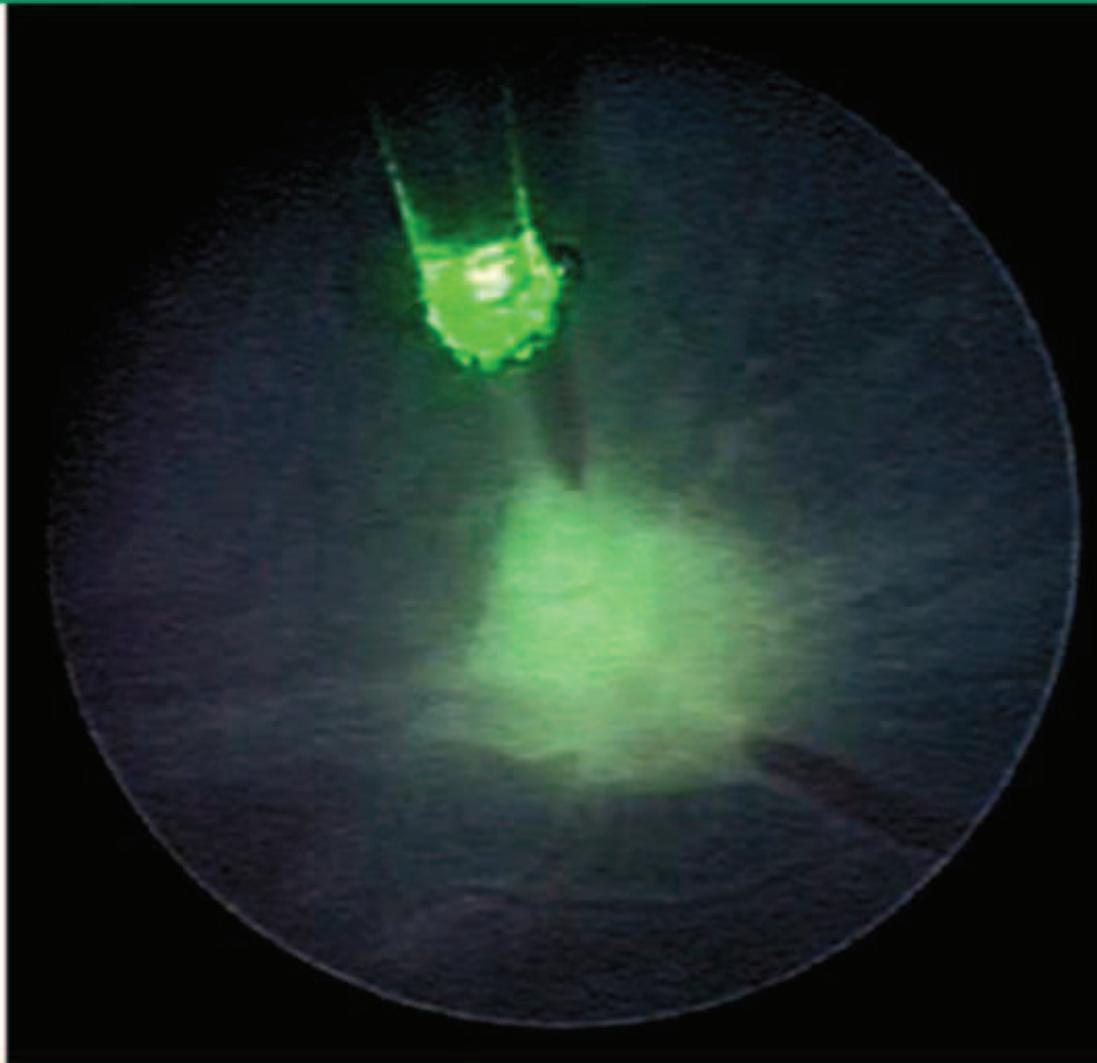
LASER TERAPIA

- **Tecnica originaria:** ablazione non selettiva di tutti i vasi sulla superficie della placenta che attraversano la membrana divisoria.
- **Quintero et al (2000)** ha introdotto la tecnica per identificare e coagulare con precisione solo le anastomosi più rilevanti: FOTOCOAGULAZIONE LASER SELETTIVA (SLPCV)
 - Migliore sopravvivenza rispetto alla tecnica non selettiva (92% vs 50%)
- **Fotocoagulazione laser selettiva sequenziale (SQLPCV)** i vasi anastomotici sono prima mappati e poi coagulati in ordine progressivo: AV-VA-AA

CURVA DI APPRENDIMENTO

- ✓ Morris et al (2010): 61 procedure e 3,4 anni per un buon outcome perinatale

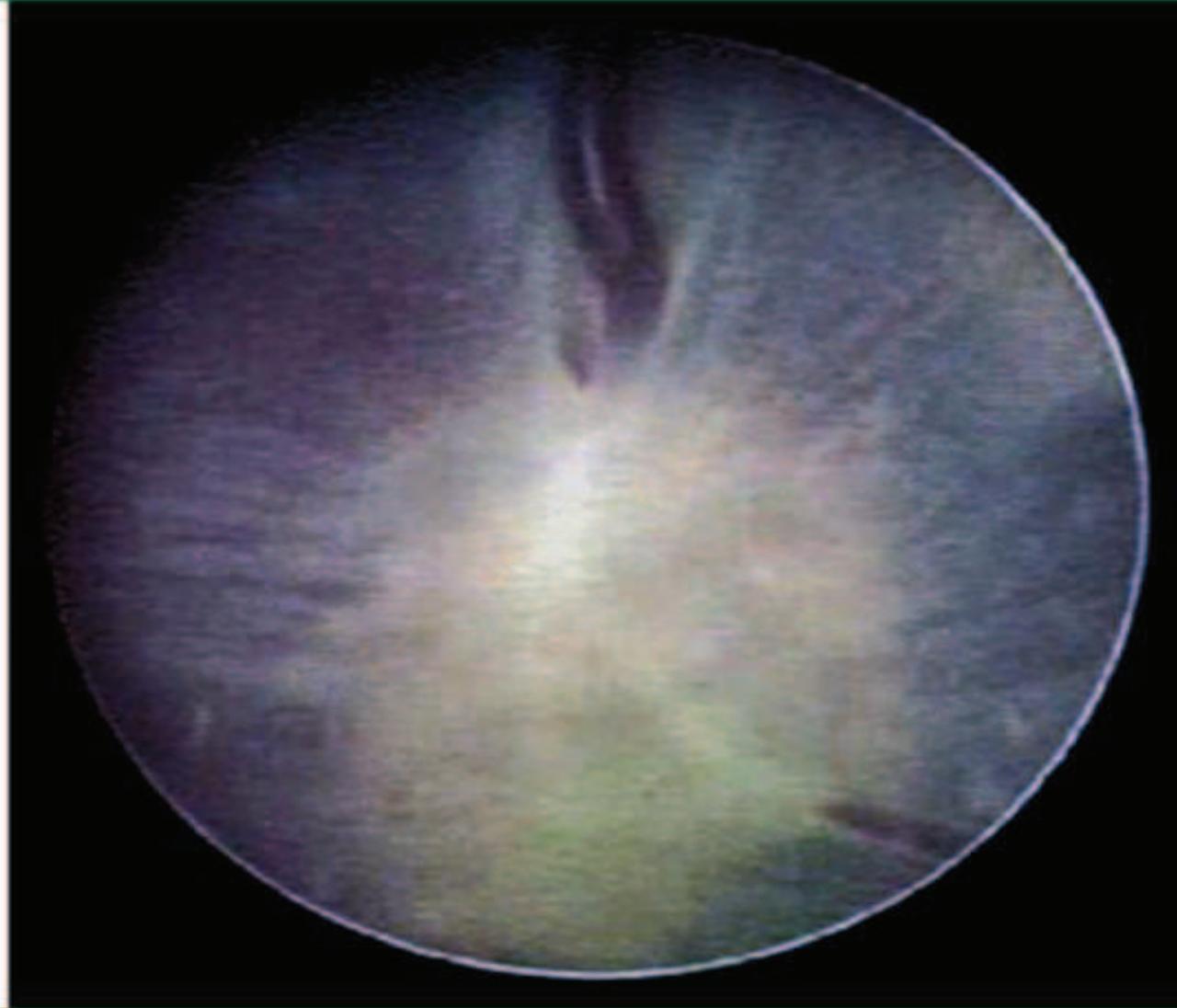
ANASTOMOSI ARTEOVENOSA POST-ABLAZIONE



The ablated area between the recipient vein and donor artery.
The laser fiber is at 12 o'clock.

Courtesy of Kenneth J Moise, Jr, MD and Anthony Johnson, DO.

ANASTOMOSI ARTEOVENOSA POST-ABLAZIONE



Ablated (blanched) area between the recipient vein at 1 o'clock and the donor artery at 5 o'clock.

Courtesy of Kenneth J Moise, Jr, MD and Anthony Johnson, DO.

COMPLICAZIONI

- PPRROM
 - entro una settimana 7%
 - Entro tre settimane 17%
- Stravaso di liquido amniotico in cavità peritoneale 7%
- Sanguinamento vaginale 4%
- Distacco di placenta 2%
- Corionamniotite 2%
- Sindrome da banda amniotica molto rara
- Stessa frequenza nell'amnioriduzione, solo PPRROM più frequente in quest'ultima.

OUTCOME

- Chmait et al (2011): Sopravvivenza perinatale
 - di uno dei gemelli 88-92%
 - Sopravvivenza di entrambi i gemelli 59-79%
 - Danni neurologici 6,1 %

- **Van Mieghem et al 2013**: l'ablazione laser delle anastomosi permette la reversibilità delle valvulopatie e della disfunzione cardiaca. Tuttavia la ripresa è tanto più lenta tanto maggiore è lo stadio di malattia

AMNIORIDUZIONE

- Riduce l'overdistensione uterina e quindi il rischio di parto pretermine e rottura prematura delle membrane
- Migliora la perfusione placentare
- Possono essere seriate e si possono drenare volumi elevati

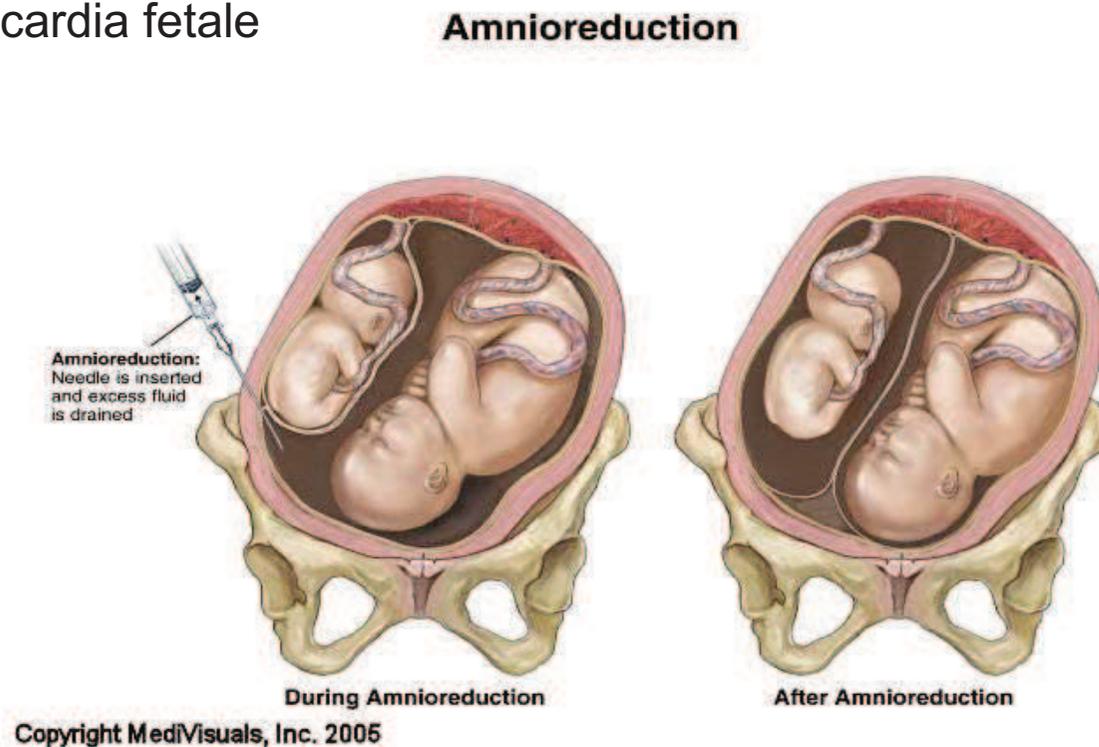
- Indicazioni
 - la soglia clinica è soggettiva
 - Difficoltà respiratoria materna
 - Riduzione lunghezza cervice
 - Ritardare il parto dopo le 26 s.g. poiché FDA non ha dato indicazione alla laser terapia dopo quest'epoca.

AMNIORIDUZIONE

Non esiste accordo in letteratura su

- Quanto liquido rimuovere
- Quanto velocemente
- Associazione di farmaci tocolitici
- Uso di antibiotico profilassi

- Leung et al (2004): non più di 5 litri/ora; rischio di
 - Distacco di placenta
 - Bradicardia fetale



International Amnioreduction Registry Mari et al (2001)

- ❖ **Raccolta di 223 gravidanze caratterizzate da TTSS**
- ❖ **20 centri**
- ❖ **760 amnioriduzioni**

➤ **Complicazioni**

- PPRM 6%
- Travaglio di parto 3%
- Distress fetale 2%
- Morte fetale 2%
- Distacco di placenta 1,3%
- Corionamniotite 1%

➤ **Outcome**

- 55% nati vivi entrambi i gemelli
- 30% nato vivo un gemello
- 14% nati morti entrambi
- 30% dei nati vivi morti nel primo mese di vita
- 24% dei donatori e 25% dei riceventi anomalie neurologiche a un mese di vita

SETTOSTOMIA

- Perforazione intenzionale della membrana divisoria dei due sacchi
- Può essere effettuata da sola o in associazione all'amniocentesi
- Sotto guida ecografica si introduce un ago di 22g attraverso il sacco del donatore e si effettua una **singola puntura** in direzione del sacco del ricevente
- Se si associa l'amniocentesi, questa precede la settostomia
- Controllo ecografico dopo 24 ore

- **Van den Wijngaard et al. (2004) Settostomia vs Amniocentesi**
 - Outcome neonatale sovrapponibile
 - La settostomia richiede solo una seduta nella maggior parte dei casi
 - L'amniocentesi è spesso la prima scelta poiché è più semplice

FETICIDIO SELETTIVO

- Procedura molto dibattuta
- Proposta in letteratura nei casi di:
 - Fallimento laser terapia
 - TTTS recidiva
 - TAPS
 - **Anomalia potenzialmente letale in uno dei gemelli**

Intrauterine death of one twin, with rescue of the other, in twin–twin transfusion syndrome

A. OHKUCHI*, H. MINAKAMI*, H. SHIRAISHI*, I. SUZUKI*, T. OHKI* and I. SATO*

**Center for Perinatal Medicine and Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School Hospital, Minamikawachi-machi, Tochigi, Japan*

- ❖ Può accadere la morte di un gemello, il donatore o il ricevente
- ❖ Circa il 50% dei gemelli che sopravvivono muore in utero o va incontro a gravi disabilità permanenti
- ❖ Si è visto che la sopravvivenza è migliore se il donatore muore prima del ricevente → miglioramento dell'emodinamica e risoluzione della cardiopatia
- ❖ Outcome migliore tanto maggiore è il tempo che intercorre tra la morte del donatore e la nascita del ricevente
- ❖ Può inoltre verificarsi risoluzione spontanea dell'idrope e del polidramnios del ricevente

CASE REPORT

- TTTS con morte del gemello donatore a 26 s.g; insufficienza cardiaca del ricevente.
- Ricevente ha avuto un aumento del PI dell'a.ombelicale fino alla morte del donatore
- Dopo un'ora dalla morte del donatore si nota un miglioramento dei flussi a livello dell'a.ombelicale, del dotto venoso e della cerebrale media.
- La funzionalità cardiaca è tornata normale in 16 giorni
- TC a 31 s.g. dopo rottura delle membrane: nascita di un neonato femmina, peso 1630 (28 giorni dalla morte del gemello). **Nessuna anomalia cardiaca o cerebrale**

Table 1 Changes in hemodynamic parameters and estimated fetal body weight prior to and after intrauterine death of the donor twin

	<i>Days from donor's death</i>								
	-27	-8	-2	0	+2	+5	+16	+21	+28
Recipient twin									
PI of umbilical artery	1.72	2.28	2.53	2.48	1.78	1.40	1.21	0.86	
PI of middle cerebral artery	1.08	1.23	1.02	2.37	1.99	2.17	1.65	1.82	
PI of ductus venosus	0.68	—	2.26	1.64	1.26	1.07	—	0.85	
Notch of umbilical vein	(-)	(-)	(+++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	
EF of right ventricle (%)	—	60	10	—	9	7	64	59	
EF of left ventricle (%)	—	77	36	—	85	74	66	65	69
CO of right ventricle (mL/kg/min)	—	69	0	—	279	247	441	377	
CO of left ventricle (mL/kg/min)	—	223	412	—	268	294	335	311	
CTAR (%)		47	39						
EFBW (g)	621	940	1159						
Donor twin									
PI of umbilical artery	0.94	1.37	1.51						
PI of middle cerebral artery	3.06	2.65	1.94						
PI of ductus venosus	0.49	—	0.00						
Notch of umbilical vein	(-)	(-)	(-)						
EF of right ventricle (%)	—	62	47						
EF of left ventricle (%)	—	84	38						
CO of right ventricle (mL/kg/min)	—	—	45						
CO of left ventricle (mL/kg/min)	—	—	25						
CTAR (%)		29	21						
EFBW (g)	589	750	840						

A pulsatility index (PI) of the ductus venosus ranging from 0.3 to 0.9⁵, an ejection fraction (EF) > 50%⁷ and a combined ventricular output (right CO + left CO) ranging from 400 to 670 mL/kg/min are considered normal⁶. PI, pulsatility index; EF, ejection fraction; CO, cardiac output; CTAR, cardiothoracic area ratio; EFBW, estimated fetal body weight; (-), no notch; (+), mild notch; (+++), severe notch with absent end-diastolic velocity.

SHORT-TERM OUTCOME

Habli et al 2012

- Conseguenze della prematurità
- 4,5-7% Insufficienza renale acuta
- 27-62% Distress respiratorio
- 2-3% Enterocolite necrotizzante
- 3% ipertensione polmonare persistente

LONG-TERM OUTCOME

- Apparato urinario: la maggior parte degli studi mostrano che non ci sono ripercussioni né per il ricevente, né per il donatore
- Apparato cardiovascolare: non sequele; necessari altri dati
- **Apparato neurologico**: sequele per il donatore legate all'ipossia e per il ricevente alla policitemia e alla stasi venosa

...concludendo

- ✓ STADIO 1: Management conservativo nella maggior parte dei casi
 - ✓ Valutazione ecografica ogni 15 giorni
 - ✓ Valutazione ecocardiografica

- ✓ STADIO 2-4 :
 - ✓ Laser terapia e/o amnioriduzione a seconda dell'esperienza del centro.
 - ✓ Target: raggiungere le 28-30 s.g.
 - ✓ Programmare il parto con il neonatologo

- ✓ TC se si deteriorano le condizioni di uno o entrambi i gemelli



BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Lutfi S, Allen VM, Fahey J, et al. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1289.
- 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.
- 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
- Senat MV, Quarello E, Levailant JM, et al. Determining chorionicity in twin gestations: three-dimensional (3D) multiplanar sonographic measurement of intra-amniotic membrane thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:665.
- Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1257.
- 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.
- A.Ohkuchi, H.Minakami, H.Shiraishi, I.Suzuki, T.Ohki et al. Intrauterine death of one twin, with rescue of the other, in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 293-296
- Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, et al. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:48.
- Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, et al. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:286.e1.
- Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:147
- Mari G, Roberts A, Detti L, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:708.
- van den Wijngaard JP, Umur A, Ross MG, van Gemert MJ. Modelling the influence of amnionicity on the severity of twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies. *Phys Med Biol* 2004; 49:N57.
- M.Habli, E.Michelfelder, J.Cnota, D.Wall, W.Polzin, D.Lewis et al. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 63-68