Síndrome de transfusão fetofetal

Paulo Roberto N. de Carvalho*

Resumo

A presente revisão discorre sobre a síndrome de transfusão fetofetal (STFF), patologia rara, que acomete cerca de 10-15% das gestações gemelares monocoriônicas/diamnióticas (MCDA). A mortalidade perinatal da STFF, quando ausente o tratamento antenatal, gira em torno de 90% para ambos os fetos. Observa-se déficit neurológico importante em 50% dos sobreviventes da STFF, como consequência da prematuridade ou do óbito unifetal. A identificação precoce da corionicidade das gestações gemelares permanece um desafio para o correto manuseio das prenhez MCDA ao longo da gestação. A gravidade desta patologia justifica a organização de serviços de referência especializados para seu diagnóstico e tratamento, apesar da sua relativa raridade. Nas últimas duas décadas a fetoscopia para coagulação a *laser* das anastomoses placentárias se tornou o padrão ouro para o tratamento intrauterino da STFF. Tal dado foi corroborado por um dos únicos ensaios clínicos randomizados realizados na área de cirurgia fetal e por vários estudos prospectivos longitudinais. Ao contrário de outras propostas terapêuticas, como a amniorredução, septostomia e mais raramente o feticídio seletivo, a laserterapia por fetoscopia promove o tratamento da causa patogênica primária da STFF. A conduta expectante pode ser considerada como primeira opção terapêutica nos casos iniciais de STFF (estágio I de Quintero). Resultados recentes identificam uma sobrevida global de 67,4% para ambos os fetos e de 90,6% para pelo menos um dos fetos. Trabalhos recentes também reportam taxas de atraso neurológico menores que 5% em gemelares tratados através da laserterapia.

Descritores: Transfusão fetofetal; Gravidez de gêmeos; Gravidez múltipla; Fetoscopia; Fotocoagulação a *laser*.

Abstract

Twin twin transfusion syndrome

The present review discusses the Twin Twin Transfusion Syndrome (TTTS), a rare disease that affects about 10-15% of monochorionic/ diamniotic twin pregnancies / diamnióticas (MCDA). The perinatal mortality of TTTS, when absent antenatal treatment, is around 90% for both fetuses. Significant neurological deficit is observed in 50% of survivors of TTTS, as a result of prematurity or death of the co-twin. Early identification of chorionicity of twin pregnancies remains a challenge for the correct management of MCDA pregnancies throughout gestation. The severity of this condition justifies the organization of specialized reference centers for its diagnosis and treatment, despite the relative rarity. In the last two decades fetoscopy for laser coagulation of placental anastomoses has become the gold standard for the intraute-

1. Departamento de Obstetrícia. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Endereço para correspondência:

Centro de Diagnóstico, Clínica Perinatal Barra
Av. Embaixador Abelardo Bueno, 201
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22775-040.
E-mail: paulonassar@cpdt.com.br

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(2):59-64

doi: 10.12957/rhupe.2015.18421

Recebido em 12/09/2014. Aprovado em 21/01/2015.

rine treatment of TTTS. This finding was corroborated by a randomized clinical trial, rare in the fetal surgery area, and for several prospective longitudinal studies. Unlike other therapeutic approaches such as amnioreduction, septostomy, and more rarely selective feticide, fetoscopy for laser therapy promotes the treatment of primary pathogenic cause of TTTS. Expectant management may be considered as the first therapeutic option in early cases of TTTS (Quintero stage I). Recent findings identify an overall survival of 67.4% for both fetuses and 90.6% for at least one of the fetuses after laser treatment of TTTS. Current studies also report rates of neurodevelopmental delay less than 5% among twins treated by laser coagulation of placental vessels.

Keywords: Fetofetal transfusion; Twin pregnancy; Multiple pregnancy; Fetoscopy; Laser coagulation.

Resumen

Síndrome de transfusión fetofetal

La presente revisión analiza el síndrome de transfusión fetofetal (STFF), patología rara que aqueja alrededor del 10-15% de los embarazos gemelares: monocoriônicas/diamnióticas (MCDA). La mortalidad perinatal del STFF, en casos de ausencia de tratamiento prenatal, gira alrededor del 90% para ambos fetos. Se observa déficit neurológico importante en el 50% de los sobrevivientes del STFF, como resultado de la prematuridad o del óbito unifetal. La identificación temprana de corionicidad de los embarazos gemelares sigue siendo un desafío para el correcto manejo de los embarazos MCDA durante todo el embarazo. La gravedad de esta patología justifica la organización de servicios de referencia especializados en el diagnóstico y tratamiento, a pesar de su relativa rareza. En las últimas dos décadas la fetoscopia para la coagulación con láser

de las anastomosis placentarias se convirtió en el patrón de oro para el tratamiento intrauterino del STFF. Este hallazgo fue corroborado por uno de los únicos ensayos clínicos aleatorios realizados en el campo de la cirugía fetal y por varios estudios prospectivos longitudinales. A diferencia de otras propuestas terapéuticas, como la amnioreducción, septostomía y más raramente el feticidio selectivo, la terapia con láser por fetoscopia promueve el tratamiento de la causa patógena primaria de la STFF. La conducta expectante puede ser considerada

como tratamiento de primera línea en los primeros casos de STFF (etapa I Quintero). Los resultados recientes identifican una supervivencia global del 67,4% para ambos fetos y del 90,6% para por lo menos uno de los fetos. Trabajos recientes también reportan tasas de retraso neurológico inferiores al 5% en gemelos tratados con terapia láser.

Palabras clave: Transfusión fetofetal; Embarazo de gemelos; Embarazo múltiple; Fotocoagulación con láser.

Introdução

As gestações gemelares monocoriônicas (MC), também chamadas de uni-placentárias, estão associadas a um aumento significativo da morbimortalidade perinatal quando comparadas às gestações gemelares dicoriônicas (DC) ou únicas.¹ Revisão sistemática envolvendo mais de 4.500 gestações de gêmeos com óbito unifetal *in utero* demonstrou um risco de morte e seqüela cerebral grave respectivamente de 12% e 18% para o feto sobrevivente em gestações MC e 4% e 1% para os gêmeos DC.² Uma das principais causas do aumento observado nas taxas de morbimortalidade é a síndrome de transfusão fetofetal (STFF). A STFF é uma condição encontrada em gestações monocoriônicas diamnióticas (MCDA), que têm como base o compartilhamento desigual do fluxo sanguíneo entre os fetos através de anastomose vasculares presentes na placenta única, comum a ambos os gemelares.

Com o passar do tempo, o fluxo de sangue desbalanceado entre os fetos leva ao desvio de sangue de um gemelar, chamado de doador para o outro gêmeo, conhecido como receptor. Surge, então, uma série de alterações fisiopatológicas que, em última análise, resultam em um feto doador hipovolêmico e com oligúria e um feto receptor com hipervolemia e poliúria. Isso explica por que a STFF também é conhecida como seqüência oligodrâmnio – polidrâmnio, bem como os principais achados sonográficos da síndrome.³

Diagnóstico da STFF

O diagnóstico da STFF ocorre mais comumente no segundo trimestre da gestação e requer o preenchimento de apenas dois critérios ultrassonográficos: (1) a identificação de gestação MCDA; (2) presença de maior bolsão vertical (MBV) de líquido amniótico (LA) menor ou igual a 2,0 cm de um lado da membrana intergêmea e de MBV maior ou igual a 8,0 cm no outro saco.³ Uma vez que no segundo trimestre a ultrassonografia obstétrica pode apresentar grande dificuldade no es-

tabelecimento da corionicidade, o exame de primeiro trimestre, especialmente aquele realizado entre 10-14 semanas tem importância fundamental nessa definição. A tabela 1 sugere seis passos que garantem um bom padrão de cuidado no diagnóstico sonográfico da corionicidade e acompanhamento das gestações MCDA em diferentes idades gestacionais.

Uma vez estabelecido o diagnóstico e devido à STFF não ser uma desordem homogênea, a gravidade da síndrome deve ser avaliada de acordo com o sistema de classificação ou estadiamento de Quintero (CQ) (Tabela 2).

Apesar de haver um debate na literatura especializada quanto à eficácia da CQ, este sistema de estadiamento permanece como o método atual de escolha para a classificação pré-operatória da STFF na maioria dos centros de referência do mundo.⁴ Conta como ponto positivo para a CQ a mesma ter permitido, desde 1999, a comparação de resultados entre diferentes centros de referências e modalidades cirúrgicas para STFF. Além do que, nenhuma outra proposta de estadiamento, inclusive aquelas que se valem da ecocardiografia fetal, foi prospectivamente validada até o presente momento.⁵

Aspectos epidemiológicos da STFF

O número de casos esperados de STFF por ano para certo país ou região pode ser calculado utilizando-se a equação exposta na figura 1. Este cálculo considera: (1) a incidência de gestações monozigóticas (MZ) de 1/330 nascidos vivos;^{6,7} (2) o fato de 3/4 dos recém-nascidos de gestação MZ serem MCDA;⁶ e (3) a incidência de STFF ser de aproximadamente 15% das gestações MCDA.^{8,9} Variações neste número vão depender das políticas locais envolvendo a fertilização *in vitro*.¹⁰

Considerando a equação acima, o cirurgião fetal pode ter uma ideia aproximada do número de gestantes com STFF a serem esperadas em um determinado centro de referência. A garantia de acesso dessas pacientes ao tratamento especializado é um dos principais proble-

Tabela 1. Diagnóstico sonográfico de corionicidade.

I. Gestação de 7-10 semanas	Identificar o número de sacos gestacionais.
II. Gestação de 10-14 semanas	Identificar o número massas placentárias, sinal de Lambda ou T e espessura da membrana intergemelar.
III. Gestação com mais de 14 semanas	A mesma recomendação do item I acrescida da avaliação do sexo fetal.
IV. A primeira ultrassonografia não foi capaz de estabelecer a corionicidade	Procurar por uma segunda opinião de especialista.
V. A segunda opinião não foi possível de estabelecer a corionicidade	Conduzir a gravidez como monócórionica/diamniótica com exames sonográficos a cada 15 dias.
VI. Documentação fetal	Determinar uma identificação clara do feto A e B de acordo com protocolos locais desde o primeiro exame. Manter a mesma identificação durante toda a gestação.

Figura 1. Número de casos de síndrome de transfusão fetofetal (STFF) esperados para uma área de acordo com o número de partos/ano.

$$\frac{\text{Partos / ano}}{440} \times 0,15 = \text{Número esperado de STFF}$$

mas envolvendo a STFF. A chegada das gestantes portadoras de STFF tem sido descrita por diversos autores como demasiadamente baixa, com apenas 1/3 dos potenciais pacientes alcançando os centros especializados no Canadá,¹¹ bem como demasiadamente tardia, com 2/3 das pacientes sendo classificadas como estágio III a V no momento da confirmação diagnóstica em tradicional centro de referência americano.¹² Ressalta-se o fato de que até 23% das pacientes referenciadas a um centro terciário com suspeita de TTTS podem na verdade ter um outro diagnóstico de base.¹²

Este cenário pode ser particularmente catastrófico, considerando-se que a mortalidade perinatal da STFF, quando ausente o tratamento antenatal, gira em torno de 90%.¹³ Sua morbidade elevada também está bem documentada na literatura obstétrica. Coorte histórica realizada entre 1989 e 1994 observou importante *deficit* neurológico em 50% dos sobreviventes da STFF, como consequência da prematuridade ou óbito unifetal.¹⁴

Tabela 2. Classificação de Quintero da síndrome de transfusão fetofetal (STFF).

Estágio I	Apresenta critério para STFF sem demais achados sonográficos de estágios mais avançados.
Estágio II	Bexiga do feto doador não visível, estudo Doppler normal.
Estágio III	Doppler arterial ou venoso criticamente alterado em qualquer dos gêmeos (diástole zero ou reversa na artéria umbilical, fluxo reverso ou ausente no ducto venoso, veia umbilical pulsátil).
Estágio IV	Hidropisia fetal em qualquer um dos gemelares.
Estágio V	Óbito de um ou ambos os gemelares.

Critério para STFF: (1) gestação monócórionica diamniótica; (2) maior bolsão vertical (MBV) de líquido amniótico (LA) ≤ 2,0 cm de um lado da membrana intergemelar e MBV ≥ 8,0 cm no outro saco.

Felizmente melhores resultados são esperados para aquele grupo de fetos que alcançam um centro de referência. Isso pode ser explicado pelos avanços nas UTIs neonatais, mas principalmente pela disponibilidade de tratamento intrauterino, em particular da fetoscopia para coagulação a *laser* (FCL) das anastomoses placentárias. A maior coorte publicada na literatura até o momento, com avaliação de 682 gestantes tratadas com FCL, evidencia uma sobrevida global de 67,4% para ambos os fetos e de 90,6% para pelo menos um dos fetos.⁴ Trabalhos recentes também reportam taxas de atraso neurológico menores que 5% em gemelares tratados com FCL.¹⁵ Isso se explica pelo fato da FCL tratar a causa patogênica primária da STFF, com a ablação das anastomoses vasculares placentárias e promovendo, dentro de um modelo teórico, a “cura” da patologia.

Tratamento fetal

A abordagem terapêutica da STFF tradicionalmente pode envolver a realização de amniorredução (AR), septostomia, feticídio seletivo e mesmo a conduta expectante.¹⁶ No entanto, a FCL é atualmente considerada o tratamento de primeira linha para STFF entre 16 e 26 semanas de idade gestacional (IG).

A AR permanece uma opção a ser empregada nos casos de STFF diagnosticados após 26 semanas de IG, particularmente naqueles com dificuldade respiratória materna ou ameaça de parto prematuro causada

Figura 2. MCDA: gravidez monocoriônica-siamniótica; MBV: maior bolsão vertical; STFF: síndrome de transfusão fetofetal; AU: artéria umbilical; Sem-semanas.

por polidramania exuberante.¹⁶ AR também pode ser considerada como uma terapêutica de segunda linha nos casos em que a laserterapia não está imediatamente disponível. Caso a AR seja empregada, é importante que o fetólogo esteja ciente do risco aumentado de complicações para a FCL subsequente, devido ao possível sangramento (com turvação do líquido amniótico), septostomia inadvertida, descolamento corioamniótico ou ruptura de membrana causada pela AR.⁵

Quando comparada à AR a FCL apresenta melhores taxas de sobrevivência, menor índice de prematuros e menos complicações neurológicas, atestadas por ensaio clínico randomizado (ECR) publicado na Europa em 2004.¹⁷ Uma meta-análise recente realizada por Klink e colaboradores avaliou o grau de injúria cerebral comparando FCL *versus* AR. O risco de dano cerebral dos lactentes no grupo de amniorredução foi de 7,69 vezes maior do que o presente naqueles tratados com *laser*. O risco de dano neurológico permaneceu maior no grupo com AR, mesmo após a exclusão dos casos de óbito neonatal da análise (RR, 3,23; 95% CI, 1,45-7,14).¹⁸

A laserterapia para tratamento da STFF é atualmente realizada por via transabdominal utilizando-se pequenos endoscópios, também chamados de fetoscópios,

de até 3,3 mm de diâmetro. Com a visualização direta e mapeamento dos vasos da superfície placentária pelo fetoscópio, as anastomoses suspeitas são fotocoaguladas utilizando-se a energia dos *lasers* Nd:YAG ou diodo no mesmo canal operatório. Esta técnica, conhecida como fotocoagulação seletiva a *laser* dos vasos comunicantes (FSLVC), tem sido empregada em todo o mundo como a técnica-padrão para o tratamento a *laser* da STFF desde sua descrição em 1998. O objetivo maior da FSLVC é promover o fechamento das possíveis conexões causadoras da STFF e ao mesmo tempo manter o máximo de território funcional placentário preservado. Uma modificação da técnica seletiva, chamada de sequencial, envolve a coagulação a *laser* das anastomoses arteriovenosas primeiramente do receptor para o doador.¹⁹ A realização da coagulação a *laser* de forma sequencial previne que o doador seja exsanguinado para o receptor intraoperatoriamente e, ao contrário, permite uma transferência de sangue do receptor para o doador, minimizando a hipovolemia e anemia neste.^{19,20} Atualmente um ECR comparando os resultados perinatais entre as técnicas de *laser* sequencial e seletiva para o tratamento da STFF está sendo conduzida pela University of Southern California com previsão de ser

concluída em 2016 (comunicação pessoal).

Em 2009 uma nova técnica para o tratamento a *laser* da STFF foi descrita nos Países Baixos por Lopriore e colaboradores. Essa técnica preconiza a coagulação a *laser* de todo o equador vascular, ao contrário de se coagular somente as anastomoses visíveis preconizadas pela técnica-padrão. Esse método é também conhecido como técnica de Salomão,¹ por efetivamente dividir as massas placentárias em duas, criando uma gestação funcionalmente dicoriônica.²¹ Argumenta-se a favor desta técnica que ela é hipoteticamente mais efetiva em coagular todas as anastomoses vasculares incluindo aquelas extremamente pequenas (< 1 mm), que podem ser de muito difícil identificação pela técnica seletiva tradicional. Essas anastomoses vasculares residuais têm permanecido sem coagulação em um número tão expressivo quanto 32%, podendo ser responsáveis por complicações como a sequência anemia-policitemia (SAP) e mesmo a recorrência da STFF, respectivamente em taxas de 13% e 14%, após a laserterapia.^{21,22}

Em 2014 um ECR incluindo 544 fetos comparou a efetividade da técnica de Salomão com a seletiva-padrão.²³ Houve uma redução significativa da incidência da SAP (3% vs 16%) e da recorrência da STFF (1% vs 7%). O método de Salomão não demonstrou estar associado com o aumento de nenhum resultado perinatal adverso, nem com o aumento das taxas de complicações operatórias, durante o período de estudo. Também não houve diferença estatística entre os dois grupos quando avaliados a duração da cirurgia, o tempo de duração do *laser* e o máximo de energia utilizado em *watts*. Esses achados sugerem que a técnica de Salomão é superior à seletiva em eliminar complicações relacionadas a pequenas anastomoses residuais não identificadas e pelo menos tão segura quanto o procedimento seletivo-padrão considerando-se todas as variáveis técnicas. No entanto, como a taxa de anastomoses residuais não coaguladas pode variar significativamente entre os centros de referências, mais estudos são necessários para corroborar a eficácia deste método.

A septostomia intencional foi abandonada como uma opção terapêutica para a STFF. Contudo, a septostomia inadvertida pode ocorrer após a laserterapia, mesmo em mãos muito experientes, em taxas tão altas quanto 7,2-8,4%.^{24,25} Esta complicação leva ao surgimento iatrogênico de uma gravidez monoamniótica aumentando os riscos de morte perinatal por entrelaçamento do cordão, parto prematuro e ruptura prematura das membranas ovulares (RPMO).^{24,26} Além

do mais, a septostomia acidental tem sido associada ao aumento das chances de desenvolvimento da síndrome da banda pseudoamniótica, com potencial teórico para constrição e mesmo amputação de membros.²⁷

A conduta expectante, por sua vez, é uma opção a ser considerada exclusivamente nas pacientes com STFF estágio I.⁵ O principal argumento para tal é que somente 10-30% das pacientes conduzidas de forma expectante neste estágio progredirão para formas mais severas da STFF.²⁸ Revisão sistemática da literatura avaliou 262 pares de gêmeos tratados com AR (16%), tratamento conservador (22%), e FCL *laser therapy* (62% dos casos). A taxa global de sobrevida foi de 77% após AR, 86% no grupo conservador e 85% no submetido ao *laser*.²⁸ Um ECR internacional, envolvendo centros da França, Estados Unidos e Canadá, está sendo agora conduzido com o propósito de comparar a conduta conservadora com a FCL no tratamento da STFF no estágio I (NCT01220011).

Ocasionalmente, o feticídio seletivo tem sido considerado por muitos centros como uma alternativa no tratamento pré-natal da STFF. Tal procedimento pode ser realizado de diversas formas, tais como: FCL, coagulação do cordão umbilical com pinça bipolar, *laser* intersticial e ablação com radiofrequência (ARF). Até o momento ainda não há um consenso de qual a melhor técnica a ser empregada, porém revisão sistemática recente indicou sobrevida para o outro gemelar de 82% após ARF, 82% após coagulação com pinça bipolar, 72% após FCL e 70% após ligadura do cordão.²⁹ O feticídio seletivo pode ter um papel particularmente interessante em casos complicados por: (1) crescimento intrauterino seletivo severo grave tipo II; (2) malformações importantes afetando um dos fetos; (3) evidência de dano cerebral prévio ou subsequente à FCL; (4) em gestação tripla complicada com STFF.⁵

O algoritmo abaixo (Figura 2), adaptado de protocolo elaborado pela Society for Maternal-Fetal Medicine, é um resumo do tratamento atualmente preconizado para STFF nos principais centros de cirurgia fetal do mundo.⁵

Para finalizar, é importante reforçar o conceito de se seguir diretrizes e protocolos assistenciais bem-definidos para a propoedêutica das gestações gemelares. Tais protocolos visam, sobretudo, identificar, ainda no primeiro trimestre, as gestações gemelares MC/DA; seguir essas gestações em intervalos apropriados (a cada duas semanas a partir de 16 semanas até o término da gravidez); identificar precocemente os casos de STFF, presentes em 10-15% das MC/DA e, por fim, encaminhar as gestantes para centros de referência em cirurgia

intrauterina para que seus fetos possam usufruir do real “estado da arte da medicina fetal”.

Referências

1. Dube J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):579-583.
2. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG*. 2006;113(9):992-998. Epub 2006 Aug 10.
3. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Krueger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999;19:550-555.
4. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the US Fetus experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):393.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.001. Epub 2011 Mar 15.
5. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jan;208(1):3-18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.880. Epub 2012 Nov 27.
6. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362(9385):735-743.
7. Fell DB, Joseph K. Temporal trends in the frequency of twins and higher-order multiple births in Canada and the United States. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12:103.
8. Quintero RA: Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatol* 2003; 30:591-600.
9. Mosquera C, Miller RS, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Semin Perinatol* 2012; 36(3):182-189.
10. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008;172:377-86.
11. Baud D, Windrim R, Miegheem TV, Keunen J, Seaward G, Ryan G. Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): A Frequently Missed Diagnosis With Important Consequences. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44(2):205-9.
12. Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ, Jr. Suspected twin-twin transfusion syndrome: how often is the diagnosis correct and referral timely? *J Ultrasound Med* 2012; 31(6):941-945.
13. Weir PE, Ratten GJ, Beischer NA. Acute polyhydramnios - a complication of monozygous twin pregnancy. *BJOG* 1979;86: 849-53.
14. Haverkamp F, Lex C, Hanisch C, Fahrenstich H, Zerres K. 2001. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Paediatr Neurol* 5: 21-27.
15. Gray PH, Poulsen L, Gilshenan K, Soong B, Cincotta RB, Gardener G.. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 204: 159.e1-159.e6.
16. Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, Quibel T, Deloison B, Salomon L et al. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Prenat Diagn*. 2011 Jul;31(7):637-46.
17. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(2):136-144.
18. van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:81-9.
19. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(10):763-768.
20. Chmait RH, Khan A, Benirschke K, Miller D, Korst LM, Goodwin TM: Perinatal survival following preferential sequential selective laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:10-16.
21. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):66.e1-4.
22. Lewi L, Jani J, Cannie M, Robyr R, Ville Y, Hecher K, et al. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:790-5.
23. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 21;383(9935):2144-51.
24. Cruz-Martinez R, Van Mieghem T, Lewi L, Eixarch E, Cobo T, Martinez JM, et al. Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Apr;37(4):458-62.
25. Chmait RH, Korst LM, Llanes A, Mullin P, Lee RH, Ouzounian JG. Perioperative characteristics associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):264.e1-8.
26. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorgiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 201 – 204.
27. Winer N, Salomon LJ, Essaoui M, Nasr B, Bernard JP, Ville Y. Pseudoamniotic band syndrome: a rare complication of monochorionic twins with fetofetal transfusion syndrome treated by laser coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 393.e1 – 5.
28. Rossi C, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome in stage I: a systematic review of the literature. *Am J Perinatol Am J Perinatol*. 2013 Jan;30(1):5-10.
29. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):123-9.