

## TTTS – współczesne trendy w diagnostyce i postępowaniu

## TTTS – actual trends in diagnosis and management

© GinPolMedProject 3 (29) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

MAŁGORZATA ŚWIĄTKOWSKA-FREUND, KRZYSZTOF PREIS

Klinika Położnictwa, Gdański Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Preis

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Małgorzata Świątkowska-Freund

ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk

Tel. +48 58 349 3445, e-mail: malswi@gumed.edu.pl

**Statystyka/Statistic**

Liczba słów/Word count 1250/1488

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 20

Received: 17.03.2013

Accepted: 05.05.2013

Published: 15.09.2013

**Streszczenie**

Zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami jest typowym powikłaniem ciąży wielopłodowej jednokosmówkowej, które występuje w około 15% takich ciąż. Jeżeli wystąpi w II trymestrze ciąży, prowadzi do śmierci wewnątrzmacicznej około 80-100% płodów.

W pracy zaprezentowano aktualne poglądy na temat diagnostyki zespołu przetoczenia pomiędzy płodami i propozycje klasyfikacji zaawansowania choroby. Przeanalizowano przedstawione w literaturze metody postępowania i efekty ich stosowania.

**Słowa kluczowe:** zespół przetoczenia pomiędzy płodami, ciąża bliźniacza, fetoskopia, laser.

**Summary**

Twin-to-Twin Transfusion Syndrome is a typical complication of monochorionic multiple pregnancy, occurring in approx. 15% of that type of pregnancies. If the syndrome develops during the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy, it leads to intrauterine death of approx. 80-100% of fetuses.

The paper presents current views on diagnostics of the twin-to-twin transfusion syndrome and some suggestions regarding classification of progression of the disease. Management methods and effects of their application presented in literature are analysed.

**Key words:** twin-to-twin transfusion syndrome, twin pregnancy, fetoscopy, laser

## WSTĘP

Zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami (*TTTS* – *Twin-to-Twin Transfusion Syndrome*) jest typowym powikłaniem ciąży wielopłodowej jednokosmówkowej. Występuje on w około 15% takich ciąż. Jeżeli wystąpi w II trymestrze ciąży, prowadzi do śmierci wewnątrzmacicznej około 80-100% płodów [1-3].

Na TTTS może nakładać się proces selektywnego ograniczenia wzrastania płodu (*sIUGR* – *selective Intrauterine Growth Restriction*), który dodatkowo pogarsza rokowanie i zmniejsza szanse urodzenia żywego i zdrowego dziecka. Te dwa zespoły bywają często mylone, sytuację wyjaśnia dopiero przeprowadzenie dokładnej diagnostyki przez wyspecjalizowane ośrodki medyczne zajmujące się tym tematem [1]. Dawniej błędnie za cechę rozpoznawczą TTTS przyjmowano rozbieżność masy ciała płodów; i tak dzieje się nadal w wielu przypadkach. Prace Rubéna Quintero w USA i grupy Eurofetus w Europie jednoznacznie wskazały, że rozpoznanie TTTS opiera się jedynie na stwierdzeniu sekwencji wielowodzie-małowodzie, a różnica szacowanych mas płodów może, ale nie musi, pojawić się w długo trwającym zespole o łagodnym przebiegu i jest spowodowana przewlekłym niedotlenieniem hipowolemicznego dawcy [2,4,5]. Zazwyczaj mniejsza masa jednego z płodów jest jednak niezależna od TTTS i wywołana innymi, nie do końca poznanymi czynnikami [6]. Kryterium granicznym dla rozpoznania TTTS przyjętym w Polsce jest stwierdzenie wielowodzia w jednym worku owodniowym z największą kieszenią płynową (*MVP* – *Maximal Vertical Pocket*) powyżej 8 cm i z MVP w drugim worku owodniowym poniżej 2 cm [7-9]. W ciąży jednokosmówkowej jednoowodniowej (występującej bardzo rzadko – w ok. 1% takich ciąż) można rozpoznać TTTS dopiero w wyższych stopniach zaawansowania, gdy nie jest widoczny pęcherz moczowy „dawcy” lub pojawiają się charakterystyczne dla tego zespołu zaburzenia krążenia [2].

## PATOGENEZA

Patogeneza rozwoju zespołu polega na tym, że we wspólnym łożysku dochodzi do zaburzenia równowagi w przepływie krwi poprzez połączenia naczyniowe pomiędzy płodami, w wyniku czego jeden z nich staje się „dawcą”, a drugi „biorcą” [1,10]. Największą trudność sprawia algorytm nadzoru nad taką ciążą, gdyż dynamika ewentualnego rozwoju TTTS jest nieprzewidywalna. Ostatecznie ustalono, że w ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej od 16. tygodnia ciąży poszukiwanie cech TTTS powinno się odbywać w cotygodniowej ocenie ultrasonograficznej [1,4,7,10].

## DIAGNOSTYKA I POSTĘPOWANIE

Wystąpienie pierwszych cech TTTS kwalifikowane, jako I stopień tego zespołu w skali Quintero jest już wskazaniem do skierowania i konsultacji ciężarnej w ośrodku zajmującym się leczeniem tego zespołu. Nie

## INTRODUCTION

Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS) is a typical complication of monochorionic multiple pregnancy. It occurs in approximately 15% of pregnancies of that type. Occurring during the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy the syndrome leads to intrauterine death of approx. 80-100% of fetuses [1-3].

TTTS may be overlapped by selective Intrauterine Growth Restriction (sIUGR) – a condition that additionally worsens the prognosis and reduces chances of giving birth to a living and healthy child. Both syndromes are commonly confused, and only a precise diagnostics provided by a highly-specialised centre experienced in the subject may clarify the situation [1]. Formerly, foetal weight discrepancy was erroneously considered an identifying feature of TTTS. That error is still made on many occasions. Rubén Quintero's studies in the USA and studies carried out by the Eurofetus group in Europe clearly demonstrated that the diagnosis of TTTS is based only on detection of the hydramnios-oligoamnios sequence, and a difference in estimated foetal weight may, but does not necessarily have to, develop in course of a long and mild syndrome, and is caused by a chronic hypoxia of the hypovolaemic donor [2,4,5]. However, a lower weight of one foetus is independent of TTTS and caused by other, not clearly identified factors [6]. The limiting criterion for TTTS diagnosis adopted in Poland is a diagnosis of hydramnios in one amniotic sac with the maximum vertical pocket (MVP) over 8 cm and with MVP below 2 cm in the other amniotic sac [7-9]. In monochorionic monoamniotic pregnancy (very rare – approx. 1% of that type of pregnancies) TTTS may be diagnosed only at higher progression levels, because the urinary bladder of the “donor” is invisible or circulatory disorders characteristic for that syndrome develop [2].

## PATHOGENESIS

Pathogenesis of the syndrome consists in disturbance of equilibrium of blood flow through vascular connections between foetuses in the common placenta, leading to the situation when one foetus becomes a “donor” and the other a “recipient” [1,10]. The algorithm of supervision of that type of pregnancy is the greater challenge, because the dynamics of possible TTTS development is unpredictable. Finally it was established that in monochorionic twin pregnancy, from the 16<sup>th</sup> week onwards, signs of TTTS should be sought by weekly ultrasound assessment [1,4,7,10].

## DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

Occurrence of first signs of TTTS, qualified as stage 1 acc. to the Quintero scale, constitutes an indication for referral of the gravid to a specialist therapeutic centre. There is no unequivocal opinion regarding the question if gravids at the 1 stage of progress should be operated on. This doubt is a consequence of the obser-

ma jednoznacznej opinii, czy należy operować ciężarne w I stopniu zaawansowania. Wątpliwość bierze się stąd, że w ok. 40% przypadków zespół ten może się cofnąć. Jednak w ok. 30% przechodzi w kolejne stopnie prowadząc do zaburzeń diurezy u dawcy lub istotnych zaburzeń krążenia płodów. Wiadomo także, że progresja z I do III i IV stopnia może nastąpić w ciągu kilku dni, prowadząc do istotnego pogorszenia stanu płodów, a nawet do śmierci wewnątrzmacicznej, co najmniej jednego z nich. W tym zakresie oczekujemy na wyniki badań na dużym materiale [11]. W Klinice Położnictwa w Gdańsku preferujemy rozdzielanie krążenia obu płodów już w I stopniu, zanim wystąpi zaburzenie produkcji moczu u dawcy i zaburzenia krążenia płodów, ale po spełnieniu wszystkich warunków niezbędnych do bezpiecznego i skutecznego przeprowadzenia zabiegu. Zabieg taki zwany laserową fotokoagulacją naczyń łączących (*SLPCV – Selective Laser Photocoagulation of Communicating Vessels*) jest jedyną znaną metodą przyczynową leczenia tego zespołu. Zabieg przeprowadzony w przedziale od 17. do 26. tygodnia ciąży charakteryzuje się znaczną skutecznością prowadząc do przeżycia obu płodów w ok. 65-60% przypadków oraz co najmniej jednego płodu w ok. 85% ciąży. To znaczna poprawa wyników w stosunku do dotychczas stosowanych metod leczenia objawowego lub braku leczenia [5,10-13]. W porównaniu do stosowanego uprzednio leczenia amnioredukcjami, wyniki są kilkakrotnie lepsze – nie tylko częściej dzieci przeżywają przynajmniej do końca okresu noworodkowego, ale znacznie mniejszy jest odsetek dzieci z ciężkim porażeniem mózgowym [5]. Obecnie amnioredukcje są akceptowalne do stosowania tylko po 26. tygodniu trwania ciąży, gdy możliwości wykonania zabiegu laserowego są znacznie ograniczone lub gdy istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego. Mogą być one też stosowane w czasie przygotowania płodów glikokortykoidami do porodu przedwczesnego [5,13]. Przeżycie płodów jest tylko częścią sukcesu leczniczego. Oczekujemy uzyskania z ciąży nie tylko noworodków żywych, ale również zdrowych neurologicznie. Szacowany w piśmiennictwie odsetek mózgowych porażań dziecięcych (MPD) u dzieci z ciąż leczonych fetoskopowo z powodu TTTS wynosi ok 5-10% [5,12,13]. Modyfikacja techniki operacyjnej wprowadzona w Klinice Położnictwa w Gdańsku przez doc. M. Świątkowską-Freund wykazała silną zależność wystąpienia MPD od miejsca wykonanej fotokoagulacji połączeń naczyniowych w łożysku. Pierwotnie stosowane metody fotokoagulacji po obu stronach głębokich anastomoz naczyniowych albo zawsze tylko po stronie tętniczej tych anastomoz prowadziły w materiale własnym okresowo nawet do 16% MPD. Niewiele pomogło również zastosowanie opracowanej i wdrożonej później techniki selektywnej sekwencyjnej okluzji naczyń (*QSLPCV – Sequential Selective Laser Photocoagulation of Communicating Vessels*) [11]. Modyfikacja techniki laserowej opracowanej w klinice

vation that in approx. 40% of cases the syndrome may be revoked. However, in other approx. 30% of cases it progresses, leading to diuresis disorders in the donor or significant circulatory disorders in both fetuses. It is also known that a progression from stage 1 do stage 3 and 4 may take only a couple of days, leading to a significant deterioration of fetuses' condition, and even to intrauterine death of at least one of them. In that respect we are waiting for results of studies performed on a large material [11]. In the Obstetric Department in Gdansk, Poland, we prefer separation of circulations in both fetuses already on the stage 1, before any disorders of urine production in the donor or of foetal circulatory function develop, but after meeting all requirements necessary for safe and effective surgery. The surgical procedure is called the selective laser photocoagulation of communicating vessels (SLPCV), and it is the only known causal method of treatment of that syndrome. The procedure is performed between the 17<sup>th</sup> and the 26<sup>th</sup> week of pregnancy and offers a significant efficacy, leading to survival of both fetuses in approx. 65-60% of cases, and survival of at least one foetus in approx. 85% of cases. That constitutes a significant improvement compared to previously used methods of symptomatic treatment or lack of treatment [5,10-13]. Compared to the previously used method of amnioreduction, results of the modern surgical treatment are much better – not only children more often survive at least to the end of the neonatal period, but also the ratio of children with severe cerebral palsy is much lower [5]. At present, amnioreductions are acceptable only post the 26<sup>th</sup> week of pregnancy, when the possibility of the laser treatment is highly limited, or if there are other contraindications for surgery. Amnioreductions may be also used during preparation of fetuses with glucocorticoids for a premature delivery [5,13]. Survival of fetuses constitutes only a part of the therapeutic success. We expect not only delivery of living neonates, but also of neurologically healthy ones. A literature-estimated ratio of cerebral palsy (CP) cases in children from pregnancies foetoscopically treated for TTTS is approx. 5-10% [5,12,13]. A modification of the surgical technique introduced in the Obstetric Department in Gdansk by Assistant Professor M. Świątkowska-Freund, MD, Ph.D. demonstrated a strong correlation between CP and place of photocoagulation of communicating vessels in the placenta. Initially used methods of photocoagulation on both sides of deep vascular anastomoses, or always on the arterial side of those anastomoses had lead in our material to periodical incidence of CP at the level of as much as 16%. Introduction of a later developed technique of sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels (QSLPCV) was of little help [11]. The modification of the laser technique developed in the Department in Gdansk consists on anastomosis closure always on the side of the "donor". That novel procedure is based on the assumption that the surface of "donor" placenta is

w Gdańsku polega na zamykaniu anastomoz zawsze po stronie płodu „biorcy”. Ta nowa procedura opiera się na założeniu, że oszczędza maksymalnie powierzchnię łożyska „dawcy”, która zwykle jest mniejsza dając dawcy szansę na lepsze „odżywienie” i wzrost. W pierwszej grupie pacjentek zoperowanych tą metodą w Gdańsku u żadnego dziecka nie zdiagnozowano MPD [10].

Po zabiegu fetoskopii każdy ośrodek monitoruje kobiety ciężarne we wczesnym okresie okołoperacyjnym według własnego schematu. Istnieje niewielki odsetek ciąż, w których po zabiegu pozostaną niezamknięte z przyczyn technicznych naczynia lub pod wpływem zmiany ciśnienia krwi otwierają się bardzo małe naczynia krwionośne niewidoczne podczas inspekcji fetoskopowej. Może to prowadzić do nawrotu zespołu TTTS lub jego odwrócenia, gdzie „dawca” staje się „biorcą” i odwrotnie. Potrzebny staje się wtedy powtórny zabieg [14]. Dalsze monitorowanie odbywa się w ośrodku prowadzącym ciążę. Jeżeli zabieg laserowej okluzji anastomoz przebiegnie skutecznie, uzyskuje się ciążę hemodynamicznie dwukosmówkową. Wówczas wystarczy kontrolować ultrasonograficznie ciążę w dalszym jej przebiegu tak, jak każdą ciążę dwukosmówkową, czyli co 2 tygodnie. Ważnym elementem opieki nad ciążą z TTTS przed zabiegiem lub po leczeniu TTTS jest nadzór echokardiograficzny, gdyż występujące po zabiegu zmiany hemodynamiczne w krążeniu obu płodów mogą prowadzić do przejściowego ograniczenia wydolności krążenia, co wymaga w takich przypadkach wsparcia farmakologicznego [15-18].

Kobiety ciężarne, u których stwierdzono TTTS chcą wiedzieć, jakie mają szanse na uzyskanie poprawy i posiadanie żywych i zdrowych dzieci. Okazało się, że prognozowanie na podstawie powszechnie stosowanej skali Quintero jest niewystarczające, gdyż sprawdza się ona tylko w przypadku braku zastosowania leczenia laserowego [2,13,19,20]. Odsetki przeżyć płodów pozostają podobne po zabiegach laserowych, niezależnie od stopnia zaawansowania wg Quintero. Istniała zatem konieczność zweryfikowania tego problemu i zostało to zrobione na materiale ciężarnych leczonych w Klinice Położnictwa w Gdańsku. Zgromadzone i opracowane wyniki pozwoliły na wprowadzenie modyfikacji do skali Quintero. Skala zmodyfikowana przez uwzględnienie czasu trwania ciąży, w którym ujawni się i zostanie zoperowany TTTS, silnie koreluje z wynikami leczenia. Im wcześniej TTTS wystąpi tym mniejsze są szanse na uzyskanie sukcesu leczniczego. Późne wystąpienie TTTS, nawet przy wystąpieniu wyższego stopnia zaawansowania według Quintero lepiej rokuje [10]. Modyfikacja skali Quintero będąca głównym przedmiotem badań Małgorzaty Świątkowskiej-Freund pozwoliła lepiej zrozumieć patofizjologię TTTS i jego historię naturalną. Spotkała się także z dyskusją i zainteresowaniem światowych ekspertów w dziedzinie TTTS podczas prezentacji tej modyfikacji na Światowym Kongresie Medycyny Perinatalnej w Kos w 2012 r.

smaller and has to be saved to give the donor an opportunity to nourish and grow. In the first group of patients in whom the method was applied, not a single case of CP was diagnosed [10].

Following the foetoscopy, each centre monitors pregnant women during the early post-surgical period according to its own, approved scheme. There is a small percentage of pregnancies in which some vessels remain open following the procedure due to technical reasons, or in which very small blood vessels, invisible during the foetoscopic inspection, become opened with changed blood pressure. That may lead to recurrence of TTTS or its inversion, with the “donor” becoming a “recipient” and vice versa. A repeated surgery is necessary in those circumstances [14]. Further monitoring is realised by a centre that manages the particular pregnancy. If the procedure of laser occlusion of anastomoses is successful, a haemodynamically dichorionic pregnancy is obtained. If that is the case, it is sufficient to provide ultrasound control of the further course of the pregnancy, as any dichorionic pregnancy, that is every 2 weeks. An echocardiographic supervision in an important element of management of the TTTS-complicated pregnancy, because haemodynamic changes occurring following the surgery in circulations of both fetuses may lead to transient circulatory failure, requiring pharmacological support [15-18].

Pregnant women with confirmed TTTS want to know their chance for improvement and having alive and healthy children. It turned out that making prognosis based on the the commonly used Quintero scale is insufficient, because it works only in case of no laser treatment [2,13,19,20]. Foetus survival ratios are similar following laser procedures, regardless the progression stage acc. to Quintero. Therefore, it was necessary to verify the problem. That has been done in the material of pregnant women treated in the Obstetric Department in Gdansk. Acquired and processed results allowed development of a modification of the Quintero scale. The modified scale considers duration of pregnancy before TTTS is diagnosed and surgically treated, and demonstrates a strong correlation with outcomes of the therapy. The earlier TTTS is developed during a pregnancy, the lowest chances for a therapeutic success are. Late TTTS, even if associated with a higher stage acc. to the Quintero scale, is associated with a more favourable prognosis [10]. The modification of the Quintero scale – the main subject of studies performed by Małgorzata Świątkowska-Freund – allowed better understanding of TTTS pathophysiology and its natural history. The modification was also discussed by experts in TTTS following its presentation in the 2012 World Congress of Perinatal Medicine in Kos.

## PODSUMOWANIE

Postęp w diagnostyce i leczeniu TTTS jest znaczny, pojawiają się możliwości coraz lepszej, dokładniejszej i na czas przeprowadzonej diagnostyki, konsultacji w ośrodkach specjalistycznych oraz wdrożenia leczenia w odpowiednim momencie. Należy jednak wskazać, że nadal pojawiają się kobiety ciężarne w ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej z brakiem rozpoznania kosmówkowości, skierowane po przedłużonej w czasie obserwacji w ośrodku macierzystym, co prowadzi do opóźnienia we wdrożeniu leczenia i pogarsza jego wyniki. Istnieje konieczność prowadzenia szerokiej akcji uświadamiającej w środowisku położników, jak ważna jest wczesna ocena kosmówkowości i szybka konsultacja w ośrodku referencyjnym zajmującym się leczeniem powikłań ciąży wielopłodowej w przypadku stwierdzenia rozbieżności w objętości płynu owodniowego w ciąży jednokosmówkowej.

Ryzyko wystąpienia powikłań w ciążach wyższej krotności jest jeszcze większe i bezwzględnie w obecnym położnictwie takie ciążę powinny być całościowo prowadzone w ośrodkach najwyższego stopnia referencji [3].

## CONCLUSION

A significant progress in TTTS diagnostic and therapy is observed. Improved and more precise diagnostics, consultations in specialised centres and implementation of new therapeutic approaches at appropriate time are emerging. It should be noted, however, that there are still some cases of women with twin monochorionic pregnancy in whom the chorionic status remains undiagnosed, who are referred for long-term observation in their local institutions. That leads to delayed implementation of an appropriate therapy and reduces chances for its success. It is necessary to implement a broad educational project for obstetricians, aimed at importance of evaluation of chorionic status and early consultation in the reference centre experienced in therapy of multiple pregnancy complications in case of a discrepancy of volume of amniotic fluid in a monochorionic pregnancy.

The risk of complications in plural pregnancies is even higher. Those pregnancies should be implicitly managed in centres at the highest reference level [3].

## Piśmiennictwo / References:

1. **Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacos E et al.** Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:177-94.
2. **Quintero RA, Morales WJ, Allen MH et al.** Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19:550-5.
3. **Hirata T, Osuga Y, Fujimoto A et al.** Conjoined twins in a triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and bastocyst transfer: case report and review of the literature. *Fertil Steril* 2009;91:933.e9-e12.
4. **Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH.** The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2009;30:379-90.
5. **Salomon L, Örtqvist L, Aegerter P et al.** Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 444.e1-7.
6. **Blickstein I, Arabin B, Lewi L et al.** A template for defining the perinatal care of monochorionic twins: the Istanbul international ad hoc committee. *J Perinat Med* 2010;38:107-10.
7. **Bręborowicz G, Malinowski W, Ronin-Walknowska E.** Ciąża wielopłodowa. Poznań OWN, 2010.
8. **Bręborowicz G, Malinowski W, Ronin-Walknowska E.** Atlas ciąży wielopłodowej. Poznań OWN, 2008.
9. **Magann EF, Sanderson M, Martin JN et al.** The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1581-8.
10. **Świątkowska-Freund M.** Zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami – nowa klasyfikacja oraz własna modyfikacja techniki leczenia fetoskopowego. *Ann Acad Med Ged* 2011;41.
11. **Quintero RA, Ishii K, Chmait RH et al.** Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:763-8.
12. **Senat MV, Deprest J, Boulvain M et al.** Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.
13. **Świątkowska-Freund M, Pankrac Z, Preis K.** Results of laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome - own experience. *J Matern Fetal Neonat Med* 2012;25:1917-20.
14. **Chmait RH, Assaf SA, Benirschke K.** Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications. *Placenta* 2010;31:611-4.
15. **Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L et al.** The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Int J Pediatr* [serial online] 2010 Aug 8 [cited 2013 March 08]; 2010: 379792. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929591/>.
16. **Lougheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K et al.** Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Coll Cardiol* 2001;38:1533-8.
17. **Ishii K, Chmait RH, Martinez JM et al.** Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:164-8.
18. **Harkness UF, Crombleholme TM.** Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Semin Perinatol* 2005;29:296-304.
19. **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.e1-8.
20. **Rossi AC, D'Addario V.** The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis. *Am J Perinatol* 2009;26:573-44.