

Dissertação / Artigo tipo “Case Report”
Mestrado Integrado em Medicina

**O DESAFIO DA ABORDAGEM DE UMA GESTAÇÃO TRIGEMELAR,
A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO**
Ângela Isabel Oliveira Barbosa Mendes

Orientadora:

Dr.ª Rosa Zulmira Rocha Pereira Vaz de Macedo

Co-orientador:

Dr. António Gonçalo Inocêncio Vila Verde

Porto, Junho de 2016

O DESAFIO DA ABORDAGEM DE UMA GESTAÇÃO TRIGEMELAR, A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ângela Isabel Oliveira Barbosa Mendes
angelaisabelmendes@hotmail.com

Artigo tipo “Case Report”, Mestrado Integrado em Medicina submetido no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

Orientadora: Dr.^a Rosa Zulmira Rocha Pereira Vaz de Macedo

Grau académico: Professora Auxiliar Convidada

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228, 4050-313 Porto

Co-orientador: Dr. António Gonçalo Inocêncio Vila Verde

Grau Académico: Mestrado em Medicina

Título Profissional: Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Rosa Zulmira Vaz de Macedo, expresso um especial agradecimento pela disponibilidade e atenção ao longo de todo este percurso de orientação científica. Agradeço também a oportunidade que me concedeu em poder realizar uma dissertação acerca de um caso clínico tão interessante como este, que sem dúvida fez aumentar ainda mais o meu interesse pela área da Obstetrícia.

Ao Dr. Gonçalo Vila Verde o meu sincero agradecimento pela atenção e ajuda em tornar este artigo mais completo e interessante.

À Dr.^a Joana Mesquita Guimarães agradeço a disponibilidade e o auxílio que prestou.

Expresso também a minha gratidão à participante envolvida neste artigo que, embora no anonimato, prestou uma contribuição essencial para que este trabalho fosse possível.

RESUMO

A idade materna avançada e a disponibilidade generalizada de tratamentos de infertilidade levaram a um aumento da incidência de gestações múltiplas nos últimos 30 anos. Este tipo de gestações está associado a um risco mais elevado de complicações obstétricas e de *outcomes* perinatais adversos.

Neste estudo, expomos um caso clínico de uma gestação trigemelar, caracterizada por uma abordagem clínica e terapêutica questionável e de difícil decisão. Foi realizada uma avaliação crítica dos principais parâmetros de interesse clínico.

Trata-se do caso de uma primigesta com 39 anos de idade diagnosticada com uma gestação trigemelar dicoriónica triamniótica concebida por *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI). Na avaliação ecográfica do primeiro trimestre verificou-se uma discrepância da translucência da nuca (TN) entre os fetos pertencentes à gestação monocoriónica, em que um dos gémeos possuía uma medição acima do P₉₉. A discordância da TN na gestação monocoriónica estava associada a uma assimetria de crescimento, em que o gémeo com a medição da TN acima do P₉₉ possuía o maior comprimento crânio-caudal (CCC). Nenhuma malformação congénita *major* foi detectada nas avaliações de *follow-up* seguintes. Sinais sugestivos de Síndrome Tranfusão Feto-fetal (STFF) surgiram às 15 semanas, com posterior confirmação do diagnóstico no estadio I de Quintero às 16 semanas. A decisão acerca da realização de procedimentos invasivos de diagnóstico e de tratamento pré-natal neste caso clínico foi um verdadeiro dilema. A não realização de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal foi a decisão final do casal. A estratégia terapêutica adoptada para o STFF no estadio I consistiu numa atitude expectante com uma vigilância apertada. Posteriormente, às 18 semanas verificou-se uma melhoria subjectiva desta síndrome e constatou-se que o feto dador do STFF possuía uma inserção velamentosa do cordão umbilical. A assimetria de crescimento na gestação monocoriónica persistiu até ao nascimento, com desenvolvimento de restrição de crescimento fetal selectiva (RCF-S) a partir da 22^a semana de gestação. O parto ocorreu às 32 semanas e 4 dias por agravamento analítico materno e da RCF-S. As gémeas pertencentes à placentação monocoriónica possuíam uma discrepância de peso igual a 25,5%.

A discordância da TN entre os fetos de gestações monocoriónicas pode ser causada na maioria dos casos por anomalias estruturais ou por STFF em vez de defeitos cromossómicos, uma vez que o risco de heterocariotipia é baixo. Contudo, a associação entre discordância da TN em gestações monocoriónicas no primeiro trimestre e o desenvolvimento posterior de STFF é controversa. Desta forma, neste tipo de casos a realização de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal não é linear e acarreta um risco mais elevado de abortamento por se tratar de uma gestação múltipla.

A abordagem terapêutica do estadio I do STFF foi outro ponto fulcral de discussão, uma vez que a abordagem óptima de casos de STFF no estadio I permanece incerta. Para além disso, existe uma escassez de informação em relação aos resultados provenientes de intervenções terapêuticas direccionadas ao STFF em gestações trigemelares.

Em suma, este *case report* realça as complexidades na abordagem de gestações múltiplas, especialmente naquelas com placentação monocoriónica.

Palavras-Chave: Gestação múltipla; Gestação Trigemelar; Placentação Monocoriónica; Síndrome Transfusão Feto-fetal; Restrição de Crecimento Fetal Selectiva.

ABSTRACT

Advanced maternal age and the widespread availability of infertility treatments have led to an increased incidence of multiple pregnancies in the last 30 years. This type of pregnancy is associated with a higher risk for obstetric complications and adverse perinatal outcomes.

In this study, we expose a case of a triplet pregnancy, characterized by a questionable and difficult clinical approach and decision therapy. A critical evaluation of the main parameters of clinical interest was held.

This is the case of a 39 year old, first pregnancy, diagnosed with a dichorionic triamniotic triplet pregnancy conceived by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Ultrasonography evaluation of the first trimester showed a discrepancy of the nuchal translucency (NT) between fetuses belonging to the monochorionic gestation, whereby one of the twins had a measurement above P_{99} . The discordance in NT in monochorionic gestation was associated with an asymmetry growth between the twins. The twin with NT measurement over P_{99} had the highest crown-rump length (CRL). No major congenital malformation was detected in the following follow-up assessments. Signs suggesting of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) appeared at 15 weeks, with subsequent confirmation of diagnosis in stage I of Quintero at 16 weeks. The decision concerning the execution of invasive diagnostic and treatment procedures was a real dilemma in this case. The parents finally decided not to proceed with any invasive techniques of prenatal diagnosis. The therapeutic strategy adopted for TTTS in stage I comprised an expectant attitude with close observation. Subsequently, at 18 weeks there was a subjective improvement of this syndrome and it was found that the TTTS fetal donor had a velamentous insertion of the cord. The asymmetry of growth in monochorionic pregnancy persisted up to the birth, with development of selective intrauterine growth restriction (sIUGR) from the 22nd week of pregnancy. The babies were delivered at 32 weeks and 4 days due to a worsening of maternal analytical parameters and sIUGR. The twins belonging to monochorionic placentation had a weight discrepancy equal to 25.5%.

The discordance in NT between fetuses from the monochorionic gestations can be caused in great majority of cases by structural anomalies or TTTS rather than chromosomal defects, since the risk of heterokaryotypia is low. However, the association between discordance of NT in monochorionic pregnancies in the first trimester and the subsequent development of TTTS is controversial. So in such cases the execution of invasive prenatal diagnostic testing is not linear and carries a higher risk of miscarriage because it is a multiple pregnancy.

The therapeutic approach to the stage I TTTS was another focal point of discussion, since the optimal approach of TTTS cases in stage I remains uncertain. In addition, there is a

scarcity of information about the results from therapeutic interventions targeting TTTS in triplet pregnancies.

This case report highlights the complexities in dealing with multiple pregnancies, especially those with monochorionic placentation.

Keywords: Multiple gestation; Triplet pregnancy; Monochorionic placentation; Twin-twin transfusion syndrome; Selective Intrauterine Growth Restriction.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

CCC: Comprimento Crânio-caudal

CMV: Citomegalovirus

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

DCTA: Dicoriónica Triamniótica

DHL: Desidrogenase Láctica

FIV: Fertilização *In Vitro*

ICSI: *Intracytoplasmic Sperm Injection*

LASER: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

MCDA: Monocoriónica Diamniótica

MCTA: Monocoriónica Triamniótica

PMA: Procriação Medicamente Assistida

RCF-S: Restrição de Crescimento Fetal Selectiva

STFF: Síndrome Transfusão Feto-fetal

TN: Translucência da Nuca

ÍNDICE

Conteúdo

INTRODUÇÃO _____	1
DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO _____	3
DISCUSSÃO _____	8
Translucência da Nuca aumentada em gestações monocoriônicas _____	8
Técnicas Invasivas de Diagnóstico Pré-natal _____	11
Tratamento de Síndrome Transfusão Feto-fetal _____	18
Restrição de Crescimento Fetal Selectiva _____	20
CONCLUSÃO _____	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	23

INTRODUÇÃO

A maior incidência de gestações múltiplas trigemelares e de ordem maior deve-se a um aumento da disponibilidade generalizada de técnicas de PMA, particularmente a FIV, e à hiperestimulação ovárica controlada com gonadotropinas.¹ O aumento da idade materna no momento da concepção também contribui para a taxa aumentada de gestações trigemelares.²

A natural incidência de gestações trigemelares espontâneas é de aproximadamente 1 caso por 6000 a 8000 nascimentos.³ A taxa de gestações múltiplas trigemelares ou de ordem maior aumentou mais de 400% durante o período entre 1980 e 1990, atingindo um pico em 1998 (193,5 casos por 100 000 nascimentos), seguida de uma diminuição modesta para 119,5 casos por 100 000 nascimentos em 2015.^{2,4} O declínio nas taxas de nascimento múltiplo de trigêmeos ou de ordem maior é devido provavelmente aos limites voluntários impostos por muitos centros de reprodução assistida no número de embriões transferidos e por causa da disponibilidade e aceitação de procedimentos de redução de gravidez múltipla.⁵

As taxas de essencialmente todas as complicações obstétricas, com a exceção de macrossomia, encontram-se elevadas em gestações múltiplas e, no geral, aumenta proporcionalmente com o aumento da pluralidade.⁶ Num estudo que comparou os *outcomes* de 12 193 gestações trigemelares com 316 696 gestações gemelares, verificou-se que gestações trigemelares apresentavam taxas significativamente mais elevadas de diabetes, anemia, anomalias do líquido amniótico, hipertensão associada com a gravidez, eclâmpsia, insuficiência cervical, hemorragia uterina, uso de tocólise, parto por cesariana, abortamento e placenta prévia.⁷

A prematuridade, a monocorinidade e a restrição de crescimento representam os principais riscos para os fetos e recém-nascidos de gestações múltiplas.⁵ As mortes perinatais têm diminuído, mas o risco de prematuridade não se tem alterado significativamente.⁵ A duração média de uma gestação gemelar é de 35,3 semanas e a de uma trigemelar é de 31,5 semanas.⁸ A paralisia cerebral está aumentada 6 vezes em gestações gemelares e 24 vezes em gestações trigemelares com causas não restritas à prematuridade.⁹

A corionicidade de gestações múltiplas deve ser determinada o mais precocemente possível após o diagnóstico da gravidez.¹⁰ Embora a maioria das gestações trigemelares resultem do produto de 3 diferentes oócitos, gestações monozigóticas podem ocorrer.¹¹ Em gestações triplas a placentação monocoriônica e dicoriônica confere um *outcome* mais adverso comparando com as gestações triplas tricoriônicas.¹²

Gêmeos monozigóticos possuem riscos adicionais acima dos de gestação múltipla incluindo morbidade e mortalidade perinatal mais elevada, assim como risco mais elevado de desenvolvimento de anomalias, de crescimento discordante e de prematuridade.¹³ As gestações

monocoriónicas são marcadas por complicações específicas como a síndrome transfusão feto-fetal (STFF), a restrição de crescimento fetal selectiva (RCF-S), a inversão da perfusão arterial dos gémeos e a hemorragia feto-fetal do sobrevivente após morte intrauterina de um único feto.¹⁴

A abordagem de gestações múltiplas representa muitas vezes um verdadeiro desafio a todas as subespecialidades que se focam na medicina perinatal. É essencial fornecer cuidados pré-natais de alta qualidade para otimizar os resultados, identificar e abordar as complicações efectivamente.¹⁰

Com o presente trabalho pretende-se expor um caso clínico de uma gestação trigemelar, caracterizada por uma abordagem clínica e terapêutica questionável e de difícil decisão, nomeadamente no que concerne ao diagnóstico pré-natal e ao tratamento de STFF. Tendo em conta a baixa prevalência de gestações trigemelares e dado que são situações com alto risco obstétrico e em que, por vezes, evidências de base para a sua abordagem estão por vezes em falta, o estudo de casos singulares poderá constituir uma ajuda na definição da abordagem mais correcta. Será realizada uma avaliação crítica dos principais parâmetros de interesse clínico.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

O presente caso clínico refere-se a uma primigesta de 39 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo e com história de infertilidade conjugal com 3 anos de evolução por factor masculino e endometrial.

A paciente foi submetida a ciclo de ICSI com punção ovocitária em junho de 2014 sem transferência embrionária neste período por endométrio fino. Em 31 de outubro de 2014, foi realizada uma transferência dupla de embriões criopreservados de 2 dias (4A). A primeira ecografia realizada em dezembro de 2014 revelou gestação intrauterina tripla com dois sacos gestacionais intra-uterinos constituídos por três fetos com vitalidade e com CCC compatível com 9 semanas e 1 dia. Um dos fetos encontrava-se num dos sacos gestacionais intra-uterinos e os outros dois no mesmo saco gestacional intra-uterino mas com âmnios independentes. Tratava-se, portanto, de uma gestação trigemelar com dois fetos (1 e 2) em placentação monocoriónica (diamniótica) e o outro feto (3) em placentação dicoriónica. O seguimento obstétrico desta gestação foi realizado no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN).

A avaliação serológica às 9 semanas de gestação apresentou anticorpos positivos (IgG e IgM) para CMV com teste de avidéz alta. As avaliações serológicas seguintes revelaram uma diminuição dos anticorpos para o CMV, com positividade da IgG e normalização do doseamento de IgM (*boderline* às 13 semanas de gestação).

A ecografia do primeiro trimestre às 12 semanas revelou uma discordância de 20,83% na medição da TN na gestação monocoriónica. Um dos fetos possuía uma medição acima do P₉₉, enquanto o outro tinha um valor dentro do intervalo normal. Adicionalmente, esta ecografia revelou um crescimento fetal discordante na gestação monocoriónica (discrepância no CCC de 14,63%), em que um dos fetos apresentava-se com uma medição de CCC abaixo do P₅. Foi verificado também que o feto com o maior CCC possuía a medição da TN mais elevada. Os ossos nasais estavam presentes nos 3 fetos, com líquido amniótico na faixa do normal, fluxometria doppler do ducto venoso normal e ausência de malformações fetais.

Quadro 1: Resumo das características ecográficas às 12 semanas; TN: translucência da nuca; CCC: comprimento crânio-caudal.

	Feto 1	Feto 2	Feto 3
Placentação	Monocoriónica	Monocoriónica	Bicoriónica
TN (mm)	1,00	4,80	1,60
CCC (mm)	52,5	61,5	57,9

Dúvidas surgiram acerca do risco e benefício da realização de exame de diagnóstico pré-natal invasivo. Deste modo, a abordagem clínica a ser adoptada neste caso clínico foi discutida em reunião com a equipa especializada de Diagnóstico Pré-natal do CMIN. O casal

obteve aconselhamento especializado e decidiu inicialmente realizar amniocentese aos três fetos por TN aumentada no feto 2 e para diagnóstico de infecção congénita por CMV. A amniocentese ficou marcada para as 21 semanas.

No entanto, a ecografia às 15 semanas e 5 dias revelou sinais sugestivos de STFF na gravidez monocoriónica (Quadro II). Constatou-se que no feto 1 os parâmetros biométricos encontravam-se abaixo do P₅, enquanto que no feto 2 estes valores estavam dentro do intervalo normal. Também se verificou uma discordância do perímetro abdominal na gestação monocoriónica (19,8 mm) e regurgitação da válvula tricúspide de carácter intermitente no feto 2.

Quadro 2: Resumo das características ecográficas às 15 semanas e 5 dias; LA: líquido amniótico; IP: índice de pulsabilidade; IPV: índice de pulsabilidade venoso.

	Feto 1	Feto 2
Maior bolsa de LA (cm)	2,0	8,0
Tamanho da bexiga	Bexiga visível e vazia ao longo do exame	Bem preenchida ao longo do exame
Artéria Umbilical: IP	1,93 (>P ₉₅) Com diástole positiva	1,25 (<P ₉₅)
Artéria Cerebral Média: IP	1,63	1,54
Ratio Cerebro-placentar	0.84	1.23
Ducto venoso: IPV	1,40	0,79
Inserção do cordão umbilical	Velamentosa/Marginal?	Central

A ecografia seguinte realizada às 16 semanas e 5 dias confirmou o diagnóstico de STFF no estadio I de Quintero. Já não se observou a regurgitação da válvula tricúspide.

Novamente este caso clínico foi levado a reunião com a equipa especializada em Diagnóstico Pré-natal no CMIN, uma vez que após o diagnóstico de STFF surgiram novamente dúvidas acerca da melhor decisão a adoptar em relação à realização de exame invasivo. Após aconselhamento, o casal manteve atitude expectante em relação à amniocentese e por própria iniciativa procurou cuidados médicos ao *King's College Hospital* (Londres), nomeadamente ao Professor Kypros Nicolaidis. Após avaliação médica e realização de meios complementares de diagnóstico nesta instituição, foi aconselhado a não execução de amniocentese, tendo sido esta a decisão final do casal.

A abordagem do STFF em estadio I aconselhada pelo Professor Kypros Nicolaidis consistia em manter-se uma atitude expectante com uma vigilância ecográfica apertada realizada sempre pelos mesmos especialistas; apenas se efectuaría o tratamento de STFF por LASER caso este evoluísse para estadios superiores. Esta abordagem clínica foi a adoptada pela equipa do CMIN.

Na ecografia seguinte, realizada às 18 semanas, não se observaram sinais de STFF, o que demonstra uma melhoria subjectiva desta síndrome. Para além disso, verificou-se que os parâmetros biométricos no feto dador do STFF (feto 1) encontravam-se num percentil superior ou igual ao P₅ e o ratio cerebro-placentar deste feto era de 1,02. Esta ecografia também confirmou que o feto 1 possuía uma inserção velamentosa do cordão umbilical.

As ecocardiografias fetais realizadas às 18 semanas, às 24 semanas e às 29 semanas não detectaram alterações a nível cardíaco.

A partir das 18 semanas a vigilância ecográfica consistia na realização de fluxometria Doppler semanalmente e de biometria/anatomia fetal quinzenalmente.

Desde as 22 semanas até ao final da gestação verificou-se que o crescimento do feto 1 manteve-se sempre abaixo do P₁₀ e do feto 2 acima do P₅₀ (Figura 1), o que corresponde a uma RCF-S. Para além disso, durante este período a discrepância de crescimento manteve-se sempre superior a 20% para a estimativa do peso fetal (Quadro III). As ecografias realizadas no período entre a 15ª semana e a 24ª semana detectaram volume de líquido amniótico diminuído no feto 1 com posterior normalização do mesmo.

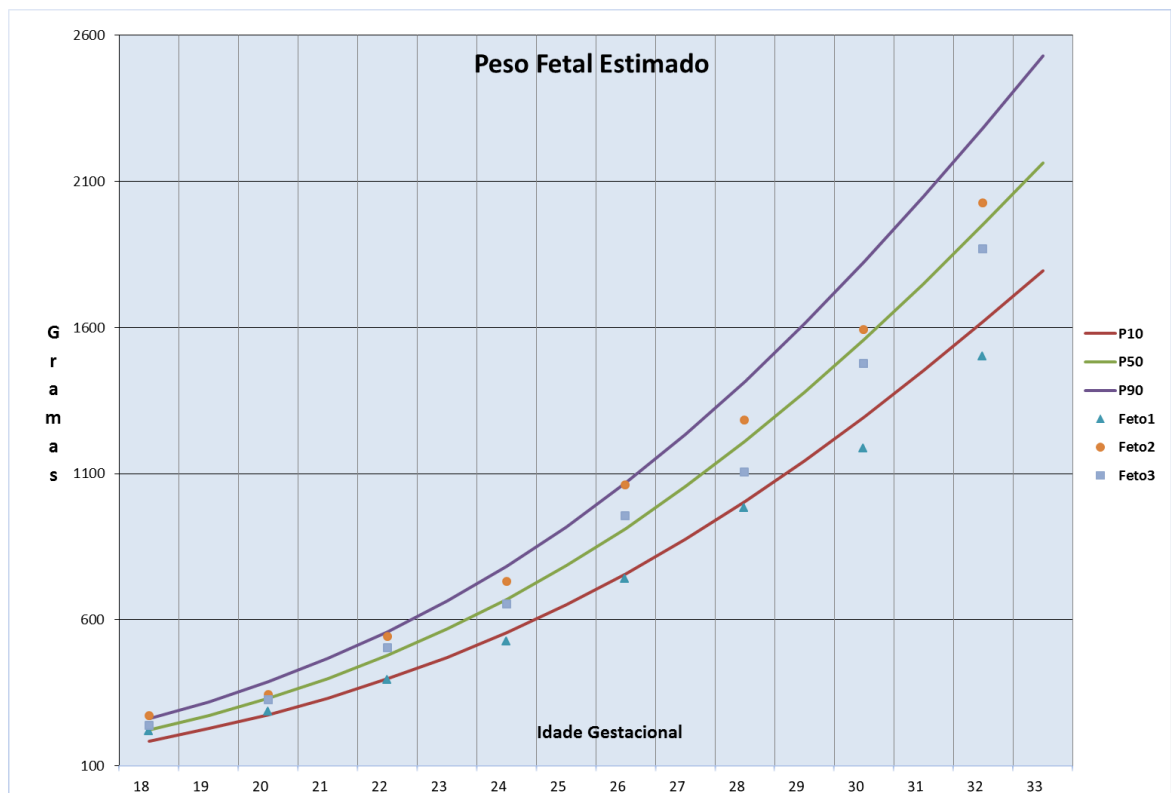


Figura 1: Curvas de crescimento fetal para os três fetos (peso fetal estimado).

Quadro 3: Discrepância de crescimento nos fetos pertencentes à placentação monocoriónica observada nas avaliações ecográficas seriadas

Semanas de gestação	Estimativa de peso fetal (gramas)		Discrepância de crescimento (%)
	Feto 1	Feto 2	
18	218	270	19
20	287	343	16
22	395	541	27
24	525	730	27
26	740	1059	27
28	982	1283	23
30	1186	1591	25
32	1524	2026	25

A fluxometria doppler fetal foi normal nos 3 fetos em todas as ecografias semanais com excepção às 27 semanas e 6 dias. Nesta ecografia, o índice de pulsabilidade da artéria umbilical do feto 1 encontrava-se acima do P_{95} com diástole sempre presente, enquanto a fluxometria dos fetos 2 e 3 encontravam-se normais; o volume do líquido amniótico estava normal nos 3 fetos. Consequentemente, foi internada às 28 semanas e 3 dias para vigilância materno-fetal. Durante o internamento, foi realizado um ciclo de corticoterapia (com dexametasona) para indução da maturidade pulmonar fetal.

Às 32 semanas e 1 dia, foi novamente internada por suspeita clínica de ruptura prematura de membranas que não confirmada. Concomitantemente foi detectado um agravamento analítico com provável citólise hepática (níveis elevados de AST e ALT) e aumento de DHL. A doente foi submetida a um ciclo de corticoterapia de resgate com dexametasona neste internamento.

Foi submetida a uma cesariana electiva às 32 semanas e 4 dias por agravamento analítico materno e da RCF-S (peso fetal estimado do feto 1 encontrava-se no $P_{4,5}$ nas ecografias realizadas às 30 e às 32 semanas). O parto complicou-se com o desenvolvimento de atonia uterina que não respondia a terapêutica farmacológica nem mecânica (balão de Bakri). A hemorragia pós-parto levou a uma repercussão hemodinâmica que posteriormente evolui para um choque hipovolémico com hemoglobina mínima de 5.5 g/dL, e conseqüente necessidade de politransusão (6 unidades de glóbulos vermelhos) e de administração de 2 gramas de fibrinogénio. Contudo, a hemorragia pós-cesariana mantida e o útero subinvoluído levaram à realização emergente de uma histerectomia total abdominal com conservação anexial. Ficou internada nos cuidados intensivos durante um dia para monitorização e vigilância.

Posteriormente, a doente apresentou uma evolução clínica favorável. As alterações do perfil hepático e do nível de DHL regrediram após o parto.

Os cordões umbilicais dos 3 fetos tinham 3 vasos. O estudo anatomo-patológico da placenta confirmou a placenta trigemelar dicoriônica e triamniótica, com maturação acelerada para a idade gestacional, sem outras alterações valorizáveis.

Os dados clínicos referentes aos recém-nascidos encontram-se ilustrados no quadro IV. Os 3 recém-nascidos são do sexo feminino. Verificou-se uma discrepância de 25,5% no peso das recém-nascidas pertencentes à placentação monocoriônica.

Quadro 4: Dados clínicos das 3 recém-nascidas após o nascimento; RN: recém-nascido; AIG: adequado à idade gestacional; LIG: ligeiro para a idade gestacional.

	Apgar (1º/5ºmin)	Peso corporal (g)	Comprimento (cm)	Perímetro Cefálico (cm)
RN 1	9/10	1400 (LIG)	38	30,5
RN 2	8/8	1880 (AIG)	40,5	31
RN 3	8/9	1690 (AIG)	40	30,5

As três recém-nascidas permaneceram no internamento na unidade de cuidados neonatais especiais durante 27 dias. Durante o internamento, as três recém-nascidas apresentaram icterícia neonatal com necessidade de fototerapia. A recém-nascida 2 (antigo feto 2) desenvolveu síndrome de dificuldade respiratória ligeira com evolução favorável e necessidade de CPAP nasal durante os primeiros 3 dias e oxigênio suplementar nos primeiros 2. A recém-nascida 3 (antigo feto 3) apresentou taquipneia transitória nas primeiras horas de vida, necessitando de CPAP nasal apenas no 1º dia, sem oxigênio suplementar.

A ecografia transfontanelar encontrava-se normal nas recém-nascidas 1 (antigo feto 1) e 2, enquanto que na recém-nascida 3 revelou um quisto no plexo coroídeo. O rastreio auditivo por otoemissões acústicas e o oftalmológico não detectaram nenhuma alteração.

Na alta hospitalar, o exame físico realizado em cada uma das gémeas não apresentou alterações.

DISCUSSÃO

Translucência da Nuca aumentada em gestações monocoriônicas

Neste caso clínico, a interpretação da discordância da TN na gestação monocoriônica levantou um dilema na abordagem clínica.

O termo TN é usado para descrever uma coleção de fluido hipocogénica, subcutânea e transitória na região posterior do pescoço fetal detectável por ecografia entre as 11 e as 14 semanas de gestação.¹⁵ É um importante marcador ecográfico que proporciona um rastreio efectivo para aneuploidias, malformações congénitas major do coração e de grandes artérias e uma ampla variedade de displasias esqueléticas e de síndromes genéticas.^{15,16}

O aumento da TN está associado a uma heterogeneidade de condições, o que sugere não haver um único mecanismo subjacente a este fenómeno.¹⁷ Os mecanismos patofisiológicos possíveis para o aumento de TN incluem: 1) insuficiência cardíaca em associação com anomalias cardíacas e das grandes artérias; 2) congestão venosa na cabeça e pescoço, devido a constrição do corpo fetal por ruptura da bolsa amniótica, por compressão mediastínica superior encontrada na hérnia diafragmática ou por parede torácica estreita por displasia esquelética; 3) composição alterada da matriz extracelular que pode ser atribuído a um efeito de dosagem de genes; 4) desenvolvimento tardio ou anormal do sistema linfático; 5) falha na drenagem linfática devido a movimentos fetais comprometidos em vários distúrbios neuromusculares; 6) anemia fetal ou hipoproteinemia; 7) infecção congénita que actua por anemia ou disfunção cardíaca.¹⁷

Enquanto o significado de TN aumentada em gestações de feto único às 10-14 semanas está bem estudado com uma forte associação entre a ocorrência deste fenómeno e aneuploidias, encontra-se disponível menos informação em relação ao significado de TN aumentada em gestações múltiplas e evidências ainda mais escassas em relação a TN discordante em gestações gemelares.^{18,19}

Existem diversas razões para suspeitar que a frequência e as etiologias de uma TN aumentada possam ser diferentes em gestações monocoriônicas comparando com as gestações de feto único.¹⁹ Um estudo realizado por Sebire *et al* em 1996 demonstrou que em gestações dicoriônicas com idade gestacional entre as 10 e as 14 semanas, a prevalência de TN acima do P₉₅ é encontrada em cerca de 5% dos casos, similar às gestações de feto único.²⁰ Em contraste, o aumento da TN foi detectado em pelo menos um dos fetos em 13,7% de 95 gestações monocoriônicas, sem demonstração epidemiológica de uma frequência mais elevada de aneuploidias nem de distúrbios Mendelianos neste tipo de gestações.^{20,21} Para além disso, a taxa de discordância da medição da TN é mais elevada em gestações monocoriônicas do que em dicoriônicas.²²

Numa gestação monocriónica, a TN aumentada pode afectar um ou ambos os fetos. Quando a TN aumentada é encontrada em ambos os fetos, a presença de um cariótipo anormal pode ser a condição patológica subjacente. No entanto, um problema que afecta a abordagem do primeiro trimestre numa gestação monocriónica são os casos raros de TN discordante, tal como ocorreu neste caso clínico.²¹

Como os gémeos monocriónicos são sempre virtualmente monozigóticos, a discordância para TN em gémeos monocriónicos é um evento inesperado; seria de esperar que os fetos neste tipo de gestações fossem geneticamente e estruturalmente idênticos.¹⁹ A discordância em gémeos monozigóticos podem ser uma consequência do processo subjacente à divisão embrionária (nomeadamente a alocação desigual de blastómeros), da variação na expressão do genótipo ou da placentação anormal.²³ Os seguintes factores contribuem para a taxa aumentada de discordância de TN nas gestações monozigóticas: 1) malformações estruturais, particularmente cardiopatias congénitas; 2) complicações da partilha vascular placentária, única em gestações monocriónicas, que afectam a circulação e o volume sanguíneo fetal (como STFF); 3) aneuploidias.¹⁹

A TN aumentada é um factor de risco reconhecido para malformações estruturais, particularmente defeitos cardíacos congénitos, embora numerosas outras malformações tenham sido descritas.¹⁹ Gestações múltiplas estão associadas a um risco aumentado de anomalias congénitas e a maioria é discordante para defeitos estruturais, independentemente da zigosidade.²³ Foi constatado que as anomalias estruturais ocorrem mais frequentemente em gémeos monozigóticos em comparação com os gémeos dizigóticos ou filhos de gestações únicas.²³ O risco relativo de anomalias congénitas em gestações múltiplas comparado com gestações únicas é de 1,17 para gémeos dizigóticos e de 1,25 para gémeos monozigóticos.²³ O risco relativo de malformações em gémeos monozigóticos comparado com gémeos dizigóticos é maior e varia entre 1,4 e 2,7.²³ As malformações cardíacas estruturais em gémeos monozigóticos sem STFF são quatro vezes mais comuns do que na população geral.²⁴

A TN aumentada em gestações monocriónicas pode ser o reflexo de anomalias cromossómicas, tal como ocorre nas gestações de feto único e nas gestações dicriónicas.¹⁹ Neste contexto, como um número significativo de pares de gémeos monozigóticos podem diferir em seus genótipos, a presença de TN aumentada em apenas um dos fetos numa gestação monocriónica pode resultar de mosaicismo cromossómico.²¹ Dois mecanismos diferentes podem explicar cariótipo discrepante em gémeos monozigóticos (heterocariotipia).²⁵ Um está relacionado com um erro mitótico decorrente antes da divisão embrionária, resultando num mosaico que se manifesta por uma distribuição discrepante de duas linhas diferentes de células entre os dois fetos.²⁵ Alternativamente, o erro mitótico pode ter ocorrido após a divisão embrionária, resultando numa anomalia cromossómica em mosaico unicamente num dos fetos.²⁵ A não-disjunção pós-zigótica num dos gémeos monozigóticos pode levar a

heterocariotipia para todas as trissomias autossômicas e de gonossomas conhecidas.²⁶ No entanto, raramente gémeos monozigóticos têm diferentes cariótipos devido a mosaicismo fetal ou a mosaicismo confinado à placenta.¹⁹ A discordância para anomalias cromossômicas é um evento muito raro, com unicamente um pequeno número de casos descritos na literatura.²⁷ No caso de Trissomia 21, estimou-se que gémeos monozigóticos com cariótipo discrepante ocorrem em 1 em cada 385 000 casos.²⁸

Inversamente, aneuploidia associada a malformações estruturais discordantes em gémeos monozigóticos tem sido documentada em casos de gestações com trissomia 18 assim como trissomia 21.¹⁹ Desta forma, fetos com cariótipos anormais concordantes podem ter fenótipos diferentes; por exemplo, apenas um dos gémeos com síndrome de Down pode ter aumento da TN. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de fenótipos diferentes para a mesma anomalia cromossômica em gémeos monozigóticos permanecem desconhecidos.¹⁹

No primeiro trimestre, o desequilíbrio no fluxo sanguíneo através das comunicações vasculares na placenta entre os dois compartimentos fetais pode ser uma das causas de TN aumentada e este mecanismo fisiológico é único nas gestações monocoriônicas.²¹ Um exemplo resultante do desequilíbrio na circulação placentária é o STFF, uma complicação que ocorre em aproximadamente 8-10% das gestações MCDA e afecta também uma proporção semelhante de pares de gémeos MCDA em gestações trigemelares DCTA.^{29,30} Foi sugerido que marcadores ecográficos precoces do primeiro trimestre como a TN aumentada e a discrepância da TN entre gémeos de gestações monocoriônicas podem prever o desenvolvimento posterior de STFF.³¹

Tal como foi referido anteriormente, medições aumentadas de TN são mais frequentemente vistas em gestações gemelares monocoriônicas cromossomicamente normais em comparação com gestações dicoriônicas e de feto único.²⁴ Um estudo inicial acerca da associação entre TN aumentada (definida como $TN > P_{95}$) e o desenvolvimento precoce de STFF descreveu valores preditivos positivo e negativo de 38% e de 91%, respectivamente.³² Num estudo coorte retrospectivo, com uma amostra de 303 gestações monocoriônicas, foi descrito um risco superior ao triplo para o desenvolvimento subsequente de STFF nos casos de fetos com TN aumentada (definida como $TN > P_{95}$).³³ Um estudo posterior prospectivo observacional com uma amostra de 522 gestações MC encontrou uma taxa de detecção de 52% para STFF grave e de 63% para morte fetal precoce (< 18 semanas de gestação) utilizando a discordância da TN como parâmetro com um *cut-off* superior ou igual a 20% (encontrada em 25% dos gémeos monocoriônicos).³⁴ Quando a discordância de TN era inferior a 20%, o risco de complicações era inferior a 10%.³⁴ A discrepância de TN foi estatisticamente significativa num estudo observacional prospectivo realizado em 2010 com uma amostra de 99 gestações MCDA.³¹

As gestações monocoriônicas são caracterizadas pela presença de anastomoses vasculares entre as duas circulações fetoplacentárias.³⁵ Pensa-se que o padrão vascular placentário seja dinâmico no primeiro trimestre, com “redução assimétrica nas anastomoses placentárias”.³⁴ De acordo com esta hipótese, no início da gravidez todos os fetos de gestações monocoriônicas têm um grande número de conexões arteriovenosas bidireccionais que, com o avançar da gestação, leva a um encerramento ou ruptura progressivos destas anastomoses de forma aleatória.³⁴ Manifestações de STFF ocorrem quando há assimetria das anastomoses arteriovenosas de forma que haja um fluxo sanguíneo a favor de um dos fetos e à custa do seu irmão gémeo.³⁴

O período entre as 11 e as 14 semanas de gestação corresponde a condições únicas de função cardíaca e de hemodinâmica, relacionadas com condições extremas da lei de Frank-Starling.³¹ Desta forma, é previsível que o desequilíbrio circulatório subjacente ao STFF, o qual é expressado completamente numa fase posterior da gestação, possa ser provavelmente antecipado por sinais de descompensação cardíaca devido a congestão hipervolémica no gémeo receptor num estadio precoce da gestação.^{31,33} Os receptores apropriados ou a resposta renal não estão suficientemente desenvolvidos pelas 10-14 semanas de gestação.³² Consequentemente, o feto receptor pode demonstrar uma insuficiência cardíaca transitória que resolve com a evolução da gestação e desenvolvimento de função renal intrínseca (diurese fetal) que tenderá a corrigir o estado hipervolémico e reduzir a tensão cardíaca.³²

A TN aumentada em gestações monocoriônicas pode indicar também desequilíbrio circulatório precoce da placenta sem complicações subsequentes.³⁴ É possível que em algumas gestações, caracterizadas por fluxo assimétrico responsável pela discordância da TN entre as 11 e as 14 semanas, a ruptura aleatória das anastomoses arteriovenosas restaure a simetria no fluxo com a evolução da gestação.³⁴ Assim, ocorre uma resolução espontânea dos sinais precoces de STFF.³⁴

Técnicas Invasivas de Diagnóstico Pré-natal

Este caso clínico realça o seguinte dilema: a realização de métodos invasivos de diagnóstico pré-natal encontra-se indicada em gestações monocoriônicas com TN discrepante? De facto, não se sabe se os exames de diagnóstico pré-natal invasivo devem ser reservados apenas para os casos com concordância para TN aumentada ou se devem ser também considerados em casos com discordância para este marcador apesar do facto de a grande maioria dos casos o mecanismo subjacente ser STFF ou anomalias estruturais em vez de defeitos cromossómicos. Infelizmente, não existem dados acerca da distribuição da TN na

trissomia 21 e em fetos com cariótipo normal nas gestações monocoriônicas de forma a calcular valores de probabilidade seguros.¹⁵

Tal como foi referido anteriormente, os processos que levam a heterocariotipia, a discordância fenotípica com cariótipos concordantes e a discordância para mosaicismo confinado à placenta são fenómenos documentados e que suportam a realização de estudos do cariótipo de ambos os fetos da gestação monocoriônica.¹⁹ Embora a frequência de heterocariotipia seja muito baixa, esta possibilidade deve ser mantida em mente quando um aumento de TN é encontrado, uma vez que a prevalência de defeitos cromossómicos aumenta exponencialmente com aumento da TN e aproximadamente 75% dos fetos com Trissomia 21 têm TN aumentada.^{17,36} Num estudo realizado em 2011 com uma amostra de 8 gestações monocoriônicas discordantes para a TN e que foram submetidas a técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal, a discordância foi um marcador de anomalias cromossómicas concordantes num par de gémeos e anomalias cromossómicas discordantes em dois pares de gémeos.¹⁹

Caso se optasse neste caso clínico em realizar exame invasivo de diagnóstico pré-natal para a avaliação de risco de aneuploidia, dever-se-ia considerar realizar amniocentese individualmente a cada feto na gestação monocoriônica, de modo a contabilizar o risco de heterocariotipia.³⁵ Para além disso, a amniocentese com aspiração individual de cada saco fetal proporciona resultados mais confiáveis comparado com a biopsia das vilosidades coriônicas, uma vez que a diferenciação entre mosaicismo fetal e mosaicismo confinado à placenta requer avaliação do líquido amniótico.^{19,35} Frequentemente pode requerer também uma amostra de sangue fetal.¹⁹

Para além disso, a estimativa do risco de aneuploidia *a priori* neste caso clínico encontra-se aumentada por vários factores, o que estará em concordância com a realização de técnica invasiva de diagnóstico pré-natal. Isto deve-se, em primeiro lugar, a uma idade materna avançada (39 anos), para a qual está associada a um risco aumentado de anomalias cromossómicas.³⁷

Em segundo lugar, o uso de ICSI foi associado a um risco aumentado de aneuploidia. A incidência de qualquer anomalia cromossómica, após ajuste para a idade materna e paridade, foi significativamente mais elevada após ICSI (1,0%) em comparação com gestações concebidas espontaneamente (0,2%).³⁸ Num estudo com uma amostra de 1586 fetos de gestações obtidas por ICSI e que foram submetidas a diagnóstico pré-natal verificou-se uma taxa significativamente maior de anomalias cromossómicas *de novo* nos fetos concebidos por ICSI comparado com a população geral de recém-nascidos (1,6% versus 0,5%), o que pode estar relacionado principalmente com um número elevado de anomalias nos cromossomas sexuais e parcialmente com um número elevado de anomalias estruturais autossómicas na descendência de homens com oligozoospermia, mesmo naqueles com um cariótipo normal.^{39,40}

A ausência dos ossos nasais pode ser um marcador independente de aneuploidia em gestações monocoriônicas, uma vez que, ao contrário da TN, não é influenciado pelo desequilíbrio circulatório placentário.²¹ Nenhuma diferença foi descrita em relação à possibilidade de avaliação dos ossos nasais em gestações monocoriônicas versus dicoriônicas e à possibilidade de utilização deste marcador em gestações múltiplas.⁴¹ Neste caso clínico os ossos nasais estavam presentes nos 3 fetos, o que nos poderia indicar uma diminuição do risco de aneuploidia na gestação monocoriônica e, desta forma, seria um achado menos a favor da realização de amniocentese. No entanto, estudos descreveram uma sensibilidade inferior deste marcador para aneuploidias em gestações gemelares, comparando com gestações de feto único.⁴²

No caso clínico descrito foi detectado uma discordância no CCC de 14,63% na gestação monocoriônica às 12 semanas, em que um dos fetos apresentava um CCC abaixo do P₅. A presença de anomalias estruturais, de cromossomopatias ou de anomalias das anastomoses placentárias são hipóteses que explicam o comprometimento do crescimento fetal no primeiro trimestre.⁴³ Contudo, são necessários estudos em maior escala para avaliar a robustez da associação entre discordância no CCC precoce e anomalias estruturais ou cromossômicas.⁴³

É improvável que as anomalias cromossômicas sejam a causa da discordância de CCC presente neste caso clínico, uma vez que foi descrito que fetos com defeitos cromossômicos têm um CCC menor do que o esperado e no caso clínico descrito a medição de TN acima do P₉₉ foi encontrada no feto com o CCC mais elevado.⁴³

Na ecografia realizada às 15 semanas e 5 dias foi detectado uma regurgitação da válvula tricúspide de carácter intermitente no feto com o maior CCC e com a maior bolsa de líquido amniótico. Esta anomalia cardíaca é um marcador de trissomia 21; contudo, a regurgitação da válvula tricúspide é mais frequente em fetos com defeitos congénitos cardíacos, para os quais as gestações monocoriônicas têm tipicamente um risco mais elevado.⁴⁴ O desaparecimento desta anomalia na ecografia seguinte (às 16 semanas e 5 dias) e a não visualização de alterações anatómicas cardíacas na ecocardiografia fetal às 18 semanas tornam esta hipótese menos provável para a origem da regurgitação tricúspide e, conseqüentemente, da discordância do CCC e da TN visualizadas no primeiro trimestre. Assim, o mecanismo mais provável para o aparecimento desta alteração cardíaca é o STFF por causar uma sobrecarga de volume no gêmeo receptor e, desta forma, levar a uma regurgitação funcional de uma das válvulas aurículo-ventriculares.²⁹ De facto, os casos de STFF têm um risco de até 14 vezes superior para o aparecimento de anomalias cardíacas e ocorrem primariamente no gêmeo receptor, tal como aconteceu neste caso.²⁹

A causa do crescimento fetal discordante em gêmeos monocoriônicos deve-se mais provavelmente a anastomoses vasculares complexas que causam desequilíbrio hemodinâmico

entre os gêmeos (por exemplo STFF), a partilha desigual da massa placentária ou a anomalias do cordão umbilical (inserção velamentosa do cordão).⁴⁵ Contudo, tipicamente isto ocorre no segundo trimestre.⁴⁵

Como neste caso clínico a discordância de CCC no primeiro trimestre está associada a uma discordância da TN concomitante (feto com o maior CCC possui a medição da TN acima do P₉₉), a etiologia mais provável destes achados ecográficos é o desenvolvimento precoce do processo fisiopatológico subjacente ao STFF. Desta forma, a discordância no CCC associada a uma discrepância da TN no primeiro trimestre neste caso clínico encontra-se menos a favor da realização de amniocentese.

Estudos demonstraram uma associação entre a discrepância do CCC no primeiro trimestre e o risco aumentado de STFF. Um estudo realizado por Kagan *et al* estabeleceu uma associação significativa entre discordância no CCC com morte fetal precoce e STFF grave, apesar de este marcador não melhorar a predição fornecida pela discordância da TN na ocorrência destes eventos.³⁴ El Kateb *et al*, ao estudar retrospectivamente 100 casos consecutivos de STFF (terceiro ramo do estudo), verificou que uma discordância do CCC superior a 10% tinha uma correlação positiva com o desenvolvimento precoce de STFF (antes das 20 semanas de gestação).⁴⁶ Adicionalmente, um estudo realizado por Lewis *et al* com uma amostra de 202 gestações monocoriónicas diamnióticas verificou que a discordância de CCC superior ou igual a 12 mm pode ser um marcador preditivo para complicações fetais (STFF, crescimento discrepante grave e morte fetal intra-uterina) com sensibilidade de 29% e valor preditivo positivo de 79%.⁴⁷

No entanto, um grande estudo retrospectivo realizado por D'Antonio *et al* demonstrou que a discordância do CCC tinha um valor preditivo baixo para eventos adversos nas gestações gemelares no geral, mesmo quando a análise foi restringida a gestações MCDA.⁴³ Outros três estudos falharam em encontrar uma associação estatisticamente significativa entre a discordância do CCC e o desenvolvimento de STFF, incluindo os primeiros dois ramos do estudo de El Kateb *et al*.^{31,46,48} Um estudo realizado por Memmo *et al* demonstrou que a discrepância no CCC às 11-14 semanas em gestações MCDA é preditivo para o desenvolvimento subsequente de RCF-S, mas não de STFF.⁴⁹ Desta forma, a discordância de CCC no primeiro trimestre é um achado ecográfico que possui uma associação controversa com o desenvolvimento posterior de STFF.

Para além disso, o diagnóstico de STFF às 16 semanas pela visualização de sinais ecográficos compatíveis com o estadio I de Quintero pode-nos indicar que o aumento da TN em apenas um dos fetos pode representar o início precoce de STFF em vez de risco de aneuploidia. Para além da discrepância da TN e do CCC no primeiro trimestre, outros achados ecográficos no segundo trimestre encontram-se em concordância com o aparecimento de STFF, nomeadamente a discordância do perímetro abdominal entre os gêmeos (variável

biométrica preditiva às 16 semanas de discordância de crescimento fetal grave ou de STFF como uma complicação separada)⁴⁷ e a inserção velamentosa do cordão umbilical no gêmeo dador (encontrada em 1/3 das placentas com STFF).²⁹ Desta forma, o diagnóstico de STFF às 16 semanas e os achados ecográficos associados a esta síndrome no segundo trimestre encontram-se menos a favor da realização de amniocentese, uma vez que provavelmente se evitaria procedimentos invasivos de diagnóstico pré-natal desnecessários.

Apesar de ter sido diagnosticado STFF, nada nos garante que anomalias cromossômicas não podem coexistir com esta patologia. Para além disso, o papel da TN em prever o desenvolvimento de STFF não é claro, com estudos diferentes demonstrando sensibilidade baixa e especificidade variável.¹⁰ Apesar de estudos iniciais encontrarem uma associação entre a TN aumentada ($TN > P_{95}$) em um dos gêmeos e o desenvolvimento subsequente de STFF, vários outros estudos com tamanhos de amostras menores colocaram em causa esta associação.¹⁹ Desta forma, a favor da realização de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal encontra-se o facto de os dados relacionados com a associação entre a discordância da TN e o desenvolvimento posterior de STFF serem conflituosos.

Um estudo prospectivo observacional realizado por El Kateb *et al* não encontrou uma associação significativa entre a TN aumentada ($TN > P_{95}$) e o desenvolvimento de STFF, mas apenas uma tendência para o desenvolvimento de STFF nos casos com TN aumentada, nomeadamente 20% versus 4% naqueles com $TN < P_{95}$.⁴⁶ Sperling *et al* realizou um estudo observacional prospectivo multicêntrico em que participaram 74 gestações MCDA: 15 destas gestações foram subsequentemente complicadas por STFF mas em nenhuma delas a medição da TN encontrava-se acima do P_{95} .²³ Outro estudo verificou que a TN aumentada é mais comum em gestações monocoriônicas comparando com as dicoriônicas e que deve ser causada pelo risco aumentado de defeitos estruturais em gêmeos monozigóticos em vez de ser um sinal precoce de STFF.⁵⁰ Outros três estudos coorte retrospectivos falharam em demonstrar uma associação significativa entre a TN aumentada em gestações monocoriônicas e o desenvolvimento de STFF.^{48,49,51} Num estudo realizado por Casabuenas *et al*, os autores realçaram a observação de que, embora este indicador tenha uma sensibilidade limitada na previsão de *outcomes* adversos (morte fetal ou abortamento antes das 24 semanas, STFF e parto pré-termo antes das 32 semanas), a sua especificidade é elevada por nenhuma gravidez com um *outcome* normal ter um aumento de TN.⁵²

A infecção por CMV no primeiro trimestre nesta gestação pode ser um motivo para a realização de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal. O CMV é uma etiologia improvável de TN aumentada num dos fetos da gestação monocoriônica, uma vez que evidências sugerem que em gestações com TN aumentada, a prevalência de infecção materna com microorganismos do grupo TORCH não é mais elevada do que na população geral.⁵³ No entanto, como se trata de uma infecção recorrente, o risco de infecção congénita de cada feto

é de 0,5 a 1%.⁵⁴ Evidência serológica de infecção por CMV primária ou recorrente deve levar à realização de diagnóstico pré-natal por amniocentese.⁵⁴ O tipo de placenta não prevê o número de fetos afectados, podendo neste caso clínico estar apenas um, dois ou os três fetos infectados.⁵⁴ Devido à possibilidade de aquisição horizontal pré-natal da infecção, a realização de amniocentese em apenas um dos fetos tem um valor limitado e, por este motivo, pode-se considerar realizar este procedimento nos 3 fetos.⁵⁴

Em gestações múltiplas há um risco mais elevado para complicações derivadas dos procedimentos invasivos de diagnóstico pré-natal.¹⁰ Em gestações gemelares tem sido difícil elucidar com precisão a taxa de abortamento após a realização de amniocentese devido à heterogeneidade significativa entre os estudos publicados.⁵ Para além disso, os únicos dados disponíveis são acerca de gestações gemelares.⁵ Uma meta-análise de estudos publicados entre 1990 e 2011 estimou que a taxa de abortamento global antes das 24 semanas em gémeos após a amniocentese foi de 2,59% (1,53% no grupo de controlo).⁵⁵ Desta forma, a taxa de abortamento após procedimentos invasivos de diagnóstico pré-natal parece ser mais elevada em gestações gemelares do que em gestações de feto único.⁴⁴ No entanto, o risco de abortamento de base é também mais elevado em gestações múltiplas e, desta forma, os resultados de gestações de feto único e de gestações gemelares não são directamente comparáveis.⁴⁴

Um estudo realizado por Cahill *et al* descreveu uma diferença significativa na taxa de abortamento antes das 24 semanas em gestações gemelares monocoriónicas que foram submetidas a amniocentese comparado com as que não foram submetidas (7,7% vs 1,4%, respectivamente).⁵⁶

Como a taxa de abortamento espontâneo em gestações trigemelares antes das 24 semanas com actividade cardíaca confirmada é tão elevada quanto 20%⁵ e este caso clínico se trata de uma gestação trigemelar em que se pretende realizar amniocentese na gestação monocoriónica, é provável que o risco relacionado com a realização deste procedimento seja mais elevado do que numa gestação gemelar monocoriónica isolada.

Por outro lado, em relação à técnica utilizada na amniocentese em gestações múltiplas, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na taxa de abortamento entre as técnicas de inserção uterina única ou dupla de agulha.⁵ Num estudo com 260 gestações gemelares, o risco de obter amostra do mesmo saco amniótico duas vezes (erro de amostragem) utilizando a técnica de inserção dupla de agulha foi estimado em 1,8% nas situações em que o contraste não foi introduzido no primeiro saco.⁵⁷ Os desafios potenciais com a técnica de inserção única incluem dificuldades na entrada do segundo saco, o risco potencial de contaminação de cruzamento e o risco de originar monoamnionicidade iatrogénica.⁵⁸

Caso um dos fetos fosse afectado por aneuploidia, as opções são complexas, incluindo atitude expectante, terminação completa da gestação e a terminação selectiva.^{5,10}

Uma atitude expectante de uma gestação múltipla complicada por um feto com uma anomalia aumenta em 20% o risco de parto pré-termo, de baixo peso ao nascimento e uma taxa mais elevada de parto por cesariana em relação a gestações múltiplas normais.⁵⁹

A terminação selectiva é considerada uma técnica relativamente segura, mas é importante considerar os seguintes aspectos: o risco de abortamento relacionado com o procedimento, a possibilidade de coagulopatia devido a retenção prolongada de um feto não-viável e os efeitos psicológicos na mãe que está a carregar um feto não viável por um período longo durante a gestação.⁴⁴ A técnica usada para a terminação selectiva altera de acordo com a corionicidade da gestação.⁴⁴ Em gestações monocoriónicas, o método de terminação mais utilizado é a ablação e interrupção do fluxo sanguíneo no cordão umbilical do feto afectado, que pode ser realizado por diversas técnicas, incluindo a coagulação bipolar do cordão, a ablação por radiofrequência, a coagulação a LASER e a ligação do cordão.⁴⁴ A técnica utilizada em gestações dicoriónicas consiste na injeção intracardiaca fetal de cloreto de potássio.⁴⁴ Neste caso clínico, pelo risco de heterocariotipia, a decisão de terminação selectiva poderia passar por reduzir apenas um feto ou os dois fetos da gestação monocoriónica.

Um estudo realizado por Evans *et al* com 402 casos submetidos a terminação selectiva por injeção intracardiaca de cloreto de potássio verificou que abortamentos até às 24 semanas ocorriam em 7,1% dos casos em que o resultado final era uma gestação de feto único e em 13% dos casos em que o resultado final era uma gestação gemelar.⁶⁰ Uma revisão sistemática de estudos acerca da oclusão do cordão umbilical em gestações gemelares monocoriónicas demonstrou que as taxas de sobrevivência após ablação por radiofrequência, coagulação do cordão bipolar, coagulação a LASER e ligação do cordão era 86%, 82%, 72% e 70%, respectivamente.⁶¹ Para além disso, a taxa de abortamento pode aumentar para tão elevado quanto 43% com a redução de mais do que um feto anómalo na gestação.⁵

A abordagem de uma gestação múltipla complicada por anomalias estruturais ou genéticas discordantes entre os fetos é complexa. Os riscos subjacentes à utilização de técnicas de terminação selectiva, nomeadamente os riscos inerentes para os fetos normais sobreviventes, podem complicar nestes casos a decisão na realização de procedimentos invasivos de diagnóstico pré-natal.

Para além disso, este caso clínico refere-se a uma primigesta com idade materna avançada e com antecedentes de infertilidade conjugal que teve de recorrer a um tratamento de infertilidade prolongado, árduo e com um custo acrescido. Particularmente neste tipo de casos, a realização de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal pode ser emocionalmente e moralmente preocupante para os casais por ser uma gravidez desejada e esperada desde há

um longo período e por haver, neste caso clínico em concreto, um baixo risco de aneuploidia e de infecção congénita por CMV.

Tratamento de Síndrome Transfusão Feto-fetal

O prognóstico de gestações múltiplas complicadas por STFF está relacionado com a idade gestacional à apresentação e com o estadio em que se encontra.⁴⁵

O sistema de estadiamento mais comumente utilizado foi desenvolvido por Quintero *et al* em 1999 e é baseado em achados ecográficos e da fluxometria Doppler na artéria e veia umbilicais e no ducto venoso (Quadro 5).⁶²

Quadro 5: Estadiamento do Síndrome Transfusão Feto-fetal; MLV: maior lago vertical.⁶²

Estadio	Parâmetro Ecográfico	Critério Categórico
I	MLV de líquido amniótico	MLV ≤ 2 cm no saco do dador; MLV ≥ 8cm no saco do receptor
II	Bexiga fetal	Não visualização da bexiga fetal do gêmeo dador durante 60 minutos de observação
III	Fluxometria doppler da artéria umbilical, do ducto venoso e da veia umbilical	Fluxo diastólico da artéria umbilical ausente ou invertido; fluxo invertido da onda a do ducto venoso; fluxo pulsátil da veia umbilical
IV	Hidrópsia fetal	Hidrópsia num dos fetos
V	Actividade cardíaca fetal ausente	Morte fetal de um ou ambos os gêmeos

Apesar do estadiamento de Quintero representar um método de uniformização, este possui algumas limitações.⁶³ Podem ocorrer apresentações atípicas; como por exemplo, o gêmeo dador pode ter uma bexiga persistente e uma fluxometria Doppler umbilical anormal.⁶³ Apesar dos estadios superiores estarem geralmente associados a pior prognóstico perinatal, a apresentação clínica de um caso em particular nem sempre segue uma progressão ordenada de estadios.⁶³ Como um exemplo, um estadio I pode progredir rapidamente para um estadio III.⁶³

Vários tratamentos são actualmente utilizados para o STFF, incluindo a amnioredução, a ablação por LASER das anastomoses vasculares, o feticídio selectivo e a septostomia amniótica.⁴⁵ Actualmente, a ablação por LASER fetoscópica é geralmente considerada como o tratamento definitivo de STFF grave (estadio II ou superior) entre as 16 e 26 semanas de gestação.⁴⁵ A sobrevivência global perinatal em gestações gemelares com STFF tratado por cirurgia a laser fetoscópica varia de 50-70%.^{64,65} Similarmente, uma proporção entre 5 a 20% destes fetos têm um prognóstico neurológico adverso, com taxas semelhantes no gêmeo dador e no receptor.^{29,66}

Contudo, a abordagem de gestações trigemelares afectadas por STFF representa um desafio especial para o clínico, uma vez que existe uma escassez de informação em relação aos resultados provenientes de intervenções terapêuticas padrão como a fotocoagulação a LASER fetoscópica.⁶⁷

Uma revisão sistemática foi publicada recentemente, onde foram analisados 8 estudos com 126 gestações trigemelares (104 DCTA e 22 MCTA) afectadas por STFF e tratadas com cirurgia a LASER fetoscópica.⁶⁸ Nas gestações DCTA e MCTA, perdas fetais ocorreram em 18,9% e 28,9% das gestações, respectivamente; perdas perinatais corresponderam a 23,6% e 75% das gestações, respectivamente; as taxas de partos pré-termo antes das 28 semanas de gestação foram 16,9% e 37,1%, respectivamente; as taxas de partos pré-termo antes das 32 semanas de gestação foram 50% e 69,5%, respectivamente; pelo menos um dos fetos sobreviveu em 95,4% e 88,9% das gestações, respectivamente; pelo menos dois fetos sobreviveram em 81,8% e 68,3% das gestações, respectivamente; todos os trigêmeos sobreviveram em 55,9% e 48,4% das gestações, respectivamente.⁶⁸ Finalmente, a incidência de alterações neurológicas variaram de 0 a 37% em trigêmeos DCTA e de 0 a 50% em trigêmeos MCTA.⁶⁸ Desta forma, tanto as gestações DCTA como as MCTA afectadas por STFF e que foram tratadas com LASER possuem um risco mais elevado de abortamento e de *outcomes* perinatais adversos.⁶⁸

Apesar de haver um grau de evidência amplo de que o tratamento com LASER é o tratamento óptimo para os estadios avançados de STFF, o tratamento para o estadio I encontra-se actualmente em debate e, por este motivo, dúvidas surgiram acerca da escolha da estratégia terapêutica do STFF neste caso clínico.⁶⁹

A controvérsia existente em relação ao tratamento do estadio I no STFF é devido à sua história natural.⁶⁹ Alguns casos progridem para formas mais severas, para os quais a terapia a LASER tem sido defendida; outros casos permanecem estáveis e devem ser tratados com procedimentos menos invasivos, como amniocenteses evacuadoras seriadas; outros casos regredem e estão associados a bom prognóstico perinatal, o que podem beneficiar de uma abordagem conservadora.⁶⁹

Nos doentes com estadio I frequentemente opta-se por uma abordagem conservadora, uma vez que mais de 75% dos casos permanecem estáveis ou regredem espontaneamente.²⁹ Pelo estadio I do STFF poder progredir em 10-30% dos casos, as intervenções foram avaliadas.²⁹ Pelo facto do estadio I ocorrer numa minoria dos casos de STFF, estudos são limitados pelo pequeno tamanho da amostra, tornando-se difícil retirar conclusões acerca da melhor abordagem neste estadio.⁶⁹

Foi demonstrado que os estadio I e II do STFF regrediram após amnioredução em até 20-30% dos casos, uma taxa que não é significativamente diferente daquela com uma atitude conservadora, especialmente no estadio I.^{69,70}

Em 2004, um ensaio controlado randomizado mostrou que a oclusão das anastomoses vasculares por LASER está associado a um melhor prognóstico em comparação com a amnioredução.⁶⁴ No entanto, unicamente 14 casos com o estadio I foram randomizados neste ensaio.⁶⁴ Numa meta-análise do estadio I do STFF tratado com fotocoagulação a LASER, a sobrevivência de ambos os gémeos ocorreram em 45 de 60 pares de gémeos (75%), com uma sobrevida global de 83%, taxas que são similares a outro tipo de estratégias incluindo a abordagem conservadora, proporcionando, por conseguinte, nenhum benefício adicional.⁷¹

A terapia com LASER e a amnioredução são procedimentos invasivos e são ocasionalmente complicados por ruptura iatrogénica de membranas e por infecções, enquanto a abordagem conservadora é mais segura. Contudo, a sua eficácia ainda não foi definitivamente comprovada.⁶⁹

Uma revisão sistemática realizada em 2013 analisou 7 artigos, no conjunto com 262 gestações MCDA com STFF tratado por amnioredução (16%), abordagem conservadora (22%) ou cirurgia a LASER (62%).⁶⁹ A sobrevida global foi de 77% após amnioredução, 86% no grupo que adoptou uma atitude conservadora e 85% no grupo que realizou tratamento por LASER.⁶⁹ A taxa de progressão ocorreu em 30%, 15% e 0%, respectivamente.⁶⁹ A sobrevida foi semelhante quer o tratamento a LASER tenha sido aplicado como primeira-linha ou segunda-linha.⁶⁹ Desta forma, este estudo concluiu que a abordagem conservadora para o estadio I é uma opção razoável até serem apresentados ensaios clínicos randomizados, uma vez que as taxas de sobrevida não são clinicamente diferentes daquelas obtidas após tratamento a LASER.⁶⁹

Restrição de Crescimento Fetal Selectiva

Este caso clínico é caracterizado por uma discrepância de crescimento precoce cujas causas mais prováveis são STFF e RCF-S. Tal como foi descrito anteriormente o STFF parece ser o factor etiológico dominante para a assimetria de crescimento inicial caracterizada pela discordância de CCC às 12 semanas e por parâmetros biométricos abaixo do P₅ às 15 semanas. Com a melhoria subjectiva do STFF ocorre concomitantemente uma melhoria ligeira e transitória do perfil de crescimento do feto 1. Contudo, posteriormente, a partir das 22 semanas o feto 1 apresentou um perfil de crescimento abaixo do P₁₀, ou seja, RCF-S.

A RCF-S afecta 12 a 25% das gestações MCDA e está associada a um aumento substancial da morbilidade e mortalidade perinatal para ambos os gémeos.⁷² Não há uma definição consensual para RCF-S.⁷² Pode ser definido como uma discordância no peso fetal estimado entre os gémeos superior ou igual a 25% ou peso fetal estimado abaixo do P₁₀ num

dos gémeos.⁷² Tipicamente é aceite para o diagnóstico de RCF-S um peso fetal estimado abaixo do P₁₀ num dos gémeos.⁷²

A partilha desigual placentária é provavelmente o determinante mais importante na discordância de crescimento em gestações monocoriónicas.⁴⁵ Num estudo realizado por De Paepe *et al*, a comparação entre gestações MCDA com RCF-S e aquelas com crescimento concordante demonstrou que a inserção velamentosa do cordão (22% vs 8%) e a partilha desigual placentária (56% vs 19%) são as causas mais comuns de discordância de crescimento.⁷³ Em gestações MCDA com inserção central e periférica (especialmente velamentosa), como é o exemplo deste caso clínico, o cordão com inserção central assumirá grande parte do parênquima placentário, deixando a porção referente à inserção marginal bastante reduzida.⁷² Para além disso, a presença de anastomoses arterio-arteriais (AA) superiores a 2mm desempenha um papel no *outcome* de gestações com RCF-S.⁷²

A RCF-S é classificada em 3 tipos baseado nos achados do Doppler da artéria umbilical no feto com restrição de crescimento, permitindo desta forma a diferenciação de grupos clínicos com prognósticos diferentes.⁷⁴

Quadro 6: Classificação da RCF-S; AU: artéria umbilical; RCF: restrição de crescimento fetal.⁷⁴

Classificação RCF-S	Fluxo diastólico final na AU no gémeo com RCF
Tipo I	Normal
Tipo II	Persistentemente ausente ou reverso
Tipo III	Intermitentemente ausente ou reverso

O tipo I, presente neste caso clínico, tem relativamente bom prognóstico.⁷² A deterioração do gémeo com restrição de crescimento é raro e a morte intra-uterina inesperada ocorre em 2,6% dos casos.⁷⁵ A sobrevivência de ambos os gémeos é superior a 90%.⁷⁵ A discordância placentária e o número de anastomoses AA superiores a 2 mm no tipo I são similares às gestações MCDA não complicadas.⁷² A abordagem tipicamente envolve monitorização semanal por avaliação da fluxometria Doppler de modo a garantir a identificação de um possível agravamento para o tipo II ou III, em conjunto com ecografias em cada 2 a 4 semanas para avaliação da biometria fetal.⁷²

Os tipo II e III correspondem a situações com pior prognóstico, nomeadamente por risco mais elevado de morte intra-uterina do gémeo com restrição de crescimento.⁷² A estratégia de abordagem nestes casos é um desafio por nenhuma opção se demonstrar superior e inclui atitude expectante, terminação selectiva e fotocoagulação a LASER selectiva.⁷²

Apesar da gestação MCDA deste caso clínico ter apresentado uma discrepância de crescimento acentuada e precoce, STFF no estadio I de Quintero e RCF-S, não houve aumento das complicações neonatais na recém-nascida 1.

CONCLUSÃO

O caso clínico descrito constitui um exemplo da complexidade da abordagem de uma gestação trigemelar, nomeadamente pelo desenvolvimento de duas complicações de monocorionicidade. No entanto, ao contrário de muitos outros casos, teve um desfecho relativamente favorável com o nascimento de três recém-nascidas saudáveis.

Um dos pontos mais interessantes a nível académico neste caso clínico reside nas dúvidas inerentes ao diagnóstico pré-natal. Analisando a literatura tornou-se claro que o conhecimento sobre o diagnóstico pré-natal em gestações monocoriónicas apresenta ainda algumas lacunas, particularmente nos casos em que a TN é discordante entre os gémeos.

É possível que complicações específicas de placentação monocoriónica, nomeadamente a STFF, tenham um início precoce no primeiro trimestre. Por este motivo, existem preocupações em generalizar o uso de TN no rastreio de anomalias cromossómicas para os casos de gestações monocoriónicas com base em evidências demonstradas em gestações de feto único e em gestações dicoriónicas. Assim, nos casos de gestações monocoriónicas com TN discordante o aconselhamento em relação à realização de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal é um verdadeiro dilema.

Actualmente não há dados prospectivos satisfatórios acerca do prognóstico de STFF no estadio I na ausência de qualquer intervenção. Desta forma, como a abordagem óptima de casos de STFF no estadio I permanece incerta, no caso clínico descrito surgiram dúvidas acerca da estratégia terapêutica a adoptar. Ensaios clínicos randomizados com amostras que incluíam um maior número de casos necessitam de ser realizados de modo a determinar qual o método *standard* no tratamento do estadio I do STFF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin, J. A., et al. (2015). "Births: final data for 2013." *Natl Vital Stat Rep* 64(1): 1-65.
2. American College of, O., et al. (2014). "ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies." *Obstet Gynecol* 123(5): 1118-1132.
3. Guttmacher, A. F. (1953). "The incidence of multiple births in man and some of the other unipara." *Obstet Gynecol* 2(1): 22-35.
4. Martin, J. A., et al. (2015). "Births: final data for 2013." *Natl Vital Stat Rep* 64(1): 1-65.
5. Malone F, D'Alton M. (2014) "Multiple Gestation: Clinical Characteristics and Management". In: "Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice" (Creasy RK, Resnik R, Iams JD, eds), pp 578,583,594,595. Seventh Edition, Saunders.
6. Newman R, Newmal ER. (2012) "Multiple Gestations". In: "Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies" (Gabbe S, Niebyl J, et al, eds), pp 673. Seventh edition, Saunders.
7. Luke, B. and M. B. Brown (2008). "Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies." *Am J Obstet Gynecol* 198(4): 401 e401-410.
8. Martin, J. A., et al. (2011). "Births: final data for 2009." *Natl Vital Stat Rep* 60(1): 1-70.
9. Pharoah, P. O. and T. Cooke (1996). "Cerebral palsy and multiple births." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75(3): F174-177.
10. Bricker, L. (2014). "Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: the evidence base." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(2): 305-317.
11. Russell, R. B., et al. (2003). "The changing epidemiology of multiple births in the United States." *Obstet Gynecol* 101(1): 129-135.
12. Geipel, A., et al. (2005). "Prenatal diagnosis and obstetric outcomes in triplet pregnancies in relation to chorionicity." *BJOG* 112(5): 554-558.
13. Tal, R., et al. (2012). "Monozygotic Triplets and Dizygotic Twins following Transfer of Three Poor-Quality Cleavage Stage Embryos." *Case Rep Obstet Gynecol* 2012: 763057.
14. Dessolle, L., et al. (2010). "Monozygotic triplet pregnancies after single blastocyst transfer: two cases and literature review." *Reprod Biomed Online* 21(3): 283-289.
15. Stefanovic, V., et al. (2014). "Clinical utility of nuchal translucency screening." *Dovepress* 2014:4 169-176.
16. Nicolaidis, K. H., et al. (2002). "Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks." *Prenat Diagn* 22(4): 308-315.
17. Nicolaidis, K. H. (2004). "Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities." *Am J Obstet Gynecol* 191(1): 45-67.
18. Sebire, N. J., et al. (1997). "Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome." *Ultrasound Obstet Gynecol* 10(2): 86-89.
19. Edlow, A. G., et al. (2011). "Monochorionic diamniotic twin gestations discordant for markedly enlarged nuchal translucency." *Prenat Diagn* 31(3): 299-306.
20. Sebire, N. J., et al. (1996). "Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation." *Br J Obstet Gynaecol* 103(10): 999-1003.
21. Zoppi, M. A. (2009). "Nuchal translucency screening in monochorionic twin pregnancies." *Ultrasound Obstet Gynecol* 34(5): 491-493.

22. Cheng, P. J., et al. (2010). "Difference in nuchal translucency between monozygotic and dizygotic spontaneously conceived twins." *Prenat Diagn* 30(3): 247-250.
23. Sperling, L., et al. (2007). "Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins." *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(5): 517-526.
24. Karatza, A. A., et al. (2002). "Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monozygotic twin pregnancies." *Heart* 88(3): 271-277.
25. Cao A, Monni G. (2005) "Phenotypic and genotypic discordance in monozygotic twins". In: "Multiple Pregnancy" (Blickstein I, Keith LG, eds), pp 228. Second edition, Taylor and Francis: Abingdon.
26. Machin, G. (2009). "Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 151C(2): 110-127.
27. Vandecruys, H., et al. (2005). "Screening for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness." *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(6): 551-553.
28. Dahoun, S., et al. (2008). "Monozygotic twins discordant for trisomy 21 and maternal 21q inheritance: a complex series of events." *Am J Med Genet A* 146A(16): 2086-2093.
29. Society for Maternal-Fetal, M. and L. L. Simpson (2013). "Twin-twin transfusion syndrome." *Am J Obstet Gynecol* 208(1): 3-18.
30. Peeters, S. H., et al. (2012). "Monozygotic triplets complicated by fetofetal transfusion syndrome: a case series and review of the literature." *Fetal Diagn Ther* 32(4): 239-245.
31. Matias, A., et al. (2010). "Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment." *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(2): 142-148
32. Sebire, N. J., et al. (1997). "Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome." *Ultrasound Obstet Gynecol* 10(2): 86-89.
33. Sebire, N. J., et al. (2000). "Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome." *Hum Reprod* 15(9): 2008-2010.
34. Kagan, K. O., et al. (2007). "Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome." *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(5): 527-532.
35. Linskens, I. H., et al. (2009). "Discordance in nuchal translucency measurements in monozygotic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome." *Twin Res Hum Genet* 12(6): 605-610.
36. Souka, A. P., et al. (2005). "Increased nuchal translucency with normal karyotype." *Am J Obstet Gynecol* 192(4): 1005-1021.
37. Meyers, C., et al. (1997). "Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced?" *Obstet Gynecol* 89(2): 248-251.
38. Wennerholm, U. B., et al. (2000). "Incidence of congenital malformations in children born after ICSI." *Hum Reprod* 15(4): 944-948.
39. Bonduelle, M., et al. (2002). "Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters." *Hum Reprod* 17(10): 2600-2614.
40. Allen, V. M., et al. (2006). "Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology." *J Obstet Gynaecol Can* 28(3): 220-250.

41. Zoppi, M. A., et al. (2003). "Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies." *Prenat Diagn* 23(6): 496-500.
42. Sepulveda, W., et al. (2009). "Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies." *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(2): 152-156.
43. D'Antonio, F., et al. (2013). "Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort." *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(6): 621-626.
44. Monni, G., et al. (2014). "Screening and Invasive Testing in Twins." *J Clin Med* 3(3): 865-882.
45. "Multifetal Pregnancy" (2014). In: "Williams Obstetrics" (Cunningham F, Leveno K, et al, eds), pp 907, 909. Twenty-fourth edition, New York : McGraw-Hill Education/Medical.
46. El Kateb, A., et al. (2007). "First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies." *Prenat Diagn* 27(10): 922-925.
47. Lewi, L., et al. (2008). "The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies." *Am J Obstet Gynecol* 199(5): 493 e491-497.
48. Fratelli, N., et al. (2011). "Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies." *Early Hum Dev* 87(1): 27-30.
49. Memmo, A., et al. (2012). "Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins." *BJOG* 119(4): 417-421.
50. Gonce, A., et al. (2010). "Prevalence and perinatal outcome of dichorionic and monochorionic twins with nuchal translucency above the 99(th) percentile and normal karyotype." *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(1): 14-18.
51. Allaf, M. B., et al. (2014). "First-trimester sonographic prediction of obstetric and neonatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies." *J Ultrasound Med* 33(1): 135-140.
52. Casasbuenas, A., et al. (2008). "Nuchal translucency thickness in monochorionic multiple pregnancies: value in predicting pregnancy outcome." *J Ultrasound Med* 27(3): 363-369.
53. Sebire, N. J., et al. (1997). "Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary?" *Br J Obstet Gynaecol* 104(2): 212-215.
54. Yinon, Y., et al. (2006). "Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies." *BJOG* 113(3): 295-300.
55. Agarwal, K. and Z. Alfirevic (2012). "Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review." *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(2): 128-134.
56. Cahill, A. G., et al. (2009). "Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies." *Am J Obstet Gynecol* 200(3): 257 e251-256.
57. Delisle, M. F., et al. (2007). "Amniocentesis for twin pregnancies: is alpha-fetoprotein useful in confirming that the two sacs were sampled?" *Fetal Diagn Ther* 22(3): 221-225.
58. Audibert, F., et al. (2011). "Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies." *J Obstet Gynaecol Can* 33(7): 754-767.
59. Malone, F. D., et al. (1996). "Outcome of twin gestations complicated by a single anomalous fetus." *Obstet Gynecol* 88(1): 1-5.

60. Evans, M. I., et al. (1999). "Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience." *Am J Obstet Gynecol* 181(4): 893-897.
61. Rossi, A. C. and V. D'Addario (2009). "Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature." *Am J Obstet Gynecol* 200(2): 123-129.
62. Quintero, R. A., et al. (1999). "Staging of twin-twin transfusion syndrome." *J Perinatol* 19(8 Pt 1): 550-555.
63. Johnson, A. (2015). "Diagnosis and Management of Twin-Twin Transfusion Syndrome." *Clin Obstet Gynecol* 58(3): 611-631.
64. Senat, M. V., et al. (2004). "Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome." *N Engl J Med* 351(2): 136-144.
65. Roberts, D., et al. (2008). "Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review." *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(6): 701-711.
66. Lenclen, R., et al. (2009). "Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins." *Am J Obstet Gynecol* 201(3): 291 e291-295.
67. Argoti, P. S., et al. (2014). "Outcome of fetoscopic laser ablation for twin-to-twin transfusion syndrome in dichorionic-triamniotic triplets compared with monochorionic-diamniotic twins." *Ultrasound Obstet Gynecol* 44(5): 545-549.
68. D'Antonio, F., et al. (2016). "Perinatal outcome after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome in triplet pregnancies." *BJOG* 123(3): 328-336.
69. Rossi, A. C. and V. D'Addario (2013). "Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature." *Am J Perinatol* 30(1): 5-10.
70. Moise, K. J., Jr., et al. (2005). "A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome." *Am J Obstet Gynecol* 193(3 Pt 1): 701-707.
71. Rossi, A. C. and V. D'Addario (2009). "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* 26(7): 537-544.
72. Moldenhauer, J. S. and M. P. Johnson (2015). "Diagnosis and Management of Complicated Monochorionic Twins." *Clin Obstet Gynecol* 58(3): 632-642.
73. De Paepe, M. E., et al. (2010). "Placental characteristics of selective birth weight discordance in diamniotic-monochorionic twin gestations." *Placenta* 31(5): 380-386.
74. Gratacos, E., et al. (2007). "A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin." *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(1): 28-34.
75. Ishii, K., et al. (2009). "Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management." *Fetal Diagn Ther* 26(3): 157-161.