

Casos Clínicos

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS Y TROMBOCITOPENIA MATERNA EN GEMELAR BICORIÓNICO CON RESTRICCIÓN FETAL GRAVE

Jorge Hasbun H.¹, Guillermo Conte L.¹, Waldo Sepúlveda L.², María Angélica Manríquez S.³, José Martínez M.²

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes. ³Laboratorio Histopatología Citolab.

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de síndrome antifosfolípidos con antecedente de mortinato y tratamiento anticoagulante prolongado. En la segunda gestación (gemelar bicoriónico) desarrolla una restricción fetal precoz selectiva en un gemelo, seguido de detención definitiva de su crecimiento en semana 25. Luego del tratamiento de una trombocitopenia materna intercurrente se decidió la interrupción del embarazo en semana 28 por operación cesárea. Ambos gemelos de 860 y 406 gramos sobrevivieron en buenas condiciones al período neonatal. Se discuten los mecanismos etiopatogénicos y aspectos singulares observados en la adaptación circulatoria del gemelo B.

PALABRAS CLAVES: *Síndrome antifosfolípidos, gemelar bicoriónico, trombocitopenia, restricción del crecimiento fetal*

SUMMARY

We report a clinical case of antiphospholipid syndrome with previous fetal death and extended anti-coagulant treatment. At a second gestation (bichorionic twins) an early selective restriction of one fetus was developed which stopped growth on week 25. After a treated maternal thrombocytopenia we proceed with an elective premature delivery by cesarean section on week 28. Both twins (860 and 406 grams each) survived the neonatal period. We discuss the etiopathogenic probable mechanisms and singular aspects of circulatory adaptation of twin B in a very complex case and management.

KEY WORDS: *Antiphospholipid syndrome, bichorionic twins, thrombocytopenia, fetal growth restriction*

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) se define por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), trombosis arterial ó venosa recurrente, abortos espontáneos y ocasionalmente trombocitopenia autoinmune (1). Es la causa más frecuente de trombofilia adquirida con manifestaciones clínicas trombóticas en cualquier territorio vascular (2).

Hay descritos casos primarios catastróficos, con microangiopatía trombótica y falla multisistémica, confirmando su heterogeneidad y la importancia de la pesquisa y manejo precoces (3,4,5,6).

El diagnóstico clínico se plantea ante una trombosis asociada a anticoagulante lúpico persistente y/o presencia de niveles elevados de anticuerpos anticardiolipinas (IgG, IgM, IgA). Los antígenos blancos de los AAF están dirigidos a cofactores

protéicos unidos a fosfolípidos, principalmente Beta 2 glicoproteína I (B2GPI), y/o anticuerpos contra complejos de proteínas unidas a fosfolípidos o solo a fosfolípidos (7).

El SAF se ha clasificado en cinco grupos: autoinmune primario o secundario a lupus eritematoso diseminado (LES), asociado a infecciones, cáncer, medicamentos o presente en personas sanas de la población general (1 a 5%).

Normalmente los fosfolípidos de células endoteliales están unidos a proteínas de enlace que al desencadenarse un SAF pierden su capacidad de unión y son reemplazadas por los AAF. Sus mecanismos son diferentes, por interferencia en los sistemas de anticoagulantes endógenos, en endotelio vascular, en plaquetas, en leucocitos y en la fibrinólisis (7,8).

En embarazadas la prevalencia de complicaciones es de 15 a 20 %, puede haber preeclampsia precoz, restricción grave del crecimiento fetal, prematuridad, óbito fetal (9,10). En su etiopatogenia hay un rol de los anticuerpos sobre la coagulación generando trombosis y sobre el trofoblasto limitando su desarrollo (11,12).

Presentamos un caso clínico de SAF con tratamiento anticoagulante de 5 años de evolución, que en el segundo embarazo desarrolla complicaciones materno-fetales infrecuentes, de alto riesgo, generando decisiones complejas de tratamiento que justifican su comunicación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años, gesta 2, para 1. En su primer embarazo en semana 30 presentó preeclampsia y óbito fetal de 1.100 gramos sin mal-

formaciones, trombocitopenia de 74.000, TTPK 51 segundos, monómero de fibrina en red (+), transaminasas de 46 (OA) y 53 (P), recuperándose sin incidentes. La histomorfología placentaria demostró infartos antiguos y lesiones vellositarias secundarias a preeclampsia. El estudio materno confirmó SAF con presencia de anticoagulante lúpico y títulos altos persistentes de AAF iniciando anticoagulación oral (acenocumarol) mantenida por cinco años, con INR entre 2,0-3,0 agregándose enalapril en últimos dos años por hipertensión crónica moderada.

Embarazo actual: concepción el 24 noviembre 2004, confirmada la actividad cardíaca embrionaria se cambia anticoagulación oral a heparina de bajo peso molecular (HBPM) 5000 U sbc/día e hipotensor a alfa-metildopa 375 mg/día asociando aspirina (ASA) 100 mg/día (semana 12). En semana 7 el ultrasonido (US) demostró gemelar bicoriónico-biamniótico con discordancia precoz en el tamaño de los sacos, confirmada en semana 12 (Figura 1). En semana 19 hay discordancia en biometría y peso con flujo diastólico presente en arteria umbilical del gemelo restringido (Figura 2), sin embargo el flujo de ambas arterias uterinas se mantiene normal. En semana 20 el estudio genético por amniocentesis demostró cariograma normal en gemelo B con restricción del crecimiento (cariotipo 46 xx y complemento cromosómico normal). Entre las semanas 20-25 hay un crecimiento del gemelar A a 816 g y del gemelar B a 412 g, manteniendo discordancia ponderal de 50%, con doppler normal.

La biometría y el crecimiento ponderal se presentan en Tabla I y el doppler cerebral del gemelar B en semana 26 en Figura 3. Se suspendió ASA y



Figura 1. Ultrasonido en semana 12 con asimetría de sacos.

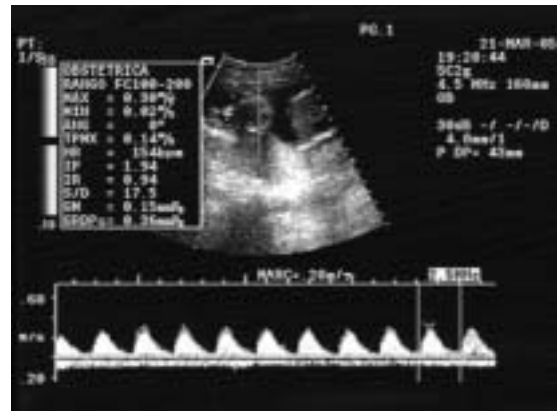


Figura 2. Doppler de arteria umbilical de gemelar B en semana 19 con IP 1,94.

Tabla I
EVOLUCIÓN DE LA BIOMETRIA DE LOS GEMELOS

Edad gestacional (sem)	19		22		25		27	
	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA	GB
Diámetro Biparietal	46	38	57	48	66	57	69	57
Circ. Craneana	170	137	212	178	236	209	246	208
Circ. Abdominal	151	121	190	141	205	170	218	166
Longitud Fémur	36	21	40	30	45	36	47	36
Peso (g)	358	172	556	275	816	412	880	410
Discordancia (%)	-	50	-	51	-	50	-	50

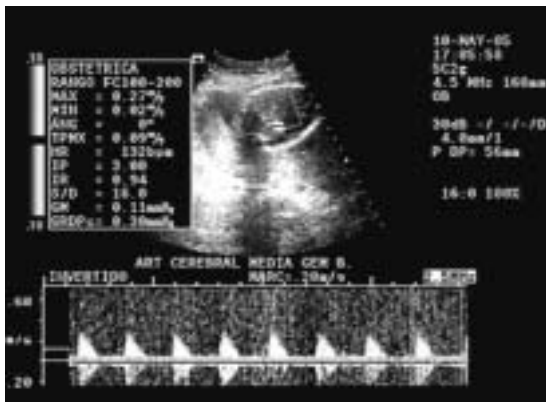


Figura 3. Doppler de arteria cerebral media de gemelar B en semana 26, con IP 3,00.

se indicó corticoides en prevención de distrés respiratorio abriéndose ventana de observación en semana 26-27 en la expectativa de alcanzar peso de sobrevivencia en gemelar B. A las 27 semanas la paciente es hospitalizada por inicio de visión borrosa de ojo derecho, hipertensión arterial (145/90), hiperreflexia rotuliana y livido reticularis palmar, sin cefalea o edemas; el US confirmó detención del crecimiento de gemelar B (igual peso que semana 25).

Al ingreso destaca trombocitopenia de 60.000/mm³ y 45.000/mm³ a las 8 horas, albuminuria de 2,1 g/L, LDH 403 U/L, anemia, alteración moderada de pruebas hepáticas, anti-Beta 2 glicoproteína IgG 33,1 e IgM 3,8 U/ml (positivo > 20) (Tabla II). En el período anteparto de 5 días presentó presión arterial normal o alzas moderadas con tres determinaciones de 91-93 de diastólica, hiperreflexia aislada y detectable solo en dos oportunidades en control frecuente, sin edemas.

Se trató con inmunoglobulina G 0,4 g/kg/día e.v. por 5 días con recuperación del recuento plaquetario (Figura 4). El US fetal confirmó restric-

Tabla II
EXÁMENES DE LABORATORIO MATERNO AL INGRESO

Plaquetas	45.000 x mm ³	
Albuminuria	2.102 mg/dl	
LDH	403 U/L	(R: 135-214)
Transaminasa GPT	66 U/L	
Transaminasa GOT	54 U/L	(R < 31)
Bilirrubina total	0,4 mg/dl	
Bilirrubina directa	0,12 mg/dl	
Trombina	30,3 seg	(N 23,9)
Tiempo de protrombina	82,1 seg	(N 27-46)
Dímero D	0,96 µg/ml	(N < 0,5)
Hematocrito	31 %	
Hemoglobina	9,82 mg/dl	
AAC IgG	31,1 U/ml	(+ Mod 0,1-80)
AAC IgM	6,0 U/ml	(+ Mod 20,1-80)
Anti-Beta 2 glicoproteína IgG	33,1 U/ml	
Anti-Beta 2 glicoproteína IgM	3,8 U/ml	(Positivo >20)
Ácido Úrico	6,2 mg/dl	
Nitrógeno uréico	15 mg/dl	
Anticuerpos Anti ENA		Negativos

ción severa del gemelar B, con vasodilatación cerebral y se decide interrupción del embarazo.

La cesárea, con precauciones hemostáticas y transfusión plaquetaria intraoperatoria, fue con histerotomía vertical segmento-corporal por presentación gemelar nalgas-tronco, con gemelar B en situación alta y oligoamnios, requiriendo dos maniobras de gran extracción, sin complicaciones. Se obtiene gemelo A femenino, peso 862 g, Apgar 5-8, y gemelar B femenino, peso 408 g, Apgar 8-8, ambos sin hipoxia ni acidosis respiratoria o metabólica. Placenta de 278 g, bicorial-biamniótica fusionada, con cordón de inserción paracentral en la de tamaño mayor y marginal en la de tamaño menor (Figuras 5 y 6).

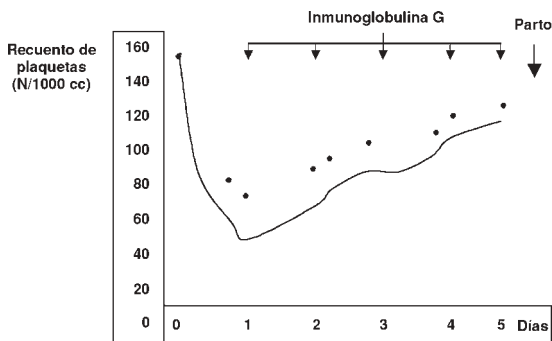


Figura 4. Evolución de la trombocitopenia materna tratada con inmunoglobulina G.

La evolución materna fue de recuperación rápida en sus parámetros clínicos y de laboratorio, con mejoría más lenta de la visión del ojo derecho, que requirió veinte días. La evolución de los gemelos prematuros fue favorable, el A egresó a los 60 días con peso de 2.100 g, y el B egresó a los 100 días con peso de 2.300 g, ambos en muy buenas condiciones.

DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a un embarazo programado en una paciente con SAF conocido, con antecedente de mortinato, en tratamiento anticoagulante prolongado por cinco años y en condiciones asumidas como óptimas para una nueva gestación.

La HBPM ha demostrado in vitro un efecto favorable sobre el desarrollo del trofoblasto, bloqueando tanto el enlace de AAC con los fosfo-

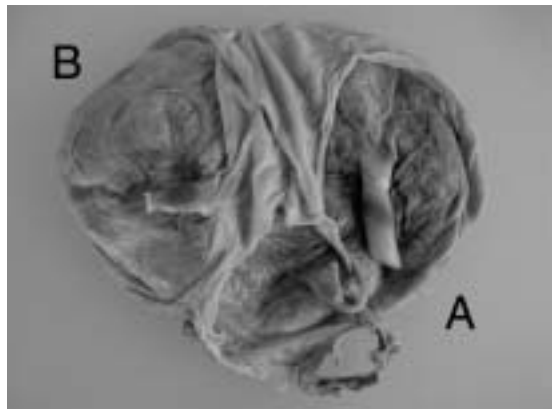


Figura 5. Cara fetal placentas fusionadas y asimétricas. A: gemelar A. B: gemelar B.

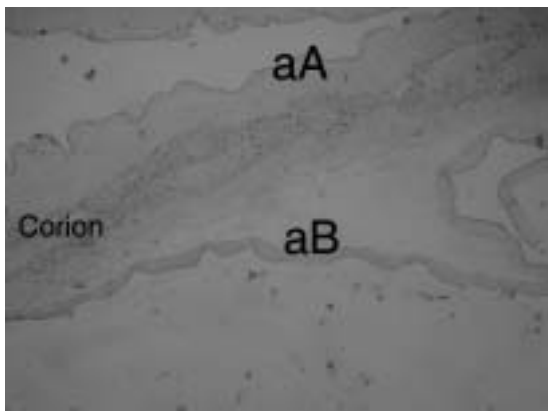


Figura 6. Corte histológico de membranas septales diamnióticas-dicoriónicas fusionadas (H&E 10X). aA: amnios gemelar A. aB: amnios gemelar B.

lípidos de membrana, como su efecto inhibitorio de invasividad (13,14), y su uso clínico previene la trombosis placentaria (2,15,16). El uso de ASA asociada ha mejorado el pronóstico en pacientes de riesgo (historia de preeclampsia o mortinatos) (15). La HBPM se mantuvo hasta 12 horas antes del parto y ASA fue suspendida en la semana 25 ante la posibilidad de interrupción próxima del embarazo y riesgo aditivo de desprendimiento en gemelar.

La anticoagulación profiláctica fue efectiva con factor Anti X en rango esperado (0,52 en semana 12 y 0,43 en semana 28), pero la complicación materna (trombocitopenia) aparece a la misma edad gestacional que la muerte fetal del primer embarazo y se explica porque el SAF, como enfermedad autoinmune tiene evolución cíclica y el tratamiento con HBPM, que evita trombosis, no es curativo ni hace desaparecer los anticuerpos. Clínicamente este tratamiento previene la pérdida reproductiva temprana y mejora la sobrevivencia neonatal (9,15), pero no previene complicaciones maternas más tardías (10,18,19) lo que sugiere que el esquema HBPM-ASA en tercer trimestre y en gemelar aún requiere investigación.

En el caso presentado, a 60 días post-parto y pese al tratamiento anticoagulante prolongado, los AAC e inhibidor lúpico persisten positivos (IgG 56,2 UGPL e IgM 11,1 UMPL, TTPK 108 segundos, protrombina 72% y plaquetas de 119.000 por mm³) demostrando su alta tendencia trombótica.

La complicación en semana 26 sugerente inicialmente de síndrome de HELLP incompleto, sin hipertensión abierta, sin hemólisis ni ictericia, alteración moderada de LDH y enzimas hepáticas, fue mejor interpretada como secundaria a SAF con

disfunción inmunológica, manifestado a nivel hematológico (trombocitopenia), encefálico (trastorno visual e hiperreflexia aislada), renal (albuminuria e hiperuricemia), piel (livido reticularis palmar) y apoyada en elevación de AAC y presencia de anti-coagulante lúpico.

La recuperación plaquetaria con gamaglobulina que bloqueó el sistema retículoendotelial, confirmó su origen inmunológico y permitió la interrupción segura del embarazo. La evidencia sugiere que la trombocitopenia es autoinmune, que se asocia y forma parte del cuadro clínico del SAF permitiendo sospecharlo, pero no incluido en sus criterios diagnósticos (1).

La gemelaridad bicoriónica presentó tres problemas de pronóstico y manejo: 1) restricción temprana del gemelo B, 2) interpretación del doppler en la exploración hemodinámica y 3) decisión del momento de interrupción con prematuridad iatrogénica del gemelar A.

1) La restricción generó desde la semana 19 discordancia de peso del 50%, variable independiente de riesgo, de mal pronóstico perinatal (20) y detención definitiva en la semana 25 con peso fetal de 400 g, de viabilidad muy improbable, lo que se asocia más frecuentemente a malformación o genopatía, hipótesis descartadas por US seriado y estudio cromosómico en gemelar B. El SAF produce restricción por vasculopatía vellositaria o trombosis placentaria (9), pero la anticoagulación prolongada (preconcepcional y antenatal) y el doppler normal de arterias uterinas hacían improbable esta explicación para la restricción selectiva. Excluidas otras causales como monocorionidad, hipertensión, infección, ambiental o drogas, anomalía mülleriana, su origen se orientó a un factor primario, fetal o placentario, que afectó solo al gemelo B y cuya naturaleza se definiría en el nacimiento. Las placentas fueron dicoriónicas fusionadas, con la B más pequeña e isquémica, cordón marginal y vasos umbilicales cercanos al borde placentario. La fusión detiene la expansión de la más pequeña determinando menor área de intercambio y menor peso de nacimiento (21), pero la evolución de la restricción sugiere que esta explicación es insuficiente. La fusión en dicigotos no influye en el peso, pero un monocigoto dicoriónico con placenta fusionada, pesa en promedio 300 g menos que uno con placentas separadas y el 60% tienen inserción funicular excéntrica (21). Una anastomosis intraplacentaria, rarísima en dicoriónicos (22), fue descartada con inyección láctea funicular postparto. Dado que ambos gemelos son femeninos con igual grupo sanguíneo (II-

A, Rh+), es posible que sean monocigotos, en cuyo caso un mecanismo embriológico postcigótico temprano, de distribución desigual de blastómeras desde el cigoto original, con menor alocaación de células en el embrión B (23) explicaría su menor tamaño, la discordancia precoz en gemelos genéticamente iguales y el efecto de la fusión placentaria. Este mecanismo en monocigotos, confirmado en un subgrupo de enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X (24,25,26,27) se ha postulado para explicar el gemelar evanescente, el papiráceo, el acardio y la discordancia por malformaciones o por crecimiento. El estudio de cigocidad es importante en la etiopatogenia y el pronóstico (28). El caso presentado sería una restricción primaria de origen embriológico del gemelo B, con menor celularidad y constitucionalmente pequeño, combinada con una restricción hipóxica secundaria después de la semana 20, originada en la insuficiencia de una placenta fusionada, más pequeña y menor área de intercambio. La angiogénesis placentaria es modulada por el flujo uterino, la presión parcial de oxígeno en el espacio intervilloso y factores moleculares que permiten adaptar el desarrollo de vasos vellosos a un régimen de baja resistencia para abastecer las demandas del crecimiento (29). En la adaptación circulatoria hasta la semana 25, puede especularse un rol protector de la placenta del gemelo A sobre su cogemelo, a través de sus propios factores angiogénicos.

2) El estudio hemodinámico con doppler presentó flujo de arterias uterinas materna normal, y en el gemelo B flujo en arteria umbilical de inicio tardío e intermitente en semana 19 y luego normal estable hasta el parto, vasodilatación cerebral en semana 28 y ductus venoso normal, hallazgos diferentes a lo esperado en restricción severa que debieron ser explicados adecuadamente para un manejo apropiado.

Doppler uterino: la resistencia uterina y su valor predictivo en gemelos son más bajos que en únicos por influencia de la mayor área de invasión trofoblástica biplacentaria (30,31). En el caso, el efecto sobre la resistencia uterina de la invasión focalmente defectuosa de la placenta B, fue atenuado por la implantación adecuada de la placenta A y su posición, más baja y cercana a las arterias uterinas, que favoreció su representación en el índice. Pese al doppler normal puede haber complicaciones posteriores, porque su incidencia es significativamente mayor que en únicos y la interpretación descrita no resta valor al método ya que es el de mayor sensibilidad en la evaluación de la circulación uteroplacentaria.

Doppler umbilical del gemelo B: su aparición tardía (semana 19) y normalidad posterior significa angiogénesis vellosa adecuada para sostener el crecimiento de un feto primariamente más pequeño con menor demanda, es propia de los pequeños constitucionales (32,33,34). Posteriormente, en semana 26-27, etapa de remodelación fisiológica en la angiogénesis (35,36,37) con elongación de capilares para abastecer mayor demanda, el feto detiene su crecimiento, influyendo la menor área de intercambio de la placenta B y la vasculopatía evidenciada por menor desarrollo veloso y capilar (Figuras 7 y 8). Esto indica el inicio de hipoxia placentaria (38), sobrepuesta a la restricción primaria siendo transitoria la normalidad observada del doppler umbilical. La progresión esperada a flujo ausente o reverso es un signo de hipoxia más grave y tardía que se asocia con mortalidad perinatal; en cambio en el caso presentado, asociada al manejo (interrupción), se correlacionó con nacimiento sin asfixia y sobrevivencia del gemelar B. Una clasificación clínica de gravedad de restricción bajo percentil 10, según frecuencia cardíaca fetal (FCF) e índice de pulsatibilidad umbilical (IP), demostró que casos menos graves con FCF e IP normales, independiente de su peso, nacen sin hipoxia ni acidosis, a diferencia de similares con alteración de ambos índices (39), lo cual es concordante con lo observado.

Vasodilatación en arteria cerebral media del gemelo B: signo precoz de adaptación en la secuencia hemodinámica de la restricción (40,41) cuya reversión puede continuarse con muerte fetal y se utiliza para decidir oportunamente la interrupción. En gemelar B, su hallazgo en semana 28 indicó redistribución circulatoria local reciente e indemnidad del mecanismo autorregulatorio cerebral, para mantener perfusión, ante imposibilidad de mayor oxigenación desde el espacio intervelloso. La vasodilatación cerebral antenatal en seguimiento de largo plazo de neonatos con restricción se asocia a indemnidad neurológica (42,43,44) y además en el caso no hubo asfixia periparto ni lesiones centrales (hemorragia, cavitarias o ecodensidades) con buena respuesta al manejo nutricional, sosteniendo temporalmente un pronóstico prudente del gemelar B. El ductus venoso normal significa que no hubo disfunción miocárdica, y es importante porque el monitoreo solamente del lado arterial del feto en riesgo vital es insuficiente para detectar un mayor deterioro (45,46).

3) Interrupción: lo óptimo en restricción del crecimiento fetal antes de la semana 32, debe ba-

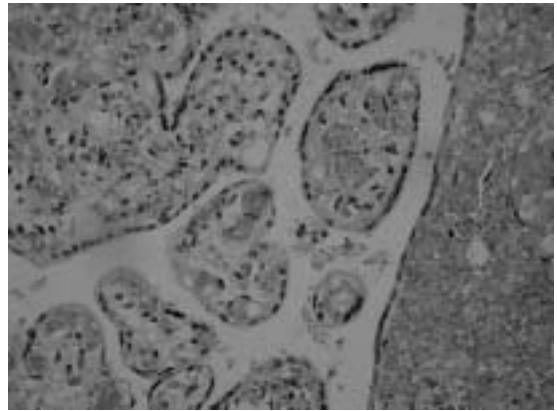


Figura 7. Microscopía de placenta de gemelar A. Se observan vellosidades congestivas y aumentadas de tamaño (H&E 40 X).

lancear los riesgos de la prematurez, contra exposición fetal prolongada a hipoxemia. Están en estudio los métodos de evaluación con doppler arterial y venoso, perfil biofísico y FCF (estudio TRUFFLE), cuyas modificaciones relacionadas al pronóstico determinarán la mejor oportunidad del parto. La indicación de interrupción en semana 28 por causa materna, con adaptación circulatoria inicial en el gemelo B, incluyó el concepto de menor tasa de complicaciones por cada semana ganada antes de interrumpir (47,48), protegiendo además el pronóstico del gemelo sano. La sobrevivencia actual de prematuros con 28 semanas es alta, pero su asociación a un peso de 408 g es una situación infrecuente e inédita en nuestro medio. El resultado, sugerente de que la madurez es más impor-

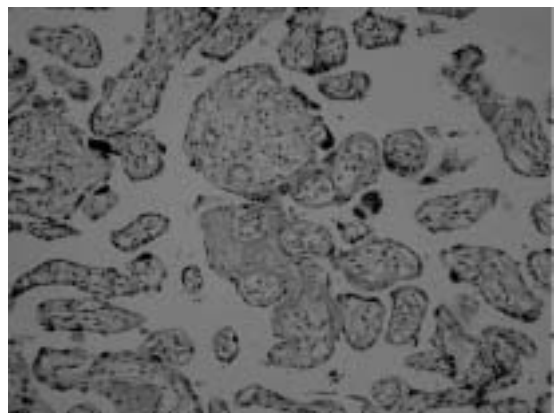


Figura 8. Microscopía de placenta de gemelar B. Se observan vellosidades pequeñas con escasa fibrosis estromal y fibrina (H&E 40X).

tante en la sobrevivencia que el peso, tiene consecuencias médicas y éticas. De las médicas, la más importante es el manejo nutricional intensivo prolongado, porque expone al neonato a complicaciones propias y a la respuesta inflamatoria, posibilitando secuelas de mediano y largo plazo. Las consecuencias éticas son que el tratamiento intensivo de un prematuro de bajo peso extremo, en el contexto descrito, es una terapia proporcionada al problema y su indicación es preferencial y no opcional, y que el concepto empírico de "límite de viabilidad" determinado solo por el peso es limitado y su aplicación sin considerar otros factores tiene el sesgo de no tratar casos viables.

CONCLUSIONES

1. En un caso complejo por asociación de SAF complicado y gemelar con restricción grave, se logró sobrevivencia perinatal de ambos gemelos.

2. El resultado se relaciona con los mecanismos adaptativos fetales y neonatales de enfermedad y con el manejo de las complicaciones materno-fetales.

3. La interrupción del embarazo previno la muerte de un gemelo de muy bajo peso y generó prematuridad iatrogénica en un gemelo sano.

4. La interpretación definitiva de la restricción grave y su hemodinamia en un gemelo requiere identificar su cigocidad.

5. El manejo de casos complejos debe efectuarse en unidades especializadas.

6. La cronología de la gemelaridad es una variable importante del estudio de gemelos.

BIBLIOGRAFÍA

- Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: Definition and treatment. *Semin Tromb Hemost* 2003;29(2):195-203.
- Carp HJ. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(2):129-35.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004 - a review. *Autoimmun Rev* 2005;4(1):48-54 .
- Le Thi Thuong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):273-8.
- Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-82.
- Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14(1):45-8.
- Bas de Laat H, Derksen R, G. De Groot P. Beta2-Glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome . *Clin Immunol* 2004;112:161-8.
- Mackworth-Young. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004;136:393-401.
- Sebire N J, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:258-63.
- Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N England J Med* 1986;313(21),1322-6.
- Tartakovsky B, Bermas BL, Sthoeger Z, Shearer GM, Mozes E. Defective maternal-fetal interaction in a murine autoimmune model. *Hum Reprod* 1996;11: 2408-11.
- Sthoeger Z, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(14):6464-7.
- Quenby S, Mountfield, Cartwright J, Whitley G, Vince G. Effects of low-molecular weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:3564-1.
- Di Simone N, Caliendo D, Castellani R, Ferrazzani S, De Carolis S, Mancuso S, Caruso A. Low molecular weight heparine restore in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presences of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:489-95.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *BMJ* 1997;314:253-7.
- Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy – a systematic review of randomized therapeutic trials. *Tromb Res* 2004;114: 419-26.
- Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004;13(9):683-7.
- Carbillon L, Sauvet ML, Fain O, Arousseau. Letter to Editor. Treated pregnant patients with antiphospholipid syndrome are particularly susceptible to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *J Reprod Immunol* 2005;65:89-90.
- Bakos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose heparin and aspirin . *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:102-7.
- Vergani P, Locatelli M, Scian A, Pozzi E, Pezullo J, Ghidini A. Preterm twins: what threshold of birth weight discordance heralds major adverse neonatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1441-5.

21. Loos RJF, Derom C, Derom R, Vlietinck R. Birthweight in liveborn twins: the influence of the umbilical cord insertion and fusion of placentas. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:943-8.
22. Lage JM, Vanmarter LJ, Mikhail E. Vascular anastomoses in fused, dichorionic twin placentas resulting in twin transfusion syndrome. *Placenta* 1989;10:55-9.
23. Machin G, Bamforth F, Innes Micheil, McNichol K. Some perinatal characteristics of monozygotic twins who are dichorionic. *Am J Med Genet* 1995;55:71-6.
24. Puck JM. The timing of twinning: More insight from X inactivation. *Am J Hum Genet* 1998;63:327-8.
25. Plenge RM, Stevenson RA, Lubs HA, Schwartz CE, Willard HF. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *Am J Hum Genet* 2002;71:168-73.
26. Monteiro J, Derom C, Vlietinck R, Kohn N, Lesser M, Gregersen PK. Commitment to inactivation precedes the twinning event in monozygotic MZ twins. *Am J Hum Genet* 1998;63:339-46.
27. Grennert L, Persson PH, Genner G, Gullberg B. Zygosity and intrauterine growth of twins. *Obstet Gynecol* 1980;55(6):684-7.
28. Loos R, Derom C, Vlietinck R, Derom R. The East Flanders Prospective Twin Survey (Belgium): a population-based register. *Twin Res* 1998;1:167-75.
29. Regnault TRH, de Vrijer B, Galan HL, Davidsen ML, Trembler KA, Battaglia FC, et al. The relationship between transplacental O₂ diffusion and placental expression of PIGF, VEGF and their receptors in a placental insufficiency model of fetal growth restriction. *J Physiol* 2003;550(2):641-56.
30. Yu CKH, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nikolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):535-40.
31. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):541-5.
32. McCowan LME, Harding JE, Robert AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational age fetuses with normal results of umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:81-6.
33. Dase J, McIntire D, Lucas M, Leveno K. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:321-7.
34. Severy FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:225-8.
35. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004;25:114-26.
36. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta* 2004;9(25):127-39.
37. Macara L, Kingdom JCP, Kaufmann P, Konen G, Hair J, More I, et al. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Placenta* 1996;17:37-48.
38. Kingdom JCP, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18:613-21.
39. Pardi G, Marconi AM, Cetin N. Placental- Fetal Interrelationship in IUGR fetuses-a review. *Placenta* 2002; 23 Suppl A:S136-41.
40. Bashat A, Genbruch U, Harman C. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571-7.
41. Johnson P, Stojilkovic T, Sarkar P. Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(5):416-20.
42. Scherjon SA, Oosting H, Smolders-DeHaas H, Zondervan HA, Kok JH. Neurodevelopment outcome at three years of age after fetal "brain-sparing". *Early Hum Dev* 1998;52(1):67-79.
43. Scherjon SA, Smolders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA. The "brain-sparing" effects: antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(1):169-75.
44. Chan FY, Pun TC, Lam YH. Fetal cerebral Doppler studies as a predictor of perinatal outcome and subsequent neurologic handicap. *Obstet Gynecol* 1996;87:981-8.
45. Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, Valesini G, Caforio L, Mancuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;82:970-7.
46. Kiserud T, Acharya G. The Fetal Circulation. *Prenat Diagn* 2004;24:1049-59.
47. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Frederick C, Bataglia, Ferrazi E. Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(3):H1256-63.
48. Bilaro CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relation between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119-25.