

Casos Clínicos

GESTACIÓN CUÁDRUPLE ESPONTÁNEA. UN DESAFÍO PARA EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO EN UN SERVICIO DE SALUD

Eduardo Salgado M.¹, José Lattus O.¹, Verónica Barrera C.¹, Hugo Salvo M.², Margarita Mena G.³, Carolina Farías P.^a, Daniel Aravena A.^a, Ana Fritis L.^a, Fancy Gaete V.⁴

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, ²Servicio de Neonatología, ³Servicio de Anestesiología, ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse, Universidad de Chile, Campus Oriente.

^a Internos de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Damos a conocer un caso de gestación cuádruple espontánea, el manejo y su resolución.

PALABRAS CLAVES: *Gestación cuádruple, manejo y resolución*

SUMMARY

A clinical report of spontaneous quadruplet pregnancy is presented, and the management and outcome.

KEY WORDS: *Quadruplet pregnancy, management and outcome*

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de embarazos multifetales (EM) ha aumentado considerablemente durante las últimas dos décadas y presentan un alto riesgo materno-perinatal el que es proporcional al número de fetos en gestación (1-6). El EM constituye alrededor del 3% del total de embarazos, siendo la frecuencia de gestación doble de 1/90, el triple de 1/9.000 y cuádruples (EMC) de 1/500.000 recién nacidos. Es así como en Latinoamérica (LA) la tasa de EM es alrededor de 28 a 29% como consecuencia de la reproducción asistida, siendo en el Reino Unido (RU) de 24%. Respecto de la tasa de EM extremo (tres o más fetos), en LA es de 10,4%, y en el RU inferior al 1%, lo que se explica por el destino de los embriones pre implantacionales que quedan supeditados al ejercicio de la autonomía de los progenitores (7). Las técnicas de reproducción asistida elevan la inci-

dencia, y en consecuencia la morbimortalidad materna y perinatal (1). La incidencia de EM asociada a inducción de la ovulación con clomifeno es aproximadamente de 7-10% para embarazos dobles, 1-5% para triples y 3/1000 para cuádruples. Si se utiliza gonadotropinas la incidencia puede alcanzar el 30% (8-12). El alto riesgo perinatal de la gestación múltiple se resume en la Tabla I (1).

El objetivo de esta comunicación es dar a conocer el manejo materno y perinatal de un caso clínico de embarazo cuádruple espontáneo, resuelto en la maternidad del Hospital Santiago Oriente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años, proveniente de la ciudad de Los Andes. Sin antecedentes mórbidos de importancia. Múltipara de 3, último parto en febrero de 2001. Usaria de dispositivo intrauterino (DIU)

Tabla I
MORBIMORTALIDAD PERINATAL EN GESTACIÓN MÚLTIPLE

Variable	Dobles	Triples	Cuádruples
Peso promedio (g)	2.347	1.687	1.309
Edad gestacional promedio al parto (s)	35,3	32,2	29,9
RCIU (%)	14-25	50-60	50-60
Ingreso a UTI (%)	25	75	100
Promedio de estadía en UTI (días)	18	30	50
Handicap mayor (%)	–	20	50
Riesgo de parálisis cerebral comparados con únicos	4 veces	17 veces	–
Riesgo de muerte infantil	7 veces	20 veces	–

Fuente: American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct; 104 (4): 869-83.

tipo Lippes desde 2001. Consulta en su ciudad por amenorrea de tres meses (FUR: 15/10/2003), el examen sugiere gestación en evolución y ausencia de señuelos del DIU. La ecografía demuestra gestación cuádruple de 12 semanas y ausencia de DIU y es derivada a la unidad de alto riesgo obstétrico local (ARO). El ultrasonido efectuado a las 25 semanas revela gestación cuádruple, fetos I y II femeninos, monocorial-monoamnióticos; fetos III y IV masculinos, monocorial, biamniótico. Fetos I, II y III creciendo en percentil 25, feto IV en percentil 50. Líquido amniótico en volumen normal. Anatomía de los fetos sin alteraciones evidenciables, doppler materno-fetal normal.

A las 28 semanas, es referida a Santiago para la resolución del embarazo en un servicio especializado de neonatología. El 11 de mayo de 2004 ingresa a la Unidad de ARO del Hospital Santiago Oriente, cursando una gestación cuádruple de

29+6 semanas. Al ingreso se constata síndrome emético con deshidratación moderada de 4 días de evolución y síndrome hipertensivo del embarazo de inicio reciente. Se realiza video endoscopia digestiva alta el 12/05/2004, que informa erosiones del tercio distal del esófago, cubiertas por fibrina, estómago con mucosa levemente eritematosa, píloro ampliamente permeable, duodeno normal hasta la segunda porción, no se realizó biopsia; conclusión: erosiones ulceradas de esófago distal. Se inicia tratamiento con ranitidina 150 mg cada 12 horas, por vía oral. El fondo de ojo revela papilas de bordes netos, vasos normales, sin hemorragias ni exudados. LDH 522 U/l, fosfatasas alcalinas 412 U/l, hematocrito 42,6%, hemoglobina 13,4 g/dl, plaquetas 418 K/ul, leucocitos 13,2 K/ul, resto de los exámenes en rangos de normalidad. Evolucionada con presión arterial diaria entre 149/91 y 111/51, asintomática.

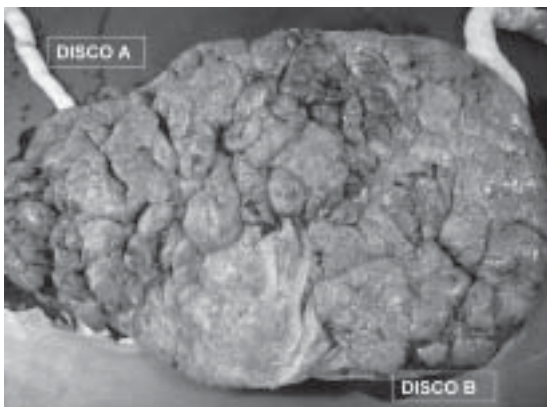


Figura 1. Discos placentarios de placenta de embarazo cuádruple, inserción materna.

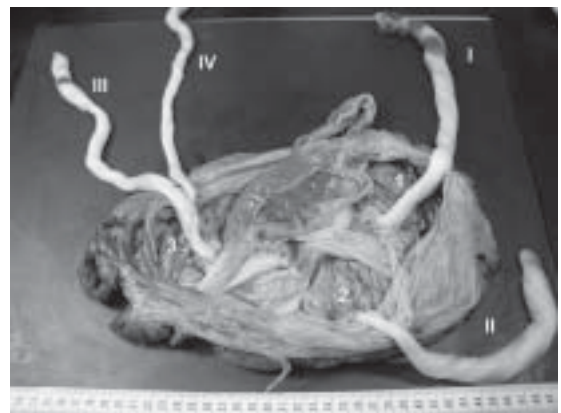


Figura 2. Placenta de embarazo cuádruple, 3 sacos (1,2,3), uno monoamniótico, y cuatro cordones (I-II-III-IV).

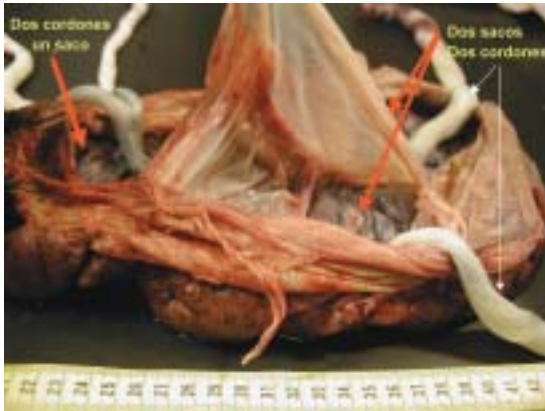


Figura 3. Placenta de embarazo cuádruple, 3 sacos, cuatro cordones.

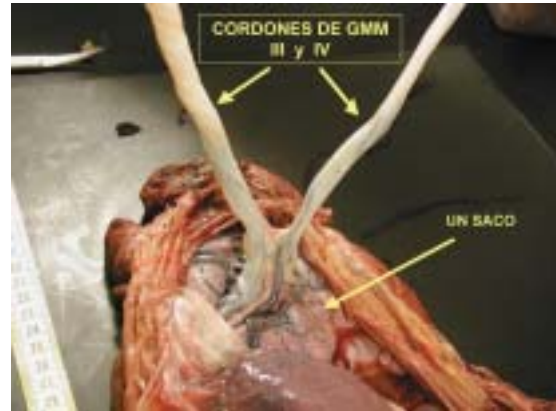


Figura 4. Embarazo cuádruple, placenta y cordones de monocorial-monoamniótico con base común de inserción.

La ecografía efectuada a las 28+6 semanas muestra feto I de 1.158 g, feto II de 1.229 g, feto III de 1.233 g y feto IV de 928 g en percentil 5-10 con doppler de arteria umbilical normal y líquido amniótico normal; cuello uterino de 28 mm de longitud. La ecografía efectuada a las 29+6 semanas muestra feto I de 1.373 g en percentil 10-25, feto II de 1.182 g en 10-25, feto III de 1.330 g en percentil 10-25 y feto IV de 980 g bajo el percentil 5, líquido amniótico normal y doppler materno fetal normal. La ecografía efectuada a las 32 semanas muestra feto I de 1.662 g en percentil 10, feto II de 1.779 g en percentil 10-25, feto III de 1.703 g en percentil 10-25 y feto IV de 1.273 g bajo el percentil 5, líquido amniótico normal, doppler revela resistencia arteria umbilical elevada en feto III. Doppler fetal normal en los 4 fetos a las 33 semanas y 33+4 semanas.

Por el compromiso materno, dado el gran volumen abdominal y síndrome hipertensivo, se decide interrumpir el embarazo mediante operación cesárea electiva la que se efectúa el 4 de junio de 2004. Se extrae feto I en podálica, femenino, 1.675 g, Apgar 9-9; feto II en podálica, femenino, 1.810 g, Apgar 8-9; monocoriales, monoamnióticos. Feto III en podálica, masculino, 1.785 g, Apgar 8-8; feto IV en podálica, masculino, 1.310 g, Apgar 8-9, pequeño para la edad gestacional; bicoriales, biamnióticos. Esterilización tubaria según técnica de Pomeroy clásica. Evolución materna con puerperio fisiológico, normo tensa, es dada de alta al 4º día.

Informe anatómo-patológico de las placentas (Nº 403106): Placentas de embarazo cuádruple. Se identifican dos discos placentarios fusionados en forma laxa. Uno de los discos, A es monocorial,

monoamniótico, con la inserción de los dos cordones en forma central, separados por 0,2 cm, de 23 y 25 cm de largo, ambos con tres vasos. Membranas opacas. Peso 423g (Figuras 1, 2, 3). El segundo disco B con dos cavidades amnióticas, con membranas que separan la placenta en dos áreas desiguales, 60 y 40% respectivamente. Cordones ligeramente excéntricos, de 30 y 24 cm, respectivamente, ambos con tres vasos. Peso 525 g. Disco A, placenta gemelar monocorial, monoamniótica, en percentil 10 para 33 semanas, inmadura, signos sugerentes de hipertensión arterial, cordones centrales con tres vasos (Figura 4). Disco B, placenta gemelar bicorial, biamniótica, fusionadas, en percentil 10 para 33 semanas, con proporción de 60 y 40% respectivamente, inmaduras, signos sugerentes de hipertensión arterial.



Figura 5. Placenta de embarazo cuádruple, tres sacos, membranas amnióticas y cordones.

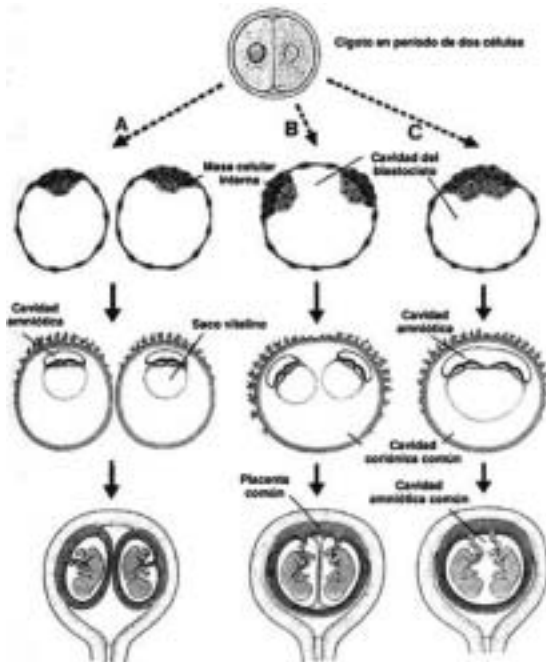


Figura 6. Formación de gemelos univitelinos: A) biocoriales-biamnióticos. B) monocoriales-biamnióticos. C) monocorial-monoamniótico.

Cordones de inserción excéntrica con tres vasos (Figura 5). No se observa signos de corioamnionitis.

Evolución de los recién nacidos

Gemelo I: femenino, 1.675 g buena evolución, 8 días de UTI y 10 de intermedio, total 21 días, membrana hialina leve, con requerimiento de oxígeno, requirió 1 dosis de surfactante, CPAP 24 horas, alimentándose VO, peso al alta 2.065 g. Ecografía encefálica normal. Diagnóstico: Gemela I de IV, RN pretérmino 33 PEG, ictericia del prematuro, al alta 36 semanas EG corregida.

Gemelo II: femenino, 1.810 g, síndrome de distrés adaptativo (SDA) y pequeño neumomediastino. Requirió oxígeno $fi O_2$ 0,27- 0,23 por 24 h, 8 días de UTI y 3 de intermedio, total 19 días. Actualmente alimentándose VO, peso al alta 2.055 g. Ecografía encefálica normal. Diagnóstico: Gemela II de IV, RN pretérmino 33 semanas, SDA, ictericia del prematuro.

Gemelo III: masculino, 1.785 g buena evolución sin requerimiento de oxígeno, alimentándose VO, 9 días en UTI, 4 en intermedio, total 19 días. Peso al alta 2.150 g. Ecografía encefálica normal.

Diagnóstico: Gemelo III de IV, RN pretérmino, 33 semanas, SDA, ictericia del prematuro.

Gemelo IV: masculino, 1.310 g, buena evolución sin requerimiento de oxígeno, alimentándose por sonda, 11 días en UTI, 22 en intermedio, total 33 días. Peso de alta 2.050 g. Hemangioma cavernoso parietal derecho. Ecografía encefálica normal. Diagnóstico: Gemelo IV de IV, RN de pretérmino pequeño para la edad gestacional, 33 semanas, ictericia del prematuro, hemangioma cavernoso parietal derecho.

DISCUSIÓN

La frase "gestaciones múltiples - problemas múltiples" (1, 7), toma su real dimensión cuando el equipo multidisciplinario se enfrenta a EM extremo con tres o más fetos (8-17), que actualmente ha aumentado extraordinariamente con el avance de la ciencia y la tecnología en el tratamiento de la infertilidad (1-6, 8-12). No se considera raro entonces hoy día los EM, y que sólo en EEUU haya más de 130.000 al año, por lo que se han presentado estrategias de manejo, basadas en evidencias, que ayudan al clínico a resolver estos complicados casos clínicos (1, 13-25). Desde 1980 la frecuencia de embarazo gemelar se ha incrementado en 65%, y los triples y EMC o más, en 500% (1), así como también han aumentado los riesgos maternos y perinatales asociados a embarazos multifetales.

El caso clínico que damos a conocer queda fuera de la problemática que se menciona en la bibliografía mundial, ya que es una gestación cuádruple sin que mediara tratamiento con gonadotropinas o programa de fecundación *in vitro*, y con resultado de gemelos monozigóticos, unas bicoriales-biamnióticas y los otros monocoriales-monoamnióticas.

Hacemos notar que los gemelos monocoriales-monoamnióticos fueron diagnosticados en la ecografía de las 25 semanas en Los Andes, lo que revela la excelencia de los médicos regionales. Este tipo de GMM de etiología desconocida (26), monozigóticos, y como consecuencia de la bipartición del huevo durante o después de la diferenciación de la placa embrionaria, diferenciación inicial del blastómero, después de la formación del amnios y antes de la implantación del huevo en el útero, entre el día 7 y 13, constituye el 1 a 2% de los embarazos gemelares (Figura 6). Se informa de una alta morbilidad y mortalidad después de las 32 semanas, cercana al 50 a 62%, por las complicaciones asociadas como transfusión inter-

gemelar, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, 40 a 70% de patología funicular como nudos, enroscamientos o enredos de los cordones umbilicales, y 15-20% de parto prematuro (27-36). El control de este tipo de gestación se debe realizar con monitorización electrónica seriada y ecografías sucesivas con estudio doppler de las arterias umbilicales. Por lo anterior un gran porcentaje se resuelve a las 32 semanas, para evitar el riesgo de muerte fetal intrauterina por enredos del cordón (26-37). La operación cesárea es la vía de resolución preferencial (1, 37), no obstante puede acontecer que se produzca un parto espontáneo (38).

En general según datos de la literatura la incidencia de gemelos monocigóticos es de 33% y dicigóticos de 66%. La placentación en gemelos monozigóticos, monocorial-monoamniótica es de 1-5%, monocorial-biamniótica 65% y bicorial-biamniótica de 30%. El diagnóstico de corionicidad por ultrasonografía del primer trimestre tiene sensibilidad de 95%; si se observan placentas claramente separadas, corresponde a gestación bicorial-biamniótica (39, 40). Entre la sexta y la décima semana de gestación el conteo del número de sacos corresponde al número de corion, sin embargo se puede subestimar en EM hasta en un 15% de los casos.

Dado que el amnios se diferencia después del corion, la bicorionicidad implica biamniocidad. El amnios se observa a partir de la 7 a 8 semanas. Hacia la décima semana las membranas amnióticas de un embarazo biamniótico se yuxtaponen, formando una membrana entre ellos. El signo de lambda podemos verlo en embarazos bicoriónicos con placentas fusionadas en que se visualiza una proyección triangular isoecoica con la placenta que se extiende desde la superficie placentaria hacia la membrana interfetal. La ausencia de este signo no excluye bicorionicidad ni implica monocorionicidad, la sensibilidad y especificidad es 94 y 88%, respectivamente (1). La importancia de determinar amniocidad y corionicidad radica en la mortalidad fetal que varía según las variantes, a saber: bicorial-biamniótico un 5%, monocorial-biamniótico un 10-20%, monocorial-monoamniótica hasta un 50%.

Haremos una breve mención de la reducción embrionaria, que en el país por su legislación respecto del aborto no está autorizada. Se realiza en gestaciones de alto orden (tres o más) para reducir el número de fetos (1 ó 2), disminuyendo de esta forma la morbimortalidad perinatal especialmente al prolongar la gestación (1, 41). Es útil en

fetos con malformación grave para mejorar el pronóstico del gemelo normal. El procedimiento se realiza en el primer trimestre o inicio del segundo. La reducción embrionaria con coagulación con láser del sitio de inserción placentario del cordón tiene resultados controversiales y el riesgo materno y perinatal es importante.

Los EM dan cuenta de un 10 a 12% de las muertes perinatales, la mortalidad en gemelos es 4 veces mayor que la de los fetos únicos, y 6 veces en EM de 3 ó más fetos. La tasa de aborto al menos es el doble que en embarazo único (1). El óbito fetal, puede ocurrir en cualquiera de los fetos en un EM, con riesgo de coagulación intravascular diseminada, informada en el 25% de los casos, usualmente 3 a 5 semanas después (1, 20). Otra complicación es el síndrome del feto evanescente que corresponde a la desaparición de un gemelo en el primer trimestre (20% EM), afortunadamente el otro gemelo no se afecta (20). En casos de óbito fetal el seguimiento con análisis semanal del sistema hemostático debe realizarse hasta la madurez pulmonar comprobada. En embarazos monocoriales cuando la muerte de un feto ocurre después de las 14 semanas la pérdida del tono vascular del feto muerto favorece la transfusión masiva de sangre desde el gemelo sobreviviente, dando como resultado isquemia aguda con muerte fetal o daño neurológico (encefalomalacia multiquistica) y necrosis cortical renal.

Respecto del síndrome de parto prematuro (PP), aproximadamente el 10% de los partos corresponde a gestaciones gemelares, en el grupo de EM es una complicación frecuente ocurriendo en 50% de los casos. En embarazo gemelar el riesgo es 5 veces más que en el de un embarazo único, para los EM triples el riesgo es 10 veces mayor (42).

En el caso clínico presentado destacamos el peso de los recién nacidos con un peso promedio de 1.700 g, siendo habitual que los cuádruples no pesen en promedio más de 1.300 g (42), y la resolución a las 33 semanas + 5 días, con un promedio de estadía de 20 días para los tres primeros y de 33 días para el de menor peso.

Entre las recomendaciones de la American College of Obstetrician and Gynecologists se menciona la cervicometría transvaginal (valores menor a 25 mm el riesgo es de 50% de PP antes de las 32 semanas) (1); la presencia de fibronectina fetal serviría para predecir PP, sin embargo, las evidencias no son suficientes como para incluirlo como examen de rutina (1). El uso de corticoides en EM tendría menor efecto en madu-

ración pulmonar que en embarazo único, sin embargo, se recomienda su uso en dosis habituales (43). No se recomienda, la hospitalización, el reposo de rutina, el cerclaje profiláctico (1, 44) y la tocolisis profiláctica (1).

La rotura prematura de membranas (RPM), tiene una mayor frecuencia en el EM, el manejo es similar al de gestación única, según la normativa vigente (1).

Las malformaciones congénitas en EM presentan una incidencia de 5-10%, y de estos un 50% de fetos gemelares muertos in utero (21). Las malformaciones son más frecuentes en embarazos monocoriales (50% más que en bicoriales), generalmente son múltiples y letales. La frecuencia de malformaciones es el doble en embarazos gemelares y 4 veces más frecuentes en triples.

En la restricción del crecimiento intrauterino, el 12 a 14% son gemelares y más del 50% nacen pesando menos de 2.500 g (1, 14, 42).

En el síndrome de transfusión feto-fetal, el 15% de los gemelos monocoriales presentan signos clínicos de transfusión intergemelar, con altas tasas de mortalidad fetal (1, 39). Pueden existir shunt arterio-venosos múltiples o únicos, donando un feto sangre al otro en forma permanente conduciendo a hidrops e hipervolemia del receptor y anemia en el donante. El diagnóstico se sospecha por ser gestación monocorial, tamaño fetal dispar, polihidroamnios en el saco del feto mayor y oligoamnios en el pequeño. Si la prematuridad extrema impide el parto se puede intentar la amnioreducción seriada o la anastomosis con ablación con láser por fetoscopia. El polihidroamnios se presenta en 5 a 8% de los EM, principalmente en monoamnióticos (34).

Una de las complicaciones maternas más frecuente es la preeclampsia, la que es 3 veces mayor en embarazos múltiples, es más precoz y grave; si es severa pueden acontecer complicaciones como síndrome HELLP u otros cuadros graves (1). Aproximadamente el 40% de gemelares y 60% de los trillizos se ven afectados por síndrome hipertensivo del embarazo; hay reportes que señalan que la reducción fetal puede disminuir en un 14% este riesgo (1, 45). La hemorragia obstétrica es significativamente de mayor frecuencia, habitualmente por inercia uterina debido a la sobre distensión uterina. Otras patologías como hígado graso agudo (46), tromboembolismo, coagulopatías, embolia pulmonar, prurigo urticarial de pápulas y placas del embarazo (47) y las estrías por el exceso de peso y la rápida distensión abdominal.

CONCLUSIONES

El EM corresponde a una gestación de alto riesgo materno y perinatal, que exige un manejo multidisciplinario, con infraestructura de nivel terciario especialmente para la atención de los neonatos. Se aconseja hospitalización materna precoz, evaluación de la condición fetal seriada con doppler materno-fetal, seguimiento del crecimiento fetal ultrasonográfico, inducción de madurez pulmonar con corticoides según normativa e interrupción del embarazo desde las 32 semanas.

AGRADECIMIENTOS: a la Sra. Marjorie Berrios Segovia, por su aporte en la edición de texto e imágenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 869-83.
2. Gonen R, Herman E, Asztalos EV, *et al.* The outcome of triplet, quadruplet and quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: obstetric neonatal and follow up data. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 454-9.
3. Skrablin S, Kuvacic I, Pavicic D, Kalafatic D, Goluz T. Maternal neonatal outcome in quadruplet and quintuplet versus triplet gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 147-52.
4. Malinowski W. Zaklad Perinatologii Instytutu Kształcenia Medycznego, AS, Kielcach. Triplets, quadruplets and more. *Ginekol Pol* 2004; 75(11): 892-5.
5. Salihu HM, Aliyu MH, Kirby RS, Alexander GR. Effect of advanced maternal age on early mortality among quadruplets and quintuplets. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2): 383-8.
6. Arlettaz R, Paraskevopoulos E, Bucher HU. Triplets and quadruplets in Switzerland: comparison with singletons, and evolution over the last decade. *J Perinat Med* 2003; 31(3): 242-50.
7. Massai R. Gestación múltiple. *Medical Forum Internacional. Foro de Ginecología* 2000; 3(1): 2-10.
8. Radivojevic K, Rosenkranz M, Deutinger J, Reinthaller A, Pollak A, Muller-Tyl E. Delivery of quadruplets after *in vitro* fertilization: perinatal and ethical aspects. *Wien Klin Wochenschr* 1991; 103(23): 714-6.
9. Seoud MA, Toner JP, Kruihoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet and quadruplet *in vitro* fertilization pregnancies: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1992; 57: 825-34.
10. Seoud MA, Toner JP, Kruihoff C, Muasher SJ.

- Outcome of twin, triplet and quadruplet *in vitro* fertilization pregnancies: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1992; 57: 825-34.
11. Jonas HA, Lumley J. Triplets and quadruplets born in Victoria between 1982 and 1990. The impact of IVF and GIFT on rising birthrates. *Med J Aust* 1993; 17: 158(10): 659-63.
 12. McGregor KK, Capone NC. Genetic and environmental interactions in determining the early lexicon: evidence from a set of tri-zigotic quadruplets. *J Child Lang* 2004; 31(2): 311-37.
 13. Ron-El R, Caspi E, Schreyer P, *et al.* Triplet and quadruplet pregnancies and management. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 458-63.
 14. Skrablin S, Kuvacic I, Pavicic D, Kalafatic D, Goluzo T. Maternal neonatal outcome in quadruplet and quintuplet versus triplet gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 147-52.
 15. Elliot JP, Radin TG. Quadruplet pregnancy: contemporary management and outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 421-4.
 16. Tsenov D, Dacheva S. Choice of delivery method in multiple pregnancies: twins, triplets and quadruplets. *Akush Ginekol (Sofia)* 2000; 39(3): 14-6.
 17. Olatunbosom OA, Turnell RW, Sankaran K, Ninan A. Delayed interval delivery in quadruplets. *Int Gynecol Obstet* 1995; 50(3): 287-90.
 18. Yamamori Y, Manou M, Sumiyoshi N, Kawachi S, Sawada K, Hasegawa K. Anesthetic management of caesarean section for the delivery of quadruplets. *Masui* 1991; 40(2): 301-5.
 19. Brown DC, Massarelli E. Medical hypnosis and quadruplets: a case report. *Am J Clin Hypn* 2002; 45(1): 39-46.
 20. Goldman GA, Dicker D, Feldberg D, Ashkenazi J, Yeshaya A, Goldman JA. The vanishing fetus. A report of 17 cases of triplets and quadruplets. *J Perinat Med* 1989; 17(2): 57-62.
 21. Ryan RR, Wislocki GB. The birth of quadruplets, with an account of the placentas and fetal membranes. *N Engl J Med* 1954; 250(18): 755-8.
 22. Mirsky AF, Bieliauskas LA, French LM, Van Kammen DP, Jonsson E, Sedvall G. A 39-year followup of the Genain quadruplets. *Schizophr Bull* 2000; 26(3): 699-708.
 23. Auer C, Gromada KK. A case report of breastfeeding quadruplets: factors perceived as affecting breastfeeding. *J Hum Lact* 1998; 14(2): 135-41.
 24. Mead LJ, Chuffo R, lawlor-Klean P, Meier PP. Breastfeeding success with preterm quadruplets. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1992; 21(3): 221-7.
 25. Rodis J, Vintzileos AM, Campbell WA, *et al.* Antenatal diagnosis and management of monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1255-7.
 26. Carr SR, Aronson MP, Coustan DR. Survival rates of monoamniotic twins do not decrease after 30 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 719-22.
 27. Dubeq F, Dufour Ph, Vinaitier D, *et al.* Monoamniotic twin pregnancies. Review of the literature, and a case report with vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 183-6.
 28. Rodis J, Mcliveen P, Egan J, *et al.* Monoamniotic twins: Improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1046-9.
 29. Pijnenborg JM, Oei SG. The monoamniotic twin: a riskful event. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86(1): 51-3.
 30. Overton T, Denbow M, Duncan K, Fisk N. First trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 140-2.
 31. Susuki S, Ishikawa G, Sawa R, *et al.* Umbilical venous pulsation indicating tight cord entanglement in monoamniotic twin pregnancy. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 425-7.
 32. Beasley E, Megerian G, Gerson A, Roberts NS. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 130-4.
 33. Pedersen MH, Larsen T. Three dimensional ultrasonography of monoamniotic twins. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(5): 618-9.
 34. Allen VM, Windrin R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series of Toronto and Mount Sinai Hospital, Canada. *BJOG* 2001; 108(9): 931-6.
 35. Suzuki S, Kaneko K, Shin S, Araki T. Incidence of intrauterine complications monoamniotic twin gestation. *Arch Gynecol Obstet. Nippon Medical School Tokyo, Japan* 2001; 265(2): 57-9.
 36. Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(11): 995-1000.
 37. Runge HM, de Gregorio G, Hillemanns HG. Cesarean section in multiple pregnancies especially with triplets and quadruplets preparation and execution. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990; 194(5): 214-8.
 38. Lattus J, Catalán A, Salvo H, Gaete F, Ibáñez CG, Rossel F. Gemelar monoamniótico. Una rareza como caso clínico en embarazos gemelares. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(6): 513-18.
 39. Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta, 3rd Ed. New York: Springer-Verlag, 1995; 719-33.
 40. Denbow M, Cox P, Taylor M, *et al.* Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 417-26.
 41. Evans MI, Fletcher JC, Zador IE, *et al.* Selective first trimester termination in octuplet and quadruplet pregnancies: clinical and ethical issues. *Obstet Gynaecol* 1988; 71: 289-96.
 42. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52(10): 1-102.
 43. Effect of corticosteroids for fetal maturation on

-
- perinatal outcomes. NIH Consens Statement 1994; 12: 1-24.
44. Flynn A, Scott F, Birrel W, Evans N. Delayed interval delivery in a quadruplet pregnancy: the use of transperineal ultrasound and cervical cerclage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 280-2.
45. Smith-Levitin M, Kowalik A, Birnholz J, Skupski DW, Hutson JM, Chevenak FA, *et al*. Selective reducción of multifetal pregnancies to twins improves outcome over nonreduced triplet's gestations. *Am J Gynecol* 1996; 175: 878-82.
46. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplets gestation. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 806-8.
47. Elling SV, Mckenna P, Powell FC. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy in twin and triplet pregnancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 378-81.
-