




## Gravidez gemelar após transplante renal: relato de caso e revisão sistemática

Twin pregnancy after kidney transplantation: case report and systematic review


### Autores

Marcos Vinicius de Sousa<sup>1</sup> 

José Paulo de Siqueira Guida<sup>2</sup> 

Fernanda Garanhani de Castro Surita<sup>2</sup> 

Mary Angela Parpinelli<sup>2</sup> 

Maria Laura Costa do Nascimento<sup>2</sup> 

Marilda Mazzali<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Nefrologia, Unidade de Transplante Renal, Laboratório de Investigação em Transplante, Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Tocoginecologia, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 28/01/2020.

Data de aprovação: 22/04/2020.

### Correspondência para:

Marcos Vinicius de Sousa.

E-mail: marcosnefro@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0016>

### RESUMO

**Introdução:** O transplante renal está associado à restauração da fertilidade em mais de 50% das mulheres com doença renal crônica. A gravidez após o transplante pode afetar a saúde das mulheres e o desenvolvimento fetal, com taxas mais altas de aborto, restrição de crescimento fetal e óbitos neonatais. A gravidez gemelar é uma condição de alto risco para as mães e de desfechos adversos perinatais, e sua ocorrência em mulheres com transplante renal prévio é rara. **Caso:** mulher de 32 anos de idade, receptora de transplante de rim de doador vivo, com histórico de uma gravidez antes do transplante, com função atual normal do enxerto e sem uso de método contraceptivo. Após 10 semanas de amenorréia, a investigação por ultrassonografia mostrou uma gravidez diamniótica dicoriônica. A avaliação a seguir mostrou características de Chiari tipo II em um feto e nenhuma anormalidade detectável no outro. Houve controle adequado da pressão arterial sem necessidade de medicamento anti-hipertensivo e a função renal permaneceu normal sem proteinúria. Cálcio e uma dose baixa de ácido acetilsalicílico foram usadas como profilaxia pré-eclâmpsia. Com 33 semanas de gestação, apresentou ruptura prematura de membranas com trabalho de parto prematuro espontâneo. Uma cesariana foi realizada devido à apresentação pélvica do primeiro feto. A paciente persistiu com função normal do enxerto e sem rejeição do enxerto durante o seguimento. **Discussão e conclusão:** gestações gemelares após transplante renal são raras e estão mais frequentemente associadas ao parto prematuro. Relatamos uma gravidez bem-sucedida após o transplante renal, com bons desfechos perinatais e maternos e sem rejeição ou disfunção do enxerto.

**Descritores:** Transplante; Gravidez; Gravidez de Gêmeos; Proteinúria.

### ABSTRACT

**Background:** Kidney transplantation is associated with fertility restoration in more than 50% of women with chronic kidney disease. Pregnancy after transplantation may affect women's health and fetal development, with higher rates of abortion, fetal growth restriction, and neonatal deaths. Twin pregnancy is a condition of high-risk for adverse maternal and perinatal outcomes, and its occurrence in women with previous kidney transplantation is rare. **Case:** 32-year-old woman, recipient of living donor kidney transplantation, with a history of one pregnancy prior to transplantation, with current normal allograft function and no use of contraceptive method. At ten weeks of amenorrhea, ultrasound investigation showed a dichorionic diamniotic twin pregnancy. The following evaluation showed Chiari type II features in one fetus, and no detectable abnormality in the other one. There was appropriate blood pressure control with no need for an antihypertensive drug, and renal function remained normal without proteinuria. Calcium and a low dose of acetylsalicylic acid were used as preeclampsia prophylaxis. At 33 weeks of gestation, she presented premature rupture of membranes with spontaneous preterm labor. A cesarean section was performed due to the breech presentation of the first fetus. The patient persisted with normal graft function and without graft rejection during follow-up. **Discussion and conclusion:** Twin pregnancies after kidney transplantation are rare, and it is most frequently associated with preterm birth. We reported a successful twin pregnancy after kidney transplantation, with good perinatal and maternal outcomes, and without graft rejection or dysfunction.

**Keywords:** Transplantation; Pregnancy; Pregnancy, Twin; Proteinuria.



## INTRODUÇÃO

A gravidez está associada a várias alterações na função renal, afetando os componentes vasculares, glomerulares e tubulares e resultando em aumento da depuração renal, diminuição da pressão arterial e expansão do volume intravascular<sup>1</sup>. A doença renal avançada afeta o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, reduzindo a fertilidade na ausência de terapia renal substitutiva<sup>2</sup>. Os ciclos ovulatórios podem começar já com um mês após o transplante renal<sup>3</sup>, e a fertilidade pode ser restaurada cerca de seis meses após o procedimento<sup>2</sup>. A gravidez pós-transplante pode afetar a saúde e o desenvolvimento fetal da mulher, com alto risco de eventos adversos maternos e fetais<sup>2</sup>. O método contraceptivo deve ser introduzido antes do transplante e mantido durante o período pós-transplante, podendo ser interrompido quando se determinar que a gravidez seja relativamente segura para a mãe, seu enxerto e o desenvolvimento fetal<sup>3</sup>. Recomenda-se que as mulheres evitem a gravidez por pelo menos um ano após o transplante, devido ao aumento do risco de possível disfunção, rejeição ou falência do enxerto, e aumento do risco de prematuridade.<sup>3</sup>

Um terço das gestações durante o transplante termina no primeiro trimestre, devido às altas taxas de aborto. Nos demais casos, a ocorrência de óbito neonatal é baixa, com ocorrência de malformações congênitas semelhantes às observadas em mulheres saudáveis<sup>4</sup>. Bebês pequenos são frequentes em gestações de receptores de transplante e gestações de mulheres com hipertensão<sup>4</sup>. O prognóstico da gravidez após o transplante renal depende de muitos fatores, incluindo a função renal pré-concepção, diagnóstico prévio e controle adequado da hipertensão crônica e diabetes, incidência de doenças infecciosas oportunistas e ocorrência de complicações obstétricas<sup>5-7</sup>. Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Transplante (AST), a gravidez é permitida na ausência de rejeição no ano anterior, função do enxerto adequada e estável (creatinina sérica menor que 1,5 mg / dL, proteinúria mínima ou menor que 500 mg/24h), ausência de infecção aguda que possa afetar o crescimento e o bem-estar fetal, e manutenção de imunossupressão adequada com dosagem estável<sup>3</sup>. Gravidez após o transplante renal é rara e considerada situação de altíssimo risco<sup>8</sup>. Nosso estudo relatou uma gravidez gemelar bem-sucedida após o transplante renal em um centro de referência

no Brasil, e realizamos uma revisão da literatura sobre esse assunto.

## RELATO DE CASO

Uma mulher de 32 anos, com doença renal crônica (DRC) secundária a glomerulonefrite crônica, recebeu um transplante de rim de doador vivo há quatro anos, com função normal do aloenxerto. A terapia imunossupressora foi tacrolimus 0,1 mg/kg duas vezes ao dia, com dose ajustada de acordo com os níveis sanguíneos, azatioprina 2,0 mg/kg e prednisona 5 mg/dia. Ela tinha história obstétrica de uma gravidez anterior ao transplante sem complicações e atualmente não utilizava nenhum método contraceptivo.

Apresentou-se às dez semanas de amenorréia, com a gravidez confirmada pelo teste sérico de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Não houve tratamento de fertilização assistida ou uso hormonal. A ultrassonografia mostrou gravidez gemelar diamniótica dicoriônica com idade gestacional coincidente com a amenorréia. A triagem pré-natal de doenças infecciosas e distúrbios metabólicos às 12 semanas de idade gestacional não mostrou anormalidades. A função renal era normal (creatinina sérica 0,78 mg/dL e nível de uréia 27 mg/dL), sem proteinúria em um exame de urina de 24 horas (0,15g). A paciente apresentou parâmetros normais no exame de sangue (hemoglobina de 12 g/dL, hematócrito 34,7%, plaquetas 212.000/mm<sup>3</sup>), níveis normais de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (10 U/L e 13 U/L, respectivamente), bilirrubina sérica normal (1,0 mg/dL) e nível normal de desidrogenase láctica (148 U/L). A paciente apresentava hipertensão arterial sistêmica prévia (HAS), mas medidas normais da pressão arterial antes da gravidez na posição sentada, após cinco minutos de repouso e sem anti-hipertensivos. Em sua primeira visita pré-natal, apresentou mensuração pressórica normal (120x80 mmHg) em decúbito lateral esquerdo após cinco minutos de repouso, sem anti-hipertensivos. Por causa de sua HAS anterior, ela recebeu profilaxia pré-eclâmpsia com baixa dose de ácido acetilsalicílico (100mg) e cálcio (1,5g). A triagem por ultrassom no primeiro trimestre de 12 semanas foi normal. A pressão arterial permaneceu estável sem terapia anti-hipertensiva. Não houve alteração nas doses dos medicamentos imunossupressores, e o nível sanguíneo de tacrolimus permaneceu entre 3-6 ng/dL durante o seguimento. A paciente apresentou

redução da hemoglobina e hematócrito, atingindo 9,6 g/dL e 29,4%, respectivamente, enquanto os outros parâmetros laboratoriais permaneceram na faixa da normalidade, sem o surgimento de proteinúria. Ela recebeu suplementação de ferro com sulfato ferroso durante a gravidez.

Com aproximadamente 20 semanas de idade gestacional, a ultrassonografia mostrou múltiplas malformações em um dos fetos. Esse feto tinha um peso estimado de 338g, abaulamento no osso frontal (sinal do “limão”), deslocamento caudal do vermis cerebelar com obliteração da cisterna magna (sinal da “banana”), ventriculomegalia leve, pés em “baqueta de tambor” e coluna bífida com mielomeningocele lombossacral, compatível com o diagnóstico Chiari tipo II. O outro feto apresentava um peso estimado de 367g sem anormalidades detectáveis. Às 28 semanas de idade gestacional, a função renal permaneceu estável (creatinina sérica 0,79mg/dL e uréia 18mg/dL), com exame de urina e parâmetros hematimétricos normais e triagem negativa para diabetes gestacional.

A avaliação da vitalidade fetal às 33 semanas de gravidez mostrou um padrão não tranquilizador no teste de cardiotocografia quando ela foi encaminhada para admissão hospitalar. O ultrassom revelou fluxo sanguíneo adequado nas artérias umbilicais e a triagem pré-eclâmpsia foi negativa, com comprometimento leve da função renal (creatinina sérica de 0,92 mg/dL e uréia a 26 mg/dL). No terceiro dia de internação, a paciente apresentou ruptura prematura de membranas, com início espontâneo do trabalho de parto em poucas horas. Uma cesariana foi realizada devido à apresentação pélvica do primeiro feto. O peso do primeiro recém-nascido foi de 2.180g, com um índice de Apgar de 9/10, 1 e 5 minutos após o parto, e o segundo recém-nascido tinha o mesmo peso e 10/10 de Apgar.

Quatro dias após a cesariana, um hematoma subcutâneo foi diagnosticado com regressão espontânea sem intervenção cirúrgica. No puerpério tardio, a função renal retornou aos valores pré-gestacionais, sem proteinúria. O rastreamento de anticorpos de antígenos leucocitários anti-humanos (HLA) foi negativo, e a biópsia do aloenxerto realizada no primeiro ano após a gravidez não revelou rejeição. As crianças estão vivas e com crescimento normal. A criança que apresentou malformações foi submetida a cirurgia ortopédica e permaneceu

em acompanhamento, com boa evolução clínica e desenvolvimento físico e cognitivo normais.

## MÉTODOS DE REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura no PubMed. Pesquisamos entre 1980 e dezembro de 2019, utilizando as palavras-chave "gravidez gemelar" e "transplante renal". Nossa busca gerou 33 artigos. Três artigos foram excluídos por não terem sido escritos em inglês nem em português (dois em francês e um em holandês). Dos demais artigos, cinco foram excluídos porque o manuscrito completo não foi encontrado em nenhum banco de dados (PubMed, BIREME, Scopus ou Google Scholar); 13 artigos foram excluídos após a triagem dos resumos: dois resultados relatados após o transplante de fígado; cinco tinham dados sobre os resultados do transplante renal em receptores gêmeos; dois artigos não tinham relatos de gravidez de gêmeos; e quatro outros foram relacionados ao objetivo de nossa revisão sistemática [Figura 1]. Também revisamos estudos com casos de malformação de Chiari II relacionados ao uso de drogas imunossupressoras durante a gravidez no mesmo período, mas não encontramos nenhum relato dessa associação.

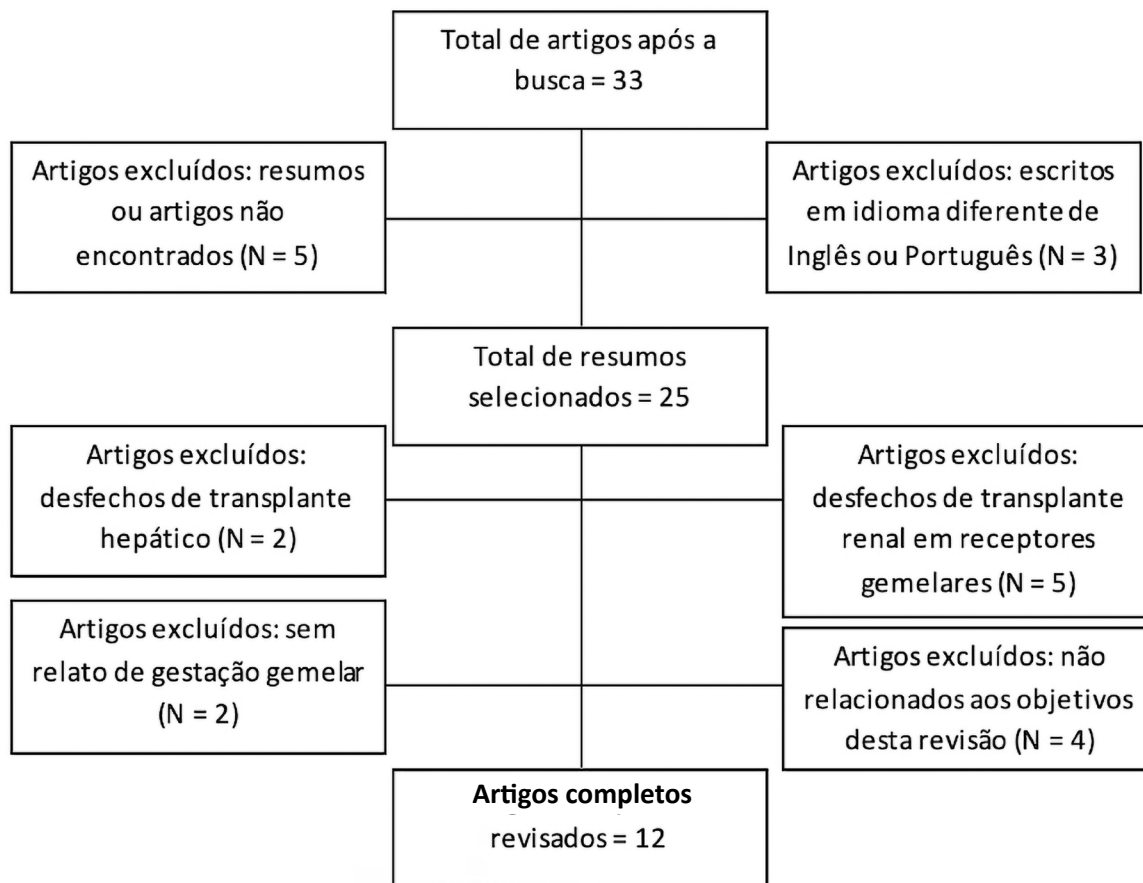
## RESULTADOS

Usamos 12 artigos; desses, 8 eram relatos de casos, 4 eram coortes retrospectivas. Um total de 18 gestações gemelares foram relatadas na literatura. Os resultados de nossa revisão sistemática são mostrados na Tabela 1.

Considerando apenas as quatro coortes retrospectivas analisadas, a prevalência de gravidez gemelar foi de 10,94%. Todos os relatos de casos apresentaram risco aumentado de parto prematuro, com idade gestacional média de 32,6 semanas. Uma das gestações progrediu para o aborto, enquanto outra gravidez gemelar teve um aborto de apenas um dos fetos. Complicações significativas relacionadas à função do aloenxerto não foram relatadas.

## DISCUSSÃO

A função renal adequada (declarada como níveis de creatinina inferiores a 1mg/dL) é o principal preditor de resultados positivos em gestações após o transplante renal<sup>4,9</sup>. O aumento fisiológico do volume sanguíneo e a taxa de filtração glomerular

**Figura 1.** Diagrama para a identificação dos estudos para a revisão sistemática.

podem reduzir os níveis séricos de creatinina, o que prejudica seu uso como o único marcador de função renal durante a gravidez<sup>10</sup>. As alterações na função renal ocorrem em 10-18% das gestações após o transplante renal, e a avaliação renal precoce e o tratamento adequado das condições identificadas são importante nessa população<sup>7</sup>. A progressão da perda da função renal está altamente associada ao aparecimento de complicações obstétricas como pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP<sup>4</sup>. O parto prematuro é a complicação mais frequentemente associada à gravidez gemelar, e todos os casos relatados em nossa revisão foram prematuros<sup>11</sup>.

Hipertensão crônica e diabetes estão frequentemente associados à DRC, e podem persistir após o transplante renal, o que também afeta os resultados da gestação. A meta de valor da pressão arterial é mais baixa do que na gravidez em geral, e deve ser mantida abaixo de 130x80mmHg<sup>2,10</sup>. A atividade inflamatória no endotélio aumenta o risco de efeitos adversos durante a gravidez, e o uso de anti-hipertensivos pode afetar a vascularização placentária, com maior ocorrência de restrição do

crescimento fetal nessa população<sup>4</sup>. Devido ao risco de efeitos teratogênicos de muitos medicamentos anti-hipertensivos (inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina), as opções terapêuticas para o controle da hipertensão são restritas e mais desafiadoras<sup>2</sup>.

A maioria dos medicamentos imunossupressores pode atravessar a barreira placentária, atingindo a circulação fetal. Inibidores da calcineurina, incluindo ciclosporina e tacrolimus, não estão associados a alterações congênitas<sup>4</sup>. Considerando essa classe de medicamentos, o uso de tacrolimus reduziu a ocorrência de pré-eclâmpsia quando comparado à ciclosporina<sup>4</sup>. Considerando os medicamentos antiproliferativos, o micofenolato é contraindicado em mulheres grávidas devido à sua associação com um risco aumentado de aborto espontâneo durante o primeiro trimestre e muitas possíveis malformações, incluindo orelhas, membros, coração, esôfago ou rim e deformações no trato oral superior, tais como fenda labial e palatina<sup>4</sup>. A azatioprina não está associada a defeitos congênitos, embora possa causar leucopenia neonatal no primeiro ano de vida<sup>4</sup>. Há

**TABELA 1** DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS, RELATANDO O NÚMERO DE GESTAÇÕES, NÚMERO DE GESTAÇÕES GEMELARES E COMPLICAÇÕES EM GESTAÇÕES GEMELARES APÓS O TRANSPLANTE RENAL.

Autor/Ano/Local	Ref.	Número de gestações	Número de gestações gemelares	Complicações na gestação gemelar
Romão (2019), Brasil	13	2	2	Gestação tripla com início de hipertensão e nascimento pré-termo (34 semanas) e gestação gemelar com cesariana às 37-4/7 semanas.
Gizzo (2014), Itália	14	1	1	Nascimento pré-termo (31 semanas) após início de hipertensão e proteinúria.
Farr (2014), Áustria	8	13	1	Nascimento pré-termo (30 semanas) após piora da função renal.
Rocha (2013), Portugal	10	24	1	Sem relato de complicações obstétricas, fetais ou na função do aloenxerto.
Kennedy (2012), Irlanda	15	27	2	Aborto espontâneo de um os fetos gemelares às 10 semanas; outra gestação gemelar abortou às 14 semanas e nascimento do segundo feto às 30 semanas.
Cheung (2010), Reino Unido	16	1	1	Nascimento pré-termo (32 semanas) após início de hipertensão sem complicações na função do aloenxerto.
Gutiérrez (2009), Espanha	17	30	3	Sem relato de complicações obstétricas, fetais ou na função do aloenxerto.
Khalaf (2000), Reino Unido	18	1	1	Nascimento pré-termo (30 semanas) após trabalho de parto prematuro espontâneo.
Furman (1999), Israel	19	2	2	Nascimento pré-termo (36 e 33 semanas), o primeiro por restrição no crescimento fetal e o segundo por hipertensão.
Vyas (1998), Estados Unidos	20	1	1	Nascimento pré-termo (32 semanas) devido a hipertensão; o primeiro recém-nascido tinha malformação cardíaca secundária ao uso de azatioprina.
Prieto (1989), Espanha	21	2	2	Nascimento pré-termo (ambos às 35 semanas), o primeiro por pré-eclâmpsia e o segundo por trabalho de parto prematuro espontâneo.
Burrows (1988), Estados Unidos	22	1	1	Nascimento pré-termo (33 semanas) devido a pré-eclâmpsia.

um conhecimento limitado sobre os possíveis efeitos colaterais do sirolimus ou everolimus na gravidez, e eles são considerados contraindicados durante a gravidez, pois seu efeito antiproliferativo pode prejudicar o feto e afetar seu desenvolvimento.<sup>4</sup> Os corticóides aumentam o risco de hipertensão e diabetes gestacional. O uso diário de mais de 20 mg de prednisona pode aumentar o risco de infecções oportunistas e causar trabalho de parto prematuro. O uso prolongado de baixas doses de esteróides não

está associado a defeitos congênitos, mas pode estar associado à hipoplasia do timo no recém-nascido<sup>4,12</sup>.

O efeito da gravidez no estado imunológico é controverso. Existe um risco teórico de sensibilização pelo HLA paterno apresentado pelo feto. No entanto, a ocorrência de rejeição durante a gravidez é baixa devido ao mecanismo de tolerância, como as moléculas HLA-G, que inibem linfócitos T, células *natural killers* (NK) e células apresentadoras de antígenos<sup>4</sup>.

O diagnóstico de rejeição aguda é obtido através da biópsia do enxerto, mas geralmente não é possível durante a gravidez devido aos riscos associados ao procedimento. Nos casos suspeitos de rejeição aguda, altas doses de corticoides podem ser indicadas, embora a segurança do uso de drogas depletoras de linfócitos ou imunoglobulinas durante a gravidez seja desconhecida<sup>2,7</sup>.

O aloenxerto renal geralmente é implantado na fossa ilíaca, sem influência mecânica e sob o útero. Além disso, o aloenxerto não é um obstáculo ao parto cirúrgico, e o modo de parto pode seguir uma indicação obstétrica, no entanto, a gravidez não deve exceder a 40ª semana<sup>3,7,12</sup>.

## CONCLUSÃO

O transplante de rim aumenta os riscos obstétricos, e a gravidez pode ser planejada e seguida pelo atendimento pré-natal multidisciplinar. Os métodos contraceptivos são essenciais no período pré e pós-transplante. A gestação em mulheres transplantadas deve ser planejada, e uma avaliação multidisciplinar é crucial, com tratamento adequado das comorbidades e ajuste da terapia imunossupressora. O nascimento prematuro é a complicação mais frequente associada a uma gravidez gemelar. A função renal adequada é o principal preditor de bons desfechos na gravidez pós-transplante, e uma avaliação frequente da função renal é obrigatória. Após a gravidez, a maioria das mulheres recupera a função renal prévia e os medicamentos imunossupressores devem ser ajustados.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

Marcos Vinicius de Sousa e José Paulo de Siqueira Guida coletaram dados de prontuários, fizeram revisão da literatura e redigiram o artigo.

Fernanda Garanhani de Castro Surita, Mary Angela Parpinelli, Maria Laura Costa do Nascimento e Marilda Mazzali discutiram dados e revisaram o manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSES:

Os autores não têm nenhum conflito de interesse a declarar.

## REFERÊNCIAS

- Piccoli G, Zakharova E, Attini R, Hernandez MI, Guillien AO, Alrukhaimi M, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for higher awareness. A pragmatic review focused on what could be improved in the different CKD stages and phases. *J Clin Med*. 2018 Nov 5;7(11):415.
- Haider L, Adams ND. Pregnancy management of diabetic renal transplant patients. *Clin Lab Med*. 2013 Jun;33(2):257-69.
- Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116-25.
- Blume C, Pischke S, von Versen-Höyneck F, Günter HH, Gross MM. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Nov;28(8):1123-36.
- Başaran Ö, Emiroğlu R, Seçme S, Moray G, Haberal M. Pregnancy and renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Jan/Feb;36(1):122-4.
- Dębska-Ślizień A, Gałgowska J, Chamienia A, Bułło-Piontecka B, Król E, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Transplant Proc*. 2014 Oct;46(8):2668-72.
- Hou S. Pregnancy in renal transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May;20(3):253-9.
- Farr A, Bader Y, Husslein PW, Györi G, Mühlbacher F, Margreiter M. Ultra-high-risk pregnancies in women after renal transplantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Sep;180:72-6.
- You JY, Kim MK, Choi SJ, Oh S, Kim SJ, Kim JH, et al. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2014 Jun;28(6):699-706.
- Rocha A, Cardoso A, Malheiro J, Martins LS, Fonseca I, Braga J, et al. Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. *Transplant Proc*. 2013 Apr;45(3):1088-91.
- Wei J, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu H, Zheng DM, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: a cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget*. 2016 May 24;7(21):30797-803.
- Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation*. 2013 Aug;96(3):227-33.
- Romão Junior JE, Lopes RP, Teixeira Araújo MR, Abensur H. Consecutive spontaneous triplet and twin pregnancies in a woman after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2019 Jul/Aug;51(6):1845-7.
- Gizzo S, Noventa M, Saccardi C, Paccagnella G, Patrelli TS, Cosmi E, et al. Twin pregnancy after kidney transplantation: what's on? A case report and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Nov 3;27(17):1816-9.
- Kennedy C, Hussein W, Spencer S, Walshe J, Denton M, Conlon PJ, et al. Reproductive health in Irish female renal transplant recipients. *Ir J Med Sci*. 2012 Mar 28;181(1):59-63.
- Cheung CK, Bhandari S. The effect of spontaneous twin pregnancy on renal transplant function and haemodynamics. *NDT Plus*. 2010 Feb 1;3(1):48-50.
- Gutiérrez MJ, González P, Delgado I, Gutiérrez E, González E, Siqueira RC, et al. Renal allograft function and cardiovascular risk in recipients of kidney transplantation after successful pregnancy. *Transplant Proc*. 2009 Jul/Aug;41(6):2399-402.
- Khalaf Y, Elkington N, Anderson H, Taylor A, Braude P. Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment: case report. *Hum Reprod*. 2000 Jun;15(6):1275-7.
- Furman B, Wiznitzer A, Hackmon R, Gohar J, Mazor M. Multiple pregnancies in women after renal transplantation. Case report that rises a management dilemma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 May;84(1):107-10.
- Vyas S, Kumar A, Piecuch S, Hidalgo G, Singh A, Anderson V, et al. Outcome of twin pregnancy in a renal transplant recipient treated with tacrolimus. *Transplantation*. 1999 Feb 15;67(3):490-2.

21. Prieto C, Errasti P, Olaizola JI, Morales JM, Andrés A, Medina C, et al. Successful twin pregnancies in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation*. 1989 Dec;48(6):1065-7.
22. Burrows DA, O'Neil TJ, Sorrells TL. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on cyclosporine A immunosuppression. *Obstet Gynecol*. 1988 Sep;72(3 Pt 2):459-61.