

# Síndrome de hiperestimulación ovárica como manifestación de adenoma hipofisario gigante productor de FSH

## Ovarian hyperstimulation syndrome as presentation of FSH-producing giant pituitary adenoma

MA. FERNANDA ARMENTA-MANJARREZ<sup>1</sup>, LOURDES BALCÁZAR-HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, MA. DEL PILAR SOTELO-GONZÁLEZ<sup>1</sup>, BALDOMERO GONZÁLEZ-VIRLA<sup>1</sup>, CLAUDIA RAMÍREZ-RENTERÍA<sup>2</sup>, ERICK M. ESTRADA<sup>3</sup>, MARCO A. AGUILAR-URBANO<sup>4</sup> Y GUADALUPE VARGAS-ORTEGA<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología; <sup>2</sup>Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas; <sup>3</sup>Departamento de Neurocirugía;

<sup>4</sup>Departamento de Patología. Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### RESUMEN

**Antecedentes:** El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una manifestación rara de los gonadotropinomas funcionantes. El diagnóstico diferencial y tratamiento adecuado mejoran el pronóstico. **Objetivo:** Mostrar un caso de SHO como manifestación de adenoma hipofisario productor de hormona foliculoestimulante (FSH). **Caso:** Presentamos a una mujer de 21 años con alteraciones visuales y menstruales, un adenoma hipofisario > 6 cm de diámetro, FSH 40 mIU/ml, hormona luteinizante < 0.09 mIU/ml, estradiol 974 pg/ml, prolactina 90 ng/ml y tamaño ovárico bilateral > 10 cm. Se resecó más del 90% del adenoma con confirmación histopatológica de gonadotropinoma, en su seguimiento sin recuperación de la función gonadal. **Conclusiones:** El SHO con un gonadotropinoma funcionante es una entidad rara que puede presentarse en mujeres en edad reproductiva. Debe abordarse integralmente para lograr resultados óptimos.

**Palabras clave:** Hipófisis. Adenoma. Hormona foliculoestimulante. Síndrome de hiperestimulación ovárica.

### ABSTRACT

**Background:** Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a rare manifestation of functioning gonadotropinomas. Differential diagnosis and appropriate treatment improve the prognosis. **Objective:** To show a case of OHSS as a manifestation of FSH-producing pituitary adenoma. **Case:** We present a 21-year-old woman with visual and menstrual disturbances, a pituitary adenoma > 6 cm in diameter, FSH 40 mIU/ml, LH < 0.09 mIU/ml, oestradiol 974 pg/ml, PRL 90 ng/ml and bilateral ovarian size >12 cm. More than 90% of the adenoma was resected with pathological confirmation of gonadotropinoma, in the follow up without recovery of gonadal function. **Conclusions:** OHSS with a functioning gonadotropinoma is a rare entity that can occur in women in reproductive age. It should be approached comprehensively to achieve optimal results.

**Keywords:** Pituitary. Adenoma. Follicle stimulating hormone. Ovarian hyperstimulation syndrome.

### \*Correspondencia:

Guadalupe Vargas-Ortega

E-mail: gvargas\_ortega@hotmail.com

Fecha de recepción: 08-03-2022

Fecha de aceptación: 14-06-2022

DOI: 10.24875/RME.22000015

Disponible en internet: 23-02-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:42-9

2462-4144 / © 2022 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

Los adenomas o tumores neuroendocrinos hipofisarios (PitNET) representan alrededor del 15% de los tumores intracraneales, siendo la mayoría benignos y derivados del linaje gonadotropo (gonadotropinomas)<sup>1</sup>. Dos tercios de los PitNET pueden condicionar un exceso en la producción de una o más hormonas (funcionantes)<sup>2</sup>. Los gonadotropinomas tienen la capacidad de producir subunidades de las gonadotropinas, generalmente hormona foliculoestimulante (FSH), aunque la mayoría suelen considerarse «clínicamente no funcionantes», ya que solo producen fragmentos hormonales que no generan un cuadro clínico característico, siendo raros los gonadotropinomas funcionantes (GF) (<1%)<sup>2</sup>. Por otro lado, se han reportado casos en la literatura de tumores productores de TSH cosecretores de FSH, la mayoría de ellos «adenomas dobles», como en el caso publicado por Vargas et al. (2017)<sup>3</sup>.

Los GF pueden presentarse a cualquier edad, desde la niñez, como en el caso reportado por Santos et al. (2014) en un niño de 8 años de edad hasta en la posmenopausia<sup>4</sup>; siendo más difícil su diagnóstico en los extremos de la vida. En la infancia se puede manifestar como pubertad precoz isosexual con crecimiento testicular en niños e incluso hiperestimulación ovárica en niñas<sup>3,4</sup>. En la mujer posmenopáusica, la insensibilidad ovárica a FSH condiciona una menor sintomatología, llegando al diagnóstico generalmente por clínica de compresión local del tumor, como cefalea y/o defectos del campo visual<sup>3-5</sup>. Las mujeres premenopáusicas y adolescentes suelen ser sintomáticas: se presentan con sangrado uterino anormal, infertilidad, galactorrea y, en algunos casos, como un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Este se caracteriza por el incremento en el volumen ovárico, quistes ováricos múltiples, aumento en la circunferencia abdominal y dolor abdominopélvico; puede confundirse con un tumor ovárico, enfermedad pélvica inflamatoria, sangrado abdominal, embarazo ectópico e incluso apendicitis<sup>6</sup>. Es una patología potencialmente mortal cuando se asocia con trombosis o falla orgánica. La prevalencia exacta de SHO espontáneo por un GF no está aun establecida. Se estima que es del 2.9% en la

mujer premenopáusica<sup>7</sup>. Se han reportado pocos casos en mujeres no embarazadas o sin tratamientos de fertilidad, por lo que presentamos el caso de una paciente en edad reproductiva con SHO que se presentó como manifestación clínica de un adenoma hipofisario productor de FSH.

## CASO CLÍNICO

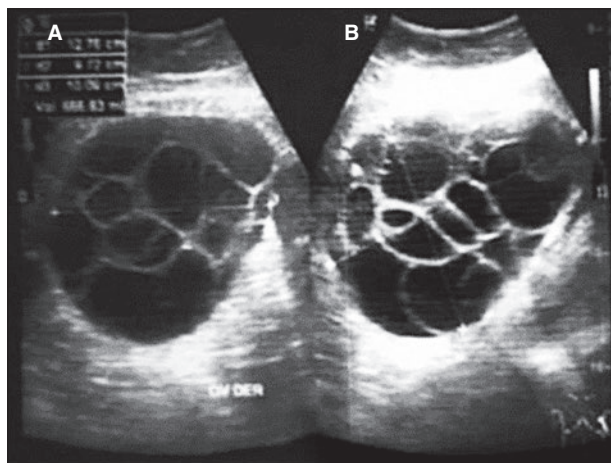
Una mujer de 21 años de edad fue evaluada por dolor abdominal agudo. El interrogatorio inicial no mostró antecedentes familiares de importancia, sin comorbilidades. Desarrollo puberal normal con menarca a los 11 años, eumenorreica hasta los 20 años; posterior a ello, con sangrado uterino anormal, una gestación, parto 1, sin método de planificación familiar. Seis meses previos a su motivo de consulta se agregó pérdida del campo visual de ojo izquierdo y cefalea frontal de intensidad leve a moderada. Acudió por primera vez a un hospital por distensión y dolor abdominopélvico agudo, intenso, generalizado, acompañado de náuseas y vómitos. A la exploración física se documentó aumento de volumen abdominal, peristalsis normal, dolor leve a la palpación superficial y profunda en mesogastrio e hipogastrio, sin datos de irritación peritoneal; en el resto de la exploración llamó la atención la presencia de amaurosis de ojo izquierdo e isla central de ojo derecho a la campimetría por confrontación. En sus laboratorios con hemoglobina y hematocrito ligeramente disminuidos, sin leucocitosis, albúmina y sodio sérico normal; el perfil hormonal mostró hiperestrogenismo con elevación de FSH, hormona luteinizante (LH) suprimida, hiperprolactinemia, hipocortisolismo, así como disminución en las concentraciones de tiroxina libre (T4L) ante una hormona estimulante de la tiroides (TSH) inapropiadamente normal, compatible con hipotiroidismo de origen central (Tabla 1). Se realizó ultrasonido transabdominal, en el cual se observó aumento de tamaño de ambos ovarios, ovario derecho de 10 x 11 x 12 cm de diámetro y ovario izquierdo de 12 x 9 x 12 cm de diámetro, con múltiples quistes septados, no complicados, no se evidenció ascitis (Fig. 1). Se inició tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos

Tabla 1. Características bioquímicas del eje hipotálamo-hipofisario al diagnóstico y a los seis meses posteriores al tratamiento neuroquirúrgico

| Hormona                 | Al diagnóstico* | A los 6 meses posquirúrgicos | Rangos de referencia |
|-------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------|
| TSH ( $\mu$ UI/ml)      | 0.9801          | 0.006                        | 0.27-4.2             |
| T4L (ng/dl)             | 0.69            | 1.27                         | 0.93-1.7             |
| PRL (ng/ml)             | 86.54           | 25.94                        | 5.18-26.53           |
| PRL diluida 1:100       | 90              | NC                           | 5.18-26.53           |
| E2 (pg/ml)              | 974             | < 5                          | 19-144               |
| FSH (mUI/ml)            | 40              | 0.58                         | 3.5-12.5             |
| LH (mUI/ml)             | < 0.09          | < 0.1                        | 2.4-12.6             |
| Cortisol ( $\mu$ g/dl)  | 3.97            | NC                           | 4.5-24               |
| IGF-1 (ng/ml)           | 197             | 166                          | 150-356              |
| Leucocitos $10^3/\mu$ l | 6.02            | 8.79                         | 4.60-10.20           |
| Hemoglobina g/dl        | 11.4            | 12.3                         | 12.5-16.3            |
| Hematocrito (%)         | 38.5            | 42.1                         | 42-53.6              |
| Albúmina (g/L)          | 3.9             | 3.4                          | 3.5-5.0              |
| Sodio (mEq/L)           | 137             | 148                          | 135-145              |
| Osmolaridad (mOsm/kg)   | 284             | 294                          | 285-295              |

\*Evaluación del eje gonadal durante fase folicular temprana del ciclo ovárico.

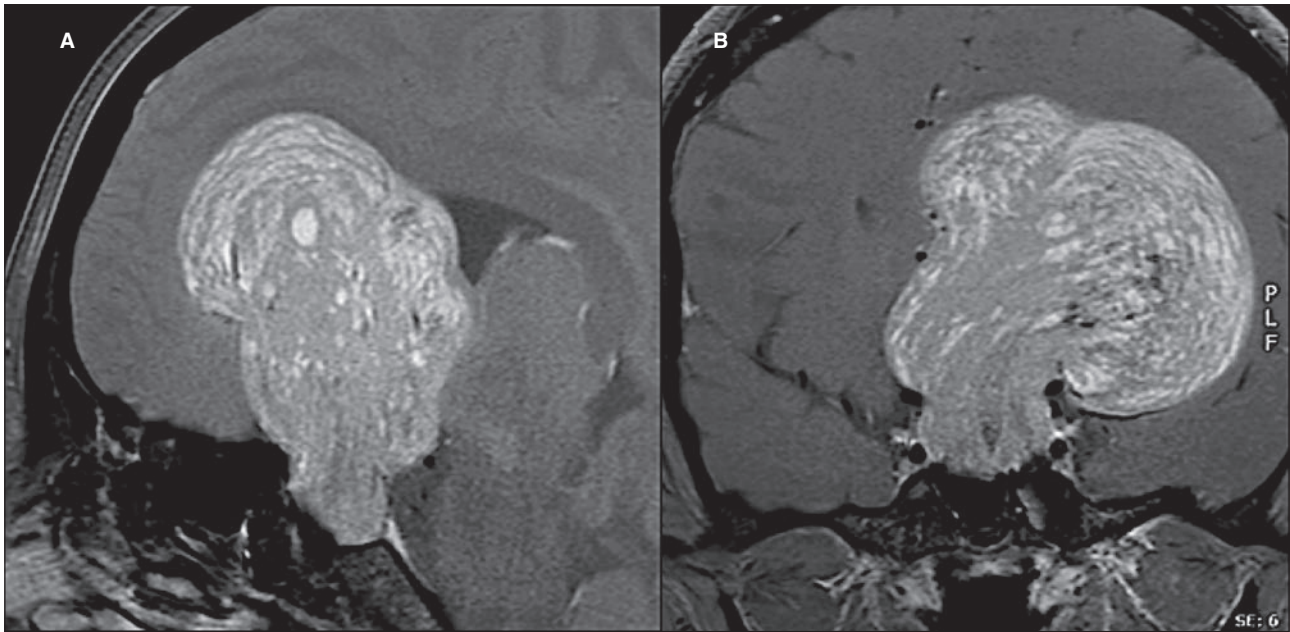
TSH: hormona estimulante de tiroides; T4L: tiroxina fracción libre; PRL: prolactina; E2: estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; NC: no cuantificada.



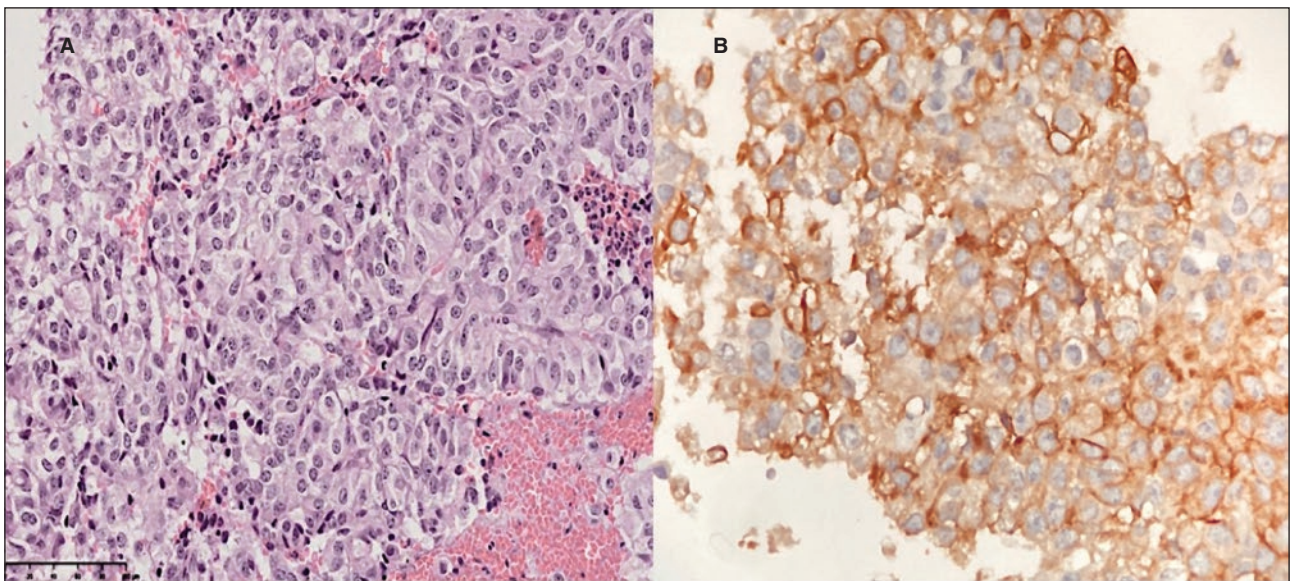
**Figura 1.** Ultrasonido pélvico suprapúbico, con evidencia de múltiples lesiones anecoicas en ambos ovarios, de pared delgada, con septos en su interior, con aspecto de «imagen en burbujas de jabón». Las imágenes muestran el ovario derecho (A) y el izquierdo (B).

cada 8 horas por 2 días consecutivos y posteriormente prednisona 5 mg vía oral, además de levotiroxina 100  $\mu$ g/día, vía oral.

Con base en la presentación clínica y bioquímica se consideró el diagnóstico de SHO moderado, aunado a la sospecha de lesión adenoma hipofisario productor de gonadotropinas. El estudio de resonancia magnética de hipófisis mostró una lesión en la región selar de 53 x 68 x 68 mm, con extensión supraselar y paraselar (Fig. 2). Al presentar una lesión selar gigante con datos compresivos, hiperestrogenismo con secreción inapropiada de FSH y otros déficits hormonales, se optó por el manejo neuroquirúrgico. Se resecó la lesión por craneotomía bifrontal, cursando con diabetes insípida transitoria como complicación posquirúrgica. El reporte histopatológico evidenció adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para FSH (Fig. 3), corroborándose el diagnóstico de GF. La paciente continuó seguimiento conjunto por endocrinología y neurocirugía; a los seis meses posquirugía tuvo mejoría del déficit campimétrico y remisión de la cefalea, sin datos clínicos de dolor abdominal, sin embargo con presencia de amenorrea. Bioquímicamente con un patrón de hipogonadismo



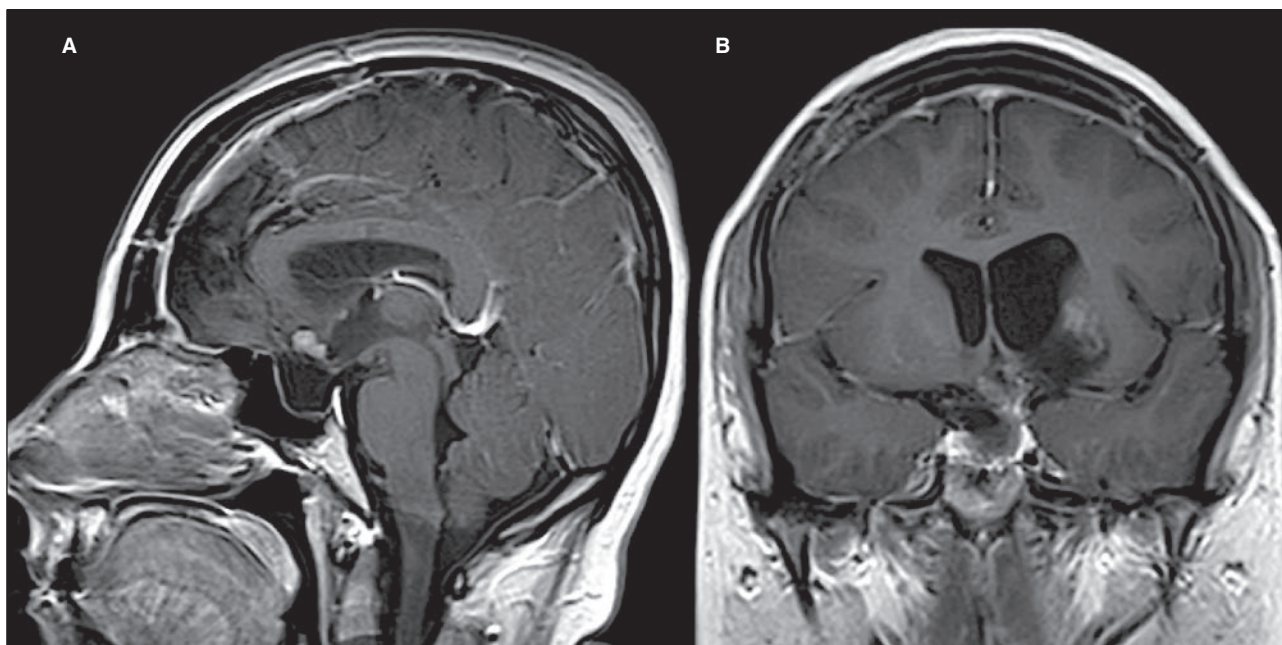
**Figura 2.** Resonancia magnética nuclear de región hipofisaria, fase T1, contrastada con gadolinio, corte sagital (A) y coronal (B), que evidencia lesión selar de 53 x 68 x 68 mm, con extensión supraselar, invasión de ambos senos cavernosos, desplazamiento del tallo hipofisario y compresión del quiasma óptico.



**Figura 3. A:** microfotografía teñida con hematoxilina y eosina 40x, que muestra células neoplásicas con núcleos redondos sin atipias, de cromatina en sal y pimienta y citoplasma amplio, eosinófilo claro. **B:** inmunohistoquímica FSH- $\beta$  40x, con reacción positiva en el citoplasma de las células neoplásicas.

hipogonadotrópico, por lo que se inició terapia de reemplazo hormonal cíclica (estrógenos conjugados 0.625 mg/medroxiprogesterona 5 mg). Se corroboró adecuada sustitución hormonal del eje tirotrópico y corticotrópico durante su evolución (Tabla 1).

La resonancia magnética nuclear de control evidenció una reducción mayor al 90% del tamaño tumoral con respecto al prequirúrgico (Fig. 4) y el ultrasonido (USG) ovárico reportó diámetros normales de manera bilateral, manteniéndose en seguimiento, con



**Figura 4.** Resonancia magnética de región selar, fase T1, contrastada con gadolinio, en corte sagital (A) y coronal (B), a seis meses posteriores a la cirugía, donde se observan cambios anatómicos relacionados con el abordaje bifrontal y la reducción de más del 90% del tamaño tumoral con respecto al prequirúrgico.

sustitución hormonal de eje hipofisarios afectados y vigilancia del remanente tumoral, al momento con un seguimiento de nueve meses.

## DISCUSIÓN

Los GF son tumores hipofisarios derivados de las células gonadotropas, benignos y poco frecuentes, que tienen la capacidad de secretar una o ambas gonadotropinas (FSH y/o LH) en una forma biológicamente activa, siendo más frecuente la secreción de FSH<sup>8</sup>. Se estima que solo el 6-10% de los tumores de hipófisis son tumores gigantes (> 4 cm) y generalmente son adenomas no funcionantes<sup>9</sup>, es extremadamente infrecuente encontrar GF gigantes, sobre todo en pacientes jóvenes, cuya principal manifestación son las irregularidades menstruales, el SHO y no la compresión del tumor pituitario. El SHO secundario a un GF se encuentra en aproximadamente un 3% de las mujeres premenopáusicas con diagnóstico clínico de PitNET y en el 8% de las que tienen un adenoma gonadotropo detectado por inmunohistoquímica<sup>7</sup>.

La fisiopatogenia del SHO ha sido intensamente estudiada pero aun sigue siendo controvertida, inicialmente se propuso que el aumento de estradiol (E2) era el principal mecanismo fisiopatológico, sin embargo, ante la evidencia de casos de SHO con niveles normales de E2 y la ausencia de SHO ante niveles bajos de gonadotropina coriónica humana pero con hiperestrogenismo, se debatió el papel de este, aun así, se sabe que el E2 tiene un valor predictivo para el SHO independientemente de cuál sea su papel real en la patogénesis. Se ha descrito el aumento de la actividad del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística mediado por E2, lo que provoca un aumento de la expresión de este en las glándulas exocrinas con un desplazamiento y acumulación excesiva de líquido, sobre todo a nivel de la cavidad abdominal. Por otra parte, se propone el papel de diversas citocinas y factores de crecimiento, como las interleucinas (IL) 2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las cuales promueven un estado proinflamatorio y median las alteraciones vasculares (aumento de la permeabilidad vascular que promueve la ascitis). Otras moléculas propuestas en la fisiopatogenia son la renina-angiotensina,

Tabla 2. Criterios para clasificar la severidad del síndrome de hiperestimulación ovárica

| Severidad | Datos                                                                                                                                                                             | Tratamiento                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leve      | Aumento de volumen abdominal<br>Dolor abdominal leve<br>Tamaño ovárico < 8 cm                                                                                                     | No requiere                                                                                                                                           |
| Moderado  | Dolor abdominal moderado<br>Náuseas/vómitos<br>Ascitis por USG<br>Tamaño ovárico 8-12 cm                                                                                          | Vigilancia como paciente externo                                                                                                                      |
| Severo    | Ascitis clínica<br>Oliguria<br>Hematocrito > 45%<br>Hipoproteinemia (albúmina < 3.5 g/L)<br>Tamaño ovárico > 12 cm<br>Hiponatremia < 135 mEq/L<br>Hipoosmolaridad (< 282 mOsm/kg) | Aspirado de ascitis<br>Soluciones cristaloides IV y albúmina<br>Anticoagulación profiláctica<br>Vigilancia de estudios                                |
| Crítico   | Ascitis a tensión<br>Hematocrito > 45%<br>Leucocitos > 25 $10^3/\mu\text{l}$<br>Oligo/anuria<br>Tromboembolia<br>Síndrome de dificultad respiratoria aguda                        | Ingreso a terapia intensiva<br>Albúmina y líquidos IV<br>Heparina<br>Aspiración de líquidos suficiente para mejorar síndrome respiratorio y diuresis. |

IV: intravenoso; USG: ultrasonografía.

Adaptada de Davis et al., 2006<sup>12</sup>.

la histamina, la prolactina y las prostaglandinas. El VEGF aumenta la permeabilidad vascular y favorece la fuga al espacio extravascular, este «tercer espacio» conduce al agotamiento del volumen intravascular, lo que provoca hipotensión. El gran desplazamiento de fluido puede causar ascitis a tensión que puede transmitirse a la cavidad torácica dando lugar a derrame pleural; así mismo puede haber un aumento de la presión intraabdominal y en casos más graves, condicionar síndrome compartimental<sup>10</sup>.

La fisiopatogenia del SHO en el contexto de GF es aun menos conocida por la rareza de los casos. Como parte de las alteraciones se considera una señalización anormal del eje gonadotropo, ya que las células neoplásicas muestran una alta expresión del receptor de estrógenos, receptor de activina, secretogranina-II y cromogranina-A, así como pérdida de la retroalimentación negativa por E2 e inhibina A<sup>11</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado que los GF producen formas de FSH intacta descritas como «básicas», las cuales muestran una mayor bioactividad e inmunoreactividad, aunado al aumento de formas de FSH

glucosiladas que podrían tener una mayor actividad biológica. A pesar de estos hallazgos, el mecanismo molecular preciso por el cual los GF llegan a incrementar la secreción de gonadotropinas biológicamente activas a diferencia de sus contrapartes «silentes» o clínicamente no funcionantes, continúa incierto<sup>5</sup>.

El SHO como manifestación de los GF puede encontrarse en cualquier parte del espectro clínico, como ya se ha mencionado, el cuadro bioquímico característico del SHO secundario a GF incluye hiperestrogenismo, FSH elevada o inapropiadamente normal, LH suprimida y aumento de la relación FSH/LH<sup>5,7,12</sup>. La presencia de hiperprolactinemia en este caso radica en la interrupción de las vías dopaminérgicas debido a la compresión del tallo hipofisario y de los vasos portales causada por el tumor («efecto tallo»). La compresión del tallo en los PitNET u otros tumores paraselares se asocia típicamente con niveles de PRL < 100 ng/ml<sup>13</sup>.

Según la «hipótesis de las dos células y las dos gonadotropinas» en la síntesis de esteroides ováricos, la LH es necesaria para la producción de andrógenos

en las células de la teca, los cuales son aromatizados a estrógenos por las células de la granulosa bajo el control de FSH; si falta LH, el E2 permanece bajo, sin embargo, en GF se encuentran niveles altos de E2 a pesar de LH muy baja. Estos niveles bajos de LH pueden deberse a la retroalimentación negativa inducida por el estrógeno o al daño de la glándula normal por el PitNET<sup>7</sup>.

Por otra parte, en los estudios de gabinete se pueden observar quistes multiseptados de tamaño variable en ambos ovarios (generalmente > 15 mm, incluso > 50 mm), con un aspecto característico de «burbuja de jabón» o «rueda de radios»<sup>5,7,12</sup>. En los casos en los que se realiza resección de los quistes ováricos, se observa un patrón histológico de células foliculares con células de la granulosa que recubren la pared quística con o sin luteinización<sup>14</sup>. El diagnóstico diferencial con el síndrome de ovario poliquístico radica en que en este la LH suele estar aumentada con respecto a la FSH, con una elevación de los andrógenos circulantes, así mismo, el tamaño de los quistes ováricos suele ser inferior a 10 mm<sup>15</sup>.

La paciente de nuestro caso se presentó por dolor abdominal, los antecedentes ginecológicos y neurológicos indujeron a una valoración endocrinológica, gracias a lo cual se completó la evaluación hormonal. La severidad del SHO puede clasificarse de acuerdo con los criterios en la tabla 2<sup>16</sup>, debido al volumen ovárico, la presencia de aumento de volumen abdominal, náuseas y vómitos, sin alteraciones del hematocrito y electrolitos, se consideró a la paciente con SHO moderado, por lo cual solo requirió vigilancia de estado general y se dio prioridad al tumor hipofisario<sup>17</sup>.

El GF en pacientes con SHO representa un reto que es indispensable valorar adecuadamente para evitar una ooforocistectomía innecesaria. La cirugía solo está indicada en pacientes con SHO si existe un problema coincidente, como una torsión anexial o una rotura ovárica, sin embargo son complicaciones raras y debe ser realizada por un cirujano experimentado<sup>18</sup>. El tratamiento médico en casos severos y críticos está dirigido a la reanimación con líquidos, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, la paracentesis en casos necesarios y la anticoagulación profiláctica<sup>16,18</sup>.

El tratamiento de elección en GF es la resección neuroquirúrgica, ya que puede conducir a la restauración de la secreción normal de gonadotropinas, resolución del SHO, reducción del tamaño ovárico y normalización de ciclos menstruales en la mayoría de las mujeres. Dentro de la terapia adyuvante del GF en casos de persistencia bioquímica o estructural tras la resección neuroquirúrgica, se ha propuesto el uso de agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina como tratamientos farmacológicos, sin embargo, su eficacia aun no esta definida por la falta de estudios prospectivos ante la rareza de los casos<sup>3,11,12</sup>. En el caso de nuestra paciente, el tratamiento quirúrgico permitió la reducción tumoral y condicionó incluso hipogonadismo hipogonadotrópico, por lo que no se consideró el uso de terapia farmacológica adyuvante.

Similar a otros casos publicados de GF y SHO<sup>3</sup>, en nuestra paciente el diagnóstico de GF se sospechó por la aparición de SHO y los hallazgos en las gonadotropinas y E2, que coinciden con el patrón reportado de FSH elevada, LH baja, lo que se traduce en un aumento de la relación FSH/LH, aunado al hiperestrogenismo. Por otra parte, en los casos reportados previamente, también se ha evidenciado hiperprolactinemia no tumoral relacionada con irrupción de la vía dopaminérgica por compresión del tallo hipofisario. En cuanto a los resultados posquirúrgicos y durante el seguimiento, coincidimos con la disminución del tamaño tumoral y la remisión bioquímica del patrón clásico de GF, sin embargo, a diferencia de lo reportado, nuestra paciente presentó hipogonadismo hipogonadotrópico que requirió terapia de reemplazo.

---

## CONCLUSIONES

---

El SHO puede ser una manifestación clínica de un GF en mujeres en edad reproductiva, representando un reto que requiere un abordaje multidisciplinario y manejo cuidadoso para lograr resultados óptimos. El tratamiento neuroquirúrgico es de primera elección para el control tumoral y la posibilidad del establecimiento del eje gonadal, sin embargo, puede

presentarse hipogonadismo hipogonadotrópico incluso en manos expertas como secuela posquirúrgica, por lo que el seguimiento debe mantenerse para ofrecer las mejores alternativas disponibles con fines de sustituir la función hipofisaria a largo plazo.

## FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020; 382(10):937-50.
2. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA*. 2017;317(5):516-24.
3. Vargas G, Balcazar-Hernandez LJ, Melgar V, Magriña-Mercado RM, Gonzalez B, Baquera J, et al. An FSH and TSH pituitary adenoma, presenting with precocious puberty and central hyperthyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017:17-0057.
4. Santos-Silva R, Bonito-Vitor A, Campos M, Fontoura M. Gonadotropin-dependent precocious puberty in an 8-year-old boy with eydig cell testicular tumor. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):133-7.
5. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4423-33.
6. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248-60.
7. Caretto A, Lanzi R, Piani C, Molgora M, Mortini P, Losa M. Ovarian hyperstimulation syndrome due to follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2017;20(5):553-60.
8. Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, Gupta T, Bale TA, Bi WL, et al. Functional gonadotroph adenomas: Case series and report of literature. *Neurosurgery*. 2016;79(6):823-31.
9. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine*. 2018p;61(3):407-21.
10. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1392-8.
11. Cooper O, Geller JL, Melmed S. Ovarian hyperstimulation syndrome caused by an FSH-secreting pituitary adenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):234-8.
12. Graillon T, Castinetti F, Chabert-Orsini V, Morange I, Cuny T, Albarel F, et al. Functioning gonadotroph adenoma with severe ovarian hyperstimulation syndrome: A new emergency in pituitary adenoma surgery? Surgical considerations and literature review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(2):122-7.
13. Halupczok J, Kluba-Szyska A, Bidzińska-Speichert B, Knychalski B. Ovarian hyperstimulation caused by gonadotroph pituitary adenoma—Review. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(4):695-703.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634-47.
15. Davis JR, McNeilly JR, Norris AJ, Pope C, Wilding M, McDowell G, et al. Fetal gonadotrope cell origin of FSH-secreting pituitary adenoma – insight into human pituitary tumour pathogenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(5):648-54.
16. Mathur RS, Drakeley AJ, Raine-Fenning NJ, Evbuomwan IO, Hamoda HMA. The management of ovarian hyperstimulation syndrome (Green-top Guideline n.º 5) [Internet]. Londres: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; febrero de 2016. Disponible en: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-topguidelines/gtg\\_5\\_ohss.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-topguidelines/gtg_5_ohss.pdf)
17. Agrawal NR, Gupta G, Verma K, Varyani N. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a triplet pregnancy. *Case Rep Crit Care*. 2012;2012:189705.
18. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):377-93.