

Casos Clínicos

Tumor de células de Sertoli-Leydig ovárico

Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary

Romeu M, Piñero I, Pascual A, Valle del M, Guerrero A, González de Merlo G.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario de Albacete.

Resumen:

El tumor de células de Sertoli-Leydig ovárico es una patología infrecuente. No obstante, debido a las manifestaciones clínicas derivadas de una producción excesiva de andrógenos, debe sospecharse ante un cuadro de hiperandrogenismo y amenorrea de aparición brusca.

Se presenta un caso clínico de hiperandrogenismo en una adolescente con una tumoración ovárica cuya anatomía patológica diagnosticó una tumoración de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciada. Es interesante que la elevada producción de inhibina B que este tumor presentaba haya podido ser utilizada como marcador tumoral.

Palabras clave: Tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario. Hiperandrogenismo. Amenorrea.

Summary:

Sertoli-Leydig cell ovarian tumor is a no frequent pathology. Nevertheless, because of its clinical features secondary to a high androgen secretion, it must be suspected when hyperandrogenism and amenorrhoea are presented suddenly.

A case of hyperandrogenism in a teenager, who presented an ovarian tumor diagnosed as a Sertoli-Leydig with moderate differentiation, is described. Interestingly, high production of inhibin B in this case has been used as tumoral marker.

Key words: Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary. Hyperandrogenism. Amenorrhoea.

Recibido: 16-4-02

Aceptado: 2-6-02

Correspondencia: Dra. Mónica Romeu Villarroya

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Complejo Hospitalario de Albacete

C/ Hermanos Falcó, 17

02002 Albacete

e-mail: monicaromeu@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de Sertoli-Leydig son neoplasias derivadas de los cordones sexuales y estroma ovárico que se caracterizan por tener en proporción variable y en distintos grados de diferenciación, células de Sertoli y/o células de Leydig y/o fibroblastos, normalmente unilaterales (97% de los casos) (1, 2). Se denominan también arrenoblastomas o androblastomas, a pesar de que no todos presenten manifestaciones endocrinas de virilización e incluso alguno se acompañe de un síndrome estrogénico. Corresponden al 0,2-0,5% de todos los tumores ováricos (3).

Se presenta un caso clínico de hiperandrogenismo en una adolescente que presentaba una tumoración ovárica que la anatomía patológica diagnosticó de tumoración de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciado.

CASO CLÍNICO

Paciente de 13 años que consultó por amenorrea secundaria de 8 meses de evolución.

Antecedentes familiares sin interés.

Antecedentes personales: Nacida a término tras embarazo y parto normales. Dentición a los 6 meses. Deambulación a los 10 meses. No había presentado enfermedades infantiles relevantes, intervenciones quirúrgicas, traumatismos ni fracturas. No manifestó presentar hábitos tóxicos ni alergias. Su programa vacunal era completo.

El desarrollo estatura-ponderal era armónico, con ligero adelanto para la edad. La evolución del peso estuvo siempre dentro de la normalidad.

La evolución de la talla fue normal, considerando que los cambios puberales fueron tempranos (pubarquia: 7 años 6/12; telarquia: 8 años; menarquia: 9 años); la edad ósea evaluada fue Risser +4 a los 13 años.

Había sido diagnosticada y tratada de una hipercifosis dorsal. La talla a los 12 años era de 165,7 cm años con una leve hipercifosis dorsal, en un momento en que por su edad cronológica, hormonal y ósea (Risser +4) su columna ya se consideraba estable.

Presentaba un buen nivel de estudios y practicaba 2 horas de deporte semanales (era miembro de un equipo de baloncesto).

Antecedentes ginecológicos:

Menarquia espontánea a los 9 años. No mantenía actividad sexual y obviamente, era nuligesta.

Sus ciclos menstruales habituales eran normales (5-6/28-30) con dismenorrea ocasional hasta la actual amenorrea. No presentaba galactorrea.

Desde los 10 años empezó a presentar hirsutismo en miembros inferiores y línea alba y acné progresivamente crecientes. Un año antes de consultar por amenorrea desarrolló importante seborrea en el cuero cabelludo y pérdida exagerada de cabello.

No se objetivaron alteraciones neuromusculares ni sensoriales.

Seguía una dieta normal y equilibrada, de tipo mediterráneo, aunque en el momento de acudir a la consulta estaba siguiendo un tratamiento con Dynamin® (ERN, Barcelona), indicado por su médico de familia por anorexia.

Exploración física:

Talla: 1,66 m, Peso: 58,4 kg, IMC: 21,04, Índice cintura/cadera=73/96. Tensión arterial: 105/70 mmHg.

Hábito físico atlético. Fenotipo femenino, con hirsutismo e hipotrofia mamaria (mamas pequeñas. Tanner 4. No galactorrea a la expresión).

Auscultación cardio-pulmonar normal.

Reflejos osteotendinosos y oculares normales.

Vello corporal: Aumentado ligeramente en patillas, zona posterior del cuello, areolas mamarias y zona lumbar. Pilificación (pelo de carácter terciario en línea alba infraumbilical y nalgas).

Genitales externos: ligera hipertrofia de clítoris. Vagina no explorada.

Exploraciones complementarias:

Ecografía abdominal. Útero de tamaño (61 x 31 mm) y forma normales. Endometrio no visible. Ovario derecho ocupado por tumoración mixta de 67 x 64 mm regular sin aumento del mapa de color. Ovario izquierdo normal. Douglas libre.

Hemograma, bioquímica básica y hemostasia normales.

TAC abdominopélvico. Se practicaron cortes axiales abdomino-pélvicos con contraste oral y sin contraste intravenoso ya que la paciente no lo autorizó. Se observó una tumoración compleja ovárica derecha de 6 cm de eje mayor con zonas más necróticas versus quísticas en el interior y pared engrosada. (Figura 1). No líquido libre en Douglas. Hígado, bazo, páncreas, suprarrenales y riñones sin hallazgos patológicos.

Marcadores tumorales:

BCG < 2 mUI/ml

αfeto 9,4 ng/ml

CEA 1,5 ng/ml

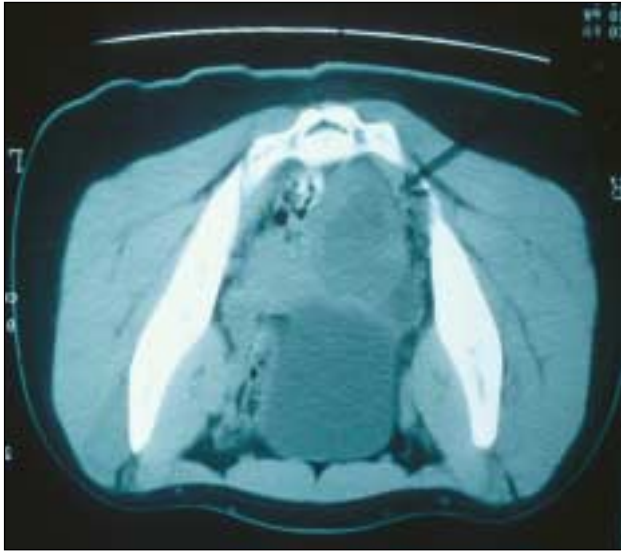


Figura 1

TAC abdomino-pélvico. Tumoración ovárica

CA 19,9 <2 U/ml
CA 125 6 U/ml
LDH 293 U/L

Hormonas basales.

Función tiroidea y prolactina normales.

LH 2,46 mUI/ml; FSH 0,14 mUI/ml; LH/FSH 17,57

Estradiol 37,2 pg/ml; Testosterona total 3,7 ng/ml (varón adulto); SHBG 22,8 nmol/l; 17 OH-P4 2,8 ng/ml

Se practicó una prueba de estímulo con 100 µg intravenosos de GnRH (Luforan®, SERONO, Madrid) (Tabla 1)

Se practicó una prueba de estímulo con 3,75 mg aGnRH (Decapeptyl®, IPSEN, Barcelona). Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tratamiento quirúrgico

Habiéndose llegado al diagnóstico de tumoración ovárica (probable tumor de células de Sertoli / Leydig), se procedió al tratamiento quirúrgico, realizándose, por vía laparoscópica, una anexectomía derecha y citología peritoneal.

El informe macroscópico describió una pieza de anexectomía derecha que pesa 60 grs. Se identificaba una trompa de Falopio de 6 cm de longitud y una formación esferoidea de superficie externa lisa y coloración gris que mide 67x60x30 mm. La superficie de

Tabla 1

Prueba de estímulo con 100 mg intravenosos de GnRH (Luforan®, SERONO, Madrid)

	Basal	30 minutos	60 minutos
LH	5.16 mUI/ml	12.45 mUI/ml	10.18 mUI/ml
FSH	0.14 mUI/ml	0.20 mUI/ml	0.20 mUI/ml
E2	37.2 pg/ml		
SDHEA	1.67 mUI/ml		
(4	4.6 ng/ml		
DHEA	19.7 ng/ml		
T libre	14.3 pg/ml		
Inhibina A	16 pg/ml		
Inhibina B	319 pg/ml		

corte era sólida en su mayor parte con una zona quística de 30 mm de diámetro. En el área sólida alternaban zonas grisáceas con otras blanquecinas y focos de hemorragia.

En el informe microscópico se detallaba que ocupaba el ovario una proliferación neoplásica que forma estructuras tubulares, cordones y áreas sólidas. Las células contenían escaso citoplasma, núcleos redondeados u ovalados con pequeños nucleolos. Destacaba la presencia de atipia nuclear en algunas células. Existía una escasa cantidad de mitosis (1 por 10 campos de gran aumento). Entre estos grupos de células se observaban células de Leydig inmaduras, algunas de ellas con vacuolas citoplasmáticas (Figuras 2, 3 y 4).

Se llegó al diagnóstico de tumor de células de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciado.

A las 24 horas de la intervención fue realizada una extracción de sangre para valorar los niveles de andrógenos e inhibinas A y B cuyos resultados se muestran en la tabla 3.

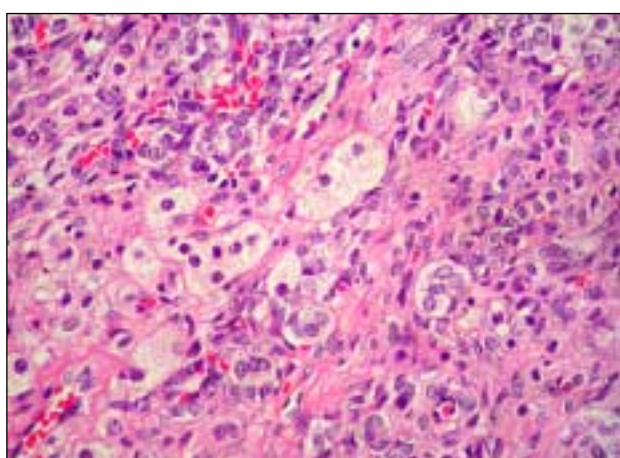
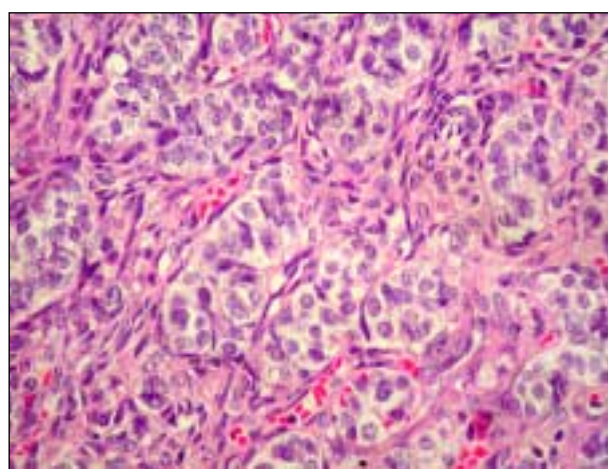
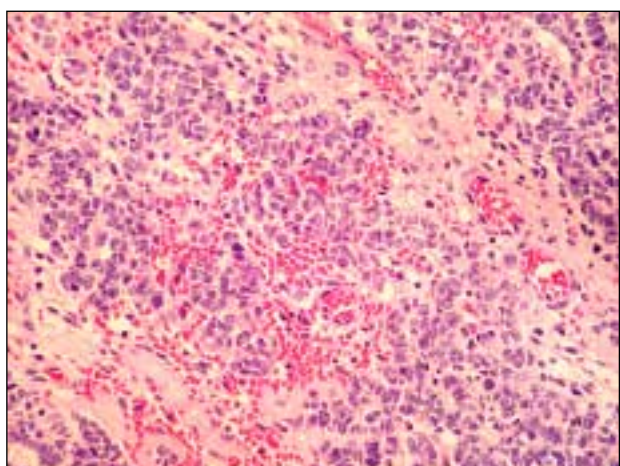
En la actualidad, la paciente se encuentra asintomática y con buen estado general. Presentó su primera menstruación espontánea un mes después de la intervención. Las siguientes menstruaciones tuvieron lugar regularmente cada 28 días y fueron de características normales.

DISCUSIÓN

Los aspectos clínicos del caso presentado son similares a los previamente descritos en la literatura (4,-7): adolescente joven que desarrolla bruscamente una amenorrea sin galactorrea, cambios ponderales ni acontecimientos vitales relevantes; amenorrea acompañada, por otra parte, de síntomas y signos hiperandrogénicos (hirsutismo, acné y pérdida de cabello) y

Tabla 2*Prueba de estímulo con 3,75 mg aGnRH (Decapeptyl®, IPSEN, Barcelona)*

	Basal	4 horas	24 horas	15 días
LH	3.82 mUI/ml	49.42 mUI/ml	25.25 mUI/ml	1.74 mUI/ml
FSH	0.13 mUI/ml	0.42 mUI/ml	0.27 mUI/ml	<0.1 mUI/ml
E2	50.6 pg/ml	62.11 pg/ml	459.2 pg/ml	25.5 pg/ml
SDHEA	1.54 mUI/ml	1.28 mUI/ml	1.37 mUI/ml	0.8 mUI/ml
(4	4.7 ng/ml	6 ng/ml	9 ng/ml	ng/ml
DHEA	16.8 ng/ml	25.8 ng/ml	19.6 ng/ml	ng/ml
T libre	16.7 pg/ml	16.5 pg/ml	29.2 pg/ml	pg/ml
Inhibina A	24.5 pg/ml	31 pg/ml	32 pg/ml	pg/ml
Inhibina B	305 pg/ml	224 pg/ml	252 pg/ml	pg/ml

**Figura 2.***Biopsia de ovario. Nidos de células de Leydig con grandes vacuolas lipídicas (HE 20x)***Figura 4***Biopsia de ovario. Formaciones tubulares de células de Sertoli (HE 20x)***Figura 3***Biopsia de ovario. Cordones de células de Sertoli entre los que se observan algunas células de Leydig (HE 20x)***Tabla 3***Niveles hormonales basales previos y a las 24 horas de la intervención quirúrgica*

	Basal	Post-quirúrgica
n 4 androstendiona	4.6	1.3
DHEA	19.7	9.2
Testosterona libre	14.3	0.5
Inhibina A	16	2
Inhibina B	319	20

atrofia mamaria como consecuencia probable de un déficit de acción estrogénica.

Amenorrea e hiperandrogenismo (hirsutismo y acné) en una adolescente podrían corresponder a una alteración endocrina de origen ovárico o de origen suprarrenal. Esta podría ser de carácter funcional o tumoral.

El hiperandrogenismo afecta al 2-10% de las mujeres. La mayoría de los casos corresponde a pacientes afectas de síndrome del ovario poliquístico. Para el diagnóstico diferencial con las neoplasias secretoras de andrógenos, Waggoner W y cols. (8) estudiaron los niveles circulantes de testosterona total y de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) de 478 mujeres hiperandrogénicas. Proponían estas determinaciones como método de screening de neoplasias ováricas y suprarrenales secretoras de andrógenos, respectivamente. Concluyeron que ni los niveles circulantes de testosterona ni de SDHEA resultan ser métodos de screening efectivos debido a la baja frecuencia del trastorno y al hecho de que la evaluación clínica por sí sola es frecuentemente suficiente para el screening.

Desde el punto de vista clínico, la aparición peripuberal podría corresponder tanto a un déficit enzimático parcial suprarrenal, probablemente un déficit de citocromo P 451 c21 como a una poliquistosis ovárica. Sin embargo, la aparición brusca y la intensidad del hiperandrogenismo inclinan a pensar en un origen ovárico y en un tumor virilizante.

Obviamente, tanto la clínica (rápida evolución, ...) como la exploración física permiten descartar que pudiera tratarse de una forma infantil de síndrome de Cushing.

Por otra parte, los niveles normales de SDHEA apoyan el origen ovárico del trastorno.

Este origen se vio confirmado tanto por la exploración ecográfica como por la tomografía axial.

De hecho, este tipo de tumores suelen ser identificables por ultrasonidos (US), como afirman Fleckenstein y cols; lo que no debe impedir que se barajen otros posibles orígenes de la hiperandrogenemia (Ej: síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal, adenoma hipofisario, otras causas de hipersecreción androgénica ovárica y/o adrenal, intersexualidad o androgenización yatrógena) (9).

Existe una amplia variedad de imágenes que este tipo de tumor puede adoptar que va desde la masa multiquística hasta la masa sólida de pequeño tamaño. Sin embargo, la clínica junto con la imagen suelen sugerir el diagnóstico (10).

Así mismo, el Doppler color ha enriquecido la técnica del US en el sentido de ser capaz de detectar tumores ováricos de pequeño tamaño, que otras técni-

cas de la imagen no fueron capaces de evidenciar, gracias al patrón de neovascularización que presentan este tipo de tumores (11).

En ocasiones, este tipo tumoral sólo puede ser detectado y localizado mediante cateterización selectiva de las venas ováricas y determinación de producción androgénica ovárica de cada lado por separado (12), sobre todo cuando el tamaño tumoral es menor o igual a 1cm (13).

A juzgar por las determinaciones hormonales basales, se trataba de un tumor productor de andrógenos y de inhibina, viéndose reflejada la producción de esta última por el bloqueo de la liberación de FSH, que no pudo ser anulado por la administración de GnRH ni en su forma intravenosa ni mediante la administración de una forma de depósito.

Sawetawan y cols (14) estudiaron el perfil esteroideogénico de tumores de células de Sertoli-Leydig del ovario. Para ello cateterizaron selectivamente ambas venas ováricas con el fin de obtener determinaciones de ambas producciones ováricas por separado y estudiaron la actividad enzimática tumoral mediante técnicas de inmunohistoquímica, en concreto de la 17 α -hidroxilasa (P450c17) y de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD). En sangre periférica, evidenciaron niveles circulantes elevados de esteroides C19 y de 17-hidroxiprogesterona (17OHP). La inmunorreactividad para la P450c17 y la 3 β -HSD fue positiva para ambas en grupos celulares que se hallaban rodeados de células no inmunorreactivas. La producción basal esteroidea no pudo ser estimulada ni con LH ni con FSH, mientras que la forskolina (10 μ mol/L), el dibutilil cAMP (1 mmol/L) y los precursores esteroideos (22-hidroxicolesterol, 1 μ mol/L; pregnenolona, 1 μ mol/L) aumentaron la producción de todos los esteroides medidos. Los autores compararon la producción esteroidea de este tipo tumoral con la de las células tecales ováricas concluyendo que son metabólicamente similares y que ciertos tipos tumorales podrían utilizarse para desarrollar líneas celulares secretoras de esteroides.

Por otro lado, Barbieri y cols (15) evidenciaron que la isoforma tipo 3 de la 17(-hidroxiesteroide (17 β -HSD), que es la enzima que transforma la androstendiona en testosterona y que predomina en el testículo, es la isoforma predominante en las células de los tumores Sertoli-Leydig. Así mismo, comprobaron como el tejido sano circundante también expresa la isoforma testicular predominantemente. El hiperandrogenismo observado en las pacientes sería, pues, consecuencia tanto de la actividad esteroideogénica tumoral como de la del tejido no tumoral circundante.

Resulta tentador pensar que las células tumorales (o las células granulosas presentes en el ovario contralateral) contaban con la actividad aromatásica suficiente como para promover una importante síntesis de estradiol cuando se administró una dosis de 3,75 mg de Decapeptyl®. Ésta provocó un incremento de la producción de andrógenos, que se tradujo en un aumento de sus niveles circulantes y que se acompañó de un llamativo aumento del nivel circulante de estradiol. Todo ello a pesar de que los niveles de FSH no se modificaron (y si los de LH) con la administración del agonista de GnRH.

De cualquier forma, es obvio que la formación tumoral extirpada, cuyo estudio anatomopatológico confirmó que se trataba de un tumor de células de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciada, era la fuente de los andrógenos y de la inhibina detectados en sangre puesto que, a las 24 horas de su extirpación, dichos niveles se habían normalizado.

La laparotomía es la vía de abordaje habitual en estos casos. Hay pocos casos descritos de exéresis por vía laparoscópica de este tipo de tumores. Sin embargo, este tipo de abordaje resulta ser mínimamente invasivo garantizando una pronta recuperación postquirúrgica y debería ser planteado como de elección siempre que el tamaño y las características de la masa tumoral lo permitiesen (16).

Así pues, dado el buen pronóstico de este tipo tumoral y su carácter unilateral (17), la cirugía de elección es la salpingo-ooforectomía unilateral, sobre todo al tratarse de pacientes de edad inferior a los 20 años (18).

En 1998, Iczkowski KA y cols (19) estudiaron la expresión de inhibina A, cromogranina, sinaptofisina, proteína S-100, citoqueratinas AE1/AE3, 7 y 20 y receptores de estradiol y progesterona en tumores testiculares de los cordones sexuales.

Concluyeron que la inhibina es el marcador más sensible, expresado en el 91% de los tumores de células de Sertoli y en el 100% de los adenomas de células de Sertoli y de los tumores de células de Leydig. Puede ser utilizada en el diagnóstico diferencial de los tumores de los cordones sexuales frente a los de células germinales.

También Toppari J y cols (20) estudiaron la producción de inhibina α , β A y β B así como de activina en un caso de tumor de células de Sertoli calcificante, hallado en un niño de 12 años afecto del síndrome de Carney, antes y después del tratamiento quirúrgico. Se trataba de un tumor multifocal bilateral. Sugirieron que los niveles de inhibina reflejan la actividad de las células de Sertoli y pueden ser utilizados como marcador tumoral.

Otros autores apoyan en sus estudios la idea de que la detección de inmunorreactividad positiva a la inhibina (21-24), y sobre todo si al tiempo el antígeno de membrana epitelial (EMA) es negativo, es un método sensible y específico de diagnóstico de los tumores de los cordones sexuales (25).

Yamashita y cols (26) describieron tinciones inmunoespecíficas para la subunidad α en los tumores de células de Sertoli-Leydig, para la subunidad β A en las células tumorales de Sertoli y para la subunidad β B en ambos tipos celulares. Del mismo modo, estudiaron la presencia de ácidos ribonucleicos para cada una de las subunidades en las células tumorales de la granulosa, de Leydig y de Sertoli. Evidenciaron como los niveles séricos circulantes disminuyen progresivamente tras la exéresis tumoral y desaparecen pudiendo, ulteriormente, ser utilizados como marcadores tumorales.

Ha sido propuesta la hormona anti-Mülleriana (AMH) como marcador específico de los tumores de origen gonadal, ya que tan sólo las células de la granulosa o de Sertoli la producen. La AMH es una hormona producida en las células de Sertoli de los testículos fetales que causa la regresión de los conductos de Müller, precursores éstos de las estructuras del aparato reproductor femenino que están presentes en el "sistema" urogenital fetal. A nivel del adulto, se produce tanto en las gónadas masculinas como en las femeninas aunque en cantidades mucho menores a las detectadas en los períodos fetal y perinatal. Por otro lado la AMH tiene un efecto directo sobre la señal de transducción de la expresión de P450c17, ejerciendo así un papel en la regulación fisiológica de la homeostasis de la testosterona (27). Los tumores de la granulosa, tanto el tipo juvenil como el adulto, presentan un patrón de inmunorreactividad a la AMH heterogéneo. Es decir que áreas de células intensa o débilmente reactivas se entremezclan con otras áreas de inmunorreactividad negativa. Los tumores de células de Sertoli presentan grandes áreas arreactivas con algunas células con reacción positiva salpicadas por toda la masa tumoral. La inmurreactividad a la AMH podría ser utilizada en el diagnóstico diferencial entre tumores de la granulosa y de Sertoli e incluso frente a gonadoblastomas y otros tumores gonadales que presentan patrones diferentes de inmunorreactividad (28).

Hammad A y cols (29) evidenciaron en una paciente de 17 años, diagnosticada de un tumor de células de Leydig-Sertoli, unos niveles circulantes elevados de α -fetoproteína. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se relacionó la α -fetoproteína al componente de células hepatoideas que el tumor pre-

sentaba. En este caso, en el que la α -fetoproteína volvió a sus niveles normales tras la exéresis tumoral, se puede utilizar la misma como marcador de recidiva tumoral Farley y cols (30) detectaron la recurrencia de un tumor de células de Sertoli-Leydig pobremente diferenciado de localización retroperitoneal a los 4 años de diagnosticado el tumor primario.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen los comentarios hechos sobre el caso y la revisión del manuscrito al Dr. A. Romeu

BIBLIOGRAFÍA

1. **Young RH, Scully RE.:** Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 8: 543-569.
2. **Young, RH.:** Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary: review with emphasis on historical aspects and unusual variants. *International Journal of Gynecological Pathology*, 1993; 12 (2): 141-147.
3. **Fleckenstein G, Sattler B, Hinney B, Wuttke W, Osmers R, Emons G.:** Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie* 2001 Jun; 24(3): 286-291.
4. **Castro CV, Malpica A, Hearne RH, Silva EG.:** Androgenic adult granulosa cell tumor in a 13-year-old prepubertal patient: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2000 Jul; 19(3): 266-71.
5. **Faraj G, Di Gregorio S, Misiunas A, Faure EN, Villabrile P, Stringa I, Petroff N, Bur G.:** Virilizing ovarian tumor of cell tumor type not otherwise specified: a case report. *Gynecol Endocrinol* 1998 Oct; 12(5): 347-52.
6. **Pérez A, Calaf J, Webb SM, Prat J, de Leiva A.:** Postmenopausal androgen secreting ovarian tumor: pathophysiological implications; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990 Apr; 35(1): 97-105.
7. **Martín Cortes A, Duque JA, Valls F, Zabala P, García Mora R, Romeu A.:** Presentación de un caso de arrenoblastoma en ovario derecho. *Revista Española de Obstetricia y Ginecología* 1978, 37(233): 9.
8. **Waggoner W, Boots LR, Azziz R.:** Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *Gynecol Endocrinol* 1999 Dec; 13(6): 394-400.
9. **Fleckenstein G, Sattler B, Hinney B, Wuttke W, Osmers R, Emons G.:** Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie* 2001 Jun; 24(3): 286-91.
10. **Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, McLarney JK, Kim B.:** Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998 Nov-Dec; 27(6): 1523-46.
11. **Yanushpolsky EH, Brown DL, Smith BL.:** Localization of small ovarian Sertoli-Leydig cell tumors by transvaginal sonography with color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Feb; 5(2): 133-5.
12. **Inoue Y, Kamura T, Okuma A, Shigematsu T, Amada S, Ogata R, Koga M, Nozaki M, Nakano H.:** Efficacy of selective venous sampling to localize a small ovarian androgen-producing tumor. *J Obstet Gynaecol Res* 1999 Aug; 25(4): 231-6.
13. **Moltz L.:** Diagnosis of endocrinally active ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr; 12(2): 170-2.
14. **Sawetawan C, Rainey WE, Word RA, Carr BR.:** Immunohistochemical and biochemical analysis of a human Sertoli-Leydig cell tumor: autonomous steroid production characteristic of ovarian theca cells. *J Soc Gynecol Invest* 1995 Jan-Feb; 2(1): 30-7.
15. **Barbieri RL, Gao X.:** Presence of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 messenger ribonucleic acid transcript in an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor. *Fertil Steril* 1997 Sep; 68(3): 534-7.
16. **Kriplani A, Agarwal N, Roy KK, Manchanda R, Singh MK.:** Laparoscopic management of Sertoli-Leydig cell tumor. *J Reprod Med* 2001 May; 46(5): 493-6.
17. **Lantzsch T, Stoerer S, Lawrenz K, Buchmann J, Strauss HG, Koelbl H.:** Sertoli-Leydig tumor. *Arch Gynecol Obstet* 2001 Jan; 264 (4): 206-8.
18. **Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, Minifee PK, Wesson DE, Nuchteern JG.:** Surgery of ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001 May; 36(5): 693-9.
19. **Iczkowski KA, Bostwick DG, Roche PC, Chevillie JC.:** Inhibin A is a sensitive marker for testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* 1998 Aug; 11(8): 774-9.
20. **Toppari J, Kaipia A, Kaleva M, Laato M, de Ketser DM, Krummen LA, Mather JP, Salmi TT.:** Inhibin gene expression in a large cell calcifying Sertoli cell tumour and serum inhibin and activin levels. *APMIS* 1998 Jan; 106(1): 101-12; discussion 112-3.
21. **Hittmair A, Zelger BG, Obrist P, Dirnhofer S.:** Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor: a SRY gene-independent pathway of pseudomale gonadal differentiation. *Hum Pathol* 1997 Oct; 28(10): 1206-10.
22. **Stewart CJ, Jeffers MD, Kennedy A.:** Diagnostic value of inhibin immunoreactivity in ovarian gonadal

stromal tumours and their histological mimics. *Histopathology* 1997 Jul; 31(1): 67-74.

23. **Rishi M, Howard LN, Bratthauer GL, Tavassoli FA.:** Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1997 May; 21(5): 583-9.
24. **Flemming P, Grothe W, Maschek H, Petry KU, Wellmann A, Georgii A.:** The site of inhibin production in ovarian neoplasms. *Histopathology* 1996 Nov; 29(5): 465-8.
25. **Riopel MA, Perlman EJ, Seidman JD, Kurman RJ, Sherman ME.:** Inhibin and epithelial membrane antigen immunohistochemistry assist in the diagnosis of sex cord-stromal tumors and provide clues to the histogenesis of hypercalcemic small cell carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 1998 Jan; 17(1): 46-53.
26. **Yamashita K, Yamoto M, Shikone T, Minami S, Imai M, Nishimori K, Nakano R.:** Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Dec; 177(6): 1450-7.
27. **Teixeira J, Fynn-Thompson E, Payne AH, Donahoe PK.:** Mullerian-inhibiting substance regulates androgen synthesis at the transcriptional level. *Endocrinology* 1999 Oct; 140(10): 4732-8.
28. **Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM.:** Anti-Mullerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol* 2000 Oct; 31(10): 1202-8.
29. **Hammad A, Jassnosz KM, Olson PR.:** Expression of alpha-fetoprotein by ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1995 Nov; 119(11): 1075-9.
30. **Farley JH, Taylor RR, Bosscher JR.:** Late presentation of an alpha-fetoprotein secreting isolated large upper abdominal retroperitoneal Sertoli-Leydig cell tumor recurrence. *Gynecol Oncol* 1995 Feb; 56(2): 319-22.