

Generalidades del tumor de células de la granulosa en yeguas

Generalities of granulose cell tumor in mares

Visão geral do tumor de células da granulosa em éguas

Chinchilla Silva Erika Nathaly ¹, Jaramillo-Hernández Dumar Alexander ²

¹ MVZ. Esp. Facultad de Ciencias Agrarias y Ambientales. Corporación Universitaria Juan D Castellanos. Tunja, Boyacá, Colombia.

² MVZ. Esp. MSc. PhD. Escuela de Ciencias Animales, Universidad de los Llanos. Villavicencio, Meta, Colombia. *Académico correspondiente de la Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias.

dumar.jaramillo@unillanos.edu.co

Recibido 19 de abril 2022. Aceptado 05 de septiembre 2022

RESUMEN

Existen diferentes patologías ováricas que disminuyen la capacidad reproductiva de las yeguas donde los procesos neoplásicos o tumores en el ovario en la hembra equina son muy frecuentes; siendo el tumor de células de la granulosa (TCG) el de mayor presentación correspondiendo al 2,5% de todas las neoplasias presentes en equinos. El TCG representa un problema económico en los criaderos de alto valor genético debido al tiempo reproductivo perdido en la yegua, los altos costos de diagnóstico, tratamientos y en ciertas ocasiones la necesidad de descartar una hembra reproductora. Debido a su alta incidencia en la industria equina del país y el mundo es importante contar con información fisiopatológica actualizada que permita tomar decisiones terapéuticas basadas en la evidencia científica. El objetivo de este artículo fue hacer una revisión sistemática sobre TCG en yeguas. Para eso se realizó búsqueda de información en diversas bases de datos, utilizando palabras de búsqueda como: tumor de células de la granulosa en yeguas, granulosa cell tumors in mares, patologías ováricas en yeguas y fisiopatología del tumor de células de la granulosa, ovarian pathologies in mares and physiopathology of granulose cell tumor. Finalmente, el presente trabajo concluye que la fisiopatología de TCG en yeguas sigue sin ser esclarecida debido a los múltiples factores que pueden estar involucrados; y su diagnóstico depende de la asociación de

las manifestaciones clínicas, examen ultrasonográfico, los resultados del perfil hormonal e histopatología.

Palabras clave: ovariectomía, patología animal, reproducción equina.

ABSTRACT

There are different ovarian pathologies that decrease the reproductive capacity of mares where neoplastic processes or tumors in the ovary in the equine female are very frequent; being the granulosa cell tumor (TCG) the one with the greatest presentation corresponding to 2,5% of all neoplasms present in horses. The (TCG) represents an economic problem in breeders of high genetic value due to the reproductive time lost in the mare, the high costs of diagnosis, treatments and sometimes the need to discard a breeding female. Due to its high impact on the equine industry of the country and the world it is important to have up-to-date physiopathology information to make therapeutic decisions based on scientific evidence. The objective of this article was to make a systematic review on TCG in mares. For this, information was searched in various databases, using search words such as: tumor de células de la granulosa en yeguas, granulosa cell tumors in mares, patologías ováricas en yeguas y fisiopatología del tumor de células de la granulosa, ovarian pathologies in mares and physiopathology of granulose cell tumor. Finally, this work concludes that the physiopathology of TCG in mares remains unclared due to the multiple factors that may be involved and that its diagnosis depends on the association of clinical manifestations, ultrasonographic examination, hormonal profile results and histopatology.

Keywords: animal pathology, equine reproduction, ovariectomy.

RESUMO

Existem diferentes patologias ováricas que diminuem a capacidade reprodutiva das éguas onde são muito frequentes os processos neoplásicos ou tumores no ovário nas fêmeas equinas; sendo o tumor de células da granulosa (TCG) o de maior apresentação, correspondendo a 2,5% de todas as neoplasias presentes em equinos. O TCG representa um problema econômico em criatórios de alto valor genético devido

ao tempo reprodutivo perdido na égua, aos altos custos de diagnóstico, tratamento e, em certas ocasiões, a necessidade de descarte de uma fêmea reprodutora. Devido à sua alta incidência na indústria equina no país e no mundo, é importante ter informações fisiopatológicas atualizadas que possibilitem decisões terapêuticas baseadas em evidências científicas. O objetivo deste artigo foi fazer uma revisão sistemática sobre TCG em éguas. Para isso, foram buscadas informações em diversas bases de dados, utilizando palavras de busca como: granulosa cell tumors in mares, granulosa cell tumors in mares, ovarian pathologies in mares e pathophysiology of granulosa cell tumors, ovarian pathologies in mares e physiopathology of granulose cell tumor. Por fim, o presente trabalho conclui que a fisiopatologia do TCG em éguas permanece incerta devido aos múltiplos fatores que podem estar envolvidos; e seu diagnóstico depende da associação de manifestações clínicas, exame ultrassonográfico, resultados do perfil hormonal e histopatologia.

Palavras-chave: ovariectomia, patologia animal, reprodução equina.

INTRODUCCIÓN

Existen diferentes patologías ováricas que disminuyen la capacidad reproductiva de las yeguas, entre estas se encuentran las alteraciones del desarrollo folicular, alteraciones en la capacidad de ovulación del folículo, alteraciones en la función lútea, tumores ováricos y otros (CHAVARRIA RIVERA, 2013). Los tumores ováricos se pueden dividir en neoplasias de células germinativas, del epitelio, y del estroma gonadal (RUIZ V. *et al.*, 2013), en este último grupo se clasifica el tumor de células de la granulosa (TCG) como el de mayor presentación en yeguas (MURASE *et al.*, 2018), correspondiendo al 2,5% de todas las neoplasias presentes en equinos (AMROZI, MELIA, *et al.*, 2020). En la mayoría de los casos, el TCG es de presentación unilateral (KORANY *et al.*, 2020), produciendo una atrofia del ovario contralateral (PATRICK *et al.*, 2003). Siendo muy común la presentación en el ovario derecho con una incidencia del 64,7% en las yeguas diagnosticadas (HOQUE *et al.*, 2002) pero en algunos casos esporádicos puede presentarse de manera bilateral (FREDERICO *et al.*, 2007).

Las yeguas diagnosticadas con TCG se caracterizan por presentar ciclos estrales irregulares con anestros profundos o ninfomanía, presentan cambios en su comportamiento, con actitud de semental ante la presencia de otras hembras y agresivas ante la presencia del macho (TROEDSSON *et al.*, 2003). Inclusive pueden causar infertilidad temporal debido a la producción de hormonas esteroides e inhibina por parte del ovario afectado (AMROZI, SOEHARTONO, *et al.*, 2020). Esta acción produce un feed-back negativo en el hipotálamo (KIM, 2016). Donde la hormona inhibina, la cual se encarga de regular la producción de hormona folículo estimulante (FSH) en la pituitaria, ha sido una herramienta útil, para diagnosticar TCG en yeguas (CONLEY *et al.*, 2018).

Esta patología es muy frecuente y un gran problema en los criaderos equinos de alto valor genético dedicados a la producción de pie de cría debido al tiempo reproductivo perdido en la yegua, los altos costos de diagnóstico, tratamientos y en ciertas ocasiones la necesidad de desechar una hembra reproductora (CHAVARRIA RIVERA, 2013).

Este artículo tiene como objetivo hacer una revisión sobre la fisiopatología de TCG en yeguas, desde la descripción de los factores epidemiológicos que puedan predisponer a desarrollar este tipo de tumor, pasando por las explicaciones científicas de la relación entre TCG y la subfertilidad e infertilidad en yeguas de cría, y analizando los principales métodos de diagnóstico y terapéutica actual. Debido a su alta incidencia en la industria equina del país y el mundo es importante contar con información fisiopatológica actualizada alrededor de esta patología reproductiva, permitiendo tomar decisiones terapéuticas basadas en la evidencia científica.

METODOLOGÍA

Esta revisión siguió el protocolo PRISMA para estos estudios (MOHER *et al.*, 2009). Se realizó búsqueda bibliográfica donde se identificaron posibles artículos para su inclusión en función de las palabras clave de búsqueda y los criterios de inclusión preestablecidos. Este proceso se presenta a través de la (figura 1).

Estrategia de búsqueda para la identificación del estudio

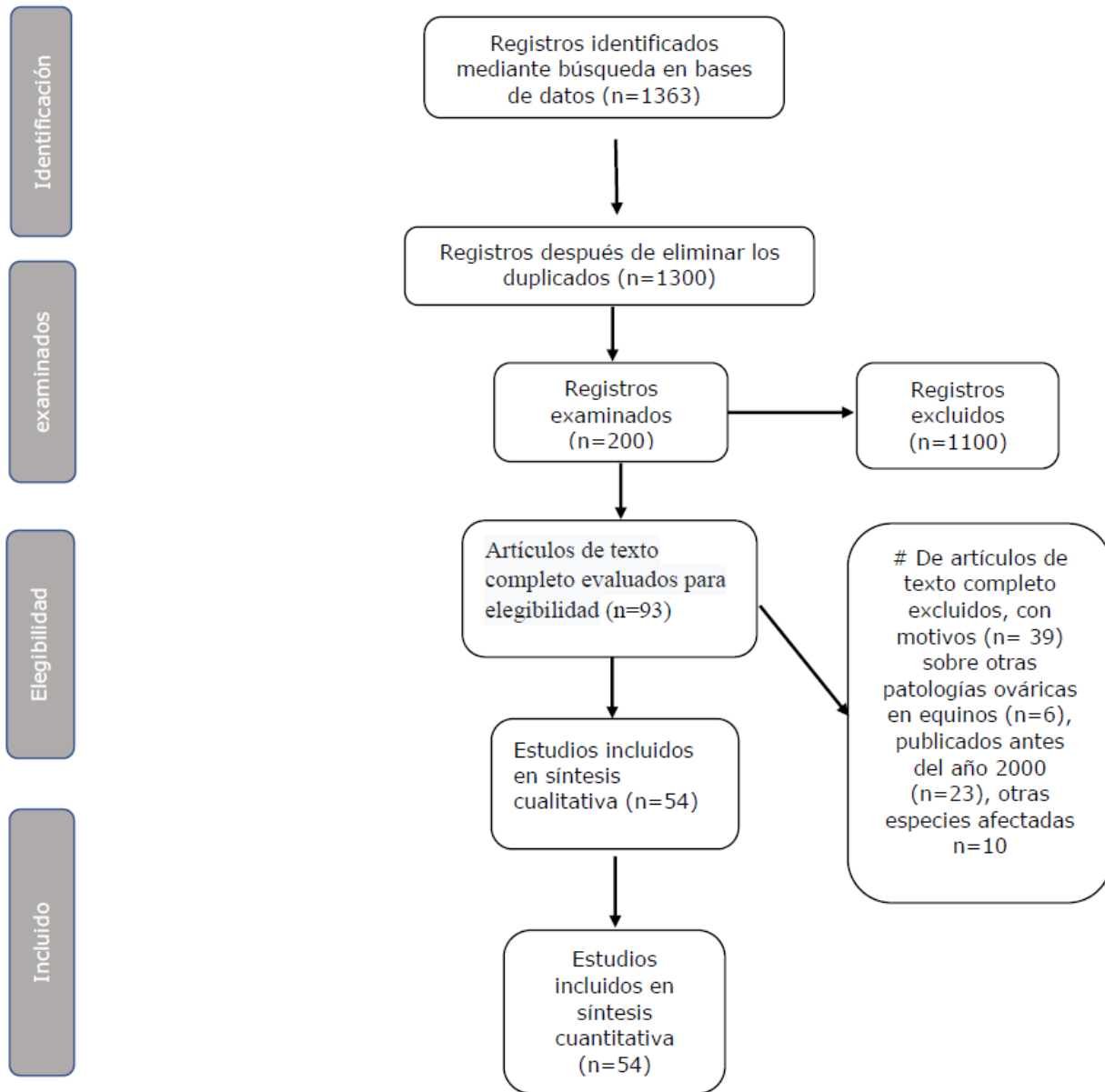
La búsqueda de información se basó en las siguientes bases de datos científicas, Elsevier Group (Science Direct: <http://www.sciencedirect.com/>) (Sciverse scopus: <http://www.scopus.com/>), Scholar Google (<https://scholar.google.com/>) y ESCOBhost ([https:// WWW.ebscohost.com/](https://WWW.ebscohost.com/)). Donde se utilizaron las siguientes palabras claves de búsqueda: tumor de células de la granulosa en yeguas, granulosa cell tumors in mares, patologías ováricas en yeguas y fisiopatología del tumor de células de la granulosa, ovarian pathologies in mares and physiopathology of granulose cell tumor.

Criterios de elegibilidad

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: 1. Artículos específicos sobre tumor de células de la granulosa, 2. Como principal especie afectada los equinos; 3. Ovariectomía como tratamiento de TCG, 4. Documentos con año de publicación mayor al 2000. Se excluyeron todas las obras que no cumplían con los criterios de inclusión (por ejemplo, documentos sobre otras patologías ováricas, presentación de TCG en otras especies como roedores, bovinos o caninos; y archivos publicados antes del año 2000).

Cribado de datos

Los autores leyeron los títulos, y en la mayoría de los casos, los resúmenes de los archivos recuperados de las bases de datos consultados según palabras clave y solo se tuvieron en cuenta aquellos que informaron estudios experimentales sobre la presentación de tumor de células de la granulosa en yeguas, su fisiopatología, métodos diagnósticos y tratamiento. Estos artículos fueron extraídos en su totalidad y leídos.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 1. Diagrama de flujo protocolo PRISMA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Factores predisponentes y fisiopatología del TCG en yeguas

TCG afecta yeguas de diferentes razas y en diferentes etapas reproductivas (yeguas vírgenes, preñadas, estériles y yeguas en post parto) (HYATT *et al.*, 2015), así como de diferentes edades (SHERLOCK *et al.*, 2016), siendo más comúnmente afectadas las yeguas de 4-15 años en promedio (KORANY *et al.*, 2020). Aún se desconoce la patogénesis de dicha neoplasia (MORA *et al.*, 2004) (KIM, 2016), pero se creen que están involucrados factores de mutación genéticos y moleculares que conllevan a que haya una estimulación folicular por parte de la pituitaria, acoplada a proteína G (BOERBOOM *et al.*, 2005), generando una proliferación exacerbada de las células de la granulosa en el ovario (J. CRABTREE, 2011) encargadas de liberar hormonas glicoproteicas como la inhibina y testosterona (FRANCO & URIBE VELÁSQUEZ, 2012) que a nivel de la pituitaria produce un feedback negativo, inhibiendo la producción de hormona folículo estimulante (FSH) (CORTÉS-VIDAURI *et al.*, 2018), afectando el desarrollo folicular del ovario contralateral causando su inactividad y atrofia (FREDERICO *et al.*, 2007).

Aspectos generales de la epidemiología del TCG en yeguas

Yeguas diagnosticadas con TCG evidencian cambios en su comportamiento sexual (MAURICE, 2005), un 30% de esas yeguas manifiestan comportamiento de semental o virilismo el cual ha sido atribuido a los altos niveles de testosterona en sangre que puede estar presente en dicha patología (Crabtree,2014). ELLENBERGER *et al.* (2007) en su trabajo "*Histomorphological and Immunohistochemical Characterization of Equine Granulosa Cell Tumours*" concluye que yeguas con TCG antes de ser ovariectomizadas, mostraron concentraciones elevadas de testosterona sérica, generalmente en asociación con virilismo, anestro o aciclia; niveles que disminuyeron posteriormente a la cirugía. Otros cambios de comportamiento citados por otros autores incluyen estros persistentes o ninfomanía (GHARAGOZLOU *et al.*, 2013; TROEDSSON *et al.*, 2003) asociado a niveles séricos elevados de estradiol, hormona que es

producida a nivel de las células de la granulosa (MIHM & BLEACH, 2003). Por otro lado, RENAUDIN *et al.* (2020) concluye en su trabajo “*Equine granulosa cell tumours among other ovarian conditions: Diagnostic challenges*” que estos signos pueden estar o no presentes, siendo muy variables e inespecíficos y que la manifestación de esas variaciones depende de la hormona producida predominantemente por el mismo TCG.

Métodos diagnósticos del TCG en yeguas

El diagnóstico de TCG en yeguas se basa en el historial reproductivo (ZELLI *et al.*, 2006), manifestaciones clínicas (HUGHES, n.d.), la evaluación del tracto reproductivo (CASTILLO *et al.*, 2019) que a la palpación rectal revela un agrandamiento excesivo del ovario afectado, que puede ser de consistencia muy dura o blanda; con presencia de inactividad del ovario contralateral (MCCUE *et al.*, 2006), aunque Crabtree *et al.* (2013) reporta un caso poco común de manifestación de TCG con ovario contralateral funcional que condujo a la concepción de la yegua. Otra herramienta útil es por medio de la ultrasonografía (MOYA *et al.*, 2020), encontrándose un ovario multicístico con apariencia de panal de abejas, con ausencia de cuerpo lúteo, y el ovario contralateral sin estructuras foliculares; por otro lado GHARAGOZLOU *et al.* (2014) reporta que existen variaciones en la forma anatómica del TCG que puede observarse desde una masa sólida, un gran quiste líquido o en concordancia con otros autores, de forma de multicística.

El perfil hormonal es indispensable en el diagnóstico de TCG, donde las hormonas principalmente medidas son la progesterona que en condiciones normales su valor de referencia es < 1.0 ng/ml en estro o anestro > 1.0 ng/ml en diestro, inhibina con un valor de referencia de 0.1 a 0.7 ng/ml; testosterona 20 a 45 pg/ml y la hormona Antimulheriana (AMH) < 1.0 ng/ml (MCCUE, 2013). Estas hormonas normalmente se producen y juegan un papel importante durante el ciclo estral de la yegua (CORTÉS-VIDAURI *et al.*, 2018), pero en condiciones de TCG se ha observado variaciones determinantes de sus niveles en sangre para el diagnóstico (RENAUDIN *et al.*, 2020), yeguas que fueron diagnosticadas con TCG por histopatología, mostraron en el perfil hormonal, altos niveles de AMH en comparación a yeguas sanas o yeguas preñadas

(ALMEIDA *et al.*, 2011), así como el 90% de esas yeguas presentan niveles elevados en sangre de inhibina, y solo el 50 – 60% tienen concentraciones elevadas de testosterona (TRUNDELLI, 2017); HYATT *et al.* (2015) en su estudio llamado “*Anti-müllerian hormone – a new test for the diagnosis of granulosa cell tumours in mares*” concluye que la AMH presenta una mayor sensibilidad en comparación a la inhibina y testosterona, pero que su medición en conjunto aportan una sensibilidad del 100% en el diagnóstico. De igual forma, Ball *et al.* (2013) sugiere como mínimo medir AMH, inhibina y testosterona dentro del perfil hormonal en sospecha de TCG. VANDERWALL & ROOD (2014) concluyen que AMH presenta una mayor sensibilidad para el diagnóstico ya que los niveles de inhibina y testosterona pueden confundirse de acuerdo con la etapa del ciclo estral o la preñez.

En cuanto al análisis histopatológico, macroscópicamente se describe como una masa redonda de gran tamaño con superficie lisa (ALI *et al.*, 2015), multilobular o poliquístico con contenido líquido transparente o hemorrágico (ALI *et al.*, 2013). La característica histopatológica más común de TCG en yeguas, es la proliferación benigna de células neoplásicas de la granulosa con aspecto tubular y trabecular (MIGUEZ GONZÁLEZ *et al.*, 2015) con apariencia muy similar a las células de Sertoli (ELLENBERGER *et al.*, 2007) o células de Leydig; con angiogénesis severa entre las células neoplásicas (MÜLLER *et al.*, 2012). Acompañado de la presencia de corpúsculos de Call-Exner (DE MACEDO *et al.*, 2016). Por otro lado, MACLACHLAN & KENNEDY (2008) sugieren que el patrón varía de acuerdo al tipo de tumor siendo la mayoría de TCG histomorfologicamente mixtos con presencia de zonas quísticas macrofoliculares y microfoliculares con patrones insulares (MUNKHTUUL *et al.*, 2019).

Terapéutica para el TCG en yeguas

La ovariectomía es el tratamiento mayormente empleado para la resolución de TCG (SMITH, 2012), y en general la extirpación de ovarios patológicos (HENDRICKSON, 2012); siendo la técnica por laparotomía a nivel del flanco la más utilizada en caballos (PETRIZZI *et al.*, 2020), representando menor trauma y una visualización directa de las vísceras (RÖCKEN *et al.*, 2011). La extirpación del ovario afectado permite la

recuperación de la función del ovario contralateral sano, permitiendo la reactivación de la función reproductiva de la yegua en un lapso de dos años (GÜNDÜZ *et al.*, 2010). Yeguas con alteraciones de comportamiento, presentaron mejoría posteriormente a la cirugía (MELGAARD *et al.*, 2020), así como también la disminución de los niveles de AMH (LIEBIG *et al.*, 2018).

CONCLUSIONES

Con base en la investigación y documentación sobre el tema de interés; el presente trabajo concluye que se dificulta establecer la fisiopatología real de TCG en yeguas ya que existen diferentes factores involucrados en su desarrollo, los cuales aún no han sido esclarecidos o confirmados científicamente, y siguen siendo hipótesis. En cuanto al diagnóstico de TCG es indispensable hacer una relación entre todos los métodos diagnósticos imagenológicos (ultrasonografía), bioquímicos sanguíneos (medición de diversas hormonas sexuales. niveles séricos de inhibina, testosterona y AMH) y toma de biopsia para histopatología; debido a las diferentes formas de presentación clínica y ultrasonográfica fuera de lo "típico", que pueden ser confundidas con otras patologías ováricas, o que pueden llegar a sesgar el diagnóstico. El diagnóstico definitivo debe ser ratificado por medio de histopatología; donde la ovariectomía es la alternativa terapéutica recomendada de primera elección para recuperar la actividad reproductiva de la yegua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ali A, Al-Sobayill A, Tharwat M, Mehana E, & Al-Hawas A. Granulosa cell tumour in a female dromedary camel. *Comparative Clinical Pathology*, 2013;22(6):1251–1254. <https://doi.org/10.1007/s00580-013-1755-z>
2. Ali A, Alamaary M, Al-Sobayill F, Mehana E, & Fathy A. Ovarian tumours in Arabian mares. *Comparative Clinical Pathology*, 2015;24(1):157–162. <https://doi.org/10.1007/s00580-013-1877-3>
3. Almeida J., Ball A., Conley A. J., Place N. J., Liu I. K. M., Scholtz E. L., Mathewson L., Stanley S. D., Moeller B. C. Biological and clinical significance of anti-Müllerian hormone determination in blood serum of the mare. *Theriogenology*, 2011;76(8):1393–1403. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.06.008>
4. Amrozi A., Melia J., Parwati L., Tumbelaka L. I. T. A. Prevalence of Mares' Granulosa

- Theca Cell Tumor (Gtct) in Indonesia. *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 2020;13(4):98–100.
<https://doi.org/10.21157/j.ked.hewan.v13i4.12797>
5. Amrozi A., Soehartono R., Adistyia E., Mahardi I., Mukarromah H., SATRIA M. I., WAI, H. RAVI S. Removal of granulosa theca cells tumor in the mare. *ARSHI Veterinary Letters*, 2020;4(1):11-12. <https://doi.org/10.29244/avl.4.1.11-12>
 6. Ball B. A., Almeida J., Conley A. J. Determination of serum anti-Müllerian hormone concentrations for the diagnosis of granulosa-cell tumours in mares. *Equine Veterinary Journal*, 2013;45(2):199-203. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00594.x>
 7. Boerboom D, Paquet M, Hsieh M, Liu J, Jamin S. P, Behringer R. R, Sirois J., Taketo M. M, Richards J. A. S. Misregulated Wnt/ β -catenin signaling to ovarian granulosa cell tumor development. *Cancer Research*, 2005;65(20):9206-9215. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1024>
 8. Castillo J, Tse M. P, Dockweiler J, Cheong S, Amorim M. D. Case Report Rapport de cas Bilateral granulosa cell tumor in a cycling mare. 2019. 60(May).
 9. Chavarria Rivera, J. Patologías ováricas en equinos (*Equus ferus caballus*) de alto valor genético en ranchos de criadores de los departamentos de Managua, Masaya y Chinandega en el periodo Julio 2012- Julio 2013.
 10. Conley A. J, Scholtz E. L, Dujovne G, Cotterman R. F, Legacki E. L, Uliani R. C, Alvarenga M. A, Ball B. A, Karla B, Savjani G. V, Kumar A. Inhibin-A and inhibin-B in cyclic and pregnant mares, and mares with granulosa-theca cell tumors: Physiological and diagnostic implications. *Theriogenology*, 2018;108:192-200. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.12.003>
 11. Cortés Z, Aréchiga C, Rincón M, Rochín F, López M, Flores G. Revisión: El Ciclo Reproductivo de la Yegua. *Abanico Veterinario*, 2018;8(3):14-41. <https://doi.org/10.21929/abavet2018.83.1>
 12. Crabtree J. Papers Review of seven cases of granulosa cell tumour of the equine ovary. 2011. <https://doi.org/10.1136/vr.d4635>
 13. Crabtree J. Can ovariectomy be justified on grounds of behaviour? *Vet Times*. 2014. <https://www.vettimes.co.uk>
 14. Crabtree J. R, Brennan M. J, Foote A. K, Pycocock J. F. Granulosa cell tumour: An interesting case in a pregnant mare. *Equine Veterinary Education*, 2013;25(1):4-10. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2011.00361.x>
 15. De Macedo G C, Pereira N. N, Gomes W. T, De Andrade G. B, Miraglia H, Vilela Campos J. B. Tumor de células da granulosa em égua: relato de caso granulosa cell tumor. EBSCOhost. *Archives of Veterinary Science*. 2016. Disponible en: <http://webebsco.unillanos.elogim.com/ehost/detail/detail?vid=9&sid=9b1ffa9a-3bc5-4357-88b4-4e914654aa0f%40sdc-v-sessmgr03&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#db=asn&AN=119801367>
 16. Ellenberger C, Bartmann C. P, Hoppen H. O, Kratzsch J, Aupperle H, Klug E, Schoon D, Schoon, H. A. Histomorphological and immunohistochemical characterization of equine granulosa cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 2007;136(2-3):167-176. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.01.011>
 17. Franco J, Uribe Velásquez, L. F. Reproductive hormones of veterinary importance in domestic ruminant females. *Biosalud*. 2012. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502012000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 18. Frederico L M, Gerard M P, Pinto C R F, Gradil C M. Bilateral occurrence of granulosa-theca cell tumors in an Arabian mare. *Canadian Veterinary Journal*, 2007;48(5):502-505.
 19. Gharagozlu F, Youssefi R, Akbarinejad V, Ashrafihelan J. Elevated serum anti-müllerian hormone in an arabian mare with granulosa cell tumor. *Journal of Equine Veterinary*

- Science*, 2013;33(8):645-648. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2012.09.003>
20. Gharagozlou F, Youssefi R, Akbarinejad V, Masoudifard M, Ashrafihelan J. Changes of serum anti-Müllerian hormone in a mare with granulosa cell tumour following surgery and reinitiation of follicular activity. *Equine Veterinary Education*, 2014;26(9):481-484. <https://doi.org/10.1111/eve.12170>
 21. Gündüz M, Kaşıkçı G, Kiliçarslan R, Uçmak M, Düzgün O, Tek Ç. Reproductive performance following unilateral ovariectomy for treatment of ovarian tumors in 7 mares. *Turkish Journal Of Veterinary And Animal Sciences*, 2010;34(3):283–287. <https://doi.org/10.3906/vet-0812-20>
 22. Hendrickson, D. A. A. Review of Equine Laparoscopy. *ISRN Veterinary Science*, 2012,1-17. <https://doi.org/10.5402/2012/492650>
 23. Hoque M, Derar R, Tsunoda N, Senba H, Osawa T, Miyake Y. Clinical findings before and after the removal of ovaries affected with granulosa theca cell tumor (GTCT) in 16 mares. *Journal of Equine Science*, 2002;13(3):75-81. <https://doi.org/10.1294/jes.13.75>
 24. Hughes, L. (n.d.). Granulosa Cell Tumors in the Mare. Retrieved May 11, 2021, from www.newenglandequine.com
 25. Hyatt J, Hanlon D, Hollinshead F. Anti-Müllerian Hormone - a new test for the diagnosis of Granulosa Cell Tumours in mares. *CVE Control & Therapy Series*, 2015;279:9-10.
 26. Kim S Insights into granulosa cell tumors using spontaneous or genetically engineered mouse models. 2016;43(1):1-8.
 27. Korany M. S, Derbala K, Mosallam E, Fadel M, Aly H, Essmail M. E Diagnosis of granulosa cell tumors in arabian mares by ultrasonography, hormonal profile and histopathology. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 2020;8(3):327-332. <https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.327.332>
 28. Liebig E, Davis A, Klohonatz M, Graham E, Hendrickson A, Easley T, Hackett S, Pinedo J, Eckery C, Bruemmer E. Circulating and Cultured Anti-Müllerian Hormone Concentrations Following Hemi-ovariectomy in Anestrous Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2018;66:118. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2018.05.163>
 29. Maclachlan N. J, Kennedy P. C. Tumors of the Genital Systems. In *Tumors in Domestic Animals*, Iowa State Press, 2008;547-573. <https://doi.org/10.1002/9780470376928.ch11>
 30. Maurice K. T. Diagnosis and surgical removal of a granulosa-theca cell tumor in a mare. 2005;46(July):0-2.
 31. Mccue P, Roser J, Munro C, Liu I K, Lasley B. Granulosa Cell Tumors of the Equine Ovary. 2006;22:799-817. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2006.08.008>
 32. Mccue, P. M. (2013). Granulosa Cell Tumor in a Mare. 3;1-7.
 33. Melgaard D, Korsgaard T, Thoenfer M, Petersen M, Pedersen H. Moody mares—Is ovariectomy a solution? *Animals*, 2020;10(7):1-11. <https://doi.org/10.3390/ani10071210>
 34. Miguez S, Bizarro Da Silva C, Zandonadi F, Romero G, Silva K, Marcondes M. Granulosa cells tumor in mules. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, 2015;13(0). <https://doi.org/10.7213/academica.13.fc.ao09>
 35. Mihm M, Bleach E. C. L. Endocrine regulation of ovarian antral follicle development in cattle. *Animal Reproduction Science*, 2003;78(3-4):217-237. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(03\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(03)00092-7)
 36. Moher D, Liberai A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. In *BMJ (Online) British Medical Journal Publishing Group*. 2009;339(7716):332-336. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
 37. Mora V, Fuentes E, Góngora A. Diagnóstico y tratamiento de un tumor de células de la granulosa en una yegua criolla colombiana. *Redalyc.Org*, 2004;8(2):42-48. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=89680204>
 38. Moya C F, Carmo M T, Merlini G P, Araujo G H M. Perfil hormonal de égua com tumor das células da granulosa-teca. In *Inovação e Pluralidade na Medicina Veterinária, Atena*

- Editora*. 2020;3:86-91. <https://doi.org/10.22533/at.ed.84520110812>
39. Müller K, Ellenberger C, Hoppen H O, Schoon H A. Immunohistochemical study of angiogenesis and angiogenic factors in equine granulosa cell tumours. *Research in Veterinary Science*, 2012;92(3):471-477. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.02.016>
 40. Munkhtuul T, Murase H, Ball B, Habukawa K, Sato F, Watanabe K, Nambo Y. Immunolocalization of anti-Müllerian Hormone and Its Receptor in Granulosa Cell Tumors in Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2019;74:9-12. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2018.12.012>
 41. Murase H, Ball B, Tangyuenyong S, Watanabe G, Sato F, Hada T, Nambo Y. Serum Anti-Müllerian Hormone Concentrations in Mares With Granulosa Cell Tumors Versus Other Ovarian Abnormalities. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2018;60:6-10. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.10.012>
 42. Patrick D, Kiupel M, Gerber V, Carr E. Malignant granulosa-theca cell tumor in a two-year-old miniature horse. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2003;15(1):60-63. <https://doi.org/10.1177/104063870301500114>
 43. Petrizzi L, Guerri G, Straticò P, Cuomo A, Vullo C, De Amicis I, Robbe D, Varasano V. Laparoscopic Ovariectomy in Standing Mule Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2020;84. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102857>
 44. Pinna A, Okada C, Ferreira C, Campos R, Possidente K, Morais R, Oliveira M, Salomão M, Hataka A. Double ovarian tumour in the mare: Case report. *Reproduction in Domestic Animals*, 2019;54(6):912–916. <https://doi.org/10.1111/rda.13433>
 45. Prestes N, Nogueira De Moraes C, Maia L, De Oliveira I, Sousa Fabris V, Alvarenga M. Ovarian Tumor in a Mare-Thecoma-Case Report. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2013;33(3):196–200. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2012.06.007>
 46. Renaudin C, Kelleman A, Keel K, Mccracken J, Ball B, Ferris R, Mccue P, Dujovne G, Conley A. Equine granulosa cell tumours among other ovarian conditions: Diagnostic challenges. 2020:1–11. <https://doi.org/10.1111/evj.13279>
 47. Röcken M, Mosel G, Seyrek K, Seyrek D., Litzke F, Verver J, Rijkenhuizen A. Unilateral and Bilateral Laparoscopic Ovariectomy in 157 Mares: A Retrospective Multicenter Study. *Veterinary Surgery*, 2011;40(8):1009–1014. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00884.x>
 48. Ruiz A, Rivera C, Calderon C, Franco A, Gomez D. Tumor de células de la granulosa: diagnóstico, tratamiento hormonal e intervención quirúrgica en yegua criolla colombiana. *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*, 2013;5(2):527. <https://doi.org/10.24188/recia.v5.n2.2013.462>
 49. Sherlock C, Lott K, Bergren A, Withers J, Fewes D, Mair T. Granulosa cell tumours in the mare: A review of 52 cases. 2016;28:75-82. <https://doi.org/10.1111/eve.12449>
 50. Smith L. Moody mares – ovariectomy in the horse. *Veterinary Nursing Journal*, 2012;27(3),109-111. <https://doi.org/10.1111/j.2045-0648.2011.00115.x>
 51. Troedsson H, Mccue P, Macpherson L. Clinical aspects of ovarian pathology in the mare. *Pferdeheilkunde*, 2003;19(6):577-584.
 52. Trundell D. Abnormalities of the mare's ovaries. *Livestock*, 2017;22(5):278-281. <https://doi.org/10.12968/live.2017.22.5.278>
 53. Vanderwall D, Rood K. How to Use Anti-Müllerian Hormone Testing to Diagnose Granulosa Cell Tumors in Mares. 2014:1-6.
 54. Zelli R, Sylla L, Monaci M, Stradaoli G, Sibley L, Roser J, Munro C, Liu M. Gonadotropin secretion and pituitary responsiveness to GnRH in mares with granulosa-theca cell tumor. *Theriogenology*, 2006;66(5):1210-1218. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.03.030>