

## Mediastinaal thymoma bij een konijn met intermitterende bilaterale exoftalmie

### *Mediastinal thymoma in a rabbit with recurrent bilateral exophthalmos*

<sup>1</sup>G. Storms, <sup>1</sup>G. Janssens, <sup>2</sup>R. Ducatelle

<sup>1</sup>Dierenartsenpraktijk Kleidal, Kleidaallaan 74, B-2620 Hemiksem

<sup>2</sup>Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, UGent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

goedelestorms@hotmail.com

#### SAMENVATTING

Een acht jaar oud, mannelijk, gecastreerd, middenslagkonijn werd aangeboden met een bilaterale, intermitterende en stressgerelateerde exoftalmie. Op de thoraxradiografieën was een massa zichtbaar in het craniale mediastinum. Het konijn werd kort daarna geëuthanaseerd omwille van ernstige ademhalingsproblemen. Tijdens het pathologisch onderzoek werd een grote, goed omschreven, niervormige massa aangetroffen craniaal van het hart, zonder macroscopische afwijkingen aan andere organen. Op histologisch onderzoek waren zowel kleine als middelgrote ronde cellen aanwezig, ingebed in een fijn reticulair stroma. Het cytoplasma van de tumorcellen kleurde positief aan voor cytokeratine, wat de diagnose van thymoma bevestigde en een lymfoma uitsloot.

#### ABSTRACT

An 8-year-old, male, castrated, medium-sized domestic rabbit presented with a bilateral, transient and stress-related exophthalmos. Thoracic radiographs revealed a large mass cranial to the heart. The rabbit was euthanized because of severe respiratory distress. At necropsy, a large well-circumscribed, kidney-shaped mass was present in the cranial mediastinum without macroscopic abnormalities in the other organs. The mass itself was composed of a mixed population of small and medium sized round cells in a fine reticular stroma. The medium sized cells and large cells stained intensely positive for cytokeratin in the cytoplasm, confirming the diagnosis of thymoma and excluding lymphoma.

#### INLEIDING

Thymomen zijn relatief zeldzame tumoren en worden sporadisch beschreven bij het konijn (Kostolich en Panciera, 1991; Vernau et al., 1995; Clippinger et al., 1998; Wagner et al., 2005). De thymus is gelokaliseerd in het craniale mediastinum en bestaat uit twee celtypes: epitheliale cellen en T-lymfocyten (Withrow, 2001). Een thymoma is een tumor uitgaande van de epitheliale cellen van de thymus, gepaard gaande met de infiltratie van een variabel aantal kleine, goed gedifferentieerde, mature lymfocyten (Withrow, 2001). De tumor kent een eerder trage groei en is relatief goedaardig (Withrow, 2001). Metastasen treden zelden op (Bellah et al., 1983). Een thymoma moet steeds gedifferentieerd worden van een mediastinaal lymfoma. Hoewel een thymoma beschouwd wordt als cytologisch goed te onderscheiden van een lymfoma, blijft de diagnose een uitdaging omwille van de overmatige aanwezigheid van kleine lymfocyten in een thymoma (Rae et al., 1989). Andere differentiaal-diagnosen voor een massa in het craniale mediastinum bij huisdieren zijn een chemodectoma, ectopisch schildklierweefsel of een schildkliercarcinoma, cysten

van de thymus, een mediastinaal granuloom of abces, hyperplasie van de thymus, mediastinale bloeding, mastocytoma en secundaire metastasen (Morrisey en McEntee, 2005).

#### CASUSBESPREKING

Een acht jaar oud, mannelijk, gecastreerd, middenslagkonijn (*Oryctolagus cuniculus*) van 2,6 kg werd aangeboden omwille van protrusie van beide ogen. Het konijn had geen medische voorgeschiedenis en had een goede eetlust waar recent niets aan veranderd was. Het klinisch onderzoek was volledig normaal behalve een milde hyperpernee die kon toegeschreven worden aan stress. Tijdens mondinspectie met behulp van een otoscoop werden geen scherpe tandpunten aangetroffen, evenmin erosieve letsels op de binnenzijde van de kaken of de tong.

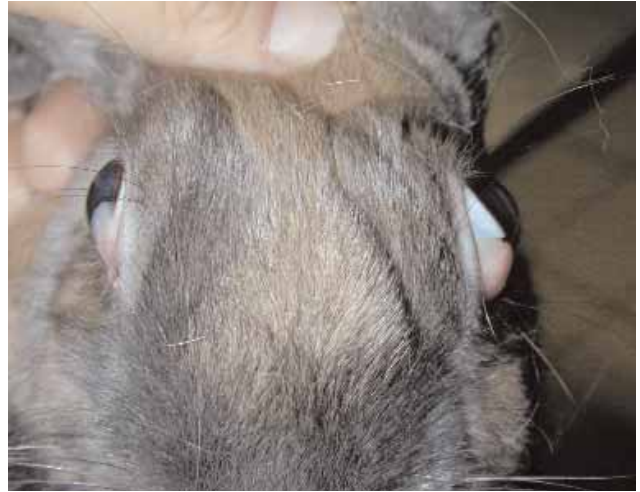
Tijdens het oftalmologisch onderzoek werd een bilaterale, voorbijgaande en stressgerelateerde exoftalmie vastgesteld met protrusie van het derde ooglid. De exoftalmie was beter zichtbaar aan het linkeroog (Figuur 1), maar was al duidelijk minder uitgesproken nadat het konijn wat tot rust was gekomen. Een beperkte rotatie

van beide oogbollen in laterale en dorsale richting werd opgemerkt. Net zoals de exoftalmie was de protrusie van beide derde oogleden niet constant. Er werd geen weerstand waargenomen bij retropulsie van beide ogen in de oogkas. De pupillaire, cornea en palpebrale reflexen waren normaal. Fluoresceïne kleurde niet aan ter hoogte van de cornea. De intraoculaire druk werd gemeten met behulp van een applanatietonometrie (Tono-Pen XL<sup>®</sup>, Mentor, Norwell, Massachusetts, Verenigde Staten) en bedroeg 19 mmHg voor het rechteroog en 20 mmHg voor het linker. De normale intraoculaire druk bij een konijn ligt gemiddeld tussen de 15 en 23 mmHg (Williams, 2007).

Bij onderzoek van de cornea, de voorste oogkamer, de lens en het voorste gedeelte van het vitreum met de spleetlamp (Kowa SL-15<sup>®</sup>, Hamamatsu, Japan) werden geen afwijkingen gezien. De indirecte oftalmoscoop (Heine Omega 1000<sup>®</sup>, Herrsching, Duitsland) werd gebruikt voor het onderzoek van de retina. Zowel de retina zelf, de diameter van de retinale bloedvaten als de papil van de nervus opticus waren normaal. Enkel de positionering van de retinale bloedvaten was niet volledig horizontaal maar eerder schuin georiënteerd. Dit kan verklaard worden door de rotatie van de oogbol.

Een links laterale en een dorsoventrale radiografie van de thorax werd genomen toen het konijn wakker was (Figuur 2 en 3). Tijdens het nemen van de radiografieën vertoonde het konijn, naast de al aanwezige hyperpnee, geen dyspnee. Op de radiografieën was een wekedelenmassa zichtbaar in het craniale mediastinum. Omwille van de uitgesproken ademhalingsproblemen die progressief erger werden tijdens de weken die volgden, werd er voor euthanasie gekozen, met aansluitend een postmortem onderzoek. Voor de euthanasie werd gebruik gemaakt van het, via de oorvene toegediende barbituraat, Dolethal<sup>®</sup> (Natrium pentobarbital, Vétoquinol, Lure, Frankrijk).

Tijdens de lijkschouwing werd een grote, welom-



**Figuur 1.** Exoftalmie van het linkeroog, met protrusie van het derde ooglid.

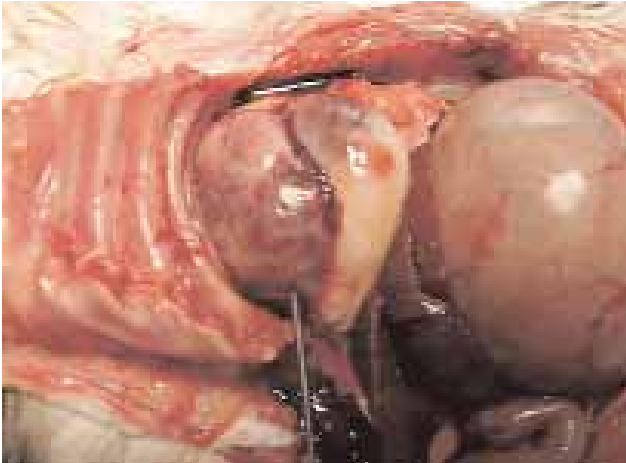
schreven massa aangetroffen, craniaal van het hart (Figuur 4). Het ging om een omkapselde, niervormige tumor met een grootte van 7x4x5cm, gelokaliseerd in het craniale mediastinum, gaande van de derde tot de negende rib en van het sternum tot aan de ruggenwervels. De massa was verantwoordelijk voor een caudale verplaatsing van het hart, de longen en het diafragma samen met een compressie en dorsale verplaatsing van de trachea. Op doorsnede werd de massa gekenmerkt door een multilobulair patroon, was ze wit van kleur en waren er enkele bloedingen aanwezig in het centrum.

Hoewel het hart en de longen naar caudaal verplaatst waren door de mediastinale massa, werden er geen macroscopische afwijkingen aangetroffen aan het hart, de longen of de abdominale organen. Er werden verschillende stalen genomen van de mediastinale massa en deze werden gefixeerd in formaline. De stalen werden in paraffine ingebed, ingesneden en vervolgens gekleurd met hematoxyline en eosine (H&E).

Tijdens histologisch onderzoek werd vastgesteld dat



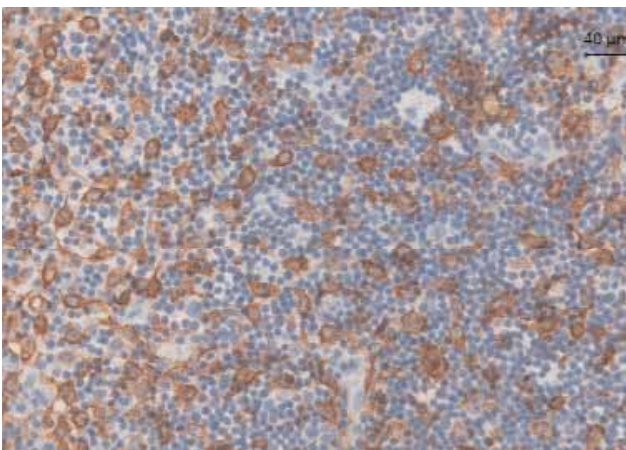
**Figuur 2 en 3.** Op zowel de dorsoventrale als laterale radiografie is een grote wekedelenmassa zichtbaar in de craniale thorax. De massa reikt van de derde tot de negende rib en van het sternum tot dorsaal aan de ruggenwervels met een dorsale verplaatsing van de trachea.



**Figuur 4.** Tijdens pathologisch onderzoek werd een goed omschreven, niervormige massa (aangeduid met naald) aangetroffen in het craniale mediastinum. De longen zijn naar caudaal en dorsaal gedeveerd.



**Figuur 5.** Hematoxyline- en eosinekleuring van het gezwel toont talrijke gedifferentieerde lymfocytten met daartussen enkele grotere cellen met een grote ronde kern met korrelig chromatine. De lymfocytten maskeren grotendeels de eigenlijke tumorale epitheliale cellen (x200).



**Figuur 6.** Een netwerk van cytokeratine positieve cellen is zichtbaar na immunohistochemische kleuring van de mediastinale massa (x250).

er een zeer dun bindweefselkapsel aanwezig was rond de massa. De massa zelf bestond voor het grootste deel uit kleine en middelgrote ronde cellen (10-20µm) met tussen deze cellen een sterk ontwikkeld bloedvatennetwerk en dunne bindweefselstrengen (Figuur 5). De kleine cellen hadden een donkere ronde kern omgeven door een moeilijk te onderscheiden smalle zone van cytoplasma. Op verschillende plaatsen hadden deze cellen de neiging zich te organiseren in follikels. De middelgrote cellen werden gekenmerkt door een licht eosinofiel cytoplasma en een bleke ronde kern met een fibrillaire schikking van chromatine. Enkele van deze cellen hadden een middelgrote nucleolus. Verspreid tussen deze cellen lagen er enkele grote cellen met een excentrische ronde, bleke kern met fibrillair chromatine en een grotendeels eosinofiel cytoplasma.

Aanvullend werd een immunohistochemische kleuring voor cytokeratine uitgevoerd om een onderscheid te kunnen maken tussen een lymfoma van de thymus en een thymoma. Naast een cytokeratinekleuring werden de snedes ook gekleurd voor CD3 en CD20. Voor deze immunohistochemische kleuringen werden de snedes vooraf onderworpen aan een “antigen retrieval”, gebruik makend van een microgolf-druk-kokerprocedure. Het endogeen peroxidase werd geremd door gebruik te maken van waterstofperoxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Primaire antilichamen waren polykloonaal konijn-anti-humaan CD3 verdund tot 1/100 30 minuten (Dako, Glosstrup, Denemarken), polykloonaal konijn-anti-humaan CD20 verdund tot 1/100 30 minuten (Dako), en monokloonaal muis-anti-humaan cytokeratine verdund tot 1/50 30 minuten (Dako). De kleuring werd zichtbaar gemaakt met behulp van de Envisiontechniek (Dako) volgens de instructies van de fabrikant.

De middelgrote en grote cellen kleurden sterk positief aan voor de aanwezigheid van cytokeratine in het cytoplasma, waardoor de epitheliale oorsprong van de tumor bevestigd werd (Figuur 6). Cytokeratine kleurde diffuus aan in het cytoplasma, maar het meest uitgesproken in het perifere cytoplasma, net onder het celmembraan. Daarnaast liet de immunohistochemische kleuring toe om de CD3-positieve cellen (T-cellen) te onderscheiden van de CD20-positieve cellen (B-cellen). De lymfocyttenpopulatie bestond uit ongeveer de helft B- en de helft T-cellen.

## DISCUSSIE

Het relatief zeldzame optreden van een thymoma bij het konijn kan te maken hebben met zijn korte levensduur. Dit type van tumor komt immers voornamelijk voor bij oudere individuen, onafhankelijk van de diersoort (Morrisey en McEntee, 2005). Een thymoma kent meestal een eerder trage groei maar heeft wel de capaciteit om te infiltreren in de omliggende weefsels, uit te zaaien tot in de pleura en te metastaseren (Morrisey en McEntee, 2005). Hoewel dit laatste zelden optreedt, werden metastasen beschreven in de thoracale organen en abdominale lymfeknopen bij een konijn met een thymoma (Heatley en Smith, 2004). Gezien de expansieve groei, het kapsel rond de

massa en de afwezigheid van macroscopisch waarneembare metastasen en cytologische kenmerken van maligniteit (mitosefiguren, anisokaryose) betreft het in de huidige casus een goedaardige vorm.

Het konijn dat beschreven wordt in dit artikel, vertoonde een opvallende, intermitterende en bilaterale exoftalmie. Het uitpuilen van de oogbol uit de oogkas bij het konijn heeft verschillende oorzaken. Zo kunnen konijnen ten gevolge van stress of angst een voorbijgaande, bilaterale exoftalmie vertonen (Wagner en Fehr, 2007). Daarnaast kan een bilaterale exoftalmie optreden als teratogeen effect na een behandeling met cyclofosfamide (Ujházy et al., 1993), alsook na het langdurig ter plaatse houden van een katheter in de vena jugularis (Hoyt et al., 1994). Een bilaterale exoftalmie werd meermaals beschreven bij het konijn in aanwezigheid van een mediastinale massa, zoals een thymoma (Kostolich en Panciera, 1991; Vernau et al., 1995), een lymfoma (Harcourt-Brown en Harcourt-Brown, 2002) of een carcinoma van de thymus (Wagner et al., 2005). De pathogenese van deze exoftalmie is niet volledig bekend. Men vermoedt dat de bilaterale exoftalmie ontstaat als gevolg van druk door de tumor op de veneuze terugvloeiing naar het hart. Hierdoor treedt er een zwelling op van de grote orbitale veneuze sinus, die bij het konijn erg sterk ontwikkeld is, met een intermitterende of permanente exoftalmie als gevolg (Harcourt-Brown en Harcourt-Brown, 2002). Niet alle mediastinale thymomen gaan echter gepaard met een exoftalmie (Drieux en Poisson, 1938; Orr, 1939; Greene en Strauss, 1949; Fox et al., 1971; Clippinger et al., 1998).

Een thymoma is opgebouwd uit thymusepitheel dat geïnfilteerd wordt door een variabel aantal lymfocyten. Door de aanwezigheid van deze lymfocyten is het vaak moeilijk een thymoma te onderscheiden van een lymfoma uitgaande van de thymus. Om dit onderscheid te maken kan gebruik gemaakt worden van immunohistochemische kleuringen (Jacobs et al., 2002). Door een immunohistochemische kleuring voor cytokeratine kleurt het cytokeratine aan in het cytoplasma van de epitheelcellen van een thymoma. Lymfocyten bevatten geen keratine in hun cytoplasma en kleuren dus niet aan. Bij het konijn van de huidige casus was de infiltratie van lymfocyten erg uitgesproken, wat grotendeels de ware natuur van de tumor maskeerde op de H&E-kleuring. Toch was de identificatie van de tumor zeer duidelijk na gebruik te maken van de immunohistochemische kleuring voor cytokeratine. Bijkomend liet de immunohistochemische kleuring toe om de infiltrerende lymfocyten te identificeren als een mengsel van B- en T-lymfocyten.

Hoewel paraneoplastische syndromen vaak voorkomen bij andere diersoorten met een thymoma, worden ze zelden beschreven bij het konijn. Myastenia gravis als paraneoplastisch syndroom komt vaak voor bij honden met een thymoma en in eerder zeldzame gevallen bij de kat (Poffenbarger et al., 1985; Scott-Moncrieff et al., 1990; Uchida et al., 2002; Wood et al., 2001; Stenner et al., 2003). Exfoliatieve dermatitis is beschreven als paraneoplastisch syndroom van thy-

moma bij de kat (Scott et al., 1995; Smits et al., 2003; Turek, 2003; Pelsmaekers et al., 2012). De beschreven paraneoplastische syndromen bij konijnen met een thymoma zijn hemolytische anemie en hypercalcemie (Fox et al., 1971; Meier en Fox, 1973; Vernau et al., 1995; Clippinger et al., 1998). Bij het konijn werd eenmalig een exfoliatieve dermatitis beschreven als mogelijk paraneoplastisch syndroom van een thymoma (Florizoone, 2005). De klinische en histopathologische bevindingen geleken sterk op een met thymoma geassocieerde exfoliatieve dermatitis zoals die beschreven wordt bij de kat. Bij het konijn van de voorliggende casus werd er geen bloedonderzoek uitgevoerd ter opsporing van hypercalcemie of anemie. Het konijn vertoonde geen klinische tekenen van myastenia gravis, zoals zwakte of paralyse. Ook radiografisch werd geen megaesofagus vastgesteld.

De prognose van een mediastinaal lymfoma is zeer gereserveerd. Slechts één konijn zonder enige vorm van behandeling leefde nog vier maanden na het stellen van de diagnose en werd vervolgens geëuthanaseerd omwille van ernstige ademhalingsproblemen (Kostolich en Panciera, 1991). In de huidige casus werd het dier eveneens geëuthanaseerd wegens de progressief verergerende dyspnee. Toch kan in sommige gevallen overwogen worden om het dier te behandelen. De meest gebruikte behandeling voor thymoma bij het konijn is **chirurgie** en in toenemende mate ook radiatietherapie (Morrisey en McEntee, 2005). Het gemiddelde overlevingspercentage bij het chirurgisch verwijderen van een thymoma bij een konijn bedraagt 50% met een grote kans op genezing (Vernau et al., 1995; Clippinger et al., 1998; Morrisey en McEntee, 2005). Thymomen zijn stralingsgevoelige tumoren, maar de nabijheid van vitale organen, zoals het hart en de longen, beperkt de dosis die kan toegediend worden. **Radiatietherapie** wordt aangeraden in geval van onvolledige chirurgische wegname van een thymoma of wanneer de patiënt geen goede kandidaat is voor chirurgie. Het gebruik van radiatietherapie werd meermaals beschreven bij konijnen met een thymoma met een gemiddeld overlevingspercentage van 80% en een gemiddelde overlevingsduur van 2 tot 23 maanden (Quesenberry, 2003; Morrisey en McEntee, 2005). Nochtans is het risico op recidieven en complicaties, zoals fibrose van het longweefsel en trombose van de thoracale bloedvaten, groter na radiatietherapie dan na chirurgische wegname van een thymoma (Quesenberry, 2003; Morrisey en McEntee, 2005). **Chemotherapie** kan eveneens worden aangewend. Hoewel de doeltreffendheid van chemotherapie niet beschreven is bij konijnen met een thymoma, wordt chemotherapie succesvol aangewend voor de behandeling van thymoma bij de mens (Morrisey en McEntee, 2005). Hiervoor maakt men gebruik van een combinatie van cisplatine, doxorubicine en cyclofosfamide met of zonder prednisone, of een combinatie van cisplatine, doxorubicine, vincristine en cyclofosfamide, of een combinatie van cisplatine, etoposide en epirubicine. Een respons van 79% tot 100% werd beschreven na gebruik van deze chemotherapieprotocollen bij

de mens (Kesler et al., 2004). Tot slot kan een **palliatieve therapie** worden aangewend. Corticosteroiden (Prednisolone aan 0,5-2 mg/kg, per os, tweemaal per dag) werden succesvol gebruikt als aanvullende therapie bij konijnen die radiatietherapie ondergingen (Morrisey en McEntee, 2005). Corticosteroiden verminderen de neveneffecten waarmee radiatietherapie gepaard gaat zoals bestralingspneumonitis (Morrisey en McEntee, 2005).

## DANKBETUIGING

Graag zouden wij dierenkliniek Kerberos uit Leuven willen bedanken voor de doorverwijzing van deze patiënt.

## REFERENTIES

- Bellah J.R., Stiff M.E., Russell R.G. (1983). Thymoma in the dog: two case reports and review of 20 additional cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183, 306-311.
- Clippinger T.L., Bennett R.A., Alleman A.R., Ginn P.E., Bellah J.R. (1998). Removal of a thymoma via median sternotomy in a rabbit with recurrent appendicular neurofibrosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1140-1143.
- Drieux P.H., Poisson J. (1938). Tumeur du thymus chez le lapin. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* 11, 283-290.
- Florizoone K. (2005). Thymoma-associated exfoliative dermatitis in a rabbit. *Veterinary Dermatology* 16, 281-284.
- Fox R.R., Meier H., Crary D.D., Norberg R.F., Myers D.D. (1971). Hemolytic anemia associated with thymoma in the rabbit. Genetic studies and pathological findings. *Oncology* 25, 372-382.
- Greene H.S., Strauss J.S. (1949). Multiple primary tumors in the rabbit. *Cancer* 2, 673-691.
- Harcourt-Brown F., Harcourt-Brown N.H. (2002). Surgical removal of a mediastinal mass in a rabbit. *Exotic DVM* 4, 59-60.
- Heatley J.J., Smith A.N. (2004). Spontaneous neoplasms of lagomorphs. In: Graham J.E. (editor). *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. vol. 7, Elsevier, Philadelphia, p. 561-577.
- Hoyt R.F., Powell D.A., Feldman S.H. (1994). Exophthalmia in the rabbit after chronic external jugular catheter placement (abstract). In: *Proceedings American Association of Laboratory Animal Science Annual Meeting*, July, Pittsburgh, Pennsylvania.
- Jacobs R.M., Messick J.B., Valli V.E. (2002). Tumors of the hemolymphatic system. In: Meuten D.J. (editor). *Tumors in Domestic Animals*. State Press, Iowa, p. 119-198.
- Kesler K.A., Wright C.D., Loehrer P.J. (2004). Thymoma: Current medical and surgical management. *Seminars in Neurology* 24, 63-73.
- Kostolich M., Panciera R.J. (1991). Thymoma in a domestic rabbit. *The Cornell Veterinarian* 82, 125-129.
- Meier H., Fox R.R. (1973). Hereditary lymphosarcoma in WH rabbits and hereditary hemolytic anemia associated with thymoma in strain X rabbits. *Bibliotheca haematologica* 39, 72-92.
- Morrisey J.K., McEntee M. (2005). Therapeutic options for thymoma in the rabbit. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 14, 175-181.
- Orr J.W. (1939). A malignant tumor of the thymus in a rabbit. *American Journal of Cancer* 35, 269-274.
- Pelsmaekers D., Vandenabeele S., Castelijns I., Vanderperren K., Bosmans T., Stegen L., de Rooster H. (2012). Thymomageassocieerde exfoliatieve dermatitis bij een kat. *Vlaams Diergeneeskundig tijdschrift* 81, 24-30.
- Poffenbarger E., Klausner J.S., Caywood D.D. (1985). Acquired myasthenia gravis in a dog with thymoma: A case report. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 119-124.
- Quesenberry K.E. (2003). Lymphoproliferative disorders. In: Carpenter J.W., Quesenberry K.E. (editors). *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> ed., Saunders, Philadelphia, p. 216-220.
- Rae C.A., Jacobs R.M., Couto C.G. (1989). A comparison between the cytological and histological characteristics in thirteen canine and feline thymomas. *The Canadian Veterinary Journal* 30, 497-500.
- Scott D.W., Yager J.A., Johnston K.M. (1995). Exfoliative dermatitis in association with thymoma in three cats. *Feline Practice* 23, 8-13.
- Scott-Moncrieff J.C., Cook J.R., Lantz G.C. (1990). Acquired myasthenia gravis in a cat with thymoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 1291-1293.
- Smits B., Reid M.M. (2003). Feline paraneoplastic syndrome associated with thymoma. *New Zealand Veterinary Journal* 51, 244-247.
- Stenner V.J., Parry B.W., Holloway S.A. (2003). Acquired myasthenia gravis associated with a non-invasive thymic carcinoma in a dog. *Australian Veterinary Journal* 81, 543-546.
- Turek M.M. (2003). Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Veterinary Dermatology* 14, 279-296.
- Uchida K., Awamura Y., Nakamura T., Yamaguchi R., Tateyama S. (2002). Thymoma and multiple thymic cysts in a dog with acquired myasthenia gravis. *The Journal of Veterinary Medical Science* 64, 637-640.
- Ujházy E., Balonova T., Durisová M., Gajdosík A., Janský J., Molnárová A. (1993). Teratogenicity of cyclophosphamide in New Zealand white rabbits. *Neoplasma* 40, 45-49.
- Vernau K.M., Grahn B.H., Clarke-Scott H.A., Sullivan N. (1995). Thymoma in a geriatric rabbit with hypercalcemia and periodic exophthalmos. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206, 820-822.
- Wagner F., Beinecke A., Fehr M., Brunkhorst N., Mischke R., Gruber A.D. (2005). Recurrent bilateral exophthalmos associated with metastatic thymic carcinoma in a pet rabbit. *Journal of Small Animal Practice* 46, 393-397.
- Wagner F., Fehr M. (2007). Common ophthalmic problems in pet rabbits. *Journal of Exotic Pet Medicine* 16, 158-167.
- Williams D.L. (2007). Laboratory animal ophthalmology. In: Gelatt K.N. (editor). *Veterinary Ophthalmology*, 4<sup>th</sup> ed., vol. 2, Blackwell publishing, Ames, Iowa, p.1354.
- Withrow S.J. (2001). Thymoma. In: Withrow S.J., Vail D.M. (editors). *Small Animal Oncology*, 4<sup>th</sup> ed., Saunders Elsevier, St. Louis, p. 795-799.
- Wood S.L., Rosenstein D.S., Bechuk T. (2001). Myasthenia gravis and thymoma in a dog. *The Veterinary Record* 148, 573-574.