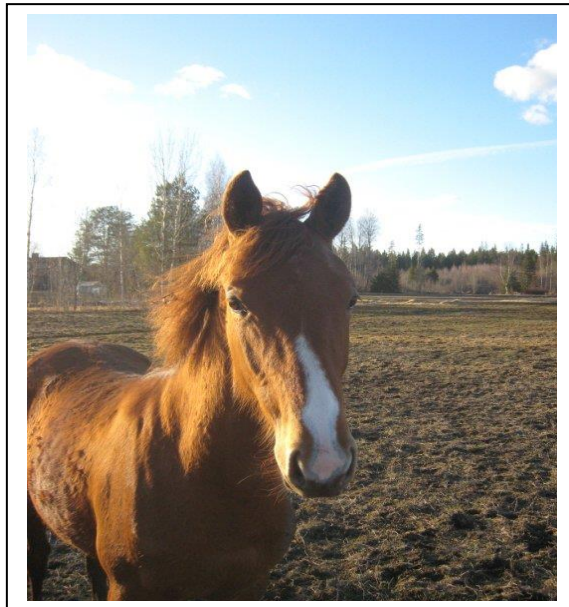




Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Översikt av lymfom och dess orsaker hos häst

*Alicia Holmén*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 55

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Översikt av lymfom och dess orsaker hos häst

An overview of equine lymphoma and its etiology

*Alicia Holmén*

**Handledare:**

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Alicia Holmén, privat bild

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 55  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Lymfom, gamma-herpesvirus, equine, Epstein-Barrvirus, EHV-5, klassificering

**Key words:** Lymphoma, gamma-herpesvirus, equine, Epstein-Barr virus, EHV-5, classification



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	4
Lymfom, en leukoproliferativ sjukdom .....	4
Klassificering av lymfom .....	4
Förändring av IgM-koncentrationerna i samband med lymfom .....	5
Etiologi.....	6
Diskussion .....	7
Litteraturförteckning .....	9



## **SAMMANFATTNING**

Lymfom är inte vanligt förekommande hos hästar, men det är den mest förekommande maligna tumörformen. Det är en lymfoproliferativ sjukdom som kan uppträda kliniskt på många olika sätt och det finns många olika tumörsubtyper. Det är därför viktigt att kunna definiera lymfom hos häst på ett bra sätt. Det kan göras genom att klassificera sjukdomen i fyra olika kategorier och från dessa kategorier sedan dela in tumörerna i olika subgrupper. De vanligaste subgrupperna hos häst är T-cellsrika B-cellslymfom, perifera T-cellslymfom och diffusa stora B-cellslymfom.

Det är inte alltid lätt att diagnostisera lymfom hos häst. Det har visats att många hästar med lymfom får en IgM-sänkning i serum, dock går det inte att använda IgM-sänkningen som bra diagnostisk, utan det går bara använda sig av det som ett hjälpmedel. Orsaken till IgM-sänkningen är oklar men flera olika teorier finns. Hästar kan smittas två typer av gamma-herpesvirus, equint herpesvirus 2 (EHV-2) och equint herpesvirus 5 (EHV-5). Det finns ingen forskning som visar på att EHV-2 spelar roll i utvecklingen av lymfom, men det har däremot setts i studier att EHV-5 kan associeras med lymfom. Det behövs mycket mer forskning om hästens gamma-herpesvirus då det inte är säkerställt vilken roll viruset spelar i utvecklingen av lymfom. Den information som finns att hämta hos häst kan hjälpa till att få fram bra metoder som kan bota lymfom hos både människa och djur.

Som jämförelse vet man att gamma-herpesvirus, såsom Epstein-Barrvirus (EBV) spelar roll vid utvecklingen av lymfom hos människa. EBV kan ge upphov till olika typer av lymfom som Burkitts lymfom, Hodgkins lymfom och diffusa stora B-cellslymfom. Det är vanligt att lymfom utvecklas hos immunsupprimerade personer, exempelvis posttransplantärt eller hos personer med humant immunbristvirus (HIV).

Lymfom är vanligt förekommande hos hund och hundar har inget eget gamma-herpesvirus men studier har visat att EBV-liknande virus kan infektera hundar och vara med vid uppkomsten av lymfom. Det föreslås därför att hundar kan användas som modelldjur inom forskning om lymfom hos människa.

## **SUMMARY**

Lymphoma is not common in horses, but it is the most frequent malignant neoplasm. Lymphoma is a lymphoproliferative disease that appears clinically in many ways and there are many different subtypes. Therefore it is important to be able to define lymphoma in the horse. It can be done by classifying lymphomas into four different categories and from these categories divide the tumors into different subtypes. The most common subtype in the horse is T-cell rich B-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma.

It is not always easy to diagnose lymphoma in horses. It has been seen that many horses with lymphoma receive an IgM reduction in serum. However, an IgM reduction cannot be used to diagnose lymphoma, it can only be used as a tool to confirm lymphoma. The cause of IgM reduction is unclear, but several theories exist. Horses can be infected by two gamma-herpesvirus, equine herpesvirus 2 (EHV-2) and equine herpesvirus 5 (EHV-5). No research shows that EHV-2 plays a role in the development of lymphoma, but it has been observed in studies that EHV-5 may be associated with lymphoma. We need much more research on the horse gamma-herpesviruses, because it is certain that the virus is involved in the development of lymphoma. The information about lymphoma in horses can help to develop good methods to cure lymphoma in both humans and animals.

In comparison it is known that gamma-herpesviruses, such as Epstein-Barrvirus (EBV) plays a role in the development of lymphoma in humans. EBV can cause various types of lymphomas such as Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. It is common that lymphoma develops in immunocompromised individuals or in persons with human immunodeficiency virus (HIV).

Lymphoma is common in dogs and dogs have no recognized gamma-herpesviruses but studies have shown that EBV-like virus can infect dogs and be the onset of lymphoma. Therefore It is suggested that the dog should be used as model animal in research about lymphoma in humans.



## **INLEDNING**

Lymfom är ovanligt hos hästar men är den mest förekommande maligna tumörformen (Durham et al., 2013; Savage, 1998). Idag saknas det mycket forskning om lymfom på häst men det går att hitta många fallrapporter (Germann et al., 2008; Greet et al., 2011; McGovern et al., 2011; Penrose et al., 2012). Då lymfom kan uppträda kliniskt på många sätt och för att det finns olika tumörsubtyper är det viktigt att på ett bra sätt kunna definiera lymfom hos häst (Durham et al., 2013). På humansidan är det numera känt att olika typer av lymfom som Burkitts och Hodgkins lymfom uppstår med inblandning av Epstein-Barrvirus (EBV) vilket är ett gamma-herpesvirus (Roschewski and Wilson, 2012). Det har även setts att gamma-herpesvirus på hund är inblandat i uppkomsten av lymfom (Huang et al., 2012). Hos häst finns det fallrapporter där forskarna har associerat lymfom med Equine herpesvirus-5 (EHV-5) (Bawa et al., acc manus; Tomlinson et al., 1979), vilket väcker frågan om lymfom hos häst kan uppstå på grund av virus. Denna uppsats kommer att ge en inblick i vad lymfom är och vilka typer det finns hos häst. Den ska också ge en fördjupning i vilka orsaker det kan finnas till varför hästar får lymfom.

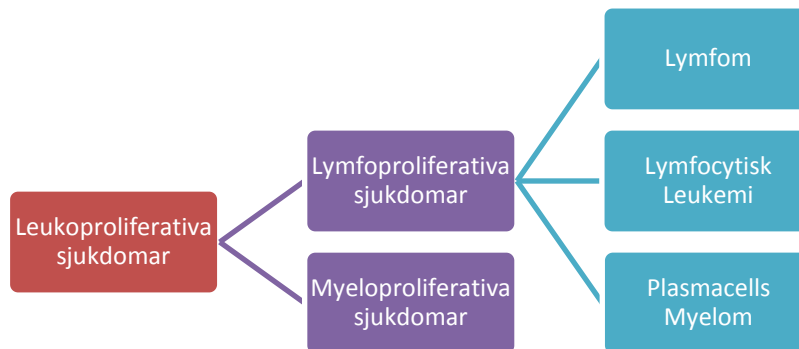
## **MATERIAL OCH METODER**

För att få fram material användes databaserna Pubmed, Web of Science och ScienceDirect. Till en början användes sökorden "horse\*", "equine\*" och "lymphoma\*". På dessa sökord fanns många användbara artiklar, framför allt översiktsartiklar. Från översiktsartiklarna söktes det på andra referenser. Sökningen utökades sedan med "Epstein-Barr", "etiology", "herpes\*", "canine\*" och "dog\*". Det har tagits humanartiklar samt artiklar från andra djurslag då det inte finns tillräckligt med forskning på hästsidan om varför hästar utvecklar lymfom. Vissa artiklar inte fanns publicerade online utan har istället hämtats från SLUs bibliotek.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Lymfom, en leukoproliferativ sjukdom

Leukoproliferativa sjukdomar delas in efter vilken celltyp av det hematopoietiska systemet det utgår ifrån: lymfoproliferativa sjukdomar och myeloproliferativa sjukdomar. Lymfoproliferativa sjukdomar kan vidare delas in lymfom, lymfocytisk leukemi och plasmacellsmyelom. Myeloproliferativa sjukdomar är sjukdomar som uppstår från granulocyter, monocyter, eosinofiler, erythrocyter och megakaryocyter (McClure, 2000) (Figur 1).



Figur 1, Indelning av lymfoproliferativa sjukdomar, information hämtat från McClure, 2000.

Lymfom är en lymfoproliferativ sjukdom där en lymfoid tumör utgår från den lymfoida vävnaden i lymfknutor, mjälten och tarmassocierad lymfvävnad. Hos häst kallas det även ibland för lymfosarkom, men det är mer korrekt att använda sig av lymfom då det inte finns någon benign form av sjukdomen. Det är inte vanligt att hästar får lymfom, men av de maligna tumörerna hästar kan få är den en av de vanligare (Savage, 1998). Sjukdomen är inte åldersspecifik utan kan drabba hästar i alla åldrar, från föl till väldigt gamla hästar (Durham et al., 2013; Meyer et al., 2006).

### Klassificering av lymfom

Hos häst klassificeras lymfom utifrån var i kroppen det sitter. Det delas in i fyra kategorier (Savage, 1998):

1. Multicentriskt lymfom
2. Alimentärt/Intestinalt lymfom
3. Mediastinalt/Bröstkorgslymfom
4. Kutant lymfom

Av dessa fyra kategorier är det multicentriska lymfomet det vanligaste (Schneider, 2003).

Durham et al., har klassificerat lymfom på häst enligt World Health Organization (WHO) klassifikationskriterier. De kunde då identifiera 14 olika subtyper av lymfom (Tabell 1) där T-cellsrikt B-cellslymfom var det mest förekommande och perifert T-cellslymfom och diffusa stora B-cellslymfom var relativt vanliga.

Tabell 1. Lymfoma subtyper (Durham et al., 2013)

Klassifikation av subtyper (WHO)	Antal	Procent
T-cellsrikt B-cellslymfom	87	43,0
Perifert T-cellslymfom	45	22,0
Diffusa stora B-cellslymfom	26	12,5
Diffusa stora cellymfom	12	6,0
Enteriskt associerat T-cellslymfom	8	4,0
Kutant T-cellslymfom	6	3,0
T-zonelymfom	5	2,5
Kronisk lymfocytisk leukemi	4	2,0
Anaplastiska stora cellymfom	3	1,5
Akut lymfocytiskt leukemi	2	1,0
T-cells lymfoblastiskt lymfom	2	1,0
Follikulärt lymfom	1	0,5
Hepatospleniskt lymfom	1	0,5
Lymfoplasmacytiskt lymfom	1	0,5
<b>Totalt</b>	<b>203</b>	

De vanligaste subtyperna av multicentriska lymfom var T-cellsrika B-cellslymfom (34%), perifert T-cellslymfom (31%) och diffusa stora B-cellslymfom (13%). Kutant fann forskarna att T-cellsrika B-cellslymfom (71%) var vanligast följt av kutant T-cellslymfom (16%). Även gastrointestinalt var T-cellsrika B-cellslymfom (30%) vanligast, därefter var det enteriskt associerat T-cellslymfom (25%) och perifert T-cellslymfom (21%) (2013).

Det T-cellsrika B-cellslymfom var till största del uppbyggt av små, mogna lymfocyter med en kärna vars storlek gick att jämföra med erythrocyter. Bland de små lymfocyterna gick det att se populationer av stora celler med kärnor vars storlek var 2-3 gånger så stora som erythrocyter. De stora cellerna var neoplastiska där vissa var nekrotiska med en eosinofil cytoplasma och hade pyknotiska kärnor eller var i mitos. Tumören bestod också av ett tätt fibrovaskulärt nätverk vilket hindrar vävnaden från att gå sönder. Det perifera T-cellslymfomet som satt i en lymfknuta hade neoplastiska celler som var diffust utsådda vilket suddade ut lymfknutans normala form. Cellerna var stora med en kärna som var två gånger så stor som en erythrocyt, och det gick att se flera celler som var i mitos. Sexton procent av de intestinala lymfomen är diffusa stora B-cellslymfom. De neoplastiska cellerna är stora med runda till ovala kärnor som har en till två framträdande nukleoler. Kärnorna är 2-2,5 gånger så stora som en erythrocyt (Durham et al., 2013).

### Förändring av IgM-koncentrationerna i samband med lymfom

Det finns rapporter om hästar som har sänkta IgM-koncentrationer i serum i samband med lymfom (Ahmed et al., 1993; Dopson et al., 1983; Furr et al., 1992). Orsaken till de sänkta IgM-koncentrationerna är oklar, men man kan tänka sig att det går att använda IgM-koncentrationerna som ett hjälpmedel att diagnostisera lymfom. Det går dock inte att använda IgM-koncentrationerna för att sälla fram hästar med lymfom, utan kan det bara användas som kompletterande diagnostik då många friska hästar kan ha väldigt låga IgM-koncentrationer (Perkins et al., 2003).

## **Etiologi**

Hos människa är det känt att olika gamma-herpesvirus kan vara med att påverka uppkomsten av olika lymfoproliferativa sjukdomar. Epstein-Barrvirus (EBV) är ett vanligt förekommande gamma-herpesvirus som infekterat större delen av jordens befolkning. Man infekteras som barn och viruset finns sedan i kroppen under hela livet. EBV har hittats i flera olika typer av lymfoida tumörer: Burkitts lymfom, Hodgkins lymfom (Crawford, 2001) och diffusa B-cellslymfom (Roschewski and Wilson, 2012). Viruset koloniserar sig i B-celler, vilka är celler som lever relativt länge och det gör dem optimala för virus att uppehålla sig i under en längre tid. Inuti B-cellerna kan viruset undgå att upptäckas av cytotoxiska T-celler. EBV bär på latent gener, vilka uttrycks i vilande B-celler och då inducerar cellproliferation (Crawford, 2001). I normala fall kontrolleras den EBV-inducerade proliferationen av cytotoxiska T-celler och NK-celler, men misslyckas detta så kan den latent infektionen utvecklas till att bli malign och tumörer bildas. Man vet att EBV är orsaken till lymfom hos immunosupprimerade personer, exempelvis hos patienter som får lymfoproliferativa sjukdomar efter en transplantation eller personer med humant immunbristvirus (HIV). Hos personer med normalt immunförsvar är det inte säkert på vilken roll EBV spelar, om den är med och påverkar uppkomsten eller om den är en kofaktor (Roschewski and Wilson, 2012).

Burkitts lymfom är en tumör som utgår från käken och upptäcktes först i Afrika där det var den vanligaste cancerformen hos barn. Sjukdomen kan uppstå i andra organ än käken, vanligast då i äggstockarna, bröstkörtlarna, levern, tarmarna eller njurarna. Histologiskt är Burkitts lymfom snabbt prolifererande med små, täta B-celler som är infiltrerade med stora, ljusa histocyter. Tumören uppstår vanligtvis på extranodala platser, men fenotypiskt så liknar cellerna centrala germinala B-celler (Crawford, 2001).

Runt 20% av alla lymfom i västvärlden som bildas är Hodgkins lymfom och det är därmed den vanligaste lymfomtypen hos unga människor. Histopatologiskt är Reed-Sternbergceller och Hodgkinsceller patognomona celler som har B-cellsursprung. Hodgkinscellerna är en minoritet av cellerna i tumören men är trots detta den maligna delen av tumören. Reed-Sternbergcellerna är till stor del omringade av reaktiva mononukleära celler som ger tumören sin massa. Hodgkins lymfom kan klassificeras till fem histologiska subgrupper; övervägande lymfocyter, mixad cellularitet, nodulär skleros, klassisk lymfocytrikt, reducerat på lymfocyter (Crawford, 2001).

EBV är inte speciellt vanligt i samband med diffusa stora B-cellslymfom, endast 10% av denna typ kan associeras med EBV. Men det finns specifika fall där diffusa stora B-cellslymfom ska associeras med EBV. Diffusa stora B-cellslymfom i samband med kronisk inflammation och då EBV hittas i diffusa stora B-cellslymfom hos äldre människor (Roschewski and Wilson, 2012) som är över 50 år (Hoeller et al., 2010). Diffusa stora B-cellslymfom kan vara svåra att skilja från Burkitts lymfom. Tumören karaktäriseras av en proliferation av neoplastiska B-celler bestående av centroblastiska, immunoblastiska, T-cell/histocytrika och anaplastiska morfologiska varianter (Rosenwald and Ott, 2008).

I nuläget finns inget gamma-herpesvirus som infekterar hundar, men Huang et al., testade 2012 en hypotes om att hundar kan infekteras med EBV-liknande herpesvirus och att viruset kan bidra till utvecklingen av spontana B-cellslymfom. De ställde sig hypotesen därför att EBV-liknande virus och EBV-liknande DNA sekvenser hade hittats i serumprover och perifera blod lymfocyter hos friska hundar (Chiou et al., 2005; Milman et al., 2011). Huang et al., fann att hundar hade antikroppar mot EBV-VCA p18 och p23 när de hade spontana B-cellslymfom och att de hade EBV-liknande komponenter i de maligna lymfknutorna (2012).

Hästar kan smittas av två olika gamma-herpesvirus, equine herpesvirus 2 (EHV-2) och equine herpesvirus 5 (EHV-5) (Fortier et al., 2010). Det har länge spekulerats om EHV-5 påverkar uppkomsten av lymfom hos häst. Det finns flertalet fallrapporter om hästar som har EHV-5 associerat med lymfom (Bawa et al., acc manus.; Tomlinson et al., 1979). En nyligen gjord studie av Vander Werf et al., acc manus, visar på att EHV-5 skulle kunna vara associerat med utvecklingen av vissa typer av lymfom hos häst. I studien användes tolv hästar som fått diagnosen lymfom och vävnadsprov tog från neoplastiska lymfknutor. Som kontroll användes 21 hästar som kom till olika kliniker för andra orsaker än respiratoriska sjukdomar eller lymfom. Åtta av de hästar som diagnostiserats med lymfom var EHV-5-positiva (67%). Av kontrollhästarna var det tre som var EHV-5-positiva (14%). Det var en signifikant skillnad mellan antalet EHV-5-positiva i lymfomgruppen jämfört med de EHV-5-positiva i kontrollgruppen. Chansen att en häst med lymfom testas positivt för EHV-5 var tolv gånger högre än för en frisk häst utan lymfom.

## **DISKUSSION**

Enligt Savage, 1998, delas lymfom hos häst in i 4 huvudgrupper: Multicentriskt, alimentärt/intestinalt, mediastinalt/bröstkorps och kutant lymfom. I en nyare studie av Durham et al., 2013, lokaliserade de lymfom till 13 olika platser. De vanligaste platserna var multicentriskt, kutant och gastrointestinalt, men forskarna fann även lymfom på följande platser: Mediastinalt, nodalt, orbitalt, i mjälten, nasalt, i centrala nervsystemet, i munhålan, i levern, i benmärgen och i hjärtat. Vissa av de lymfomen som hittades passar inte in i någon av huvudgrupperna och dessa var de orbitala, nasala, i centrala nervsystemet, i munhålan och i benmärgen. Jag anser att man bör överväga att ge dessa lymfom egna grupper.

2006 gjorde Meyer et al., en studie för att klassificera lymfom hos häst. Trettiosju hästar som diagnostiserats med lymfom användes för att utröna om tumörcellerna hade T-cells- eller B-cellsursprung. Forskarna fann att T-cellsursprung var vanligast då det återfanns i 26 prover. Sju tumörer var av B-cellsursprung och fyra tumörer kunde de inte klassificera. Fem av sju B-cellstumörer var T-cellsrika B-cellslymfom (2006). Jämför man denna studie med den studie Durham et al. gjorde 2013 har de fått olika resultat. Durham et al fann att T-cellsrika B-cellslymfom var den vanligaste subtypen och därefter T-cellslymfom som satt perifert. Det är svårt att förklara varför dessa studier visar olika resultat. Den studie som Durham et al., gjorde var en mycket större studie innehållande 203 hästar, till skillnad från Meyer et al, vilka bara hade 37 hästar, detta kan vara en orsak till att utfallet blev olika. Det användes flera olika typer av raser, Meyer et al., redogjorde inte för vilka raser som använts, medan Durham et al., använde sig i huvudsak av quarterhästar, fullblodshästar och varmblodshästar. I båda

studierna använde de sig av immunhistokemi för att bestämma vilket ursprung cellerna hade. Studierna innehåller hästar i varierande åldrar, men medelåldern var högre i den studie Durham et al., gjorde än den studie som gjordes av Meyer et al.,. Då Durham et al., hade en större studie bör man följa dess indelning av subtyper. Det finns en äldre studie från 1998 som styrker den studie som Durham et al., gjorde. Studien är gjord på 31 hästar av varierande åldrar och raser och den gjordes med immunohistokemi. Av de 31 hästarna hade 24 tumörer B-cellsursprung (Kelley and Mahaffey, 1998).

Det går inte att använda IgM-koncentrationer som ett bra diagnostiskt hjälpmedel, men jag tycker att det bör göras mer forskning på just IgM-koncentrationerna hos hästar med lymfom då orsaken till varför denna IgM-sänkning sker fortfarande är oklar. Perkins et al., redovisar fyra olika teorier om varför det sker en IgM-sänkning. Den första teorin är att det blir en sänkning av B-celler och plasmaceller. Den andra teorin är att det uppstår en defekt i B-cellerna eller plasmacellerna som hindrar dem från att syntetisera IgM. Som en tredje teori tror man att det saknas hjälp från CD4+ celler och i den fjärde teorin tror man att det är en ökad katabolism av immunoglobuliner (2003).

Det är osäkert exakt vilken roll EBV spelar i utvecklingen av lymfom hos människa, men Huang et al., har funnit att EBV-liknande virus kan infektera hundar och vara med i utvecklingen av lymfom. De föreslår att hundar kan användas som modelldjur för människan i forskning om utvecklingen av lymfom då hundar har en nära fylogenetisk relation till människan (2012). Jag tror detta kan vara en bra idé då det säkert går att extrapolera över den information som hittas till andra djurslag, exempelvis hästar, då man vet att EHV-5, vilket är ett gamma-herpesvirus liknande EBV, spelar roll i utvecklingen av lymfom.

Jag har inte kunnat hitta några studier som visar på att det andra gamma-herpesviruset som hästar kan smittas av, EHV-2, kan spela någon roll i utvecklingen av lymfom. EHV-2 är ett virus som framför allt ger sjukdom i luftvägarna (för en översikt se Fortier et al., 2010). EHV-5 associeras inte enbart med lymfom, Williams et al., fann att viruset kan vara en orsak till lungfibros hos häst (2007). Detta tycker jag visar på att mer forskning om hästens gamma-herpesvirus behövs. Den information som behövs är vilka sjukdomar virusen orsakar, hur det ser ut kliniskt och patogenesen samt hur ett eventuellt botmedel skulle se ut. All forskning om hästens gamma-herpesvirus kan även hjälpa till att förstå de gamma-herpesvirus som orsakar sjukdom hos människa och andra djurslag.

Det är svårt att ge ett klart svar på varför hästar får lymfom. EHV-5 skulle kunna vara en trolig orsak, men jag tror inte att det är den enda anledningen. Jämför man häst med människa så kan människan få fler typer av lymfom än de jag tidigare nämnt och EBV behöver inte vara en orsak. På samma sätt tror jag att alla typer utav lymfom som hästar får inte behöver vara orsakade av ett virus. I forskningen skulle det behöva fastställas om EHV-5 är en orsak till lymfom och om det är en orsak i sådana fall vilka olika typer av lymfom viruset orsakar.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Ahmed, S.A., Furr, M., Chickering, W.R., Sriranganathan, N., Sponenberg, D.P., 1993. Immunologic studies of a horse with lymphosarcoma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 38, 229–239. doi:10.1016/0165-2427(93)90083-G
- Bawa, B., Werf, K.V., Beard, L., Davis, E., Andrews, G., Almes, K., n.d. Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis and Lymphoma in a Horse Associated with Equine Herpesvirus-5. *J. Equine Vet. Sci.* doi:10.1016/j.jevs.2013.11.004
- Crawford, D.H., 2001. Biology and Disease Associations of Epstein-Barr Virus. *Philos. Trans. Biol. Sci.* 356, 461–473.
- Dopson, L., Reed, S., Roth, J., Perryman, L., Hitchcock, P., 1983. Immunosuppression Associated with Lymphosarcoma in 2 Horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182, 1239–1241.
- Durham, A.C., Pillitteri, C.A., Myint, M.S., Valli, V.E., 2013. Two Hundred Three Cases of Equine Lymphoma Classified According to the World Health Organization (WHO) Classification Criteria. *Vet. Pathol. Online* 50, 86–93. doi:10.1177/0300985812451603
- Fortier, G., van Erck, E., Pronost, S., Lekeux, P., Thiry, E., 2010. Equine gammaherpesviruses: Pathogenesis, epidemiology and diagnosis. *Vet. J.* 186, 148–156. doi:10.1016/j.tvjl.2009.08.017
- Furr, M., Crisman, M., Robertson, J., Barta, O., Swecker, W., 1992. Immunodeficiency Associated with Lymphosarcoma in a Horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 307–309.
- Germann, S.E., Richter, M., Schwarzwald, C.C., Wimmershoff, J., Spiess, B.M., 2008. Ocular and multicentric lymphoma in a young racehorse. *Vet. Ophthalmol.* 11, 51–56. doi:10.1111/j.1463-5224.2008.00638.x
- Greet, T.R.C., Smith, S.J.B., Foote, A.K., Steven, W.N., 2011. Mandibular lymphoma in a three-year-old thoroughbred filly. *Vet. Rec.* 168, 80–80. doi:10.1136/vr.c6097
- Hoeller, S., Tzankov, A., Pileri, S.A., Went, P., Dirnhofer, S., 2010. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Hum. Pathol.* 41, 352–357. doi:10.1016/j.humpath.2009.07.024
- Huang, S.-H., Kozak, P.J., Kim, J., Habineza-Ndikuyeze, G., Meade, C., Gaurnier-Hausser, A., Patel, R., Robertson, E., Mason, N.J., 2012. Evidence of an oncogenic gammaherpesvirus in domestic dogs. *Virology* 427, 107–117. doi:10.1016/j.virol.2012.02.013
- Kelley, L.C., Mahaffey, E.A., 1998. Equine Malignant Lymphomas: Morphologic and Immunohistochemical Classification. *Vet. Pathol. Online* 35, 241–252. doi:10.1177/030098589803500402
- McClure, J.T., 2000. Leukoproliferative disorders in horses. *Vet. Clin. N. Am.-Equine Pract.* 16, 165–+.
- McGovern, K. f., Lascola, K. m., Davis, E., Fredrickson, R. l., Tan, R., 2011. T-Cell Lymphoma with Immune-Mediated Anemia and Thrombocytopenia in a Horse. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1181–1185. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00777.x
- Meyer, J., DeLay, J., Bienzle, D., 2006. Clinical, Laboratory, and Histopathologic Features of Equine Lymphoma. *Vet. Pathol. Online* 43, 914–924. doi:10.1354/vp.43-6-914
- Penrose, L.C., Brower, A., Kirk, G., Bowen, I.M., Hallowell, G.D., 2012. Primary cardiac lymphoma in a 10-year-old equine gelding. *Vet. Rec.* 171, 20–20. doi:10.1136/vr.100644
- Perkins, G. a., Nydam, D. v., Flaminio, M. j. b. f., Ainsworth, D. m., 2003. Serum IgM Concentrations in Normal, Fit Horses and Horses with Lymphoma or Other Medical Conditions. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 337–342. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02458.x
- Roschewski, M., Wilson, W.H., 2012. EBV-associated lymphomas in adults. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 25, 75–89. doi:10.1016/j.beha.2012.01.005

- Rosenwald, A., Ott, G., 2008. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 19, iv67–iv69. doi:10.1093/annonc/mdn201
- Savage, C.J., 1998. Lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Vet. Clin. N. Am.-Equine Pract.* 14, 563–+.
- Schneider, D.A., 2003. Chapter 6.9 - Lymphoproliferative and Myeloproliferative Disorders, in: Robinson, N.E. (Ed.), *Current Therapy in Equine Medicine (Five Edition)*. W.B. Saunders, Saint Louis, pp. 359–362.
- Tomlinson, M.J., Doster, A.R., Wright, E.R., 1979. Lymphosarcoma with Virus-Like Particles in a Neonatal Foal. *Vet. Pathol. Online* 16, 629–631. doi:10.1177/030098587901600521
- Vander Werf, K.A., Davis, E.G., Janardhan, K., Bawa, B., Bolin, S., Almes, K., n.d. Identification of equine herpes virus 5 in horses with lymphoma. *J. Equine Vet. Sci.* doi:10.1016/j.jevs.2013.12.017
- Williams, K.J., Maes, R., Piero, F.D., Lim, A., Wise, A., Bolin, D.C., Caswell, J., Jackson, C., Robinson, N.E., Derksen, F., Scott, M.A., Uhal, B.D., Li, X., Youssef, S.A., Bolin, S.R., 2007. Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis: A Newly Recognized Herpesvirus-Associated Fibrotic Lung Disease. *Vet. Pathol. Online* 44, 849–862. doi:10.1354/vp.44-6-849