**ARTÍCULO ORIGINAL**

# Linfomas de órbita y anexos oculares; características clínicas e histopatológicas

*Primary lymphomas of the eye and ocular adnexa. Clinical and histopathological characteristics*

Mónica B. Romero-Guadarrama,<sup>1</sup> Guadalupe Tenorio,<sup>2</sup> Silvia Guevara-Espino<sup>3</sup>

**Resumen**

**Antecedentes:** Los linfomas primarios de ojo y anexos oculares son raros, representan 1.5% de los linfomas no Hodgkin; afectan a cualquier edad, con predominio en mujeres mayores de 50 años.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y morfológicas de los linfomas primarios de ojo y anexos en pacientes del Hospital General de México.

**Métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de Oftalmología así como los estudios histopatológicos de los casos con diagnóstico de linfoma primario de ojo y anexos oculares integrados al archivo de patología quirúrgica del servicio de Patología del Hospital General de México, en el periodo de 2003 a 2009.

**Resultados:** De todos los casos con diagnóstico de linfoma, se encontraron 13 casos de linfomas no Hodgkin: 10 mujeres y 3 hombres. El promedio de edad fue 56.5 años; nueve casos se clasificaron como Linfoma B de la zona marginal tipo Malt; tres fueron difusos de células grandes y uno fue un linfoma de Burkitt asociado a VIH. Su localización fue: cuatro en conjuntiva, tres en párpados, cinco en tejidos blandos de órbita y uno en la glándula lagrimal. El signo clínico más importante, fue el aumento de volumen de párpados o región orbitaria y proptosis. En todos los casos se efectuó estudio de inmunohistoquímica con la técnica de avidina-biotina-peroxidasa para los siguientes anticuerpos: CD 20, CD 3, CD 5, CD 10, Ki 67, bcl2, bcl 6 y CD23, *Kappa* y *Lambda* e hibridación *in situ* para virus de Epstein-Barr (EBER).

**Conclusiones:** Los infiltrados linfoides primarios de conjuntiva y de órbita son raros, por lo que el oftalmólogo y el patólogo deben estar atentos ante la sospecha clínico-patológica de un linfoma primario de ojo y anexos oculares. En nuestro medio, son poco conocidos; el tratamiento y pronóstico de los diferentes tipos de linfomas es diferente.

**Palabras clave:** Linfomas tipo Malt; párpados; órbita; linfoma de Burkitt; México.

1 Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

2 Médico Especialista

3 Ex-Residente

Servicio de Oftalmología, Hospital General de México, O.D. México D. F.

Correspondencia: Dra. Mónica Belinda Romero-Guadarrama. Dr. Balmis N° 148. Colonia Doctores. 06726, Delegación Cuauhtémoc. México, D. F.  
Correo electrónico: monicaromero@att.net.mx

**Abstract**

**Introduction:** The primary eye lymphomas and ocular adnexa are rare, representing 1.5% of non-Hodgkin lymphoma can occur at any age, with prevalence in women over 50 years old.

**Objective:** To determine the clinical and morphological characteristics of primary eye and adnexa lymphomas in patients of the Hospital General de Mexico.

**Methods:** Clinical ophthalmology and histopathological diagnosis of primary lymphoma of the eye and ocular adnexa of Surgical Pathology of the Hospital General de Mexico in the period of 2003-2009 file study records were review.

**Results:** 13 cases of lymphoma non-Hodgkin were found, 10 were women and 3 men, average age was 56.5 years, 9 were classified as marginal zone B lymphoma MALT type, 3 were diffuse large cell and one was associated with HIV Burkitt lymphoma. Four were localized in the conjunctiva, 3 in the lid, 5 in soft tissue of the orbit and one in the lacrimal gland. The most important clinical sign was the increase of the orbital region and proptosis. Immunohistochemical technique avidina-biotin - peroxidase antibody following study was conducted in all cases: 20CD, CD 3, CD 5, CD 10, Ki 67, bcl2, bcl 6 CD 23, Kappa and lambda and hybridization in situ to Epstein-Barr virus (EBER).

**Conclusions:** The lymphoid infiltration of conjunctiva and orbit are rare, so the ophthalmologist and pathologist must be attentive in suspect primary lymphoma of the eye and ocular adnexa since they are rare in our country and the treatment and prognosis of the different clinical and pathological types of lymphomas is different.

**Keywords:** Eye lymphomas and ocular adnexa; Burkitt lymphoma; Mexico.

## Introducción

Los linfomas primarios de ojo, glándulas lagrimales y órbita, comprenden un grupo heterogéneo de distintos tipos histológicos de esta neoplasia maligna, desde los constituidos por células linfoides pequeñas y maduras, hasta los linfomas agresivos, como el de Burkitt.<sup>1-3</sup> El ojo humano y sus anexos están en contacto con el medio ambiente, por lo que están constituidos por tejido linfoide similar o idéntico al asociado a mucosas de otros órganos.<sup>4</sup> En estos sitios predomina el linfoma B de la zona marginal tipo MALT, éste se pueden asociar con infiltrado linfoide secundario a enfermedades alérgicas como la conjuntivitis folicular o a enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren en las glándulas lagrimales. En otros sitios, como el vítreo, el tracto uveal, la retina y el nervio óptico, predomina el linfoma B difuso de células grandes el cual está relacionado con el linfoma primario del sistema nervioso central.<sup>5</sup> Todos estos sitios pueden participar secundariamente por diferentes tipos de linfomas originados en el ganglio linfático o de otros sitios extranodales.<sup>6</sup> La frecuencia de los diferentes tipos de linfomas varía según la población que se estudie. En nuestro país se sabe poco acerca de la frecuencia y tipos histológicos de los linfomas

primarios de ojo y anexos; en un trabajo publicado recientemente se señala una frecuencia de 0.02%.<sup>7</sup> La etiología de los diferentes tipos histológicos de linfomas primarios de ojo y anexos, no se sabe con certeza; para el caso de los linfomas B de la zona marginal tipo MALT, originados en anexos oculares, se ha informado sobre la relación de la inflamación crónica como posible resultado de la infección por *Chlamydia psittaci*.<sup>8,9</sup> Se han informado casos con este tipo de linfomas asociados a otros del mismo tipo en el tubo digestivo, asociados a infección por Hepatitis C.<sup>10,11</sup>

El objetivo del presente trabajo es el de conocer las características clínico-patológicas de los linfomas primarios de ojo y anexos en pacientes del Hospital General de México.

## Métodos

Se analizaron los expedientes clínicos, los informes histológicos y de inmunohistoquímica de los pacientes con diagnóstico de linfoma primario de ojo y anexos oculares del Servicio de Oftalmología y de Patología Quirúrgica del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México; el periodo de revisión abarcó casos desde los años 2003 a 2009. Se analizaron las siguientes variables: sexo,

**Tabla 1.** Características clínicas de 13 pacientes con linfoma primario en órbita y anexos del ojo.

Nº caso	Sexo	Edad	Presentación clínica	Localización	Tipo histológico
1	M	65	Proptosis	Órbita	Malt
2	M	63	Proptosis	Órbita	Malt
3	M	62	Proptosis	Párpado	Malt
4	M	57	Proptosis	Órbita	Malt
5	H	80	Aumento de volumen	Conjuntiva	LBDCG
6	M	48	Aumento de volumen	Párpado	Malt
7	M	81	Aumento de volumen	Glándula lacrimal	LBDCG
8	M	61	Proptosis	Órbita	Malt
9	M	42	Aumento volumen	Conjuntiva	Malt
10	H	54	Aumento volumen	Conjuntiva	LBDCG
11	M	46	Aumento volumen	Párpado inferior	Malt
12	M	44	Proptosis	Conjuntiva	Malt
13	H	32	Aumento volumen	Órbita	Linfoma de Burkitt /VIH+

Malt = Linfoma B de la zona marginal tipo MALT; LBDCG = Linfoma B difuso de células grandes; VIH+ = Virus de la inmunodeficiencia Humana positivo.

edad, sitio de presentación (conjuntiva, párpado, glándula lagrimal y órbita). Del espécimen quirúrgico se consideró el tipo histológico, con base en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumores del tejido hematopoyético y linfoide 2008,<sup>12</sup> se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina-eosina, así como las reacciones de inmunohistoquímica de cada caso. Los siguientes anticuerpos monoclonales fueron efectuados con la técnica avidina-biotina-peroxidasa en forma manual en cada uno de los especímenes quirúrgicos: CD 20, CD 3, C D2, bcl2, bcl6, CD 10, Mum -1, CD 23, Ki 67 y EBER. La técnica de inmunoperoxidasa se realizó de la siguiente manera: inicialmente se desparafina el tejido, se inhibe la peroxidasa endógena con metanol y agua oxigenada, se lava y pasa solución a solución buffer (fosfato salino). Se incuba con suero normal de carnero, se decanta e incuba el anticuerpo primario durante 18 horas a 4°C, se lava y pasa a solución buffer (fosfato salino). Se coloca el anticuerpo secundario marcado con biotina por 60 minutos, se lava con solución buffer y se agrega la estreptoavidina-biotina para revelar con diamino-benzidina. Se lava con agua corriente, se contrasta con hematoxilina de Hill, se lava, se deshidrata, se pasa en xilol y se montan las laminillas correspondientes de cada caso. Los anticuerpos monoclonales utilizados son de la marca DAKO (Carpinteira, CA), USA. Se efectuó hibridación *in situ* para virus de Epstein-Barr, (Oligo-nucleótido para EBER) (DAKO)

**Figura 1.** El linfoma B de la zona marginal se presenta como lesión asalmonada en conjuntiva.



## Resultados

De un total de 389 casos revisados de linfomas no Hodgkin de inmuno-fenotipo B ganglionares y extranodales, se encontraron 13 de linfomas primarios de ojo y anexos, lo que representa 0.03%. Los datos generales de estos 13 casos se muestran en la (Tabla 1). Diez mujeres y tres hombres, la edad media fue de 56.5 años. No se observó presencia de síntomas generales en 12 pacientes, sólo uno, con linfoma de Burkitt, presentó fiebre y diaforesis así como evolución clínica fulminante. No se observó infección ocular previa al diagnóstico de linfoma. Todos los casos correspondieron a linfomas con inmunofenotipo B; el subtipo más frecuente fue el linfoma de la zona marginal tipo MALT (Figura 1); el segundo

» **Tabla 2.** Características morfológicas y de inmunofenotipo de linfomas primarios de ojo y anexos oculares.

Tipo histológico	No.de casos	Características morfológicas
<b>Linfoma B de la zona marginal tipo MALT</b>	9	Lesión linfoepitelial, linfocitos tipo centrocito, células plasmáticas, monoclonales, colonización de células grandes, centroblastos Marcadores positivos en células neoplásicas: CD20 Bcl2, Kappa/lambda (+/-) citoqueratina
<b>Linfoma B difuso de células grandes</b>	3	Patrón difuso/nodular de crecimiento, célula grande centroblasto, inmunoblasto Marcadores: CD20,bcl2,bcl6, CD 10, Mum-1
<b>Linfoma de Burkitt</b>	1	Células medianas/grandes, monótonas, patrón en cielo estrellado, mitosis frecuentes Marcadores: CD 20,CD10,Ki 67, Eber +

Eber: Técnica de hibridización *in situ* para detectar partículas virales del Virus de Epstein-Barr.

Bcl2: Proteína que se expresa como consecuencia de la traslocación  $t^{14y18}$

Bcl6: Proteína que se expresa en células del Centro Germinal.

CD 10: Proteasa de superficie celular dependiente de Zinc.

Mum-1: Proteína expresada en la zona clara del Centro germinal.

CD 20: Anticuerpo monoclonal utilizado en células linfoides B.

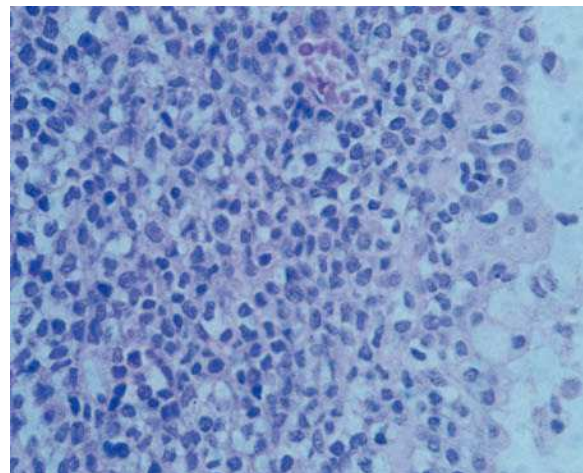
correspondió al linfoma B difuso de células grandes y finalmente un paciente con VIH murió a causa de un linfoma de Burkitt asociado a SIDA (**Tabla 1**). Los marcadores de inmunohistoquímica efectuados para los diferentes tipos histológicos de linfomas varían (**Tabla 2**). De los marcadores Pan B utilizados, el más común es el CD 20, aunque también se utilizan otros, como CD 79<sup>a</sup> y en diferenciación plasmacítica CD 138. Los pacientes fueron referidos y atendidos en su tratamiento médico por el hematólogo posterior al diagnóstico histopatológico.

## » Discusión

Los linfomas primarios de ojo y anexos oculares representan 1.5% de los linfomas no Hodgkin en población anglosajona.<sup>1,3</sup> En nuestro medio parecen ser menos frecuentes, como señala un trabajo recientemente publicado, así como en el presente estudio; representaron 0.02% y 0.03% respectivamente.<sup>7</sup>

Estos tumores pueden observarse a cualquier edad, pero predominan en los pacientes mayores de 50 años, con predominio de las mujeres.<sup>2</sup> La gran mayoría de los linfomas primarios en estos sitios son de inmuno-fenotipo B y la órbita es la localización más frecuente, seguida de conjuntiva y párpados. El tipo histológico depende de la localización en donde se presenten, los más agresivos, como el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt, se presentan en párpados y en órbita, mientras que el linfoma B de la zona marginal tipo MALT se observa más

» **Figura 2.** Linfoma B de la zona marginal. Histológicamente se observa infiltrado linfoide denso, constituido por linfocitos tipo centrocito, por debajo del epitelio conjuntival (H-E 200x).

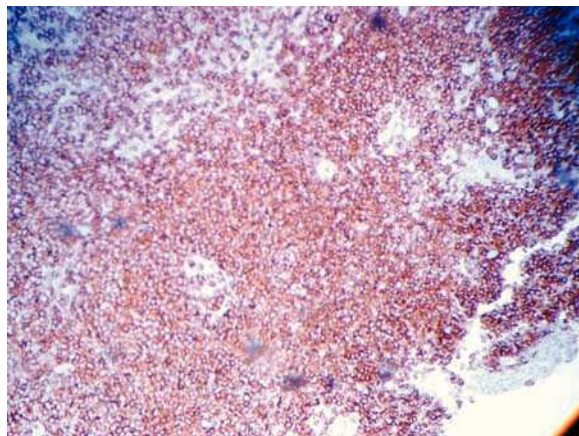


comúnmente en conjuntiva y glándulas lagrimales; estos últimos se han asociado con infiltrado linfoide crónico, reacción alérgica o síndrome de Sjögren.<sup>13,14</sup> El caso incluido en esta serie, que se presentó en la glándula lagrimal, se clasificó como linfoma difuso de células grandes, aunque su patrón de crecimiento fue nodular. En ninguno de los pacientes se identificó inmunodeficiencia secundaria. Se han informado casos raros de linfomas primarios de células B en ojo y anexos oculares en pacientes HIV positivos, localizados en la órbita y de tipo Burkitt,<sup>15</sup> como sucedió

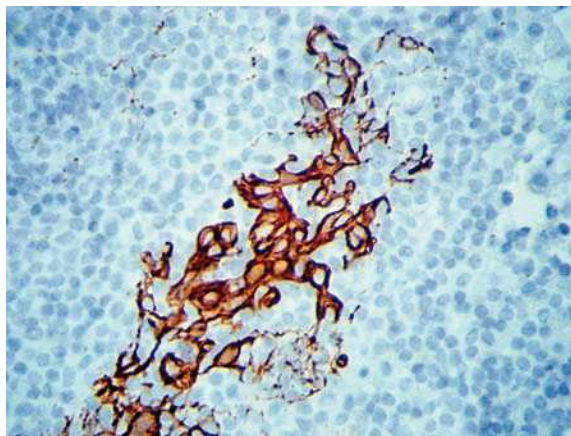


» **Figura 3. A:** Linfoma B de la zona marginal, con inmunohistoquímica se observan células linfoides positivas a CD20 y las citoqueratinas muestran resto de epitelio, en lesión linfoepitelial de linfoma B tipo MALT. (Inmunoperoxidasa a) CD 20. **B:** Citoqueratina 200x.

**A**



**B**



con uno de estos pacientes. Los linfomas B difusos de células grandes representan la mayoría de los linfomas intraoculares y se asocian con linfomas del mismo tipo del sistema nervioso central.<sup>12</sup>

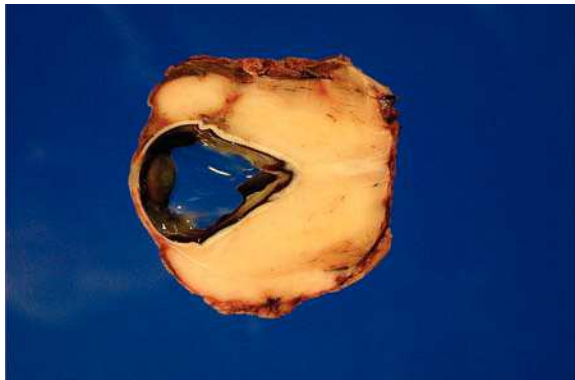
Clínicamente se observan diferencias entre los distintos tipos histológicos de linfomas; los de la zona marginal tipo MALT presentan evolución clínica indolente, con presencia de tumor pequeño en conjuntiva o párpados, bilateralidad y tiempo de evolución de meses, con enfermedad localizada; sin embargo, Issacson y Norton informaron que durante la evolución de este tipo de linfomas, puede presentarse la afección a otro sitio extranodal con el mismo tipo histológico, como puede ser: pulmón, tiroides, estómago, glándula salival entre otros o bien transformación secundaria.<sup>1</sup>

Los linfomas de órbita difusos de células grandes, presentan dolor con exoftalmos o paresia del músculo oculomotor (**Figura 2**). En linfoma de Burkitt, la afección puede ser bilateral, con exoftalmos y evolución clínica fulminante. Otro tipo de linfomas en esta localización fueron motivo de análisis en un estudio efectuado con 108 pacientes. Son los linfomas linfoplasmacíticos, linfoma del centro folicular y el linfoma de células del Manto.<sup>16</sup> En este estudio sólo se incluyeron linfomas primarios, pero no es raro que el linfoma de células del manto infiltre en forma secundaria anexos oculares y al sistema nervioso central.<sup>17</sup>

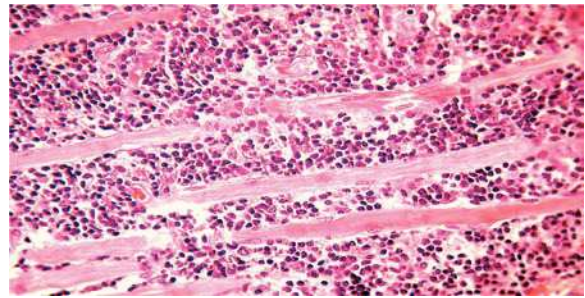
Clínica y macroscópicamente, los distintos tipos de linfomas pueden agruparse de la siguiente forma: los linfomas de conjuntiva se presentan como

pequeños nódulos rosados en la conjuntiva epibulbar y muy frecuentemente van precedidas de conjuntivitis crónica (**Figura 1**). Los linfomas del párpado pueden presentarse en forma de nódulos blandos por debajo de la epidermis, los cuales pueden ser de color rojo y en ocasiones pueden ulcerarse cuando el tiempo de evolución es largo. Si se afecta la glándula lagrimal, puede aumentar de tamaño y hay ausencia de lágrima. Cuando se afecta la órbita, hay aumento de volumen o presencia de masa tumoral en los tejidos blandos. Finalmente los linfomas de úvea y retina se manifiestan clínicamente por pérdida de la visión.<sup>3</sup> Histológicamente pueden clasificarse por las siguientes características (**Tabla 2**): los linfomas B de la zona marginal tipo MALT que se presentan en párpado y conjuntiva, se caracterizan por presentar infiltrado linfóide difuso, situado por debajo del epitelio o epidermis, el infiltrado linfóide está constituido por células pequeñas tipo centrocito, nidos de células monocitoides, centroblastos y muchas células plasmáticas. Se observan folículos con centros germinales o con colonización de los mismos. La lesión linfoepitelial no se observa en glándula lagrimal pero puede estar presente en el epitelio ductal (**Figuras 2 y 3 A y B**).<sup>18</sup> El diagnóstico diferencial debe efectuarse *vs.* conjuntivitis folicular alérgica, el linfoma folicular y otros tipos de linfomas como el linfoplasmacítico y el de células del manto; sin embargo, es raro que estos dos últimos se presenten en forma primaria en la glándula lagrimal y conjuntiva.<sup>19</sup> El linfoma B difuso de células grandes, se presenta en la órbita,<sup>20</sup> en los

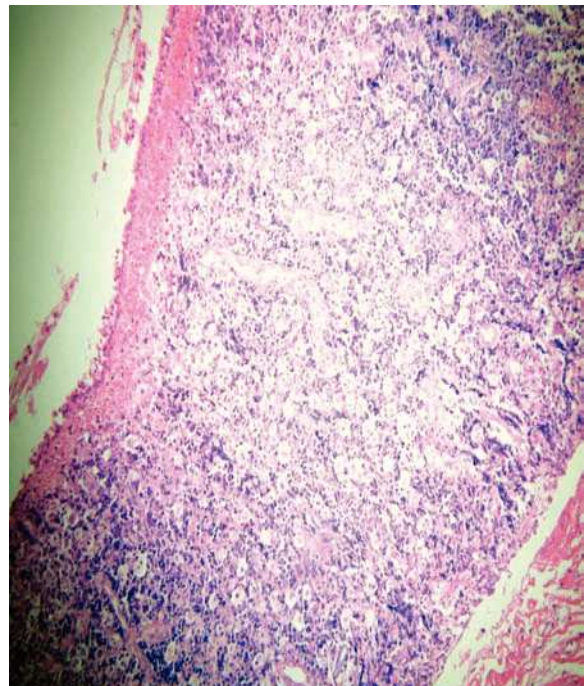
» **Figura 4.** Aspecto macroscópico de linfoma B difuso de células grandes de órbita. El globo ocular está deformado por el crecimiento invasivo de toda la cavidad orbitaria.



» **Figura 5.** Linfoma difuso de células grandes. Histológicamente las células son grandes, de citoplasma basófilo que recuerdan centroblastos (H-E 200x).



» **Figura 6.** Linfoma de Burkitt. Constituido por células medianas, de escaso citoplasma y macrófagos con cuerpos teñibles, dando el aspecto característico de imagen en “cielo estrellado”



párpados, úvea, retina y glándula lagrimal (**Figura 4**).<sup>21,22</sup> Se han informado casos raros en pacientes con HIV. Clínicamente se observa aumento de tamaño de la órbita o de la glándula lagrimal e histológicamente están constituidos por células grandes que recuerdan centroblastos y/o inmunoblastos (**Figura 5**). En el presente trabajo, dos fueron centroblásticos polimorfos y uno estuvo constituido por células medianas a grandes monótonas; la expresión para marcadores como bcl2 y bcl6 se observó en dos casos y el linfoma de glándula lagrimal expresó bcl 2 y MUM-1. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con infiltración secundaria por linfoma linfoblástico, con linfoma de Burkitt y con linfomas T constituidos por células grandes.<sup>3</sup> El linfoma de Burkitt es una neoplasia de células B que se presenta como tumor sólido voluminoso, frecuentemente en sitios extranodales y menos comúnmente como leucemia aguda. Las células tumorales son monomórficas, cohesivas, de tamaño medio y citoplasma basófilo, con núcleo redondo y múltiples nucléolos. Se observa gran número de mitosis y apoptosis responsable del patrón celular en “cielo estrellado”. Hay tres formas clínicas: la endémica, la esporádica y la asociada a HIV. En esta última forma clínica se ha visto implicado el virus de Epstein-Barr (25% a 40%).<sup>23</sup> El paciente de esta serie con linfoma de Burkitt presentó afección bilateral y

evolución clínica fulminante (**Figura 6**). El diagnóstico diferencial es con linfoma linfoblástico B o T, con infiltración por neoplasia mieloide (sarcoma granulocítico) y con el linfoma B difuso de células grandes; los marcadores de inmunohistoquímica son de gran ayuda para el diagnóstico diferencial como: CD3, mieloperoxidasa, TdT, Cd 79<sup>a</sup>, CD 10 y CD 99, entre otros.<sup>3,12</sup>

## Conclusiones

Los linfomas primarios de ojo y anexos oculares son poco frecuentes (0.03%); en nuestro medio predominan en mujeres mayores de 50 años y el tipo histológico más común, es el linfoma B de la zona marginal tipo MALT.

## Referencias

1. Issacson PG, Norton AJ. Extranodal lymphomas. Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh.1994.
2. Lazzarino M, Morra E, Rossi R, et al. Clinicopathologic and immunologic characteristics of non-Hodgkin's lymphomas presenting in the orbit. A report of eight cases. *Cancer* 1985; 55:1907-1912.
3. Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Based on the WHO Classification. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 2004;p.227-231
4. Medeiros LJ, Harris NL. Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:459-471.
5. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmol* 1993;100:1399-1406.
6. Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73:2395-2399.
7. Caballero-Caballero R, Hernández-Rivera EG, López-Karpovitch JX. Experiencia de 10 años en linfomas oculares y de anexos oculares. *Gac Med Mex* 2006;142:393-397.
8. Chanudet E, Zho Y, Bacon CM, Wtherspoon AC, et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol* 2006;209:344-351.
9. Ferreri AJ, Ponzone M, Guidoboni M, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1375-1382.
10. Luppi M, Longo, Ferrari MG, et al. Additional neoplasm and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996;94:373-375.
11. Ascoly V, Lo Coco F, Artini M, et al. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998;109:600-609.
12. Swerdlow HS, Campo E, Harris LN, et al. WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008:185-199.
13. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Primary low-grade-B-cell lymphoma of the conjunctiva: A mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology* 1993;23:417-424.
14. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Leculit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: A model of antigen driven lymphoproliferations. *Blood* 2006;107:3034-44.
15. Brooks HL, Downing J, McClure JA, Engel HM. Orbital Burkitt's lymphoma in a homosexual man with acquired immunodeficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1533-37.
16. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol* 2000;84:907-913.
17. Knowles Neoplastic Hematopathology. Second Edition. NY. Lippincott Williams and Wilkins 2001;22:p.789-803.
18. Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, et al. Extranodal marginal zone B cell lymphoma of the uvea: An analysis of 13 cases. *J Pathol* 2002;197:333-340.
19. Reiser M, Josting A, Diehl V, Engert A. Primary lymphoma of the conjunctiva. A rare manifestation of indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2001;80:311-313.
20. Left SR, Shields JA, Augsburger JJ, et al. Unilateral eyelid, conjunctival and choroidal tumours as initial presentation of diffuse large-cell lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1985;69:861-864.
21. Hoffman P, Le Tourneau A, Negre F, et al. Primary uveal B immunoblastic lymphoma in a patient with AIDS. *Br J Ophthalmol* 1992;76:700-702.
22. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmol* 1993;100:1399-1406.
23. Hamilton-Dutoit SJ, Raphaël M, Audouin J, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993;82:619-624.