

## CAPÍTULO

## 6.2

## Linfoma de la úvea: características clínicas y patológicas

Nuno Jorge Lamas, Yamini Krishna, Sarah E. Coupland

**DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

Las lesiones linfoproliferativas de la úvea se describieron originalmente en 1920 y se pueden dividir en dos grupos principales: los tumores que se originan principalmente en la úvea y las manifestaciones intraoculares secundarias a la afectación por linfoma/leucemia sistémica (1-3). El linfoma uveal primario es raro y generalmente indolente en su curso, en contraste con el linfoma vitreoretiniano (VRL) y la afectación secundaria por linfoma sistémico/leucemia (tabla 1)(4-7). Según la ubicación principal de las lesiones, el linfoma uveal primario se puede dividir en linfoma de coroides, de cuerpo ciliar y de iris (3,5).

El linfoma coroideo primario (LCP) es el linfoma uveal más común, pero se desconoce su prevalencia exacta (tabla 1). Hace quince años se habían publicado alrededor de 100 casos en la literatura de todo el mundo (5); sin embargo, actualmente es una entidad bien reconocida y, por lo tanto, menos frecuentemente aceptada como casos clínicos o series de casos para su publicación. El LCP se considera un tumor coroideo primario porque los pacientes carecen de linfoma sistémico en el momento del diagnóstico y suele ser unilateral (3,5). Sin embargo, puede ser difuso, extendiéndose al cuerpo ciliar adyacente y al iris; en estadios avanzados, incluso puede pasar a través de la esclera e involucrar a tejidos extraoculares (3,5). Cuando estas neoplasias linfoides se describieron originalmente, se etiquetaron como «hiperplasia reactiva linfoide» (HRL) o «pseudotumores uveales» debido a su naturaleza típica de bajo grado (8,9). Además, normalmente están compuestos por linfocitos pequeños con poca atipia citológica (1,5). Las nuevas metodologías de diagnóstico, que incluyen técnicas inmuno-

histoquímicas mejoradas con un panel más amplio de anticuerpos, así como la reacción en cadena de la polimerasa para los reordenamientos de genes de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina (IgH-PCR), han proporcionado evidencia adicional de que la mayoría de estos tumores representan un linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado de tipo de células B (10,11). La naturaleza maligna de estos pequeños linfocitos se confirma aún más mediante la demostración de monoclonalidad (10,11).

Hasta la fecha, la mayoría de los casos de LCP se han notificado como «linfomas extraganglionares de células B de la zona marginal» (EMZL) de tipo MALT (tabla 1), de acuerdo con la 5ª edición (2022) de la Organización Mundial de la Salud (OMS): «Clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides» (1,2,5,12). Estas neoplasias demuestran características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas similares al EMZL que ocurre en otras ubicaciones anatómicas (1,5). Los EMZL pueden ocurrir en diferentes sitios, tales como: el estómago, el intestino delgado, la piel, el bazo y la conjuntiva (12-14). Por lo general, surgen en un contexto de estimulación antigénica crónica, como lo respalda su asociación con la infección por *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, el virus de la hepatitis C y posiblemente *Chlamydia psittaci* (12-14). Además, las EMZL también pueden surgir en el contexto de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, el síndrome de Sjogren y la enfermedad de Hashimoto, entre otros) (12,15). Queda por determinar por qué surgen los EMZL en el tracto uveal, ya que la úvea normal no posee tejido linfoide organizado y normalmente solo se identifican unos pocos linfocitos T dispersos. Se requieren nuevos estudios para determinar con precisión qué factores predisponen

Tabla 1. Principales tipos de linfoma intraocular

	Uveal	Afectación ocular secundaria por linfoma/leucemia	Vitreoretiniano
<b>Principales características epidemiológicas y clínicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Engrosamiento de la coroides y/o del cuerpo ciliar y/o del iris</li> <li>✓ Afectación ocular unilateral</li> <li>✓ La extensión extraocular es común</li> <li>✓ Ausencia de afectación del SNC</li> <li>✓ Buen pronóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Infiltración del iris o coroides</li> <li>✓ Afectación ocular unilateral o bilateral</li> <li>✓ Antecedentes de linfoma/leucemia sistémica</li> <li>✓ Pronóstico sombrío</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La forma más común de linfoma intraocular primario</li> <li>✓ Edad media de aparición alrededor de los 63 años</li> <li>✓ Sin preferencia de género</li> <li>✓ Opacidad vítrea e infiltrados (sub)retinianos</li> <li>✓ La afectación ocular bilateral es común</li> <li>✓ La afectación del SNC es frecuente</li> <li>✓ Pronóstico sombrío</li> </ul>
<b>Subtipo predominante</b>	Linfoma extraganglionar de la zona marginal (EMZL)	DLBCL y otros subtipos, como CLL, linfoma de Burkitt, plasmocitoma, entre otros	Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), principalmente de Tipo ABC (80-90%)
<b>Inmunofenotipo</b>	Pan B+, CD43+/-, CD10-, BCL6- Bajo índice proliferativo	Depende del subtipo de linfoma/leucemia sistémica	CD20+, CD79a+, BCL6+/-, MUM1+, BCL2+ Alto índice proliferativo
<b>Alteraciones moleculares más frecuentes</b>	Reordenamiento clonal de células B Otros cambios moleculares aún no se han establecido	Depende del subtipo de linfoma/leucemia sistémica	Reordenamiento clonal de células B con alta carga de mutaciones somáticas, mutaciones MYD88-(60-80%) y CD79b

al desarrollo de estos linfomas de células B en el entorno intraocular.

Por el contrario, la afectación uveal por LNH sistémico no es infrecuente, aunque de nuevo se desconoce la incidencia exacta (tabla 1). En casi un 90 % de los pacientes con LNH sistémico, ocurre en algún momento durante la evolución de su enfermedad (2,16). No hay preponderancia de género, y es más común en pacientes de mediana edad a ancianos (17,18). En casi el 20% de los casos, la afectación coroidea por linfoma sistémico puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad; sin embargo, en la mayoría de los casos (~80%), ya hay antecedentes conocidos de LNH sistémico (2,16). En hasta un tercio de los pacientes, se identifica una afectación coroidea bilateral (2). El riesgo de compromiso coroideo por LNH sistémico aumenta en casos agresivos avanzados y especialmente en pacientes inmunocomprometidos (5,19). Aunque se desconocen las incidencias exactas de afectación coroidea por diferentes subtipos de LNH sistémico, se cree que el tipo más frecuente es el linfoma difuso de células B grandes, seguido de la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas, el mieloma múltiple, el linfoma linfoplasmocítico (incluyendo la macroglobulinemia de Waldenström), linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (linfoma MALT;

generalmente de origen pulmonar o estómago) y linfoma plasmoblástico (2,5). La afectación coroidea por linfoma sistémico de células T o de células NK (*Natural Killer*) es extremadamente rara (2,5,20).

Finalmente, la afectación ocular por leucemia (tabla 1) ocurre en hasta el 70% de los casos, siendo 5 veces más prevalente en formas agudas en comparación con las crónicas (21-23). A menudo es bilateral, puede afectar a pacientes de cualquier edad y tiene una ligera predilección masculina (21,23). Con frecuencia, la afectación ocular con leucemia puede constituir el primer signo manifiesto de recaída de la enfermedad subyacente (22-24). Se plantea la hipótesis de que la coroides puede actuar como un santuario para las células leucémicas, lo que les permite evitar los efectos de la radiación y la terapia citotóxica sistémica (6,25).

## PATOGÉNESIS

Como se mencionó anteriormente, todos los casos de LCP notificados hasta hoy son EMZL de tipo MALT, que consiste principalmente en una expansión clonal neoplásica de linfocitos B del centro postgerminal (tabla 1)(1,5). Las alteraciones morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas parecen ser similares a las de EMZL en otras localizaciones,

con translocación cromosómica t(11;18)(q21;q21) ya identificada en algunos casos (1,5). Además, también se han documentado mutaciones en el gen *MYD88* y desregulación en las vías de señalización NF- $\kappa$ B, BCR y PI3K (15,26,27). La rareza de la enfermedad y las dificultades para obtener tejido intraocular en cantidades que permitan estudios más completos impiden una comprensión más profunda de la patogénesis de la enfermedad.

Para la afectación secundaria de la coroides por linfoma/leucemia sistémica, las características dependen del subtipo linfoma/leucemia y de la presunta célula neoplásica de origen (tabla 1)(6,23,28).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El LCP afecta normalmente a los adultos mayores en su quinta o sexta décadas de la vida, con predilección por los varones (tabla 2)(2,5). Los síntomas y signos de presentación más comunes incluyen: episodios recurrentes de visión borrosa, pérdida visual gradual, glaucoma doloroso de ángulo cerrado (cuando la extensión al cuerpo ciliar y al iris están presentes), pérdida visual por desprendimiento total o parcial de retina y/o un nódulo neoplásico episcleral extraocular notable de color rosa salmón (fig. 1; tabla 2)(2,5,29,30). La extensión posterior del linfoma a la órbita puede dar lugar a síntomas relacionados con un efecto de masa (tabla 2)(2,5,31).

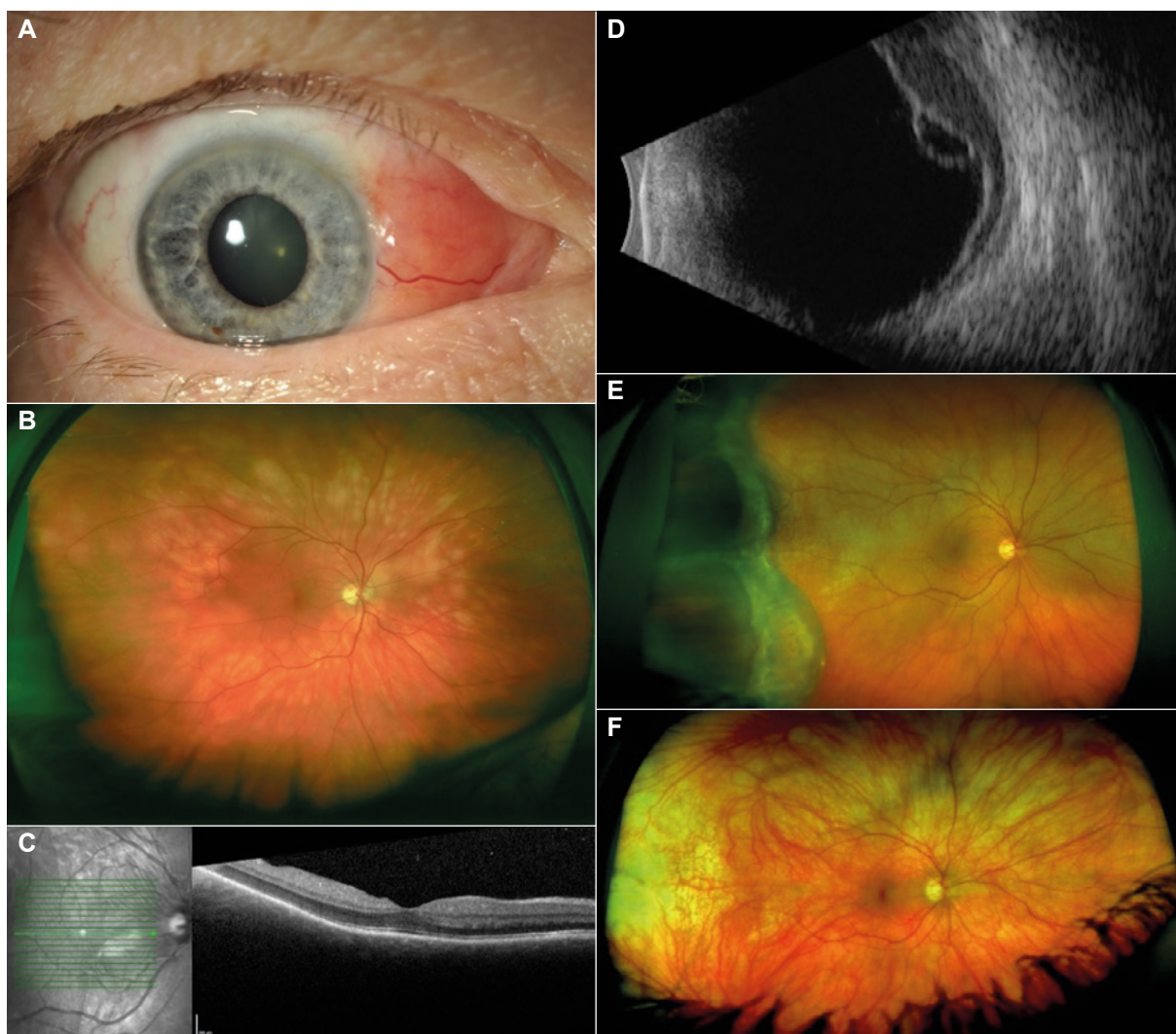
Los signos de presentación y los síntomas de afectación secundaria de la coroides por LNH sistémico pueden variar y dependerán de los sitios anatómicos afectados. En algunos pacientes, a pesar de la extensa enfermedad intraocular, hay síntomas mínimos (2,5,17). En la mayoría de los pacientes, habrá antecedentes de visión borrosa o disminución de la visión, especialmente cuando hay afectación de la coroides adyacente a la fovea, o con opacificación vítrea debido al derrame considerable de células neoplásicas en el vítreo (2,17,32,33). El cuerpo ciliar también puede ser distorsionado y destruido por la infiltración linfomatosa secundaria (34,35). El iris también puede verse afectado, con la formación de nódulos o masas discretas, así como, ante la presencia de células flotantes dentro de la cámara anterior o precipitados queráticos, pseudohipopión o hipema (5,35). En última instancia, una afectación iridiana difusa podría conducir al cierre del ángulo y al glaucoma resultante (36-38). Otros

**Tabla 2. Hallazgos clínicos, oftalmológicos y de imagen más relevantes en pacientes con linfoma coroideo primario (LCP)**

- Pacientes en sus 50-60 años, predominio masculino
- Curso prolongado
- Visión reducida en el ojo afectado
- Engrosamiento del tracto uveal, que contiene lesiones cremosas amarillas confluentes o no confluentes. El vítreo suele ser claro
- Cambios en el EPR y pérdida de marcas coroideas normales
- El segmento anterior puede estar comprometido, o puede haber masas subconjuntivales de color salmón que muestran una fina vascularidad intrínseca
- La angiografía con fluoresceína revela lesiones que muestran áreas tempranas moteadas de hiperfluorescencia y EPR con tinción tardía
- Angiografía con verde de indocianina: oscurecimiento de la vascularización coroidea normal
- La ecografía demuestra un engrosamiento coroideo con disminución de la ecogenicidad. Se puede demostrar la extensión extraescleral, sin ninguna alteración de la capa escleral (p. ej.: ausencia de engrosamiento escleral). Ausencia de edema retrobulbar
- La coroides tiene una apariencia abultada con oscurecimiento de la vasculatura coroidea normal en el examen de OCT
- La tomografía computarizada orbitaria revela engrosamiento en la región de la lesión, con reducción concomitante del tamaño de la cavidad vítrea. Ausencia de calcificación
- La resonancia magnética muestra características análogas a las observadas en la tomografía computarizada

pacientes pueden tener masas episclerales con congestión vascular, o presentar proptosis y diplopía si hay compromiso orbitario (2,5). Se pueden formar nódulos o masas extraoculares, localizándose anterior o posteriormente (5,17). Estas masas resultan de la salida de las células neoplásicas a través de la esclerótica a través de rutas, como nervios y venas (2,17,39). Con poca frecuencia, los pacientes pueden presentar edema del disco óptico y desprendimiento macular seroso (2,5).

En casos de afectación secundaria de la coroides por leucemia, se pueden identificar lesiones incluso en pacientes asintomáticos (23,24,40,41). Por lo tanto, los exámenes oculares deben ser parte de la evaluación de rutina tras un diagnóstico de leucemia (23,40). Más comúnmente, hay afectación visual y se puede encontrar desprendimiento de retina seroso, que generalmente es poco marcado y localizado en el polo posterior (24,40-42). En última instancia, esto podría conducir a cambios en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), como la despigmentación y / o proliferación (24,40-42).



**Fig.1: Caso 1.** A. Varón de 58 años con nódulo perilimbal de color rosa. B. La fundoscopia (Optos) reveló un engrosamiento difuso de la coroides con depósitos moteados de color blanco-cremoso. La retina suprayacente y los vasos retinianos están intactos. *Cortesía del profesor Heinrich Heimann, Liverpool Ocular Oncology Centre, Liverpool, Reino Unido.* **Caso 2.** C. Mujer de 63 años que presenta un infiltrado corioideo difuso en la región de la mácula (resaltado con asteriscos amarillos), en las imágenes de OCT. D. La ecografía revela un tumor corioideo con desprendimiento de retina asociado. E. La extensión anterior del tumor se demuestra en la fundoscopia Optos. F. La fundoscopia posterior a la irradiación manifiesta la sensibilidad de estos linfomas corioideos a la radioterapia de dosis baja (6 meses después). *Cortesía del profesor Heinrich Heimann, Liverpool Ocular Oncology Centre, Liverpool, Reino Unido. Caso publicado originalmente por F. Fend, A. J. M. Ferreri y S. E. Coupland (6).*

## DIAGNÓSTICO

Clínicamente, la fundoscopia es extremadamente importante para establecer el diagnóstico de linfoma corioideo, pero los estudios complementarios como la angiografía con fluoresceína, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la ecografía son complementos básicos para mejorar la precisión diagnóstica (fig. 1; tabla 2)(2,5,28,29,43).

En el LCP, los infiltrados corioideos cremosos en el examen del fondo de ojo con baja ecoge-

nicidad en la ecografía oftálmica son la característica inicial clave en el examen oftalmológico (2,5,28,29). En la enfermedad más avanzada, hay engrosamiento corioideo con oscurecimiento de la vasculatura corioidea normal y baja reflectividad interna en la ecografía (2,5,28,29). También se puede encontrar desprendimiento de retina con cambios en el EPR, pero la vasculatura retiniana normalmente no está dañada y el vítreo no muestra cambios importantes (fig. 1; tabla 2) (2,5,29). En algunos casos, también puede haber evidencia

de extensión subconjuntival, epiescleral u orbitaria (1,2,5,29).

El diagnóstico de LCP puede ser difícil debido a las dificultades técnicas para obtener tejido en cantidades y calidad suficientes para realizar un diagnóstico preciso con confianza (5,29,44). Además de la baja celularidad en la muestra, los cambios degenerativos y el tratamiento previo con esteroides pueden plantear dificultades adicionales que dificultan el diagnóstico final (5,44). Más comúnmente, se realizan aspirados o biopsias de infiltrados coroides para establecer el diagnóstico de linfoma (28,44-46). En casos menos complejos técnicamente, el diagnóstico se puede obtener después de la biopsia de los nódulos neoplásicos epiesclerales (47,48). Con frecuencia, también hay casos en los que el diagnóstico solo se realiza después de la enucleación debido a dolor ocular intratable en un ojo ciego, como resultado de glaucoma secundario (fig. 2)(5,18).

El LCP y el EMZL de otras ubicaciones tienen cambios morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares análogos (2,5). En las biopsias transretinianas, el LCP está compuesto por una población monomorfa de linfocitos B atípicos pequeños (fig. 2)(5,18).

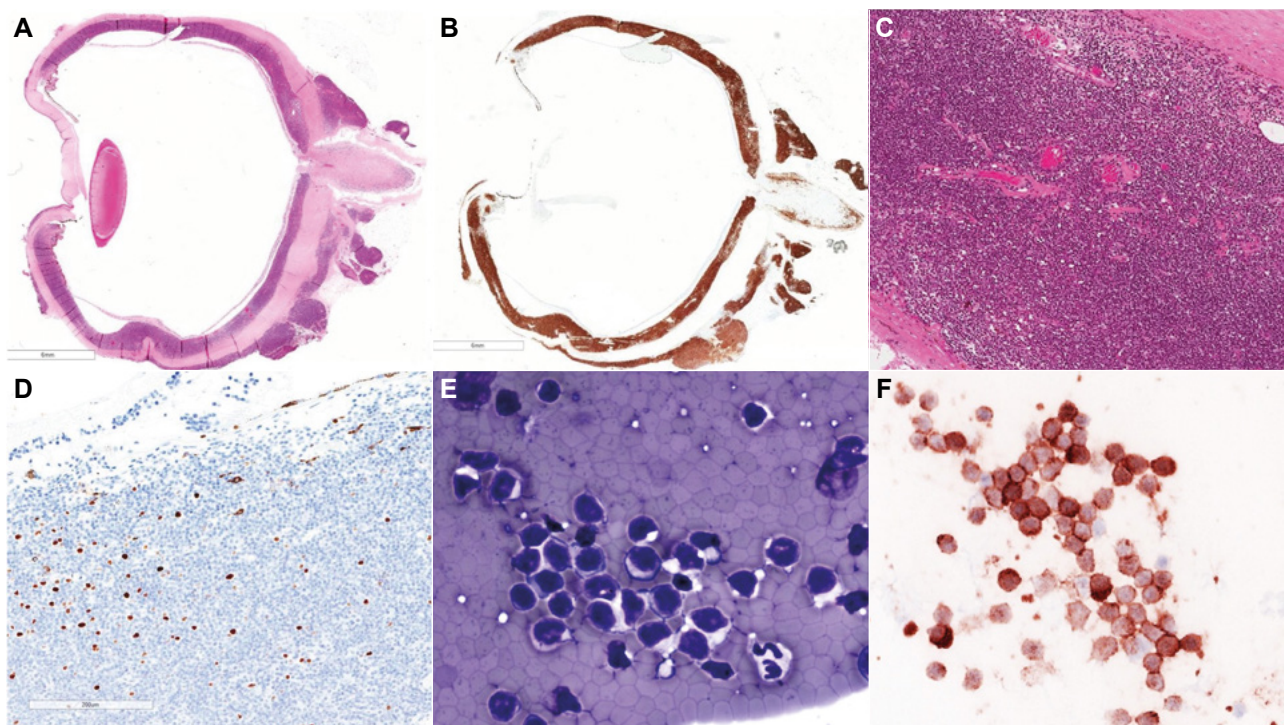
Macroscópicamente, las muestras de enucleación tienen una coroides difusa, engrosada de color blanco, con desprendimiento parcial o total asociado de la retina suprayacente (fig. 2)(5,18). Microscópicamente, destaca una infiltración difusa de la coroides por linfocitos B de pequeño a mediano tamaño (fig. 2)(1,5). También hay un número variable de células plasmocitoides y monocitoides acompañantes (1,5). La diferenciación de células plasmáticas puede ser una característica relativamente extensa con un gran número de linfocitos neoplásicos que contienen colecciones intranucleares de inmunoglobulina (cuerpos de Dutcher) (1,5). Los folículos linfoides con centros germinales también se pueden identificar comúnmente y pueden ser colonizados de manera variable por células neoplásicas (5,29). El infiltrado neoplásico se puede extender hacia el cuerpo ciliar, iris y/o tejido subconjuntival, o atravesar la membrana de Bruch y afectar al EPR (fig. 2)(5,29).

Las células neoplásicas en el LCP expresan los marcadores de células B (CD20, CD79a, PAX5), así como BCL2 e IgM (fig. 2)(5,28). La expresión monotípica de una inmunoglobulina ligera y/o de

cadena pesada también es común (5,10). Además, las células neoplásicas pueden tener una expresión aberrante de antígenos de células T, por ejemplo, CD43 (5,10). Las células del LCP son negativas para CD5, CD10, BCL-6, ciclina D1 y CD23 (1,5,10,18). El índice proliferativo (Ki-67 en %) es típicamente bajo (alrededor del 5-15%), lo que refleja la naturaleza indolente de las EMZL coroides primarias (5,29). Idealmente, la naturaleza neoplásica de las células B en el LCP debe confirmarse a través del análisis de clonalidad, a través de IgH-PCR u otra técnica, que debe mostrar la presencia de una población monoclonal de células B (5,10,11). Las translocaciones cromosómicas también se pueden buscar mediante el análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH); sin embargo, en la actualidad hay muy pocos estudios que examinen el LCP (5,18). Las translocaciones más comúnmente identificadas en EMZL de otras localizaciones incluyen: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(1;2)(p22;p12), t(14;18)(q32;q21) y t(3;14)(p14.1;q32) (10,12,49,50).

Por otro lado, en casos de afectación secundaria de la coroides por linfoma sistémico, las muestras de enucleación pueden demostrar una infiltración extensa de la coroides anterior y posterior por células neoplásicas, y potencialmente la afectación de estructuras vítreas u oculares vecinas, incluida la órbita (2,5,16,45). Aunque la membrana de Bruch normalmente actúa como una barrera para la propagación del linfoma, el EPR suprayacente puede mostrar cambios secundarios, como desprendimiento y/o proliferación (5,17,51). A menudo se pueden observar desprendimientos de retina suprayacentes (5,17,45). La morfología, el inmunofenotipo y el genotipo dependerán del subtipo causal del linfoma (2,17).

Finalmente, en el ojo enucleado de pacientes con afectación coroides secundaria por leucemia, la coroides puede engrosarse de forma variable (2,5,52,53). Las células leucémicas que infiltran la coroides generalmente tienen la morfología, el inmunofenotipo y el genotipo de la neoplasia primaria, pero ya se ha documentado una transformación blástica (de alto grado) en pacientes con una recaída de la leucemia crónica (54,55). Las células leucémicas que se infiltran en la coroides tienden a tener un patrón perivascular, que puede ser irregular o difuso (2,5,52). En casos raros, la infiltración leucémica densa dentro de la coriocapilar puede causar trombosis y hemorragias, que se extienden



**Fig. 2:** Linfoma corioideo primario (LCP) del tipo de linfoma extraganglionar de la zona marginal (EMZL). **A.** Sección completa de una enucleación que muestra un infiltrado corioideo extenso con diseminación al espacio extraocular. La enucleación se realizó debido a un diagnóstico clínico inicial de melanoma corioideo difuso (barra de escala = 6 mm). Caso publicado originalmente por F. Fend, D. Süsskind, C. Deuter y S. E. Coupland (18). **B.** Inmunotinción CD20 de sección completa destacando la presencia de una población linfoide neoplásica compuesta principalmente por linfocitos B pequeños atípicos (barra de escala = 6 mm). **C.** Imagen representativa de la coroides totalmente ocupada por una lámina de linfocitos pequeños y atípicos (barra de escala = 300  $\mu$ m). **D.** El índice proliferativo (% de Ki-67) fue bajo (barra de escala = 200  $\mu$ m). **E.** Citología convencional del aspirado obtenido de la coroides, teñido con May-Grunewald-Giemsa, mostrando una infiltración por linfocitos pequeños con citoplasma mínimo, núcleos redondos a ovalados y cromatina condensada (barra de escala = 20  $\mu$ m). **F.** Inmunotinción CD79a realizada en material citológico convencional y destacando la presencia de la población neoplásica constituida principalmente por linfocitos B pequeños (Barra de escala = 20  $\mu$ m).

a la retina causando destrucción tisular (2,29). Una vez más, la membrana de Bruch normalmente actúa como una barrera para las células leucémicas, pero el EPR suprayacente puede contener alteraciones secundarias, tales como: proliferación, hipertrofia o pérdida (2,51). La retina también puede verse afectada, mostrando áreas de desprendimiento, atrofia de fotorreceptores y pérdida celular (2,17).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de diagnóstico diferencial del LCP puede ser extensa e incluye tanto lesiones benignas como afecciones malignas. Los análisis citopatológicos y/o histopatológicos, junto con el estudio inmunohistoquímico, la citometría de flujo, la determinación de la monoclonalidad y la evaluación de los

niveles de citoquinas son fundamentales para un diagnóstico final óptimo y, por lo tanto, para confirmar o refutar diferentes posibilidades diagnósticas.

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes es la proliferación linfoide reactiva, junto con el síndrome de efusión uveal, las afecciones inflamatorias (p. ej., coroiditis relacionada con inmunoglobulina G4, escleritis posterior y sarcoidosis) y el hemangioma corioideo. La lista de tumores malignos en el diagnóstico diferencial comprende tumores corioideos como el melanoma uveal amelanótico difuso o la afectación ocular por metástasis. En cuanto a las neoplasias hematolinfoides, es fundamental descartar el VRL primario y la afectación intraocular por linfoma sistémico o leucemia (tabla 1).

Las proliferaciones linfoides reactivas de la coroides se pueden distinguir del LCP debido a la

presencia de una población mixta de linfocitos T y linfocitos B, que son negativos para otras anomalías en los marcadores inmunohistoquímicos hematológicos, y la ausencia de una expansión monoclonal de células B en la IgH-PCR (5,18,29). Sin embargo, también es importante excluir la atipia reactiva debida a la infección, y que los cambios reactivos pueden dar una expansión oligoclonal de las células B benignas, generando resultados falsos positivos en forma de bandas pseudoclonales no reproducibles (5,18,29).

*El síndrome de efusión uveal generalmente* ocurre en hombres en un grupo de edad similar de pacientes con LCP, pero generalmente es bilateral y tiene un curso clínico remitente recidivante (56-58). El sello distintivo del síndrome de efusión uveal es el desprendimiento seroso de la coroides periférica, el cuerpo ciliar y la retina (57,58). Vasos episclerales dilatados, reacción celular vítrea y cambios en el EPR de «mancha leopardo» (57,58). Sin embargo, la angiografía con fluoresceína muestra poca fuga (57,58).

*La escleritis posterior* afecta con mayor frecuencia a las mujeres y puede presentarse con dolor, eritema y un engrosamiento localizado o difuso de la esclerótica posterior (59-61). En el 90% de los pacientes, la etiología es inflamatoria/no infecciosa (ya sea idiopática o en el contexto de una enfermedad sistémica), y en menos del 10% de los casos pueden tener una causa infecciosa (61). Sin embargo, la escleritis posterior se asocia frecuentemente con la presencia de antecedentes de enfermedad autoinmune y, de manera similar al LCP, puede asociarse con pliegues coroideos y desprendimiento de retina exudativo, que se puede detectar en la fundoscopia (60-62). La tomografía computarizada orbitaria de pacientes con escleritis posterior también podría revelar un engrosamiento de la esclerótica (61). Además, mientras que el LCP tiene una reflectividad interna característicamente baja y generalmente no se asocia con edema retrobulbar, los pacientes con escleritis posterior tienen alta reflectividad interna en la ecografía y edema retrobulbar (creando el clásico «signo T» cerca del nervio óptico) (59,61,63).

*El hemangioma coroideo* es un hamartoma vascular benigno localizado con mayor frecuencia en la coroides posterior (64,65). Aunque es extremadamente raro, existe en dos formas reconocidas: circunscrita y difusa. El hemangioma coroideo cir-

cunscrito, que suele ser unilateral, tiene un ligero predominio masculino y la mayoría de los pacientes son diagnosticados a finales de los 40 años (64,65). La mayoría de los estudios apuntan hacia un origen esporádico sin enfermedad sistémica conocida (64,65). El hemangioma coroideo difuso ocurre normalmente en el contexto del síndrome de Sturge-Weber o el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, y se diagnostica con frecuencia en niños (66-68). En la fundoscopia, el hemangioma coroideo aparece como una masa poco circunscrita de color rojo-naranja o engrosamiento en la región macular o perimacular de la coroides (64,65,69). Puede haber degeneración quística de la masa, así como edema cistoide de la retina (64,65). En la ecografía, los vasos tumorales muestran una alta reflectividad interna (64,69). Hay poca autofluorescencia intrínseca (64,65,69). La OCT revela una masa lisa en forma de cúpula con líquido subretiniano y/o edema cistoide de la retina (64,69,70). Este último puede conducir a un desprendimiento progresivo de retina exudativo con poca agudeza visual (64,65). La enucleación rara vez es necesaria.

En los casos de *metástasis coroideas*, los síntomas oculares pueden ser la primera manifestación manifiesta de la neoplasia maligna (especialmente en el cáncer de pulmón), pero en la mayoría de los casos hay antecedentes de cáncer (71-73). Las metástasis en la coroides son normalmente pocas en número, sin dolor ocular acompañante, pero pueden asociarse con una alteración marcada del EPR (71,73). En la fundoscopia, pueden revelarse como lesiones pálidas, de color blanco a amarillo con líquido subretiniano y generalmente sin afectación retiniana (73-75). La ecografía muestra una reflectividad interna de media a alta y la OCT muestra masas con un perfil característico en forma «abultamientos» (73,74,76). Una fuga generalizada irregular en la fase tardía puede estar presente en la angiografía con fluoresceína (73,75,76). Las metástasis coroideas normalmente se confirman mediante biopsia intraocular, que puede ser fundamental para ayudar a encontrar el origen del tumor primario, según la morfología y el perfil inmunohistoquímico (46,74,77). Además, el material obtenido puede ser crítico para definir el perfil genético del tumor (por ejemplo, mediante el uso de Next Generation Sequencing (NGS)) y el estado de expresión de PD-L1, que será clave para el establecimiento del plan de tratamiento adecuado (77,78).

El melanoma corioideo difuso puede ser extremadamente difícil de diferenciar clínicamente del LCP (5,18). Sin embargo, hay algunos aspectos a favor del melanoma sobre el linfoma. Los melanomas corioideos tienden a ser pigmentados, más vascularizados, más comúnmente asociados con una mayor alteración de la membrana de Bruch y el EPR, y generalmente tienen una mayor tasa de crecimiento en comparación con el LCP (18,44-46,79). En algunos casos, puede ser necesaria una biopsia diagnóstica para distinguir las dos lesiones (44-46,79).

El linfoma primario de la conjuntiva es otro diagnóstico diferencial a descartar, sobre todo porque puede presentarse con un nódulo extraocular (80,81). Se observa una masa subconjuntival fija anterior en el LCP, mientras que un linfoma conjuntival primario se presenta como un parche de salmón en la lámina propia y se puede mover libremente (3,82). Además, el examen intraocular en el linfoma primario de la conjuntiva normalmente no denota alteraciones (3,80-82).

Finalmente, el LCP debe distinguirse de la afectación corioidea del linfoma sistémico o la leucemia, que puede ser difícil ya que los hallazgos del examen clínico y oftalmológico pueden ser similares (2,5,18). Es posible que se requiera una biopsia diagnóstica (45,46). Curiosamente, los primeros signos de enfermedad en el linfoma/leucemia maligna ocurren con menos frecuencia en la región ocular (2,3,17). Sin embargo, la biopsia intraocular será fundamental para establecer el diagnóstico, ya que la EMZL tiene un inmunoperfil (CD5-, CD23-, CD10-, BCL6-, ciclina D1-) que es distintivo de otros trastornos linfoproliferativos constituidos por linfocitos B de células pequeñas, como la leucemia linfocítica de células B (CD5+, CD23+, CD10-, BCL-6-, ciclina D1-), linfoma de células del manto (CD5+, CD23-, CD10-, BCL-6-, ciclina D1+) y linfoma folicular (CD5-, CD23-, CD10+, BCL-6+, ciclina D1-) (12,83,84).

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Una vez que se establece el diagnóstico de LCP de tipo EMZL, es fundamental evaluar si la enfermedad se limita solo al ojo o si hay manifestaciones sistémicas, incluida la enfermedad sistémica concurrente (p. ej., EMZL pulmonar primaria con afectación concomitante de la úvea) (2,5). Es importante realizar una investigación completa de estadificación, que debe incluir: un hemograma completo; bioquímica sanguínea; electroforesis de proteínas séricas y TC abdominal, torácico y pelvis, entre otros exámenes (2,5). Si se demuestra que la enfermedad está restringida al ojo, es apropiado aplicar una estrategia de tratamiento local, que generalmente implica una dosis baja o una dosis ultrabaja de irradiación local en dosis divididas (p. ej., dosis de 4 Gy administradas en fracciones de 2 × 2 Gy) (85,86). Los pacientes diagnosticados con LCP normalmente tienen un pronóstico muy bueno y no involucra el sistema nervioso central (SNC); a diferencia de la VRL primaria, que sigue un curso clínicamente agresivo y a menudo se asocia con la afectación del SNC (5-7,18,87).

En pacientes con afectación secundaria de la coroides por linfoma/leucemia sistémica, el subtipo de linfoma/leucemia y el estadio clínico serán críticos para el establecimiento del pronóstico y el plan de tratamiento (2,20,53). En estos casos, generalmente hay un curso rápidamente progresivo, a diferencia del LCP (18). Aún no se ha establecido firmemente un plan de tratamiento universal para estos pacientes (18). Sin embargo, antes de instaurar la quimioterapia para controlar la enfermedad subyacente, la mayoría de los pacientes se someterán a radioterapia de haz externo (2,17). Este enfoque de tratamiento es clave para retrasar la progresión local de la enfermedad, retrasar la aparición del dolor ocular y detener el deterioro de la visión (2,17).

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Todos los LCP notificados hasta la fecha se han clasificado como linfomas extraganglionares de células B de la zona marginal (EMZL).
- Demuestran un curso clínico irregular y un buen pronóstico.
- Por lo general, no presentan afectación del sistema nervioso central, en contraste con el linfoma Vitreoretiniano (VRL).
- Muestran buenas respuestas con dosis bajas o ultrabajas de irradiación local.



## BIBLIOGRAFÍA

- Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, Cockerham GC, Hummel M, Stein H. Extranodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol*. 2002 Jul; 197(3): 333-40.
- Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, Shields CL. Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1): 342-351.
- Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD. Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1): 334-341.
- Coupland SE, Damato B. Lymphomas involving the eye and the ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Dec; 17(6): 523-31.
- Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Aug; 36(6): 564-78.
- Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Jun; 173(5): 680-92.
- Araujo I, Coupland SE. Primary Vitreoretinal Lymphoma -- A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 May-Jun; 6(3): 283-289.
- Ryan SJ, Zimmerman LE, King FM. Reactive lymphoid hyperplasia. An unusual form of intraocular pseudotumor. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972 May-Jun; 76(3): 652-71.
- Ryan SJ Jr, Frank RN, Green WR. Bilateral inflammatory pseudotumors of the ciliary body. *Am J Ophthalmol*. 1971 Sep; 72(3): 586-91.
- Coupland SE. Molecular pathology of lymphoma. *Eye (Lond)*. 2013 Feb; 27(2): 180-9.
- Heiferman MJ, Yu MD, Mruthunjaya P. Update in Molecular Testing for Intraocular Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 20; 14(19): 4546.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1720-1748.
- Di Rocco A, Petrucci L, Assanto GM, Martelli M, Pulsoni A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 29; 14(7): 1742.
- Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016 Apr 28; 127(17): 2082-92.
- Du MQ. MALT lymphoma: A paradigm of NF- $\kappa$ B dysregulation. *Semin Cancer Biol*. 2016 Aug; 39: 49-60.
- Valenzuela J, Yeane GA, Hsi ED, Azzato EM, Peereboom DM, Singh AD. Large B-cell lymphoma of the uvea: Histopathologic variants and clinicopathologic correlation. *Surv Ophthalmol*. 2020 May-Jun; 65(3): 361-370.
- Doycheva D, Zierhut M, Süsskind D, Bartz-Schmidt KU, Deuter C. Diagnostik und Therapie der choroidalen Lymphome [Diagnostics and treatment of choroidal lymphoma]. *Ophthalmologie*. 2015 Mar; 112(3): 217-22.
- Fend F, Süsskind D, Deuter C, Coupland SE. Maligne Lymphome des Auges [Malignant lymphomas of the eye]. *Pathologie*. 2017 Nov; 38(6): 515-520.
- Schmack I, Grossniklaus HE, Hartmann S. Lymphome des peri- und intraokularen Gewebes - klinisch-pathologische Korrelationen [Lymphoma of Ocular and Periocular Tissues - Clinicopathological Correlations]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016 Jul; 233(7): 824-46.
- Matsuo T, Shimizu T, Tanaka T, Yamamoto A, Takasuka H. Pathologically Proven Intraocular Infiltration With Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Two New Cases With Either Vitreous Opacity or Aqueous Hypopyon and Literature Review of 16 Cases. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020 Jan-Dec; 8: 2324709620966843.
- Yassin MA, Ata F, Mohamed SF, Alkhateeb A, Naeem U, Al-Qatami AI, Nashwan AJ, Fernyhough LJ. Ophthalmologic manifestations as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A review. *Surv Ophthalmol*. 2022 Mar-Apr; 67(2): 530-543.
- El Salloukh NA, Hage DG, Bashshur AZ, Kheir WJ. Early Ophthalmological Manifestations of Acute Myeloid Leukemia: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jul 1; 16: 2119-2127.
- Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)*. 2004 Jul; 18(7): 663-72.
- Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Nov; 27(6): 545-551.
- Ninane J, Taylor D, Day S. The eye as a sanctuary in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1980 Mar 1; 1(8166): 452-3.
- Martinez-Lopez A, Curiel-Olmo S, Mollejo M, Cereceda L, Martinez N, Montes-Moreno S, Almaraz C, Revert JB, Piris MA. MYD88 (L265P) somatic mutation in marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 May; 39(5): 644-51.
- Lue JK, O'Connor OA, Bertoni F. Targeting pathogenic mechanisms in marginal zone lymphoma: from concepts and beyond. *Ann Lymphoma*. 2020 Sep 30; 4: 7.
- Coupland SE, Heimann H. Primäres intraokuläres Lymphom [Primary intraocular lymphoma]. *Ophthalmologie*. 2004 Jan; 101(1): 87-98.
- Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Nov; 242(11): 901-13.
- Holz FG, Boehmer HV, Mechttersheimer G, Ott G, Völcker HE. Uveal non-Hodgkin's lymphoma with epibulbar extension simulating choroidal effusion syndrome. *Retina*. 1999; 19(4): 343-6.
- Rasić DM, Stanković Z, Terzić T, Kovacević D, Koturović Z, Marković V. Primary extranodal marginal zone lymphoma of the uvea associated with massive diffuse epibulbar extension and focal infiltration of the optic nerve and meninges, clinically presented as uveitis masquerade syndrome: a case report. *Med Oncol*. 2010 Sep; 27(3): 1010-6.
- Coupland SE, Foss HD, Bechrakis NE, Hummel M, Stein H. Secondary ocular involvement in systemic «memory» B-cell lymphocytic leukemia. *Ophthalmology*. 2001 Jul; 108(7): 1289-95.
- Zimmer-Galler I, Lie JT. Choroidal infiltrates as the initial manifestation of lymphoma in rheumatoid arthritis after treatment with low-dose methotrexate. *Mayo Clin Proc*. 1994 Mar; 69(3): 258-61.
- Di Y, Ye J, Han R, Li M, Zhang B. Case Report: Ocular Manifestations and Treatments of Ciliary Body Involvement by Lymphoma. *Front Oncol*. 2021 Sep 23; 11: 718759.
- Ahmed M, Androudi S, Brazitikos P, Paredes I, Foster CS. 360 degrees iris-ciliary body B-cell lymphoma masquerade

- rating as post-cataract uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2004 Sep-Dec; 19(3-4): 127-9.
36. Gauthier AC, Nguyen A, Munday WR, Xu ML, Materin MA. Anterior Chamber Non-Hodgkin Lymphoma of the Iris Masquerading as Uveitis-Glaucoma-Hyphema Syndrome. *Ocul Oncol Pathol.* 2016 Oct; 2(4): 230-233.
  37. Kakkassery V MD, PhD, Coupland SE MD, PhD, Heindl LM MD, PhD, MSc. Iris lymphoma-a systematic guide for diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2021 Jan-Feb; 66(1): 41-53.
  38. Li Z, Lin Z, Zhong Y, Shen X. Iris metastasis of diffuse large B-cell lymphoma misdiagnosed as primary angle-closure glaucoma: A case report and review of the literature. *Open Life Sci.* 2021 Jan 20; 16(1): 61-68.
  39. Gao X, Li B, You Q, Peng X. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma with diffuse uveal involvement and focal infiltration of the trabecular meshwork: a case report and review of literature. *BMC Ophthalmol.* 2015 May 7; 15: 48.
  40. Hafeez MU, Ali MH, Najib N, Ayub MH, Shafi K, Munir M, Butt NH. Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *Cureus.* 2019 Jan 7; 11(1): e3837.
  41. Vishnevskia-Dai V, Sella King S, Lekach R, Fabian ID, Zlotto O. Ocular Manifestations of Leukemia and Results of Treatment with Intravitreal Methotrexate. *Sci Rep.* 2020 Feb 6; 10(1): 1994.
  42. Skarsgård LS, Andersson MK, Persson M, Larsen AC, Coupland SE, Stenman G, Heegaard S. Clinical and genomic features of adult and paediatric acute leukaemias with ophthalmic manifestations. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019 Oct 3; 4(1): e000362.
  43. Pellegrini M, Preziosa C, Yaghy A, Ruben M, Invernizzi A, Fung AT, Staurengi G, Shields CL. Choroidal Lymphoma: Diagnostic Value of Combined Indocyanine Green Angiography and Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Feb; 31(2): 263-270.
  44. Coupland SE. Analysis of intraocular biopsies. *Dev Ophthalmol.* 2012; 49: 96-116.
  45. Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, Foerster AM, Heiligenhaus A, Pleyer U, Hummel M, Stein H. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003 Oct; 241(10): 860-70.
  46. Hussain RN, Damato B, Heimann H. Choroidal biopsies; a review and optimised approach. *Eye (Lond).* 2023 Apr; 37(5): 900-906.
  47. Garcia-Alvarez C, Saornil MA, Blanco G, Méndez MC, López-Lara F. Extranodal B-cell uveal lymphoma with extraocular involvement. *Can J Ophthalmol.* 2009 Apr; 44(2): 213-4.
  48. Mahdizad Z, Khalili Pour E, Mehrabi Bahar M, Esfandiari A, Masoomian B, Riazzi-Esfahani H, Mirshahi A, Ghassemi F. Management of primary choroidal lymphoma presenting as extensive serous retinal detachment and salmon patch of bulbar conjunctiva: a case report. *J Med Case Rep.* 2022 Apr 24; 16(1): 162.
  49. Coupland SE. Molecular pathology of lymphoma. *Eye (Lond).* 2013 Feb; 27(2): 180-9.
  50. Rodríguez-Sevilla JJ, Salar A. Recent Advances in the Genetic of MALT Lymphomas. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 30; 14(1): 176.
  51. Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jan; 29(1): 1-18.
  52. Papalas JA, Proia AD, Cummings TJ. Hematolymphoid malignancies with intraocular intravascular involvement: report of 2 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2011 Aug; 15(4): 286-90.
  53. Patel AV, Miller JB, Nath R, Shih HA, Yoon MK, Freitag SK, Papaliodis G, Chen TC, Elliott D, Kim IK. Unilateral Eye Findings: A Rare Herald of Acute Leukemia. *Ocul Oncol Pathol.* 2016 Apr; 2(3): 166-70.
  54. Delestre F, Blanche P, Bouayed E, Bouscary D, Mouthon L, Brezin A, Le Jeunne C, Chaigne B. Ophthalmic involvement of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review of 123 cases. *Surv Ophthalmol.* 2021 Jan-Feb; 66(1): 124-131.
  55. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol.* 2008 Sep; 142(5): 709-16.
  56. Gass JD, Jallow S. Idiopathic serous detachment of the choroid, ciliary body, and retina (uveal effusion syndrome). *Ophthalmology.* 1982 Sep; 89(9): 1018-32.
  57. Elagouz M, Stanescu-Segall D, Jackson TL. Uveal effusion syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2010 Mar-Apr; 55(2): 134-45.
  58. Li HH, Hunter KC, Thomson AC, Hunter AA. Medical Therapy and Scleral Windows for Uveal Effusion Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Ophthalmol Ther.* 2023 Feb; 12(1): 35-53.
  59. Calthorpe CM, Watson PG, McCartney AC. Posterior scleritis: a clinical and histological survey. *Eye (Lond).* 1988; 2 (Pt 3): 267-77.
  60. Vermeirsch S, Testi I, Pavesio C. Choroidal involvement in non-infectious posterior scleritis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021 Oct 27; 11(1): 41.
  61. Diogo MC, Jager MJ, Ferreira TA. CT and MR Imaging in the Diagnosis of Scleritis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Dec; 37(12): 2334-2339.
  62. Mase Y, Kubo A, Matsumoto A, Masuda K, Kadoya M, Koizumi K, Sotozono C, Kondo M. Posterior scleritis with choroidal detachments and periaortitis associated with IgG4-related disease: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jul 22; 101(29): e29611.
  63. Maleki A, Ruggeri M, Colombo A, Asgari S, Look-Why S, Apoorva S, Foster CS. B-Scan Ultrasonography Findings in Unilateral Posterior Scleritis. *J Curr Ophthalmol.* 2022 Apr 16; 34(1): 93-99.
  64. Sen M, Honavar SG. Circumscribed choroidal hemangioma: An overview of clinical manifestation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Dec; 67(12): 1965-1973.
  65. Karimi S, Nourinia R, Mashayekhi A. Circumscribed Choroidal Hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015 Jul-Sep; 10(3): 320-8.
  66. Brod RD, Shields JA, Shields CL, Oberkircher OR, Sabol LJ. Unusual retinal and renal vascular lesions in the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Retina.* 1992; 12(4): 355-8.
  67. Silverstein M, Salvin J. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 Sep; 30(5): 301-305.
  68. Formisano M, di Pippo MC, Scuderi L, Abdolrahimzadeh S. Current concepts on diffuse choroidal hemangioma in Sturge Weber syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2021 Aug; 42(4): 375-382.
  69. Heimann H, Jmor F, Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye (Lond).* 2013 Feb; 27(2): 208-16.

70. Shields CL, Manalac J, Das C, Saktanasate J, Shields JA. Review of spectral domain enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the choroid. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb; 63(2): 117-21.
71. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997 Aug; 104(8): 1265-76.
72. Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL, Walia HS, Hubbard GB 3rd, Zhang J, Shields JA. Uveal metastasis from lung cancer: clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1): 352-357.
73. Mathis T, Jardel P, Loria O, Delaunay B, Nguyen AM, Lanza F, Mosci C, Caujolle JP, Kodjikian L, Thariat J. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Jan; 68: 144-176.
74. Konstantinidis L, Rospond-Kubiak I, Zeolite I, Heimann H, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jan; 98(1): 92-8.
75. Konstantinidis L, Damato B. Intraocular Metastases--A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Mar-Apr; 6(2): 208-214.
76. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL. Choroidal metastases: origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb; 63(2): 122-7.
77. Martel A, Baillif S, Nahon-Esteve S, Gastaud L, Bertolotto C, Roméo B, Mograbi B, Lassalle S, Hofman P. Liquid Biopsy for Solid Ophthalmic Malignancies: An Updated Review and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 6; 12(11): 3284.
78. Bouhlef L, Hofman V, Maschi C, Ilié M, Allégra M, Marquette CH, Audigier-Valette C, Thariat J, Hofman P. The liquid biopsy: a tool for a combined diagnostic and therapeutic approach for care of a patient with late-stage lung carcinoma presenting with bilateral ocular metastases. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Dec; 17(12): 1087-1092.
79. Coupland SE, Jousseaume A, Anastassiou G, Stein H. Diagnosis of a primary uveal extranodal marginal zone B-cell lymphoma by chorioretinal biopsy: case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 May; 243(5): 482-6.
80. McGrath LA, Ryan DA, Warrier SK, Coupland SE, Glasston WJ. Conjunctival Lymphoma. *Eye (Lond)*. 2023 Apr; 37(5): 837-848.
81. Kirkegaard MM, Coupland SE, Prause JU, Heegaard S. Malignant lymphoma of the conjunctiva. *Surv Ophthalmol*. 2015 Sep-Oct; 60(5): 444-58.
82. Loriaut P, Charlotte F, Bodaghi B, Decaudin D, Leblond V, Fardeau C, Desjardins L, Lehoang P, Cassoux N. Choroidal and adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma: presentation, imaging findings, and therapeutic management in a series of nine cases. *Eye (Lond)*. 2013 Jul; 27(7): 828-35.
83. Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, Dirnhofer S, Chan JK, Sander B, Ott G, Xerri L, Quintanilla-Martinez L, Campo E. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch*. 2016 Mar; 468(3): 259-75.
84. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2023 Jan; 37(1): 18-34.
85. Yang X, Dalvin LA, Lim LS, Mashayekhi A, Shields JA, Shields CL. Ultra-low-dose (boom-boom) radiotherapy for choroidal lymphoma in three consecutive cases. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Mar; 31(2): NP91-NP96.
86. Flanagan JPM, Ng M, Kibrom AZ, Filshie RJA, Stawell RJ, O'Day RF. Ultra-low dose external beam radiotherapy for presumed choroidal lymphoma: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2022 Mar 5; 12(1): 10.
87. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013 Feb; 27(2): 153-62.