

Maligne Lymphome des Auges

F. Fend¹

D. Süsskind²

C. Deuter²

S.E. Coupland³

Institut für Pathologie und Neuropathologie (1) und Department für Augenheilkunde (2), Eberhard Karls Universität Tübingen, 72076 Tübingen, und Department of Cellular and Molecular Pathology, University of Liverpool, Liverpool, England (3)

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Falko Fend, Institut für Pathologie und Neuropathologie und Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, Liebermeisterstrasse 8, Universitätsklinikum Tübingen, 72076 Tübingen.

falko.fend@med.uni-tuebingen.de

Zusammenfassung

Das Auge und seine Anhangsgebilde stellen einen seltenen Manifestationsort maligner non Hodgkin Lymphome (NHL) dar. In Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation müssen intraokuläre Lymphome von NHL der Adnexstrukturen wie Bindehaut, Tränendrüsen und Orbita unterschieden werden. Während es sich bei der zweiten Gruppe überwiegend um indolente extranodale Marginalzonenlymphome (MALT-Lymphome) oder um sekundäre Manifestationen systemischer NHL handelt, sind primäre intraokuläre Lymphome meist als diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) zu klassifizieren und werden als Sonderform des primären DLBCL des ZNS gewertet. Die häufigste Form ist das primäre vitreo-retinale Lymphom, das unspezifische klinische Symptome bietet, oft schwierig von einer Uveitis abzugrenzen ist und daher auch als Masquerade-Syndrom bezeichnet wird. Die Diagnose wird üblicherweise durch die zytologische, immunzytochemische und molekulare Analyse eines Glaskörperaspirats gestellt, wird aber oft durch zytolytische Veränderungen, geringe Materialmengen und pseudoklonale Ergebnisse in der Klonalitätsanalyse erschwert. Neuere Ansätze wie der Nachweis von *MYD88*-Mutationen erlauben eine deutliche Verbesserung der Sensitivität. Enge Kooperation mit den klinischen Kollegen und rasche Aufarbeitung des Materials sind Grundvoraussetzungen für eine optimale Diagnostik.

Abstract

The eye and the ocular adnexae are a rare site for malignant non Hodgkin's lymphoma (NHL). Based on their anatomical localization, intraocular lymphomas must be discerned from NHL of adnexal structures including conjunctiva, lacrimal gland and orbit. Whereas the latter group mostly consists of indolent extranodal marginal zone B-cell lymphomas of MALT type or secondary manifestations of systemic NHL, most primary intraocular lymphomas are classified as diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) and are considered a variant of primary DLBCL of the central nervous system. The most common form is primary vitreo-retinal lymphoma (PVRL), which presents with nonspecific symptoms and is difficult to discern from uveitis. Diagnosis of PVRL usually is made by cytological, immunocytochemical and molecular analysis of vitreous aspirates. Degenerative changes, limited material and the occurrence of pseudoclonality in molecular analysis of B-cell clonality can hamper diagnostic assessment. Novel techniques such as detection of *MYD88* mutations common in PVRL can increase diagnostic sensitivity. Close cooperation with clinical colleagues and rapid specimen processing are prerogatives for successful diagnostics.

Einleitung

Maligne Lymphome des Auges und seiner Anhangsgebilde machten weniger als 10% der extranodalen Lymphome aus. Aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse und der Tatsache, dass intraokuläre Strukturen insgesamt einen immunprivilegierten Status aufweisen, unterscheidet man zwei große Gruppen okulärer Lymphome:

1. **Lymphome der okulären Adnexe** (Tränendrüse, Bindehaut, Orbita), die als primäre Lymphome mehrheitlich den extranodalen Marginalzonenlymphomen (MALT - Lymphomen) zuzuordnen sind und von einem Befall durch systemische NHL abzugrenzen sind.
2. **Lymphome der intraokulären Strukturen** (Glaskörper, Retina, Uvea), die überwiegend als aggressive B-NHL zu klassifizieren sind. Intraokuläre Manifestationen systemischer Lymphome sind selten[3, 6, 8].

Diese Übersichtsarbeit befasst sich mit den Lymphomen der intraokulären Strukturen (Tabelle 1). Für NHL der okulären Adnexe wird auf rezente Übersichtsarbeiten verwiesen[13, 20, 22]. Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik und der deutlichen Limitationen für die invasive Materialgewinnung, die vom Bemühen um Erhalt des Visus geprägt ist, stellen die Diagnostik und auch Therapie dieser Lymphome eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Anatomisch werden bei den intraokulären Lymphomen vitreoretinale Lymphome (VRL) und Lymphome der Uvea unterschieden[5, 8]. Da es sich bei der 1. Gruppe überwiegend um aggressive B-Zell-Lymphome mit eher schlechter Prognose und bei der 2. Gruppe mehrheitlich um indolente extranodale Marginalzonenlymphome handelt, sollte der unpräzise Begriff des intraokulären Lymphoms durch genauere anatomische Bezeichnungen ersetzt werden. Sekundäre intraokuläre Manifestationen von systemischen NHL sind selten.

Biologie und Pathologie des primären vitreoretinalen Lymphoms (PVRL)

Das PVRL ist global gesehen ein sehr seltener Tumor mit einer geschätzten Inzidenz von 0.017-0.048/100.000[15], stellt aber die bei weitem häufigste Form des primären intraokulären Lymphoms dar und befällt die Retina, den Glaskörper oder beide Strukturen. Morphologisch handelt es sich fast immer (95%) um ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). Das PVRL wird als Sonderform des primären DLBCL des ZNS gewertet, das in der WHO-Klassifikation aufgrund seiner klinischen und biologischen Charakteristika als eigene Entität geführt wird. Es ist eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters mit einem medianen Alter von 63 Jahren bei Diagnosestellung, ohne Geschlechtspräferenz. Es ist in seinen histologischen, immunphänotypischen und genetischen Charakteristika identisch zum primären ZNS Lymphom, und 16-34% der Patienten zeigen bereits bei Diagnosestellung und 35-90% im Verlauf der Erkrankung einen ZNS Befall. Umgekehrt entwickeln 15-25% der Patienten mit primärem ZNS Lymphom einen intraokulären Befall[11]. Im Gegensatz dazu ist eine Dissemination außerhalb des ZNS selten. Die Ursachen für dieses ungewöhnliche Disseminationverhalten sind unklar, diskutiert werden distinkte Expressionsmuster von Chemokinen und Chemokinrezeptoren[5]. Von Bedeutung ist sicher die Tatsache, dass intraokuläre Strukturen ähnlich dem Hoden als immunprivilegierte Lokalisation betrachtet werden, in denen normale Mechanismen der Immunantwort und der Antigenerkennung inaktiv sind. Interessanterweise zeigen Lymphome des ZNS und PVRL ebenso wie primäre Hodenlymphome einen häufigen Verlust von HLA Klasse I und II Antigenexpression aufgrund eines Verlustes des HLA Locus auf 6p21-32[21].

Basierend auf Genexpressionsprofilen und spezifischen Mutationen gehören 80-90% der PVRL wie der primären ZNS-Lymphome zum aktivierten B-Zell-Typ des DLBCL und zeigen einen identischen Phänotyp mit Expression von Pan-B-Zellmarkern wie CD20, CD 79a und PAX5 sowie Positivität für MUM1/IRF4, sowie häufiger Positivität für BCL6 und BCL2[2, 19]. Sie weisen stark somatisch hypermutierte Immunglobulingene ohne „ongoing mutations“ auf[16] und zeigen keine Translokationen von *BCL2*, während eine Minderheit *BCL6* Translokationen aufweist. Da es zu PVRL nur wenige molekulare Untersuchungen gibt, muss man sich für viele Befunde auf Daten von primären DLBCL des ZNS stützen. Rezente Studien zeigen eine hohe Mutationsfrequenz für myeloid differentiation factor 88 (*MYD88*), ein Mitglied des toll-like Rezeptor Signalwegs, und von Genen des B-Zellrezeptor Signalwegs, am häufigsten *CD79B*, welche insgesamt zu einer konstitutiven Aktivierung von NFκB führen[1, 10, 14]. *MYD88* Alterationen, am häufigsten die kanonische L265P Punktmutation, die auch im lymphoplasmazytischen Lymphom sehr häufig auftritt, fanden sich in 60-80% der primären DLBCL des ZNS und PVRL, aber nur in 25-30% von DLBCL vom ABC Typ außerhalb immun-privilegierter Lokalisationen. Primäre DLBCL des ZNS bei fortgeschrittener HIV Infektion sind typischerweise positiv für das Epstein Barr-Virus, während eine EBV-Assoziation bei immunkompetenten Patienten nicht nachweisbar ist. Gleiches scheint auch für PVRL zu gelten.

Andere Typen primärer und sekundärer intraokulärer Lymphome

Die sehr seltenen primären NHL der Choroidea und des Ziliarkörpers sind meist indolente extranodale Marginalzonenlymphome vom MALT-Typ, manchmal unter Mitbeteiligung der okulären Adnexe, zum Beispiel des subkonjunktivalen Raums[6]. In einer rezenten Serie aus unserer Institution fand sich bei 29 intraokulären NHL lediglich ein Fall eines Marginalzonenlymphoms der Uvea[1]. Die Unterscheidung zwischen dem häufigeren PVRL und dem MALT Lymphom der Uvea ist von großer klinischer Relevanz, da letztere keine ZNS-Beteiligung zeigen und nach niedrig dosierter lokaler Radiotherapie eine exzellente Prognose aufweisen. Andere NHL Subtypen, wie T-Zell-Lymphome sind extrem rar[4]. Eine sekundäre Beteiligung intraokulärer Strukturen durch systemische NHL ist vergleichsweise selten, am häufigsten bei DLBCL, selten finden sich Fälle von CLL, Burkitt-Lymphom und Plasmazellneoplasien[6]. Ein ungewöhnliches Phänomen ist das deutlich erhöhte Risiko für sekundäre ZNS- oder intraokuläre Beteiligung bei primären DLBCL des Hodens, einer weiteren immunprivilegierten Lokalisation[1]. Primäre DLBCL des Hodens zeigen ebenso wie PVRL und ZNS DLBCL eine hohe Frequenz von *MYD88* Mutationen und einen Verlust der Expression von HLA Klasse I und II[21].

Klinische Merkmale und Befunde

Okuläre Symptome sind üblicherweise die einzigen klinischen Manifestationen des PVRL und bestehen im Schnitt bereits 6 Monate vor Diagnosestellung, manchmal jedoch bereits seit 2-3 Jahren[11, 12]. Beschwerden wie verschwommenes Sehen, mouches volantes und reduzierte Sehschärfe können auch bei anderen Erkrankungen, insbesondere bei der Uveitis auftreten. Das PVRL stellt daher ein typisches Masquerade-Syndrom dar. Bei sekundärem Augenbefall durch ein primäres ZNS Lymphom finden sich in erster Linie neurologische Symptome in Abhängigkeit von der genauen anatomischen Lokalisation. Ein positiver zytologischer Liquorbefund findet sich lediglich in 10-15% der Patienten mit PVRL und 20-25% der Patienten mit Befall von ZNS und Augen. Ein bilateraler Augenbefall oder ein Rezidiv im anderen Auge finden sich in 60-90% der Patienten, auch wenn der klinische Befund oft unilateral erscheint [11].

Diagnostik des VRL

Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigt sich das Bild einer Vitritis, üblicher Weise begleitet von retinalen Infiltraten, manchmal mit dem typischen Bild einer Leopardenhaut, während eine Beteiligung vorderer Augenabschnitte selten ist. Neben der Untersuchung des Augenhintergrunds wird die optische Kohärenz-Tomografie eingesetzt. Zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines ZNS-Befalls kommt die Magnetresonanztomografie zum Einsatz.

Obwohl die ophthalmologischen Untersuchungen häufig einen dringenden Verdacht auf das Vorliegen eines intraokulären Lymphoms erbringen, müssen wichtige Differenzialdiagnosen wie infektiöse Ophthalmitis, Sarkoidose oder chronische posteriore Uveitis ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund erfordert die Lymphomdiagnose die Gewinnung von Material für die zytologische und weiterführende pathologische Analyse, üblicherweise durch Vitrektomie oder Glaskörperaspiration. Ein rascher Transport des Materials an die Pathologie bzw. eine Triage für die verschiedenen Untersuchungen wie Zytologie, Immunzytochemie, Durchflusszytometrie, molekulare Analysen und Bestimmung von Zytokinspiegeln sind für eine optimale Diagnostik essenziell. Bei zellreichen Punktaten kann alternativ zur Immunzytochemie die Zellblocktechnik eingesetzt werden. Zytologisch zeigen sich große, atypische lymphatische Zellen mit unregelmäßigen blastären Kernen mit prominenten Nukleolen und basophilem Zytoplasma. In vielen Fällen dominieren allerdings entweder eine hohe Anzahl von reaktiven, kleinen Lymphozyten, meist T-Zellen oder fortgeschrittene zytolytische Veränderungen mit schlechtem morphologischem Erhaltungszustand. Der Zellgehalt des Aspirats ist beim VRL sehr heterogen, und Zellarmut alleine kann nicht als sicheres Ausschlusskriterium gewertet werden[1, 3, 5, 8]. Degenerative Veränderungen, geringer Zellgehalt und auch eine vorangegangene Steroidtherapie können die Diagnose eines VRL sehr schwierig machen. Darüber hinaus können atypische Zellen auch bei reaktiven Veränderungen, wie bei Virusinfekt beobachtet werden. Die Sensitivität und Spezifität der Zytologie wird mit 45-60% angegeben, wobei aufgrund des Fehlens eines Goldstandards diese Zahlen mit Vorsicht genossen werden müssen. Der immunzytochemische Nachweis von großen atypischen B-Zellen ist diagnostisch sehr wertvoll, kann aber durch den schlechten Erhaltungszustand der Zellen nicht immer eingesetzt werden. Das Gleiche gilt für die Durchflusszytometrie [18]. In Fällen, bei denen die Vitrektomie keine eindeutige Diagnose erlaubt, kann eine chorioretinale Biopsie durchgeführt werden.

Molekulare Analysen von Glaskörperaspiraten, insbesondere der Nachweis von klonalen Immunglobulinumlagerungen mittels PCR gehören ebenfalls zum diagnostischen Standardrepertoire bei VRL[7, 17, 23]. Der Nachweis einer reproduzierbaren klonalen B-Zell-Population mit Konsensus Primern wie den BIOMED-2 Primersets kann die Diagnose bestätigen, in der Praxis ist die Klonalitätsanalyse allerdings mit deutlichen Limitationen behaftet. Aufgrund des immunprivilegierten Status des Auges können bei reaktiven Veränderungen oligoklonale Expansionen benignen B-Zellen auftreten und falsch-positive Resultate in Form von nicht reproduzierbaren pseudoklonalen Banden liefern, umgekehrt kann es bei DLBCL aufgrund fehlender Primerbindung durch somatische Hypermutation zu falsch negativen Ergebnissen kommen[1]. Zur Vermeidung von Fehldiagnosen muss jede PCR im doppelten Ansatz durchgeführt werden, und nur reproduzierbare Banden bei ausreichender Zellzahl sollten für die Auswertung in Betracht gezogen werden, ohne dass dies allein als Beweis für das Vorliegen eines Lymphoms gewertet werden kann. Für die Rezidivdiagnose oder zum Nachweis einer intraokulären Manifestation eines ZNS Lymphoms ist die Klonalitätsanalyse besonders wertvoll, da der Vergleich der Produkte eine weitere Bestätigung liefern kann.

Wie oben beschrieben, zeigen DLBCL des ZNS besondere molekulare Merkmale, die potentiell zur Diagnostik verwendet werden können. Aufgrund der hohen Frequenz von *MYD88* Mutationen haben

wir daher kürzlich an einer hohen Fallzahl von Glaskörperaspiraten retrospektiv die Mutationsanalyse zum Nachweis der *MYD88* L265P Mutation durch allel-spezifische PCR eingesetzt und konnten zeigen, dass dieser einfache Test die Sensitivität zum Nachweis eines VRL von 62% auf 90% steigerte[1]. Diese Daten wurden mittlerweile von anderen Arbeitsgruppen bestätigt und etablieren die Mutationsanalyse als wertvolle Zusatzuntersuchung für die Diagnostik des VRL. Um die *MYD88*-negativen Fälle von PVRL zu diagnostizieren, die etwa 20-30% ausmachen, bietet sich der Einsatz von Hochdurchsatztechniken wie des ‚Next Generation Sequencing‘ zum Nachweis anderer rekurrenter Mutationen an.

Eine weitere an vielen Zentren eingesetzte Diagnostik ist die Bestimmung von Zytokinspiegeln, speziell der Ratio zwischen IL-10 und IL-6, die bei VRL üblicherweise >1 ist. Obwohl dieser Nachweis aus verschiedenen Gründen schwierig zu standardisieren ist, wird eine Sensitivität von 80-90% und eine sehr hohe Spezifität in der Abgrenzung zur Uveitis angegeben[9].

Fazit für die Praxis

Intraokuläre Lymphome sind eine Sonderform des diffus großzelligen B-Zelllymphoms des Zentralnervensystems und können primär oder sekundär auftreten; die häufigste Form ist das vitreo-retinale Lymphom (VRL).

Die Diagnose des VRL ist klinisch (Masquerade-Syndrom) wie pathologisch sehr schwierig und erfordert die zytologische, immunzytochemische und molekulare Untersuchung von Glaskörperaspiraten oder gegebenenfalls chorioretinalen Biopsien; eine Verzögerung der Diagnosestellung ist häufig.

Der B-Zell-Klonalitätsnachweis erfordert aufgrund des häufigen Auftretens von nicht reproduzierbaren oligoklonalen oder pseudoklonalen Produkten eine sehr kritische Bewertung.

Intraokuläre Lymphome zeigen ein ähnliches Mutationsspektrum wie DLBCL anderer immunprivilegiertes Lokalisationen (Hoden, ZNS) mit hoher Frequenz von Mutationen in *MYD88*.

Der Nachweis von Mutationen von *MYD88*, insbesondere der L265P Punktmutation, ermöglicht eine deutliche Steigerung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität.

Die Unterscheidung des VRL vom indolenten Marginalzonenlymphom der Uvea ist prognostisch und therapeutisch von großer Relevanz.

Literatur

- 1 Bonzheim I, Giese S, Deuter C, et al. (2015) High frequency of *myd88* mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: A valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood* 126:76-79.
- 2 Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P, et al. (2006) A uniform activated b-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: Analysis of 83 cases. *Blood* 107:190-196.
- 3 Coupland SE (2013) Molecular pathology of lymphoma. *Eye (Lond)* 27:180-189.

- 4 Coupland SE, Anastassiou G, Bornfeld N, et al. (2005) Primary intraocular lymphoma of t-cell type: Report of a case and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243:189-197.
- 5 Coupland SE, Chan CC, Smith J (2009) Pathophysiology of retinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 17:227-237.
- 6 Coupland SE, Damato B (2008) Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol* 36:564-578.
- 7 Coupland SE, Hummel M, Muller HH, et al. (2005) Molecular analysis of immunoglobulin genes in primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3507-3514.
- 8 Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE (2016) How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol* 173:680-692.
- 9 Fisson S, Ouakrim H, Touitou V, et al. (2013) Cytokine profile in human eyes: Contribution of a new cytokine combination for differential diagnosis between intraocular lymphoma or uveitis. *PLoS One* 8:e52385.
- 10 Gonzalez-Aguilar A, Idbaih A, Boisselier B, et al. (2012) Recurrent mutations of *myd88* and *tbl1xr1* in primary central nervous system lymphomas. *Clin Cancer Res* 18:5203-5211.
- 11 Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. (2007) Primary intraocular lymphoma: An international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol* 18:1851-1855.
- 12 Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. (2015) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 16:e322-332.
- 13 Kakkassery V, Stubiger N, Adamietz IA, et al. (2015) [Lymphoma of the ocular adnexa]. *Ophthalmologie* 112:210-216.
- 14 Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M, et al. (2013) High prevalence of oncogenic *myd88* and *cd79b* mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J* 3:e139.
- 15 L'vasseur SD, Wittenberg LA, White VA (2013) Vitreoretinal lymphoma: A 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes. *JAMA Ophthalmol* 131:50-55.
- 16 Malumbres R, Davis J, Ruiz P, et al. (2007) Somatic mutations of immunoglobulin *IGHV* genes without intraclonal heterogeneity indicate a postgerminal center origin of primary intraocular diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 138:749-755.
- 17 Merle-Beral H, Davi F, Cassoux N, et al. (2004) Biological diagnosis of primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol* 124:469-473.
- 18 Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE, et al. (2013) Multicolor flow cytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 120:991-996.
- 19 Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S, et al. (2008) Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia* 22:400-405.
- 20 Mulay K, Honavar SG (2016) An update on ocular adnexal lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 33:164-172.
- 21 Riemersma SA, Jordanova ES, Schop RF, et al. (2000) Extensive genetic alterations of the HLA region, including homozygous deletions of HLA class II genes in B-cell lymphomas arising in immune-privileged sites. *Blood* 96:3569-3577.
- 22 Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJ (2017) Ocular adnexal marginal zone lymphoma: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 30:118-130.
- 23 Wang Y, Shen D, Wang VM, et al. (2011) Molecular biomarkers for the diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Mol Sci* 12:5684-5697.

Abbildungen

Abbildung 1: Augenhintergrund bei vitreoretinalem Lymphom. A. Glaskörperinfiltration und unterhalb der Papille ein gelbliches subretinales Infiltrat. B. Typische "Leopardenfellzeichnung" mit zahlreichen lokalisierten Pigmentierungen im Bereich des gelblichen subretinalen Infiltrates.

Abbildung 2: Zytologie und Immunzytochemie des vitreoretinalen Lymphoms.

Tabelle 1 Intraokuläre Lymphome

	Vitreo-retinal	Uveal	Sekundäre NHL
Häufigster Subtyp	Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL), meist ABC-Typ (80-90%)	Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT-Lymphom)	DLBCL, andere Typen (CLL, Burkitt, Plasmozytom)
Immunphänotyp	CD20+, CD79a+, BCL6+/-, MUM1+, BCL2+, hohe Proliferation	Pan B+, CD43+/-, CD10-, BCL6-, geringe Proliferationsrate	Abhängig vom Subtyp des systemischen Lymphoms
Molekulare Befunde	Klonales B-Zellrearrangement mit hoher somatischer Mutationslast MYD88 (60-80%) und CD79b Mutationen	Klonales B-Zellrearrangement Weitere molekulare Befunde unbekannt	Abhängig vom Subtyp des systemischen Lymphoms
Klinische Merkmale	Glaskörpertrübung und (sub)retinale Infiltrate Bilateraler Augen- und ZNS-Befall häufig Schlechte Prognose	Verdickung der Iris oder Chorioidea Meist einseitig, extraokuläre Ausdehnung häufig Gute Prognose	Meist Infiltration von Iris oder Chorioidea, systemisches Lymphom in Anamnese Schlechte Prognose