

# Experiencia de 10 años en linfomas oculares y de anexos oculares

Rocío Caballero-Caballero,<sup>a\*</sup> E.Gabriela Hernández-Rivera<sup>b</sup> y Joseph X. López-Karpovitch<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Hematología Centro Médico ISSEMyM, Edo. Méx., México

<sup>b</sup>Departamento de Hematología-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de abril de 2006

Aceptado: 12 de mayo de 2006

## RESUMEN

**Antecedentes.** Los linfomas oculares (LO) y de los anexos oculares (LAO) tienen una incidencia de 7- 8% de todos los tumores extraganglionares.

**Objetivo.** Describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los LO y LAO atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Material y métodos.** Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de LO y LAO de julio de 1994 a julio del 2005. Se analizaron los siguientes datos: presentación clínica, tratamiento, respuesta al tratamiento, supervivencia global, y supervivencia libre de enfermedad (SVLE).

**Resultados.** Se analizaron 10 pacientes, 8 mujeres y 2 hombres. La media de edad fue de 50 años. La remisión completa (RC) se presentó en 8 de 10 pacientes y en los 6 pacientes con linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Se encontraron dos con enfermedad refractaria, los cuales estaban en estadio IV.

**Conclusiones.** En este estudio los LO y LAO correspondieron a 0.02% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) estudiados (498 casos). Los linfomas tipo MALT se presentan a edad más avanzada, se encontraron en estadios más tempranos y en todos hubo RC, con una SVLE promedio de 868 días y una media de supervivencia de 442 días.

## Palabras clave:

Linfoma extraganglionar, linfoma ocular, linfoma de anexos oculares, linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas, hiperemia conjuntival

## SUMMARY

**Background.** Ocular lymphomas and ocular adnexae lymphomas (OL and OAL) constitute 7-8% of all extranodal lymphomas.

**Objective.** Describe the clinical, morphologic and immunophenotypic characteristics of OAL seen in our hospital.

**Material and methods.** Retrospective analysis of patient records with OL and OAL between July 1994 and July 2005. The following data was analyzed: Clinical presentation, therapy, treatment response, overall survival and disease free survival.

**Results.** Ten patients with OL and OAL were identified. Of these, 8 were women and 2 men. Median age was 50. Eight of 10 patients achieved complete remission, 6 of the 6 presenting MALT Lymphoma. Two patients with stage IV had refractory disease.

**Conclusions.** In our series 0.02% of lymphomas were OL and OAL of a total 498 LNH. MALT lymphomas appear at a more advanced age, sixty percent of the cases were MALT lymphomas and were diagnosed during their early stages. Patients were followed during 21 months, global survival was 100%, free illness survival had a mean of 868 days and a survival median of 442 days.

## Key words:

Extranodal lymphoma, ocular lymphoma, adnexae, lymphoid tissue, conjunctival hyperemia

## Introducción

No obstante que hasta 1.5% de pacientes con LNH pueden desarrollar afección de la órbita y de la conjuntiva, el linfoma primario de los anexos oculares es raro, entre 2 y 28% de los linfomas extraganglionares según autores, y 10% de todos los tumores oculares.<sup>1,2,8</sup>

Los linfomas del globo ocular y sus anexos pueden afectar cualquier estructura: intraocular, órbita, párpados, conjuntiva y glándula lagrimal;<sup>3-5</sup> la mayoría son LNH de fenotipo B e inician como linfoma de células B de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas.<sup>6,7</sup>

Los linfomas que involucran las estructuras del ojo siguen 2 patrones:

1. Linfoma de tejidos blandos periorbitarios: Es la presentación más común, particularmente en la superficie mucosa conjuntival y el área que rodea la glándula lagrimal, la mayoría de linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) de fenotipo B.
2. Linfoma intraocular. Es la forma más rara de linfoma ocular, constituye menos de 1% de todos los linfomas y pueden ser de difícil diagnóstico. Casi todos son LNH difusos de células grandes, generalmente de curso indolente diagnosticados como uveítis crónica, vitreítis, con

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Rocío Caballero-Caballero, Paseo Tollocan, Av. Baja Velocidad No. 284. Col. San Jerónimo Chicahualco, 52170 Metepec, Edo. de México, México. Tel.: 01(722) 275 6300, extensiones 3400 y 2419. Correo electrónico: roxio721110@hotmail.com

tendencia a ser bilateral (> 50% de los casos) y se asocian con involucro de leptomeninges o cerebro (50% de los casos).

Se han informado casos con una relación entre el LNH primario del ojo y el LNH primario de Sistema Nervioso Central (SNC) en el curso de la enfermedad.<sup>9,10</sup> El linfoma primario de SNC está asociado en 12-15% de los casos con involucro ocular. El LNH ocular ocurre como enfermedad oculocerebral en 61%, ocular 17%, oculo-visceral 17% y óculo-visceral-cerebral en 5% de los casos.<sup>11,12</sup>

El linfoma MALT constituye 89.7% de todos los que afectan el globo ocular y sus anexos, seguido de otros tipos de linfoma como el de células del manto y folicular en 2-10%.<sup>13,14</sup>

Las clasificaciones antiguas incluyendo la Working Formulation y la de Kiel se refieren a linfomas que se originan en ganglios linfáticos pero no reconocen los extraganglionares como entidad clínica distinta.<sup>15,21</sup> En 1983 Isaacson y Wright introdujeron criterios diagnósticos del linfoma tipo MALT. En 1994 fue reconocido como un tipo distinto de linfoma en la clasificación de la REAL<sup>22</sup> (Revised European-American Lymphoma), y más recientemente por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS define a los linfomas extraganglionares de la zona marginal asociados a mucosas (MAL), como de linfocitos pequeños heterogéneos de estirpe B que infiltran la zona marginal y se extiende a la región interfolicular.<sup>16,17</sup>

Estudios previos sugieren que la incidencia relativa de linfomas tipo MALT varía entre diferentes poblaciones de 3-24%. En ocasiones los linfomas de bajo grado se transforman en linfomas de alto grado. Según algunos estudios, componentes de bajo y alto grado coexisten, estos casos indican que algunos linfomas de células grandes pueden originarse de transformación de linfomas tipo MALT.<sup>18,23</sup>

La literatura informa una correlación entre la infección de virus de hepatitis C (VHC) y linfomas MALT extraganglionares.<sup>19,20</sup>

Los tratamientos que han sido utilizados para MALT de anexos oculares y ojo son: quimioterapia, radioterapia y combinación de ambas modalidades. Sin embargo, no existe un tratamiento de primera línea establecido debido a lo reciente de la descripción de ésta entidad y a lo raro de la misma.<sup>24</sup>

El objetivo del presente estudio fue investigar las características clínicas, morfológicas y modalidades terapéuticas de (LO) y (LAO) en esta institución.

## Material y métodos

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LO y LAO de julio de 1994 a julio del 2005. Se localizaron a partir de la base de datos de los departamentos de hematología y de anatomía patológica. Se obtuvieron y analizaron los siguientes datos: presentación clínica, sintomatología ocular, síntomas B, sitio de presentación (conjuntiva, órbita, párpado, glándula lagrimal), estadio clínico de Ann Arbor, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, Beta dos microglobulina, deshidrogenasa láctica, aspirado de médula ósea, punción lumbar, TAC o resonancia magnética de órbita, TAC de tórax, abdomen, tratamiento recibido (radioterapia, quimioterapia, quimioterapia/radioterapia), respuesta, supervivencia global, y SVLE.

En cuanto a respuesta se definió como RC: la desaparición de la enfermedad. *Respuesta parcial:* Disminución de la enfermedad medible mayor de 25%, *Enfermedad refractaria:* Persistencia de la enfermedad o progresión de la misma.

Se consideró primario cuando afectaba el globo ocular y una o varias estructuras del ojo y sus anexos y secundario cuando afectaba además otros órganos o grupos ganglionares.

Todos los casos fueron examinados y clasificados de acuerdo con la clasificación de la OMS con base en las características morfológicas observadas rutinariamente en laminillas teñidas con Hematoxilina-Eosina y estudios de inmunohistoquímica.

Los anticuerpos primarios utilizados fueron: CD20, CD5, CD10, CD3, CD15, CD4, BCL-2, Epstein Barr-encoded RNA (EBER).

## Resultados

### Características clínicas

La frecuencia de LAO y LO en este estudio fue de 0.02% de todos los LNH estudiados (498 casos) de julio de 1994 a julio de 2005. Las características clínicas e histológicas se resumen en el Cuadro I. De los 10 casos de LO y LAO que se incluyeron en el estudio 8 fueron mujeres y 2 hombres (Relación H:M 1:4). La media de edad fue de 50 años con un margen de 23 a 77. De los pacientes 60% fue mayor de 40 años y sólo un p. fue menor de 25. Seis casos fueron LAO primarios y cuatro LAO secundarios. El seguimiento fue de 6 a 36 meses con una media de 21, no se encontraron casos de linfomas intraoculares.

La localización de los LAO primarios y secundarios se muestra en el cuadro I.

El tiempo medio del inicio de los síntomas al momento del diagnóstico fue de 46 meses (12-48 meses). Para los linfomas no MALT el síntoma más frecuente fue hiperemia con-

**Cuadro I. Resumen de características clínicas de pacientes con LO y LAO.**

No.	Sexo	Edad (años)	P/S	Región afectada
1	F	53	P	Músculo recto lateral izquierdo
2	M	62	P	Músculo recto lateral izquierdo, glándula lagrimal
3	M	77	S	Tumor bipalpebral, glándula lagrimal, adenomegalias generalizadas, médula ósea, paladar
4	F	52	S	Ambas conjuntivas, médula ósea
5	F	38	P	Conjuntiva izquierda
6	F	23	P	Ambas conjuntivas
7	F	30	S	Órbita, médula ósea
8	F	65	P	Conjuntiva izquierda
9	F	49	S	Ambas conjuntivas, mediastino
10	F	36	P	Órbita, músculo recto interno, elevador del párpado superior

P: Primario, S: Secundario, F: Femenino, M: Masculino

**Cuadro II. Tipo de linfoma ocular y sintomatología asociada.**

Tipo histológico	Síntomas asociados
1. MALT	Conjuntivitis, aumento de volumen
2. MALT	Visión borrosa, aumento de volumen, disminución de la agudeza visual
3. LNH de células del manto	Conjuntivitis, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, dolor, prurito, ptosis, aumento de volumen, síntomas B.
4. LNH folicular	Aumento de volumen, ptosis, disminución de la agudeza visual
5. MALT	Tumoración en conjuntiva
6. MALT	Conjuntivitis, prurito
7. LNHDG	Conjuntivitis, aumento de volumen
8. MALT	Conjuntivitis crónica
9. MALT	Lesión nodular en conjuntiva palpebral
10. LNH folicular	Proptosis, conjuntivitis

MALT: Linfoma no Hodgkin de tejido linfoide asociada a mucosas

LNHDG: Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes

LNH: Linfoma no Hodgkin

juntival en 7/10 (70%) y aumento de volumen en la zona afectada 7/10 (70%), seis presentaron conjuntivitis crónica y 6/10 presentaron aumento local de volumen. A diferencia de los linfomas MALT, en los que ningún paciente presentó síntomas B, 3 de 4 pacientes con linfomas no MALT presentaron pérdida ponderal y diaforesis. La disminución de la agudeza visual se presentó en 3/10, visión borrosa 2/10, prurito 2/10, ptosis 2/10, sensación de cuerpo extraño 1/10, dolor 1/10, sólo un paciente se presentó con fiebre al momento del diagnóstico correspondiendo a LNH de células del Manto (Cuadro II).

**Cuadro IV. Comparación de LO y de LAO, MALT y no MALT**

	MALT	No MALT
No. de pacientes	6	4
Edad media en años (rango)	53(30-77)	37(23-52)
Sexo		
Masculino	1	1
Femenino	5	3
Estadio clínico		
I	3	1
II	0	0
III	1	0
IV	2	3
Histología		
MALT	6	
No MALT		
LNH de células del manto	1	
LNH folicular	2	
LNH de células grandes	1	
Involucró a médula ósea	0	2

**Cuadro III. Resumen de tipo de linfoma, IPI, estadio clínico, tratamiento y seguimiento.**

Sexo	Tipo linfoma	IPI	Estadio	TX	Respuesta
F	MALT	Bajo	I	RT/QT	RC
M	MALT	Intermedio alto	IV	RT/QT	RC-recaída
M	LNH manto	Intermedio alto	IV	RT/QT	Refractario
F	LNH folicular	Intermedio bajo	IV	RT/QT	Refractario
F	MALT	Bajo	I	RT	RC
F	MALT	Bajo	I	RT/QT	RC
F	LNHDG	Intermedio bajo	IV	QT	RC
F	MALT	Intermedio alto	IV	RT*	RC-recaída
F	MALT	Intermedio bajo	III	QT	RC
F	LNH folicular	Bajo	I	RT	RC

IPI: Índice pronóstico internacional, TX: Tratamiento, F: Femenino, M: Masculino, RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia, RC Remisión completa

MALT: Linfoma no Hodgkin de tejido linfoide asociado a mucosas

LNHDG: Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes

LNH: Linfoma no Hodgkin

\*Paciente con cirrosis hepática en Child C no recibió QT

De acuerdo con el índice pronóstico internacional (IPI) los linfomas tipo MALT correspondieron a IPI bajo en 3/6, intermedio bajo en 1/6, intermedio alto en 2/6. Los linfomas no MALT presentaron un IPI intermedio bajo 2/4, intermedio alto 1/4 y bajo 1/4. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue en los linfomas tipo MALT de 12 a 84 meses con una media de 46 y en los linfomas no MALT de 18 a 60 meses con una media de 31.5.

El estadio clínico al momento del diagnóstico se resume en los cuadros III y IV. De los seis casos con linfoma MALT, tres se presentaron en estadio I, dos en III, y uno en IV por infiltración a médula ósea. Los no MALT se encontraron: tres en estadio IV (linfoma de células del manto, LNH difuso de células grandes, LNH folicular) y uno en estadio I (LNH folicular).

#### Infecciones

En los casos de conjuntivitis no se aisló ningún germen y en 2 de MALT los pacientes tenían infección gástrica por *Helicobacter Pylori*, sin embargo, no se encontró linfoma MALT gástrico. Un caso de linfoma no Hodgkin folicular se asoció a infección por VHC.

#### Características histopatológicas

De los 10 casos identificados seis correspondieron a LNH de la zona marginal, uno a LNH de células del manto, otro a LNH

difuso de células grandes, y dos a LNH foliculares. La inmunohistoquímica se realizó en ocho de los 10 casos estudiados, de los cuales todos mostraron al menos un marcador de estirpe B. Cinco de seis casos de linfoma tipo MALT tuvieron CD20+ y BCL-2+. Dos LNH foliculares fueron CD20+, CD43 +/- y el LNH de células del manto fue CD20+, BCL-2+, ciclina D1 +, CD 43 +/-.

### Tratamiento

El tratamiento para todos los linfomas incluyó: radioterapia (RT) sola en tres pacientes, combinada con quimioterapia (QT) en cinco y QT sola en dos pacientes. El tratamiento resultó muy heterogéneo (Cuadro III). Los pacientes con estadio III y IV recibieron QT sistémica con o sin RT, excepto un paciente en estadio IV con MALT que tenía cirrosis hepática Child-C por lo que sólo se trató con RT. En los linfomas tipo MALT que sólo se trataron con QT, el esquema utilizado de primera línea fue sin antracíclico.

### Respuesta de la enfermedad

La remisión completa se alcanzó en 8/10 pacientes, incluyendo los seis con linfoma tipo MALT. Se encontraron dos pacientes con enfermedad refractaria (LNH de células del manto y LNH folicular). Las recaídas se observaron en dos pacientes con MALT en estadio IV, a los nueve y 25 meses respectivamente.

### Discusión

La frecuencia de LAO y LO en este estudio es mucho menor a lo informado en la literatura (0.02% vs. 2-4%). Los linfomas MALT constituyen 60% de todos los LO y LAO, seguidos por linfoma folicular 20%, difuso de células grandes 10%, y de células del manto 10% similar a los resultados encontrados por otros grupos.<sup>5,6,10,11</sup>

Estudios previos han informado mayor edad para linfomas tipo MALT (59-65 años),<sup>6,20,24</sup> ligeramente menor a lo descrito en la literatura. Los linfomas no MALT tuvieron una edad media de presentación de 37 años,<sup>23-22</sup> menor que los linfomas MALT. En la literatura<sup>23</sup> se menciona una leve tendencia a presentarse con mayor frecuencia en mujeres (Relación 1:1.2 H:M).

La mayoría de LAO en este estudio fueron linfomas primarios (localizados) y no linfomas secundarios (infiltración ocular y extraocular) al igual que algunos informes de la literatura.<sup>5</sup>

El sitio más frecuentemente afectado en LO fue la conjuntiva, seguido de los músculos extraoculares, glándula lagrimal y órbita, a diferencia de lo informado en la literatura en donde la afección de órbita es más frecuente;<sup>24</sup> no hubo casos con infiltración a SNC.

El involucro múltiple de linfoma MALT se presentó en un caso y en tres de cuatro de linfoma No-MALT. Estos resultados son similares a los reportados para todos los linfomas MALT en estudios previos.<sup>22,23</sup> Los linfomas tipo MALT se presentaron como una enfermedad localizada en alrededor de 90% de los pacientes y confinados al sitio de origen, por un periodo prolongado. Los síntomas más frecuentes pre-

sentados fueron hiperemia conjuntival, ocasionalmente simulando conjuntivitis crónica (70% de los casos), tres de cuatro pacientes con linfomas no MALT presentaron pérdida ponderal y diaforesis. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de linfoma fue mayor (media de 46 meses) en los tipo MALT que en los no MALT (31 meses), corroborando este hallazgo el curso indolente y crónico de los LNH tipo MALT.

En dos de seis pacientes con linfoma MALT se encontró infección por *H. Pylori* y en 1 paciente con linfoma no MALT infección por VHC, en la actualidad existe evidencia que indica que los linfomas MALT se asocian con estimulación antigenica crónica por microorganismos y autoantígenos y esto precede a la aparición de linfoma.<sup>25</sup>

Los pacientes con linfoma MALT alcanzaron RC (100%), dos tuvieron recaída en el seguimiento y se presentaron como primarios en 83% de los casos. En cuanto al tratamiento, no existe un estándar, cabe destacar que los MALT es estadios I recibieron 2 RT y 1 RT y QT teniendo RC sostenida en todos los casos. El resto de pacientes recibieron tratamientos muy heterogéneos y no permiten obtener conclusiones. La rareza de este tipo de linfoma en nuestra experiencia y en la literatura en general no ha permitido establecer el tratamiento ideal por lo que consideramos importante informar esta experiencia.

### Agradecimientos

Al personal del área de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

### Referencias

1. Acer Peña A, Domingo Gordo B, Arrevalo Vrelasco L, Gómez García J, Martínez Montero JC Conjunctival Marginal zone lymphoma: clinical and pathological features. Archivos de la sociedad española de oftalmología 2000;7:1-4.
2. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX, Schmid C, Kerr-Muir MG, Lea SH. Primary Low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: a mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. Histopathology 1993;23:417-424.
3. Isaacson P, Wright D Malignant Lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue, a distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1410-1416.
4. Myhre MJ, Isaacson PG. Primary B cell gastric lymphoma: a reassessment of its histogenesis. J Pathol 1987;152:1-11.
5. Addis BJ, Hyek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a reappraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. Histopathology 1988;13:1-12.
6. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant Lymphomas arising from mucosa associated lymphoid tissue. Cancer 1984;53:2515-2524.
7. Isaacson PG. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue MALT. Histopathology 1990;15:617-619.
8. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972;29:252-260.
9. Peterson K, Gordon K, Heinemann M, Deangelis L. The clinical spectrum of ocular lymphoma. Cancer 1993;72:843-849.
10. Whit Cup SM, Desmet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin BF, Burnier M, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. Ophthalmology 1993;100:1399-406.
11. Rankin GA, Jakobiec FA, Hidayat AA. Intraocular lymphoproliferations simulating uveitis. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: 1994;524-548.
12. Freeman LM, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Clinical features. Laboratory investigations and survival in ocular reticulum cell sarcoma. Ophthalmology 1987;94:1631-1639.
13. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Lingood RM, Harris NL, Ferry JA. Ocular Adnexae Lymphoma: clinical behaviour of distinct world health organization classification subtypes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:1382-1391.
14. Looi A, Gascogne RD, Chhanabhai M, Connors JM, Rootman J, White VA.

- Mantle cell lymphoma in the ocular adnexae region. *Ophthalmology* 2005;112:114-119.
15. Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non Hodgkin's lymphomas. Abstract and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112.
16. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H**, A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
17. **Jaffe E, Harris N, Stein H**. WHO classification: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: World Health Organization Classification of tumours series. Lyon: IARC Press; 2001
18. **Isaacson PG, Spencer J**. malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-462.
19. **Luppi M, Longo, Ferrari MG, Ferrara L, Marasca R, Barozzi P, et al.** Additional neoplasm and HCV infection in low-grade lymphoma of lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996;94:373-375.
20. **Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, Levrero M, Martelli M, Negro F**. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998;109:600-609.
21. **Stansfeld A, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyile, et al.** Updated Kiel classification for lymphoma. *Lancet* 1988;1:292.
22. **Auw-Haedrich C, Coupland SE, Kapp A, Schmitt-Graff A, Buchen R, Witschel H**. Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification. Revised European and American lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2001;85:64-69.
23. **Cahill M, Barnes C, Moriarty P, Kennedy S**. Ocular adnexal lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol* 1999;83:742-747.
24. **Uta Schick, Oliver Lermer, Renate Unsold, Werner Hassler** Treatment of primary orbital lymphomas. *Eur J Haematol* 2004;72:186-192.
25. **Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M**. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen driven lymphoproliferations. *Blood* 2006;107:3034-3044.