

# Linfoma no Hodgkin fulminante presentándose con acidosis láctica e insuficiencia hepática aguda: reporte de caso y revisión de la literatura

Guillermo Flores Padilla,<sup>1</sup> Marco Antonio Alba Garibay,<sup>1</sup> Haiko Nellen Hummel,<sup>1</sup> Renata Ávila,<sup>1</sup> Alejandra Méndez,<sup>1</sup> Rocío Ramírez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, <sup>2</sup> Departamento de Patología. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D. F., México.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:129-134

## Resumen

La falla hepática causada por neoplasias malignas es rara. Puede ser secundaria a cáncer hepatocelular, metástasis hepáticas, neoplasias secundarias o como complicación de agentes quimioterapéuticos. Las neoplasias hematológicas, como la leucemia, linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin generalmente no causan falla hepática y más raramente aún producen falla hepática aguda fulminante. **Caso clínico:** se presenta un hombre de 43 años de edad con diarrea, náuseas y dolor abdominal leve de dos semanas de evolución. Fue tratado con antibióticos orales sin mejoría. Ingresó con falla hepática al departamento de urgencias en donde se lo encontró icterico, agitado, taquicárdico e hipotenso. Tenía equimosis alrededor de los ojos y tórax, sangrado activo en sitios de venopunción y hematuria macroscópica. El abdomen estaba doloroso con hepatomegalia. Los estudios de laboratorio tenían hallazgos que correspondían a falla hepatorenal aguda, serología para hepatitis viral negativa, anticuerpos antinucleares negativos y el panel de hierro normal. El ultrasonido abdominal mostró hepatoesplenomegalia. El paciente desarrolló hipoglucemia refractaria y mayor aumento de ácido láctico sérico. Falleció a los cinco días de su admisión. **Conclusiones:** la falla hepática aguda como presentación inicial de linfoma es rara. Esto puede retrasar el diagnóstico, contribuyendo al mal pronóstico de esta entidad. Establecer el diagnóstico de malignidad como causa de falla hepática aguda es difícil y requiere un alto índice de sos-

pecha. Dado el mal pronóstico asociado con el diagnóstico tardío y los potenciales beneficios de la quimioterapia, se debe considerar al linfoma como causa de falla hepática aguda sin una etiología evidente y asociado a acidosis láctica y hepatomegalia.

**Palabras claves:** insuficiencia hepática aguda, Linfoma no Hodgkin fulminante.

## Fulminant non-Hodgkin lymphoma presenting as lactic acidosis and acute liver failure: case report and literature review

### Summary

Hepatic dysfunction caused by malignancy is uncommon and can be the result of primary hepatocellular carcinoma, liver metastasis, secondary malignancies, or a complication of chemotherapeutic agents. Hematological malignancies, as leukemia, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma, typically do not result in hepatic dysfunction and rarely manifest as fulminant liver failure. **Case Presentation:** A 43 year-old male was referred with 2-week diarrhea, nausea and vague abdominal discomfort. He was treated with oral antibiotics. However, symptoms progressed and he was admitted with advanced liver failure. On admission the patient was jaundiced, agitated, with tachycardia and hypotension. There were echymosis around the eyes and chest, active bleeding at sites of vein punctures and macroscopic hematuria. The abdomen was tender with an enlarged liver. Admission laboratory findings were consistent with acute hepato-renal failure. Viral hepatitis serology was negative, antinuclear antibody screen was negative, and iron panel was normal. Abdominal ultrasound showed liver and spleen enlargement. He developed refrac-

**Correspondencia:** Marco Antonio Alba Garibay  
Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc # 330. México D. F. 03810, México. Tel. (5255) 52813085 - Fax: (5255) 52813029  
E-mail: albamed@yahoo.com

tory hypoglycemia, further increase in serum lactate and died 5 days after admission. **Conclusions:** Acute liver failure is uncommon as the presenting feature of lymphoma. This fact may delay diagnosis, contributing to the reported poor prognosis. Establishing a diagnosis of malignancy as the cause of acute liver failure is difficult and requires a high index of suspicion. Given the poor prognosis associated with late or missed diagnosis and the potential benefits of early chemotherapy, lymphoma should be considered in any patient presenting with acute liver failure without an obvious etiology and associated with lactic acidosis and hepatomegaly.

**Key words:** Acute Liver Failure, Fulminant Non-Hodgkin Lymphoma.

La disfunción hepática causada por neoplasias es un evento infrecuente. Puede presentarse como resultado de tumores hepáticos primarios, metástasis hepáticas, tumores secundarios o como complicación de los agentes quimioterapéuticos.<sup>1-9</sup>

Las neoplasias hematológicas, como la leucemia, el linfoma no Hodgkin (LNH) y el linfoma Hodgkin, pueden causar una elevación anormal de las enzimas hepáticas, pero generalmente no producen disfunción hepática y muy ocasionalmente provocan insuficiencia hepática.<sup>4,10</sup> A pesar de ser una causa poco frecuente de insuficiencia hepática, se han reportado más de 30 casos de insuficiencia hepática aguda secundaria a infiltración linfoide del hígado.<sup>4,10-32</sup>

El propósito de este trabajo es describir un caso inusual de insuficiencia hepática fulminante secundaria a linfoma no Hodgkin.

### Presentación del caso

Se trata de un paciente de género masculino de 43 años de edad que ingresó a nuestro hospital por falla hepatorenal aguda.

Inició su padecimiento en las dos semanas previas con diarrea leve, náuseas y dolor abdominal leve. Recibió ciprofloxacino y gentamicina durante 5 días. Los resultados de laboratorio de ese momento se muestran en la Tabla 1. Continuó deteriorándose y una semana después fue admitido por insuficiencia hepática aguda.

El paciente era albañil y vivía con su familia. Tenía ingesta importante de alcohol desde la edad de 24 años y hasta 2 semanas antes de su hospitalización. No tenía antecedente de consumo de drogas ilícitas, aspirina, acetaminofeno, hongos, té de hierbas, pérdida de

peso o historia familiar de enfermedad hepática.

La temperatura axilar era de 37.9 °C, la frecuencia cardíaca de 110 por minuto, la frecuencia respiratoria de 28 por minuto y la presión arterial 80/50 mm Hg.

Se encontró al paciente con ictericia importante, agitado y muy angustiado. No tenía *rash* o telangiectasias y no se detectaron linfadenopatías. Tenía equimosis alrededor de los ojos y el tórax, así como sangrado activo en sitios de venopunción y hematuria macroscópica. El abdomen era doloroso y tenía hepatomegalia. No tenía eritema o edema periférico. En la exploración neurológica el paciente estaba confuso, agitado y era incapaz de comunicarse o cooperar con los médicos. A pesar de tener oliguria, se logró recolectar una muestra de orina que fue positiva para proteínas (+++) y hemoglobina (+++). El sedimento tenía 30 glóbulos rojos por campo de alta resolución y abundantes cilindros. Los estudios de laboratorio realizados se muestran en las Tablas 1, 2 y 3. La radiografía de tórax fue normal. Se realizó un ultrasonido abdominal que mostró crecimiento del hígado y bazo (17 cm), vesícula biliar parcialmente llena de lodo biliar y una pequeña cantidad de líquido ascítico. El electrocardiograma demostró taquicardia sinusal. La serología viral para hepatitis A, B, C y E fue negativa. El perfil de hierro (hierro sérico, ferritina, capacidad de fijación total y satura-

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio.**

Variable	Una semana antes de su admisión hospitalaria	A su ingreso
Aspartato aminotransferasa (U/dl)	120	194
Alanino aminotransferasa (U/dl)	49	70
Bilirrubina (mg/dl)		
Total	1.8	10
Conjugada	1.7	8.2
Fosfatasa alcalina (U/L)	434	359
Deshidrogenada láctica (U/L)	2720	32720
Colesterol Total (mg/dl)	134	106
colesterol HDL (mg/dl)	17	
colesterol LDL (mg/dl)	32	
Albumina (g/dl)	3.1	2.6
Nitrógeno ureico (mg/dl)	25.0	68.69
Creatinina (mg/dl)	2.1	6.1
Glucosa (mg/dl)	42	35
Sodio (mmol/L)	138	141
Potasio (mmol/L)	4.0	4.9
Cloro (mmol/L)	105	110
Lactato (U/Litro)		9.1
Acido Úrico (mg/dl)	18.9	18.9

**Tabla 2.** Hallazgos hematológicos.

Variable	Una semana antes de su admisión	A su ingreso
Hematocrito (%)	38.7	25.5
Leucocitos (por mm <sup>3</sup> )	14.580	22.100
Diferencial (%)	Linfocitos 45% monocitos 6.0%	mielocitos 1.0%, metamielocitos 2.0% neutrofilos 24.0% bandas 22.0% linfocitos 45% monocitos 6.0% eosinofilos 0.0%
Recuento plaquetario (por mm <sup>3</sup> )	69.000	50.000
Tiempo de protrombina (s)	16.2/12.5	18/13
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	27.1/26.7	22.3/30

**Tabla 3.** Gases arteriales.

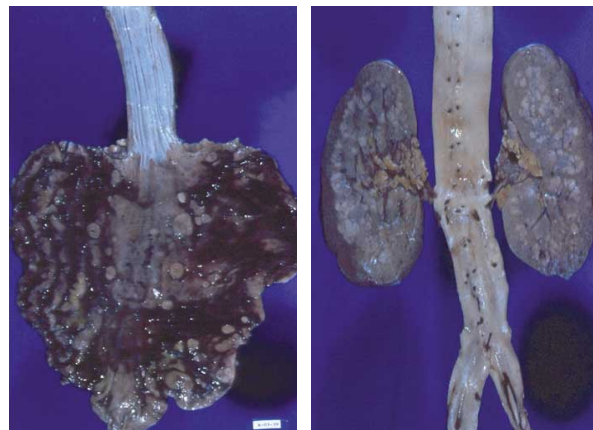
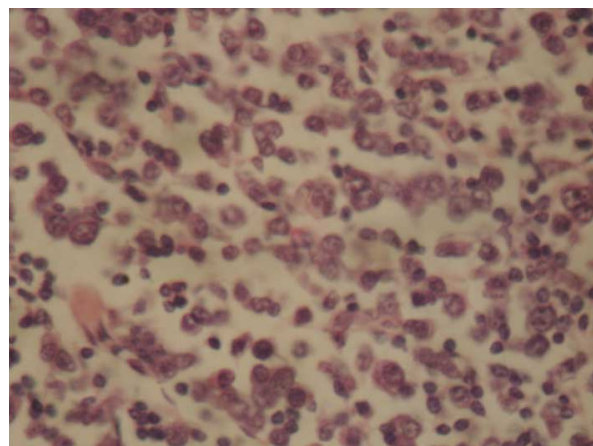
Variable	Admisión	Horas después de Admisión
Presión parcial de oxígeno arterial (mm Hg)	67	126
Presión parcial de dióxido de carbono arterial (mm Hg)	18.6	35.7
pH arterial	7.303	7.19
Bicarbonato (mmol/litro)	9.3	14
Saturación de oxígeno (%)	91.7	98

ción) estaba dentro de límites normales. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos.

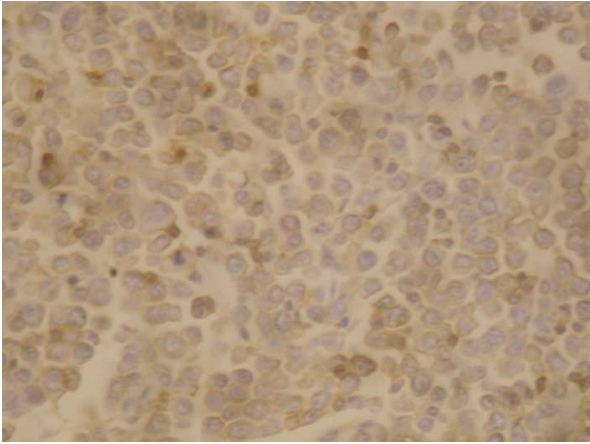
Se inició tratamiento con glucosa, soluciones isotónicas, medicamentos vasopresores (dopamina y norepinefrina), plasma fresco congelado y concentrados plaquetarios. Se inicio hemodiálisis por acidosis metabólica refractaria. Durante las siguientes 24 horas continuó deteriorándose y desarrolló hipoglicemia refractaria, las enzimas hepáticas continuaron elevándose y la acidosis láctica se hizo más severa (Tablas 1, 2, 3).

Posteriormente presentó hipotensión y dificultad respiratoria aguda que requirió intubación orotraqueal, sin respuesta al tratamiento vasopresor, y falleció al siguiente día.

En la necropsia se encontró un LNH de células grandes que invadía los ganglios mediastinales, peripancreáticos, periaórticos, mesentéricos y perigástricos. (Figuras 1, 2 y 3). También estaban infiltrados el pulmón, el estómago (Figura 4), el intestino delgado y grueso, la vesícula biliar (Figura 1), el hígado (Figura 5 y 6), el bazo, el riñón (Figura 4), el páncreas (Figura 1), la médula ósea y la vejiga urinaria.

**Figura 1.** Nódulos múltiples peripancreáticos e infiltración de la pared de la vesícula biliar por linfoma no Hodgkin de células grandes.**Figura 2.** Estómago y riñones infiltrados con múltiples nódulos blancos, que representan el linfoma no Hodgkin de células grandes.**Figura 3.** Fotomicrografía de un ganglio linfático con células linfoides grandes (HE 40x).

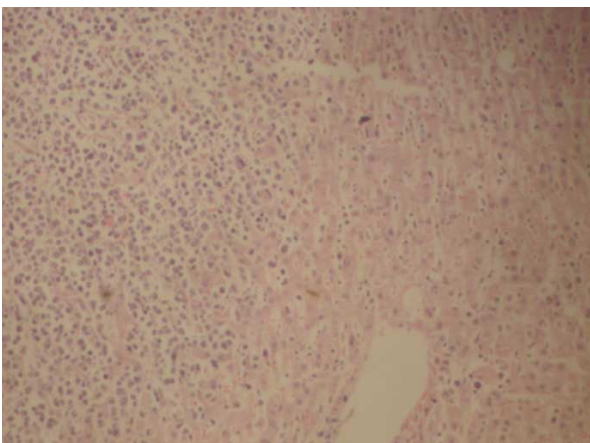
**Figura 4.** Células neoplásicas con positividad en la membrana para CD20 en un ganglio linfático (CD20 40x).



**Figura 5.** El hígado (peso 3.850 gramos).



**Figura 6.** Infiltración por células neoplásicas en los acinos hepáticos y espacios porta (HE 10x).



## Discusión

Dentro de las neoplasias hematológicas, las más comunes son: la enfermedad de Hodgkin,<sup>27,28</sup> el LNH [10, 14-26], la histiocitosis maligna<sup>4</sup> y las leucemias.<sup>20,24,32</sup> Se han reportado más de 30 casos de linfoma presentándose como insuficiencia hepática aguda.<sup>10-26,29-31,33</sup>

La Clasificación Revisada Europeo-Americana de las neoplasias linfoides (REAL) incluye 10 enfermedades clasificadas como linfomas agresivos. Los subtipos más comunes incluyen el linfoma difuso de células B grandes, presente en un 31 % de los casos.<sup>34</sup>

El presente caso es un ejemplo de la presentación poco común de una enfermedad agresiva como el LNH de células grandes. Este paciente no presentaba ninguno de los antecedentes que se asocian al desarrollo de esta entidad y que son importantes en la evaluación inicial, como antecedentes previos de enfermedad hematológica; antecedentes de malignidad previa; uso de radiación, inmunosupresores o quimioterapia; trasplante de órganos; infección por HTLV 1 y 2, virus de Epstein Barr, virus de la hepatitis C; enfermedades del tejido conectivo; inmunodeficiencias o enfermedad de Castleman.<sup>35</sup>

Clínicamente era difícil sospechar un linfoma ya que el curso de la enfermedad fue muy rápido y el paciente no presentó características clínicas propias de los síntomas B (que se presentan hasta en el 47% de los linfomas altamente agresivos, especialmente en aquellos con compromiso hepático y extranodal) o linfadenopatías, (presente hasta en el 60% de los pacientes con LNH).<sup>36</sup>

La posibilidad de realizar diversos estudios de imagen o estudios invasivos estuvo limitada en este caso por el mal estado general del paciente y el desenlace fatal acontecido rápidamente.

Dos estudios hubieran sido determinantes: la tomografía abdominal seguramente hubiese mostrado infiltración de varios órganos, incluyendo el hígado. De hecho, este estudio se recomienda en el protocolo de estudio de pacientes con sospecha de linfomas, ya que la afección del tracto gastrointestinal se observa en un 10 % a un 60% de los pacientes con LNH y puede cambiar el estadio y manejo inicial.<sup>37</sup> Sin embargo, la falla renal aguda hizo imposible someter al paciente a dicho procedimiento. El otro procedimiento ideal para realizar el diagnóstico era la biopsia hepática, que se recomienda en casos de falla hepática donde el diagnóstico es incierto.

El diagnóstico de infiltración hepática en pacientes con insuficiencia hepática aguda es difícil y re-

quiere de un alto índice de sospecha. El hallazgo de linfadenopatías aunado a ictericia podría hacer sospechar la infiltración linfomatosa hepática. Sin embargo, los síntomas y signos presentes son indistinguibles de causas hepáticas primarias y el diagnóstico generalmente se realiza por necropsia.

Entre los métodos de diagnóstico del LNH se cuenta con el aspirado de la médula ósea, que se afecta en el 18 al 36% de los pacientes con linfomas agresivos, la electroforesis de proteínas, los niveles de beta 2 microglobulina (útiles en pacientes con linfomas indolentes, pero totalmente inespecíficos), la medición de los niveles de LDH (isotipos 2 y 3), la radiografía y la tomografía computada de tórax y los procedimientos endoscópicos.<sup>38</sup>

Los marcadores de superficie, citogenética y técnicas moleculares se utilizan para la clasificación, diagnóstico, estadificación y detección de enfermedad en los LNH. Además, los estudios de inmunofenotipo y citogenética pueden contribuir a determinar los subtipos de linfoma cuando la histología convencional es ambigua.

Una consideración especial es el uso del PET scan y PET CT, que son altamente sensibles y específicos para detectar LNH, reportándose especificidades del 98% al 100%.<sup>39</sup> Interesantemente, la intensidad de marcación con 18 FDG se correlaciona directamente con la agresividad del tumor.<sup>40</sup>

El diagnóstico diferencial en este caso incluía las entidades capaces de provocar insuficiencia hepática aguda, por ejemplo, los fármacos (principalmente paracetamol), las infecciones virales (virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus Herpes simple), las toxinas (consumo de hongos, uso de té), las causas vasculares (trombosis de la vena porta, síndrome de Budd Chiari, enfermedad veno-oclusiva y hepatitis isquémica), la sepsis y los trastornos autoinmunes.

La insuficiencia hepática aguda asociada a linfoma es dos veces más común en hombres que en mujeres, con una edad promedio de 48 años. Dentro de los hallazgos clínicos puede encontrarse acidosis láctica tipo B, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas (aspartato aminotransferasa mayor que alanino aminotransferasa), hepatomegalia, elevación de deshidrogenasa láctica, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina.<sup>19</sup>

Finalmente, con base en el resultado histológico, es importante distinguir al linfoma de células grandes con otro tipo de linfoma, el linfoma de Burkitt, ya que el mismo tratamiento no es efectivo para am-

bos. Morfológicamente algunos casos de linfoma de Burkitt tienen células de gran tamaño o una mezcla de centroblastos o células semejantes a inmunoblastos. El linfoma de Burkitt tiene dos rasgos característicos que contribuyen a la diferenciación: la fracción de crecimiento es muy alta, frecuentemente con figuras mitóticas, la fracción de ki 67 se aproxima al 100%, y tiene la histología en "cielo estrellado" clásicamente descripta.<sup>41</sup>

Cuando la etiología de la falla hepática aguda no resulta evidente, se debe considerar al linfoma como una probabilidad diagnóstica.

En conclusión, se puede argumentar que no es costeable la búsqueda de una neoplasia en pacientes que se presentan con insuficiencia hepática aguda.<sup>19</sup> Sin embargo, dado el mal pronóstico asociado con un diagnóstico tardío y los potenciales beneficios de la quimioterapia en estadios tempranos, el linfoma debe considerarse en todos los pacientes con insuficiencia hepática aguda sin etiología evidente. Por lo tanto, en cualquier paciente con insuficiencia hepática aguda asociado a acidosis láctica tipo B y hepatomegalia se debe considerar el linfoma, especialmente si se detectan adenomegalias y fiebre.

## Referencias

1. Krauss EA, Ludwig PW, Sumner HW. Metastatic carcinoma presenting as fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1979;72:651-654.
2. Lee WM. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-1872.
3. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005;81:148-154.
4. Colby TV, LaBrecque DR. Lymphoreticular malignancy presenting as fulminant hepatic disease. *Gastroenterology* 1982;82:339-345.
5. Harrison HB, Middleton HM, Crosby JH, Dasher MN. Fulminant hepatic failure: an unusual presentation of metastatic liver disease. *Gastroenterology* 1981;80:820-825.
6. Myszor MF, Record CO. Primary and secondary malignant disease of the liver and fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:441-446.
7. Nouel O, Bernuau J, Lebec D, Laraki R, Rueff B, Benhamou JP. Severe hepatic failure and portal hypertension due to metastatic carcinoma of the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 1979;3:135-137.
8. Riordan SM, Williams R. Fulminant hepatic failure. *Clin Liver Dis* 2000;4:25-45.
9. Smith BC, James OFW. The failing malignant liver. *Gut* 1998;42:454-455.
10. Salo J, Nomdedeu B, Bruguera M, Ordi J, Gines P, Castells A, Vilella A, Rodes J. Acute liver failure due to non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:774-776.



11. Blakolmer K, Gaulard P, Mannhalter C, Swerdlow S, Fassati LR, Rossi G, Maggi U, Conte D, Demetris AJ. Unusual peripheral T cell lymphoma presenting as acute liver failure and reappearing in the liver allograft. *Transplantation* 2000;70:1802-1805.
12. Braude S, Gimson AE, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Postgrad Med J* 1982;58:301-304.
13. Chambers TJ, O'Donoghue DP, Stansfeld AG. A case of primary lymphoma of the liver. *J Clin Pathol* 1976;29:967-970.
14. Das A, Bhusnurmath SR, Sood GK, Chawla Y, Bamberg P. Primary hepatic lymphoma mimicking fulminant hepatic failure. *Indian J Gastroenterol* 1993; 12:147-148.
15. Gargot D, Maitre F, Causse X. Primary liver non-Hodgkin's lymphoma presenting as fulminant hepatic disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:843-846.
16. Ghosh P, Fox IJ, Rader AM, Sorrell MF. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of non-Hodgkins lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2207-2209.
17. Hino T, Sata M, Arima N, Nouno R, Kumashiro R, Koga Y, Uchimura Y, Yoshitake M, Sakisaka S, Kojiro M, Tanikawa K. A case of malignant lymphoma with hemophagocytic syndrome presenting as hepatic failure. *Kurume Med J* 1997;44:53-60.
18. Kanbay M, Gur G, Korkmaz M, Demirci B, Boyacioglu S. Hepatic lymphoma metastasis presenting with severe acute liver failure: a rare case. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:94-96.
19. Lettieri CJ, Berg BW. Clinical features of non-Hodgkins lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of published experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1641-1646.
20. Miller CE, Cumings MD, Gress FM, Berg BW. HTLV-1 associated adult T-cell leukemia in a Micronesian patient: the first reported case. *Hawaii Med J* 1998;57:372-374.
21. Morali GA, Rozenmann E, Ashkenazi J, Munter G, Braverman DZ. Acute liver failure as the sole manifestation of relapsing non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1241-1243.
22. Ortega Lopez Juan J, Lopez Espinosa J, Roqueta Mas J, Sábado Alvarez C, Ruiz Marcellan C, Iglesias Berengue J. Acute liver failure due to T cell lymphoma without hepatic infiltration. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:59-62.
23. Schwartz RA, Rezuze WN, Cartun RW, Hasson J. Case report: an autopsy study of a rare T-cell lymphoma clinically misdiagnosed as fulminant hepatic disease. *Conn Med* 1998;62:643-647.
24. Shehab TM, Kaminski MS, Lok AS. Acute liver failure due to hepatic involvement by hematologic malignancy. *Dig Dis Sci* 1997;42:1400-1405.
25. Stewart KS, Gordon MC. Non-Hodgkin lymphoma in pregnancy presenting as acute liver failure. *Obstet Gynecol* 1999;94:847.
26. Thompson DR, Faust TW, Stone MJ, Polter DE. Hepatic failure as the presenting manifestation of malignant lymphoma. *Clin Lymphoma* 2001;2:123-128.
27. Trewby PN, Portmann B, Brinkley DM, Williams R. Liver disease as presenting manifestation of Hodgkin's disease. *Q J Med* 1979;48:137-150.
28. Vardareli E, Dundar E, Aslan V, Gulbas Z. Acute liver failure due to Hodgkin's lymphoma. *Med Princ Pract* 2004;13:372-374.
29. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Villamil FG, Makowka L, Podesta LG, Sher LS, Memsic L, Vierling JM. Acute liver failure due to lymphoma. A diagnostic concern when considering liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1994;39:1351-1358.
30. Yeshurun M, Isnard F, Garderet L, Rambeloarisoa J, Prevot S, Carbonell N, Najman A. Acute liver failure as initial manifestation of low-grade non-Hodgkin's lymphoma transformation into large-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:555-559.
31. Yoshikawa M, Yamane Y, Yoneda S, Iwasawa S, Nishimura K, Kawamoto H, Nakano H, Fukui H, Nakamine H. Acute hepatic failure due to hepatosplenic B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patient infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 1998;33:880-885.
32. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, Pinaudeau Y, Chomette G, Dhumeaux D. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983;3:428-432.
33. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998;42:576-580.
34. Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
35. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, Adami HO. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1466-1474.
36. Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, DeVita VT Jr. Malignant lymphoma. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982;50:2699-2707.
37. Jing BS. Diagnostic imaging of abdominal and pelvic lymph nodes in lymphoma. *Radiol Clin North Am* 1990;28:801-831.
38. Dumontet C, Drai J, Bienvenu J, Berard EN, Thieblemont C, Bouafia F, Bayle F, Moullet I, Salles G, Coiffier B. Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1999;13:811-817.
39. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of (18)F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074.
40. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, Pitsilos S, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, Kim S, Alavi A, Schuster SJ. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875-3876.
41. Brazier RM, Arber DA, Slovak ML, Gulley ML, Spier C, Kjeldsberg C, Unger J, Miller TP, Tubbs R, Leith C, Fisher RI, Grogan TM. The Burkitt-like lymphomas: a Southwest Oncology Group study delineating phenotypic, genotypic, and clinical features. *Blood* 2001;97:3713-3720.