

Hipoglucemia y acidosis láctica. Manifestación de linfoma no Hodgkin primario de ojo. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Sandra L. Cisneros V,* Claudia García V,** Martín A. Herrera C***

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin intraocular y del sistema nervioso central (SNC) son presentaciones poco usuales y en la mayoría de los casos se presentan en forma asociada. De acuerdo con la literatura, pocos se han manifestado con hipoglucemia y acidosis láctica. Es por eso que reportamos el caso de una paciente femenina de 49 años de edad, hospitalizada en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, SS. Ingresó por ataque al estado general, alteraciones visuales, hipoglucemia y acidosis láctica refractaria a tratamiento. Se logró documentar linfoma no Hodgkin primario de ojo izquierdo. Falleció 24 horas después de haber iniciado quimioterapia.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, hipoglucemia, acidosis láctica.

ABSTRACT

Intraocular non-Hodgkin's lymphoma and the central nervous system (CNS) are few commons presentations; in the most of cases, it has associated presentation. In the medical literature, there are few cases reported with hypoglycaemia and lactic acidosis. So, we report the case about a 49 years old woman, who was hospitalized in the Internal Medicine Department of Hospital Juárez de México, SS. She was admitted for general state worsening, visuals disorders, hypoglycaemia and lactic acidosis refractory to treatment. We concluded primary non-Hodgkin's lymphoma of left eye. She died 24 hours after chemotherapy beginning.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, hypoglycaemia, lactic acidosis.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son causa de 3% de mortalidad de todas las neoplasias, con una incidencia de 3 y 6 por cada 100,000 habitantes/año; en los últimos 30 años se ha incrementado en pacientes VIH positivos, sobre todo en adultos jóvenes. Los LNH de fenotipo B son entre 8-9 veces más frecuentes que los de fenotipo T. El linfoma no Hodgkin primario de ojo forma parte de los linfomas extraganglionares primarios, se presenta generalmente en la sexta década de la vida y se confunde con síndrome inflamatorio de uveítis o vitritis, y hasta glaucoma. La acidosis láctica es una complicación frecuente de las neoplasias, incluyendo el linfoma, pero su presentación y asociación a hipoglucemia, de acuerdo con la literatura, es todavía más rara. Es por esto que reportamos el primer caso de un linfoma no Hodgkin primario de ojo, manifestado con hipoglucemia y acidosis láctica en una

mujer de 49 años de edad, hospitalizada en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

REPORTE DEL CASO

Se trata de una paciente femenina de 49 años de edad, con antecedentes de corticopatía de tiempo no especificado; uveítis de ojo izquierdo de ocho meses de evolución en tratamiento con base en esteroide local, sin mejoría.

El cuadro clínico inició en marzo 2003 con dolor retroocular intenso, irradiado a región frontal y parietal, disminución de agudeza visual e hiperemia conjuntival, en tratamiento con base en esteroide local para uveítis; dificultad para deambulación con pérdida progresiva de fuerza muscular en extremidades inferiores y claudicación intermitente, dos semanas antes de ingresar cursó con desviación de la comisura labial a la derecha, cefalea intensa, disminución de agudeza auditiva del oído derecho

* Médico Residente del Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México.

** Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México.

*** Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México

y ataque al estado general. En los últimos dos días se agrega aumento de volumen de miembro pélvico derecho, con dolor e incapacidad para la deambulación. A su ingreso, TA 110/60, FC 100x', FR 28x', Temp. 37 °C. Consciente, orientada en las tres esferas, regular estado de hidratación, diaforética. Dextrostix 40 mg%, con control posterior a reposición con dextrosa al 50%, de 120 mg%. Ojo derecho sin problemas; izquierdo con midriasis y coloboma, proptosis ocular y conjuntiva quemótica, hipere-mia conjuntival y aumento de consistencia ocular (Fig. 1). Fondo de ojo no valorable. Desviación de la comisura labial a la derecha. Cuello sin adenomegalias. Cardiopulmonar sólo taquipnea. Abdomen normal. Extremidades superiores hiporreflexia y fuerza muscular 5/5; inferiores, la derecha con aumento del volumen y temperatura, llenado capilar 2", pulsos disminuidos, hiporreflexia, Homans y Ollow positivos; la izquierda Homans dudoso. Laboratorio: Hb 12.1g/dL, Hto 34.5%, Leuc 3,890U/L, neutrófilos totales 2,140U/L, plaquetas 129,000U/L. Frotis de sangre periférica con reporte de metamieloides, glucosa 60mg/dL, urea 45mg/dL, creatinina 1.02mg/dL. Na 140 mmol/L, K 3.2 mmol/L, LDH 507U/L, fosfatasa alcalina 53U/L, TP 15.7seg. y TTP 33.6seg. EGO (10 dic): pH 5, nit (+), leucoc 20-24p/c, prot +, sangre + + + +. ECG y tele tórax normales. Gasometría arterial: pH 7.34, pCO₂ 23.68, pO₂ 66.78, SO₂



Figura 1. Aspecto clínico de ojo izquierdo: hiperemia conjuntival (lesiones en salmón), midriasis, coloboma y proptosis.

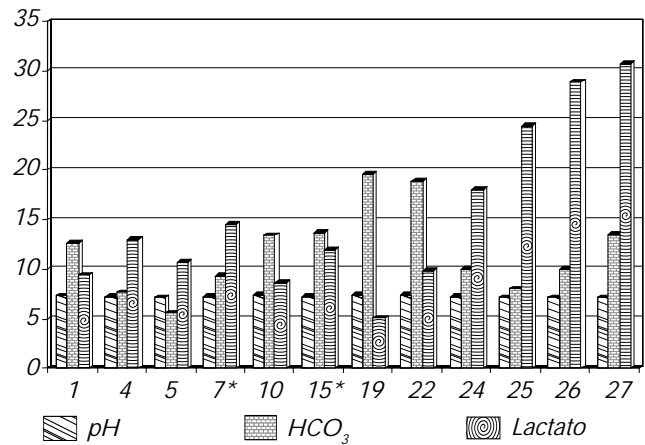


Figura 2. Evolución y comportamiento gasométrico del pH, HCO₃ y lactato. Días 7* y 15* de estancia intrahospitalaria realización de hemodiálisis: se mantuvo pH, se recuperó HCO₃ e incrementó lactato. Día 26, aplicación de quimioterapia intravenosa e intratecal. Día 27, paciente fallece 13:00 h.

93.2%, Beb -11.2, HCO₃ 12.6, Lact 9.48. Se realizó Eco Doppler de extremidad inferior derecha con reporte de trombosis femoral superficial y profunda y trombosis poplítea y safena externa bajo tratamiento con anticoagulante IV, manteniendo INR de 2. Se repuso potasio según requerimientos. Evolucionó con 6 eventos de hipoglucemia que revirtieron al uso de dextrosa al 50%, siendo necesario continuar con soluciones glucosadas 10%, manteniendo dextrostix entre 80 y 100 mg%, y glucosas centrales de 12 0mg/dL; en la última semana de estancia intrahospitalaria se mantuvo normoglucémica, sin aporte extra de glucosa parenteral. Persistencia e incremento de acidosis mixta, de predominio láctica, pese al manejo con hiperhidratación, infusión de bicarbonato de sodio, e incluso, dos sesiones de hemodiálisis. Los controles gasométricos variaron con pH entre 7.17 y 7.56, HCO₃ entre 6 y 20, lactato de 6 y 30, CO₂ de 15 y 30, manteniendo saturación al 95-98% (Fig. 2). Audiometría derecha reportó probable corticopatía autoinmune. Panel viral negativo. Depuración de creatinina y electrolitos urinarios normales. Urocultivo positivo para *E. coli*, y negativo posterior al uso de ciprofloxacino 400 mg IV c/12 horas por 10 días. Deterioro neurológico y ventilatorio que ameritó intubación orotraqueal. TAC de cráneo normal. Cursó con fiebre hasta de 40 °C, documentándose neumonía nosocomial con cultivo de expectoración positivo para *Acinetobacter baumannii*, que revierte con imipenem 500 mg IV c/6 horas por 10 días. Hemocultivo negativo. Cultivo de catéter Mahurkar positivo para *Acinetobacter baumannii*, sensible a imipenem. Perfil tiroideo con hipertiroidismo.

mo primario, se inició manejo con levotiroxina 100 mcg/día. USG tiroideo: nódulo tiroideo izquierdo. LCR: hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia, se inició manejo empírico para TB meníngea, que se suspende al recabar BAAR y PCR en expectoración negativos, así como cultivo negativo para *Mycobacterium tuberculosis*. Cultivo de LCR negativo para hongos y bacterias, incluyendo *M. tuberculosis*. Presenta sangrado de tubo digestivo alto, por lo que se realizó endoscopia que reportó gastritis erosiva y realización de escleroterapia satisfactoria. Inmunológicos negativos. Ca 19-9, y antígeno carcinoembrionario negativos. Inmunoglobulinas normales. Cortisol normal. TAC de órbitas oculares sólo engrosamiento de músculo ocular interno izquierdo (Fig. 3). Incremento de hiperemia conjuntival y proptosis izquierdas, por lo que se realizó biopsia conjuntival de ojo izquierdo que reportó linfoma no Hodgkin. Inmunohistoquímica CD20 (PAN-B) (+), CD33 (PAN-T) (-), CD38 (+), CD43 (+), KAPPA (+), LAMBDA (+). Impronta y biopsia de hueso: probable infiltración. Incremento de acidosis mixta, predominando lactosis, con reporte de lactato hasta 30, pH 7.17 y CO₂ 15.5. Ameritó uso de aminas vasoactivas dopamina dosis beta, noradrenalina a 30 mcg. Se inició quimioterapia intratecal con metotrexato, hidrocortisona, y 24 horas después presentó paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras de RCP avanzada. Se realizó necropsia parcial de ojo izquierdo y encéfalo, confirmándose diagnóstico histopatológico (linfoma no Hodgkin de células grandes de alto grado de malignidad, de estirpe B monoclonal a la cadena lambda, de ojo izquierdo, infiltrante a partes blandas periorbitarias y SNC), e inmunoistoquímica (Figs. 4 y 5).

DISCUSIÓN

La acidosis láctica se define como la concentración sérica de ácido láctico > 5 mmol/L (normal 0.2 a 2.1

mEq/L),¹⁻³ con un pH < 7.35.^{1,2} Se debe a la disminución severa del oxígeno celular o del uso del oxígeno

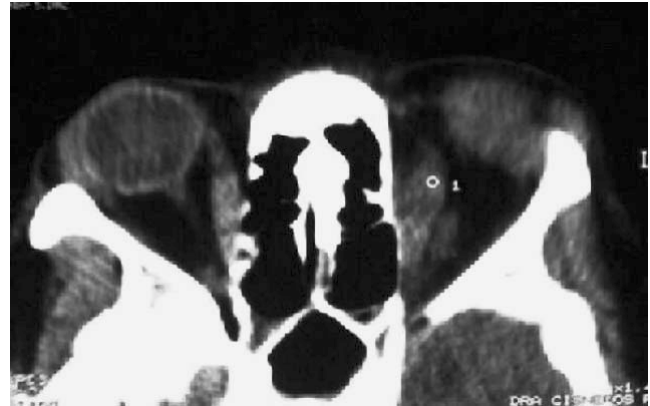


Figura 3. Muestra engrosamiento del músculo ocular interno izquierdo.

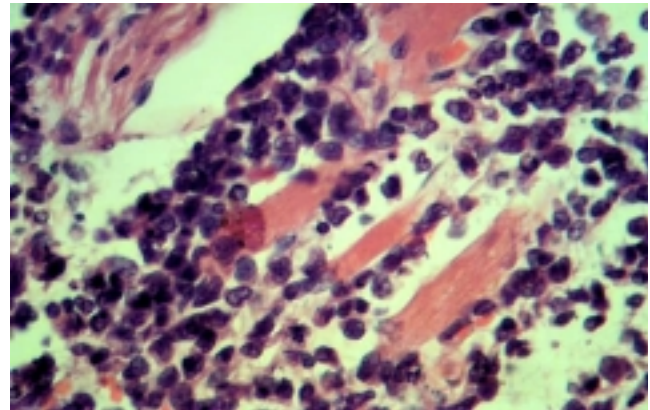


Figura 4. Detalle de células neoplásicas linfoides (40x, tinción H y E), donde se identifican células con núcleo hiper cromático, citoplasma escaso y polimorfismo infiltrando a tejidos.

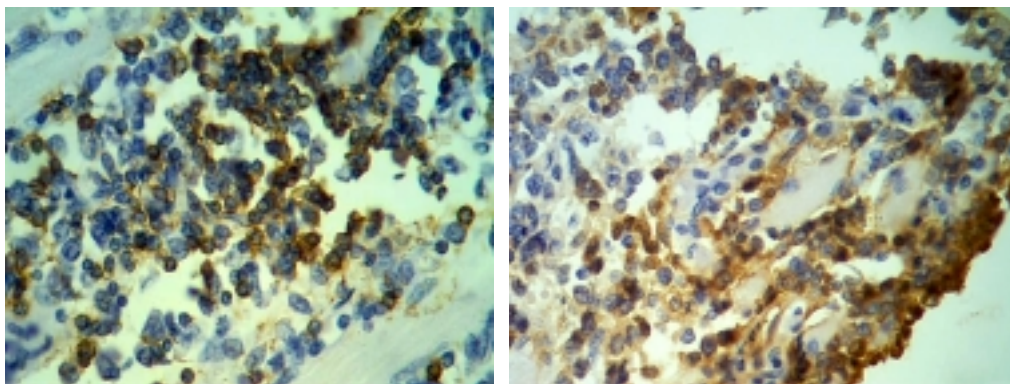


Figura 5. Reacción de inmunoperoxidasa positiva a cadena Lambda y CD20, que corroboran la estirpe B de las células linfoides neoplásicas



por la mitocondria.¹ El lactato es un intermediario común o producto final de la glucólisis, que es producida por la degradación tisular en el cuerpo, ya que es tanto precursor como producto final del metabolismo de la glucosa. Una conversión acelerada de glucosa a lactato en comparación con la conversión de lactato a glucosa puede ser la causa de hipoglucemia. Poco se conoce acerca de los factores que intervienen en la producción y utilización fisiológica del lactato.⁴ Existen diferentes causas que originan acidosis láctica, dentro de las más frecuentes se encuentran sepsis, choque cardiogénico, hipoxemia severa, insuficiencia hepática e intoxicación;¹ muy rara, la de tipo iatrogénico⁵ y poco frecuente aquella asociada a neoplasias malignas hematológicas (leucemia y linfoma), en donde su asociación a hipoglucemia, es sinónimo de peor pronóstico.²

Los linfomas no Hodgkin (LNH), tienen una incidencia entre tres y seis casos por cada 100 mil hab/año, con una mortalidad de 3% de todos los procesos neoplásicos. Se presentan con mayor frecuencia en hombres (1.4:1), de edad media 55-66 años. Sin embargo, desde hace 30 años, ha incrementado su incidencia entre la población VIH positivo, sobre todo entre adultos jóvenes.^{6,7} Son cuatro veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin,⁸ con una mortalidad también 10 veces mayor. Existen diferentes clasificaciones de acuerdo con el tipo predominante de células (T o B), patrón histológico y grado de diferenciación (nodular o difuso, bien diferenciado, pobremente diferenciado, mixto, histiocítico o indiferenciado); grado de malignidad (alto o bajo grado). Siendo 8-9 veces más frecuentes los de fenotipo B.^{6,9}

El linfoma intraocular primario es infrecuente,⁹ apenas en 1% de todos los linfomas localizados fuera de los ganglios linfáticos (extranodales).^{10,11} El 75-80% de los casos son bilaterales.¹² Se presentan entre los 50 y 60 años de edad^{9,11,12} (el caso clínico más joven reportado corresponde a un paciente de 27 años^{8,9}), predomina en los hombres,⁹ con una sobrevivencia apenas de seis a 18 meses. Hasta 1951 se reportaron 100 casos,^{8,12} de 1984-1992, 22 casos.^{8,9} Generalmente son linfomas no Hodgkin de alto grado de malignidad,⁶⁻⁸ de tipo inmunoblástico, formados por la proliferación monoclonal de células grandes con fenotipo B. Existen dos formas básicas: el linfoma primario ocular y del sistema nervioso central (SNC), también llamado microgliomatosis o sarcoma de células reticulares^{8,9,11,13} y el linfoma secundario o metastásico.⁸ El linfoma primario ocular y del SNC afecta retina, vítreo y cerebro. En 40% de los casos se manifiesta como uveítis, glaucoma y vitritis^{6,7,13} y generalmente son tratados con esteroides,⁸ disminuyendo el proceso inflamatorio, pero persistiendo la vitritis; además de que dificultan la identificación de

células tumorales en las muestras de patología,⁹ cursan con visión borrosa, diplopia y ceguera^{9,13} asociada a infiltrados retinianos y subretinianos multifocales sólidos, blanco amarillentos,⁶⁻¹¹ sugerentes de desprendimientos serosos de retina, disminución de la agudeza visual e inflamación de la mitad anterior de la cámara. El dolor ocular y la hiperemia conjuntival son raros. Pueden cursar con hemorragias vítreas o retinianas,⁹ neuritis por infiltración linfomatosa, presencia simultánea de linfoma intraocular y orbitario por diseminación de células malignas a través de los canales esclerales de los nervios ciliares, obstrucción de rama arterial retiniana asociada a una masa e incluso uveítis anterior, granulomatosa o no. El linfoma diseminado, secundario o metastásico afecta exclusivamente a la úvea. Cuando existe infiltración a otros órganos (SNC, intestino, hígado, etc.) o ganglios linfáticos generalmente se presenta en 57%^{9,11} antes de las manifestaciones del linfoma ocular.^{9,10} La afección sistémica, sin afección a SNC, es rara, con una frecuencia de 7-8%. Aproximadamente transcurren de uno a 66 meses (media 21.4) desde el inicio de síntomas hasta que se realiza el diagnóstico^{8,9} con tratamiento, y sin él, apenas de 1.5 meses.⁷

El diagnóstico de LNH ocular es anatomopatológico, a partir de aspirado vítreo, vitrectomía,^{7,8,11} biopsia transvítrea o transecleral, paracentesis o enucleación,^{7,9} siendo característica una silueta nuclear irregular, cromatina irregular segmentada y núcleo hipersegmentado con nucleolo prominente.^{8,9} Además, si hay afectación del SNC, se puede practicar una biopsia cerebral o una punción lumbar, esta última, en ocasiones, no demuestra infiltración a SNC.⁹ Las técnicas inmunohistoquímicas deben realizarse siempre, ya que el hallazgo de monoclonales kappa o lambda (marcadores de linfocitos B),^{7,9} confirman el diagnóstico. La ecografía de ojo es útil cuando existen masas coroideas o subretinianas, así como para determinar el carácter sólido o exudativo del desprendimiento de retina asociado. La presencia de CD20 y CD50 pueden ser utilizados como biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo del curso clínico en los pacientes con linfoma.¹⁴ Se pueden medir interleucinas 6 y 10 (IL-6, IL-10), en vítreo y LCR, encontrándolas elevadas, ya que tienen actividad inflamatoria sobre la proliferación, diferenciación y migración de los linfocitos T, monocitos y macrófagos.¹¹ La biopsia por aspiración con aguja fina de tumores intraoculares determina el diagnóstico en 84% de los casos, con una sensibilidad diagnóstica de 100% y una especificidad de 98%.¹⁵ Los hallazgos de la tomografía computarizada (TAC) aunque no son patognomónicos, están presentes en 60-70% de los casos de linfoma primario ocular y del SNC, sobre todo si se usa doble

contraste. Las lesiones encefálicas suelen ser múltiples en el linfoma primario y únicas en el metastásico, variables en tamaño y captan contraste, pudiendo a veces ser indistinguibles de las toxoplásmicas. La resonancia nuclear magnética (RNM) con gadolinio, es la técnica de elección para detectar lesiones cerebrales subclínicas. Las lesiones típicas son blancas y radiales desde la región subependimaria de los ventrículos. La presencia de alguno de los siguientes factores reduce la supervivencia media de 11 a 4 meses:⁷

1. Afectación del SNC o de la médula ósea.
2. Deterioro del estado físico (índice de Karnofsky menor de 70%).
3. Recuento de linfocitos CD4 muy bajo.

El linfoma es un tumor radiosensible, por lo que el tratamiento se basa en la radioterapia ocular,⁷ dosis de 3000 cGy o menos; para ambos ojos, ya que 80% de los casos son bilaterales o lo serán en ocho años más.¹⁶ Si el SNC está afectado, el tratamiento consiste en radioterapia craneal asociada a quimioterapia, incluyendo la intratecal,^{8,16} si no lo está, estos tratamientos aplicados de manera profiláctica son discutibles, pero se recomiendan sobre todo en el caso de que existan cuatro o más factores de riesgo: < 60 años de edad, LDH elevada, albúmina baja, nódulos linfáticos retroperitoneales, más de un sitio extranodal afectado y también en casos de ser un LNH de bajo grado, con aparente remisión.¹⁷ El esquema de quimioterapia más aplicado es ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona (CHOP).^{7,18} Otras alternativas de tratamiento que han dado resultados favorables incluyen mitoxantrone + ciclofosfamida + rituximab,¹⁹ clorambucilo + rituximab,²⁰ y como segunda línea de manejo, sobre todo en aquellos LNH agresivos refractarios a tratamiento: ifosfamida + carboplatino + etopósido (ICE) con o sin rituximab.²¹

Dentro de las complicaciones más raras asociadas al LNH se encuentra la acidosis láctica,^{2,7} en donde clínicamente no hay compromiso tisular por hipoxia. La causa se desconoce, se piensa existe una producción excesiva de lactato por las células neoplásicas debido a un incremento en la glicólisis, la producción de lactato en la fase leucémica por un número importante de leucocitos como resultado de hipoxia y por alteración en el lactato disponible a nivel hepático, por metástasis, pero hasta este momento no se ha confirmado nada. El acúmulo de ácido láctico se debe a la disminución de la utilización del ácido pirúvico como sustrato del ciclo de Krebs.²⁴ Cuando una molécula de glucosa se metaboliza de manera anaeróbica a ácido láctico, produce apenas 5% de ener-

gía que se produce cuando una molécula de glucosa se metaboliza aeróbicamente a dióxido de carbono y agua.¹³ No existen antecedentes importantes de asociación del LNH a la acidosis láctica,² y muchos menos, manifestados como hipoglucemia con acidosis láctica.²² Se considera que por la frecuencia de estar involucrada la glándula hepática, ésta sea la causa de la sobreproducción de lactato y las bajas reservas de glucagón en el organismo, condicionando de esta manera, tanto lactosis como hipoglucemia.² La alcalinización del pH en estos casos, contempla bicarbonato de sodio, trometamina, diálisis, dicloroacetato.^{2,23,24} El manejo para hipoglucemia incluye la administración de soluciones glucosadas, de preferencia con bomba de insulina en forma simultánea, ya que la administración sola de glucosa y/o bicarbonato, induce mayor ácido láctico.^{2,25} Es por eso que hacemos el reporte del primer caso presentado en el Hospital Juárez de México, SS.

CONCLUSIONES

La presentación de una asociación de acidosis láctica e hipoglucemia, *per se* rara, nos debe hacer pensar en la posibilidad de estar relacionados con una enfermedad neoplásica, y de ellas, la que bibliográficamente presenta mayor frecuencia, es el linfoma no Hodgkin. En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico se realizó por biopsia de conjuntiva y se confirmó en estudio post-mortem. Tuvo mala respuesta tanto a alcalinizantes IV como a soluciones glucosadas y hemofiltración. Lamentablemente no se pudo realizar necropsia completa para descartar infiltración sistémica; pese a ello, el reporte tomográfico toracoabdominal se reportó normal. Se inició quimioterapia intratecal, falleciendo 12 horas después por lactosis y lisis tumoral.

AGRADECIMIENTOS

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Juárez de México: Dra. Evelyn Cortés Gutiérrez (Jefe servicio). Dr. Joel Benítez Sánchez (Médico Adscrito). Dr. Ernesto A. Parada Sandoval (Médico Residente).

REFERENCIAS

1. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. CHEST 2000; 117: 260-7.
2. Sillos EM, Sheenep JL, Burghen GA, Pui Ching-Hon, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies. Cancer 2001; 92: 2237-46.
3. Field M, Block JB, Levin R, Rall DP. Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and



- other neoplastic proliferative disorders. *Am J Med* 1966; 40: 528-47.
4. Deyrin D, Balko Ch. Glucose-lactate inter-relations in man. *NEJM* 1972; 287(3): 132-7.
 5. Goodgame J, Thomas, Pizzo Jr, Phillip, Brennan MF. Iatrogenic lactic acidosis. *Cancer* 1978; 42: 800-3.
 6. Sans-Sabrafen J, Besses RC, Vives CJL, Castillo CR, Woessner CS. Linfoma no Hodgkin. *Hematología clínica*. Harcourt 2002: 439-84.
 7. Cortina P, Navea A, Díaz M. Linfoma intraocular y otros tumores. <http://www.oftalmo.com/sida/CAP49.HTM>
 8. Char DH, Ljung Britt-Marie, Miller T, Phillips T. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma). Diagnosis and management. *Ophthalmology* 1988; 95: 625-30.
 9. Whitcup SM, De Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier MJr, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993; 100: 1399-406.
 10. López JS, Chan Chi-Chao, Burnier M, Rubin B, Nussenblatt RB. Immunohistochemistry findings in primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmology* 1991; 112(4): 472-4.
 11. A. Adán. Cirugía vitreorretiniana y uveítis. <http://www.ofthalmored.com/vitreorretiniana/capitulo16.htm>
 12. Wilson DJ, Brazier R, Rosenbaum J. Intraocular lymphoma. Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1455-8.
 13. Char DH, Ljung Britt-Marie, Deschénes J, Miller TR. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *B J Ophthalmology* 1988; 72: 905-11.
 14. Giles FJ, Vose JM, Do Kim-Anh, Johnson MM, Manshour T, Bociek G, et al. Circulating CD20 and CD52 in patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. *B J Haematology* 2003; 123: 850-7.
 15. Dávila RM. Biopsia por aspiración con aguja fina de tumores intraoculares. conganat.uninet.edu/IVCVHAP/CONFERENCIAS/Davila
 16. Finger P, Saornil M, Vecilla G. Linfoma introocular. Eye cancer network. pfinger@eyecancer.com.
 17. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1099-107.
 18. Balzarotti M, Spina M, Sarina B, Magagnoli M, Castagna L, Milan I, et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1341-6.
 19. Emmanouilides C, Territo M, Menco H, Patel R, Rosen P. Mitoxantrone-cyclophosphamide-rituximab: an effective and safe combination for indolent NHL. *Hematological Oncology* 2003; 21: 99-108.
 20. Martinelli G, Laszlo D, Bertolini F, Pastano R, MP, Calleri A, et al. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *BJ Haematology* 2003; 123: 271-7.
 21. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 14 (Suppl. 1): i5-i10, 2003.
 22. Di Comité G, Dagna L, Piatti PM, Monti LD, Tantardini F, Praderio L. Hypoglycaemia and lactic acidosis in a MALT non Hodgkin's lymphoma. *Leuk lymphoma* 2002; 43(4): 1341-2.
 23. Nadiminti Y, Wang JC, Chou Shyan-yih, Pineles E, Tobin MS. Lactic acidosis associated with Hodgkin's disease. *NEJM* 1980; 303(1): 15-17.
 24. Fields ALA, Wolman SL(+), Halperin ML. (+). Chronic lactic acidosis in a patient with cancer: therapy and metabolic consequences. *Cancer* 1981; 47: 2026-9.
 25. Fraley DS, Adler Sh, Bruns FJ, Zett B. Stimulation of lactate production by administration of bicarbonate in a patient with a solid neoplasm and lactic acidosis. *NEJM* 1980; 6: 1100-2.
 26. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa orbit, conjunctiva, and eyelids: a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Human Pathology* 1990; 21(9): 959-73.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Sandra L. Cisneros V
 Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 Deleg. Gustavo A. Madero
 C.P. 07760, México, D.F.