

Algunas observaciones sobre la historia del linfoma de Hodgkin

Andrés Gómez-de-León

RESUMEN

Este artículo relata algunos aspectos históricos del linfoma de Hodgkin, incluyendo la primera descripción de la enfermedad realizada por Thomas Hodgkin y el origen de uno de los epónimos más reconocidos en el mundo médico. Además, se describe la historia detrás del progreso en el diagnóstico, estadiaje y tratamiento de la enfermedad, insistiendo en los puntos clave que permitieron alcanzar la meta de curación en muchos casos.

Palabras clave: Hodgkin, historia, linfomas, patología.

ABSTRACT

This article recounts some historical aspects of Hodgkin's disease, including the first description of the disease by Thomas Hodgkin, and the origin of one of the most recognized eponyms in the medical world. Also, the history behind the progress in diagnosis, staging and treatment are described, making an emphasis in the key points that allowed to reach the goal of cure in many cases.

Key words: Hodgkin, History, Lymphomas, Pathology.

En 1837, el inspector de los muertos y curador del Museo de Anatomía Mórbida del St Guy Hospital en Londres renunció a todas sus responsabilidades tras no conseguir el puesto como Médico Asistente que había dejado vacante el Dr. Thomas Addison. A pesar de haber sido ampliamente reconocido durante toda su carrera, el Inspector no fue elegido. La decisión, desafortunadamente, no se basó en los méritos de los candidatos. Años atrás había descrito una de las enfermedades más interesantes en la hematología oncológica. Sin embargo, esto no le fue reconocido en su momento.

Por el resto de su vida se dedicó al activismo social abogando a favor de los indios americanos, nativos africanos, judíos perseguidos y criticó ampliamente la esclavitud. Realizó varios trabajos sobre salud pública y describió los hallazgos clínicos de la apendicitis aguda, cincuenta años antes de que se reconociera formalmente la enfermedad. Además, describió la diseminación local del cáncer y la insuficiencia valvular aórtica años antes

que Corrigan, aunque desafortunadamente no es recordado por este descubrimiento.¹

En 1866, durante uno de sus viajes al Oriente, fue presa de una enfermedad desconocida en el camino hacia Jerusalem, y murió. Bajo la sombra de un obelisco erigido en su honor en Jaffa, Israel, yace enterrado uno de los hombres más reconocidos en la historia de la medicina: el Dr. Thomas Hodgkin.

Una nueva enfermedad

En 1832 Thomas Hodgkin publicó un artículo titulado: "Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo" mismo que fue presentado por el Dr. Robert Lee ante la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, ya que el Dr. Hodgkin aún no era miembro.² En el artículo describió las historias clínicas y los hallazgos patológicos postmortem de seis pacientes, algunos de los cuales atendió personalmente, pero sin éxito, en el St. Guy Hospital. Describió, además, un caso adicional que reconoció mientras examinaba la colección de ilustraciones patológicas hechas por su amigo, el anatomista mórbido y artista consumado Dr. Robert Carswell.³ Estas ilustraciones se exhibieron durante la lectura de su artículo y curiosamente se convirtieron en las primeras imágenes de anatomía patológica de una nueva enfermedad: el linfoma de Hodgkin.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León

Este artículo debe citarse como: Gómez-de-León A. Algunas observaciones sobre la historia de la enfermedad de Hodgkin. Rev Hematol Mex 2010;11(4):208-212.

En su momento, reconoció con su humildad característica que probablemente él no había sido el primero en describir los hallazgos anatómo-patológicos que le darían fama, escribiendo al inicio de su trabajo: "Las alteraciones mórbidas de estructura que estoy a punto de describir quizá son familiares para muchos anatomistas mórbidos prácticos, ya que es poco probable que estas hayan pasado inadvertidas durante el curso de la inspección cadavérica".² Y él mismo reconoce la primera posible referencia que se había realizado sobre la enfermedad en 1666 por Marcello Malpighi (señalada por un amigo en una carta dirigida al Dr. Hodgkin después de la lectura de su artículo), en el "De Viscerum Structura Exercitatio Anatomica", donde describió el crecimiento del bazo junto con adenomegalias diseminadas en una mujer joven. A su vez, Cruickshank y Craigie (en 1786 y 1828, respectivamente) habían señalado condiciones similares, pero ninguno de ellos identificó la enfermedad como una entidad individual, tal y como lo hizo Thomas Hodgkin. En su artículo, describió detalladamente el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo, rechazando la posibilidad de que su afectación fuera originada por cualquier etiología primaria inflamatoria, cancerosa o tuberculosa. Aunque en 1831 los términos de neoplasia y malignidad todavía no estaban muy bien establecidos, atribuyó estas alteraciones a un proceso originado directamente en estas estructuras. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes descritos por Hodgkin llegaron en una etapa avanzada de su enfermedad y como él mismo confesó: no hubo nada que pudiera hacer por ellos, si bien, tampoco existían los recursos terapéuticos para contener la enfermedad.



Figura 1. Dr. Thomas Hodgkin

Enfermedad de Hodgkin

Aunque ahora reconocemos la importancia histórica del descubrimiento de Hodgkin, en su tiempo pasó prácticamente inadvertido. El Dr. Hodgkin no publicó, ni investigó más sobre la nueva enfermedad. No fue sino hasta seis años después, en 1838, cuando Richard Bright reconoció las descripciones del trabajo original como una enfermedad maligna desconocida hasta entonces y publicó un artículo en el que incluyó dos de los pacientes originales del St. Guy Hospital. En 1856, Sir Samuel Wilks, quien en ese entonces ocupaba el mismo puesto que Hodgkin en el St. Guy, publicó una serie de casos en la que describió lo que él llamó "enfermedad lardacea" incluyendo algunos de Hodgkin, sin saberlo, bajo la impresión de que sus hallazgos eran originales. En su publicación describió más casos y con mayor detalle, demostrando mayor precisión clínica y patológica de lo que lo hizo su predecesor.¹ Afortunadamente para Hodgkin, Wilks encontró una referencia hacia él, en el artículo que publicó Bright dieciocho años antes, y con gran profesionalismo y honestidad, reconoció el precedente de Hodgkin. De no haber sido por esta referencia, el día de hoy la llamaríamos "enfermedad de Wilks". En 1865 Wilks publicó su tercer artículo sobre la enfermedad, donde inmortalizó a Hodgkin con el título: "Casos de agrandamiento de ganglios linfáticos y el bazo, (o, enfermedad de Hodgkin) con comentarios"; esta fue la primera aparición de uno de los epónimos más conocidos en el mundo de la medicina.⁴

La célula

A pesar de que el microscopio ya era utilizado en los tiempos de Hodgkin, no fue una de las herramientas preferidas para el estudio de la anatomía patológica debido a la falta de una técnica histológica. El Dr. Hodgkin trabajó con Joseph Lister y sus lentes acromáticos y describió células bicóncavas en la sangre y células musculares, aunque no refirió haber utilizado el instrumento para examinar los especímenes de linfoma. Con el nacimiento de la patología celular, concebida por Rudolf Virchow en su libro publicado en 1860, se redefinió el concepto de la enfermedad con una base en la disfunción celular y originó un nuevo interés por la investigación patológica. En la segunda mitad del siglo XIX muchos investigadores en Alemania, Francia e Inglaterra, describieron la presencia de células gigantes con dos o tres núcleos en pacientes con adenomegalias y esplenomegalia. Greenfield realizó la primera ilustración

ON SOME
MORBID APPEARANCES
OF
THE ABSORBENT GLANDS
AND
SPLEEN.

BY DR. HODGKIN.

PRESENTED
BY DR. R. LEE.

READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1832.

THE morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many practical morbid anatomists, since they can scarcely have failed to have fallen under their observation in the course of cadaveric inspection. They have not, as far as I am aware, been made the subject of special attention, on which account I am induced to bring forward a few cases in which they have occurred to myself, trusting that I shall at least escape severe or general censure, even though a sentence or two should be produced from some existing work, couched in such concise but expressive language, as to render needless the longer details with which I shall trespass on the time of my hearers.

Figura 2.

de estas células en 1878, aunque sin mucho detalle. Actualmente se le atribuyen a Carl Sternberg y Dorothy Reed la descripción histopatológica definitiva característica de la enfermedad. Aunque podría parecerlo, estos dos médicos recordados en la historia no trabajaron juntos. Sternberg, de origen austriaco, realizó su descripción en 1898 y creía que lo que encontró era una forma particular de tuberculosis. La Dra. Reed, estadounidense, y una de las primeras mujeres en graduarse en la escuela de medicina Johns Hopkins, lo hizo en 1902. En su artículo, que acompañó de ilustraciones detalladas, rechazó que fuera una forma de tuberculosis y al igual que Hodgkin, la distinguió como una entidad individual (aunque histopatológicamente). Por esto actualmente la célula que identifica y hace el diagnóstico de esta enfermedad lleva sus nombres: célula

de Reed-Sternberg. Así fue como al inicio del siglo XX las características clínicas y patológicas de la enfermedad ya estaban identificadas.

En 1926, el Dr. Herbert Fox realizó cortes histológicos de los especímenes originales del St Guy, y pudo confirmar el diagnóstico utilizando los criterios de Reed en 3 de los 6 pacientes que describió Thomas Hodgkin, los demás fueron diagnosticados con linfoma no-Hodgkin, sífilis y tuberculosis. Los tumores tenían casi un siglo de estar preservados.⁶

Durante las décadas siguientes se realizaron múltiples esfuerzos por clasificar las variantes histopatológicas de la enfermedad. Los primeros fueron Jackson y Parker, en 1947, quienes clasificaron las variantes como sarcoma, granuloma y paragranuloma de Hodgkin. Lukes y Butler en 1966 realizaron su propia clasificación con mayor valor pronóstico y acuñaron el término "esclerosis nodular". Esta clasificación aún es utilizada.

Entendiendo la enfermedad

La causa del linfoma de Hodgkin fue motivo de controversia por más de cien años. A pesar de haber sido descritas sus manifestaciones clínicas y patológicas, nadie había podido identificar el origen de la enfermedad. Hodgkin atribuyó su origen a una especie de agrandamiento linfático intrínseco (hipertrofia), Sternberg la identificó como un proceso infeccioso y Reed como una enfermedad inflamatoria crónica. No fue sino hasta la década de 1960, con el avance tecnológico de la citogenética, cuando se identificó como una enfermedad neoplásica.

Greenfield y Hodgkin habían referido un orden en la distribución de la enfermedad, aunque el comportamiento metastásico en etapas avanzadas era considerado como impredecible, y por lo tanto incurable y mortal. Con el advenimiento de la linfangiografía en la década de 1950, la diseminación ordenada de una cadena linfática a otra fue comprobada por Kaplan en la Universidad de Stanford.⁵ En esta universidad, en 1969, mediante el procedimiento de laparotomía exploradora se identificó la afectación de los ganglios esplénicos, bazo e hígado. Posteriormente esta técnica quirúrgica fue utilizada por varios centros como medio de estadiaje. Afortunadamente, años después la laparotomía exploradora fue abandonada por técnicas no invasivas de imagenología, y una vez más el desarrollo tecnológico impulsó el progreso en esta enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento del linfoma de Hodgkin ha ido evolucionando durante más de un siglo. Antes del uso de los rayos X y la quimioterapia, el tratamiento era sólo sintomático. Pusey fue el primero en utilizar la radioterapia y reportar una disminución del tamaño de los ganglios linfáticos en una serie de casos en el año de 1902. Algunos otros investigadores que utilizaron esta herramienta y publicaron series exitosas fueron Senn, Gilbert y Peters. Gilbert creó el concepto del tratamiento segmentario incluyendo ganglios que aparentemente no se encontraban afectados por la enfermedad y fue el primero en reportar un aumento en la sobrevida de 3 a 4 años con este tratamiento. Peters utilizó el estadiaje como un método estandarizado para efectuar una terapia individualizada utilizando el concepto de Gilbert y, a su vez, reportó éxito en el tratamiento. Con las mejoras técnicas en los equipos de radioterapia en la década de 1950 fue posible utilizar rayos con alta energía aumentando la efectividad y precisión del tratamiento.⁷ Kaplan y su grupo en la Universidad de Stanford, utilizaron estos avances tecnológicos para mejorar la técnica radioterapéutica, identificaron dosis efectivas y crearon las bases de la radioterapia moderna.⁵ Actualmente la radioterapia conserva un papel como parte del tratamiento en la enfermedad localizada.

La solución de Fowler, un medicamento que contenía trióxido de arsénico, es conocida como uno de los primeros agentes quimioterapéuticos y fue utilizada empíricamente a finales del siglo XIX y principios del siglo XX para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Aunque el entusiasmo por el arsénico desapareció, actualmente ha encontrado su lugar en el tratamiento de la leucemia promielocítica. Después de la solución de Fowler, no se encuentra reportado el uso de algún otro químico hasta el famoso nacimiento de los agentes alquilantes en la década de 1940. Durante la segunda Guerra Mundial, ocurrió una explosión en la bahía de Bari, Italia, que puso de manifiesto los efectos tóxicos del gas mostaza, mismo que provocó aplasia medular y linfoides en los soldados que fueron expuestos. Como resultado de ese evento, las mostazas nitrogenadas fueron utilizadas por Goodman y Gilman en el primer ensayo clínico de terapia anticancerosa del cual no existe precedente. Años después se utilizó el clorambucilo, otro agente alquilante, originando una nueva alternativa al tratamiento en su época. El siguiente paso en la quimioterapia se realizó con el descubrimiento de

los alcaloides de la vinca, derivados naturales de plantas. Ambas, la vincristina y vinblastina, fueron utilizadas en ensayos clínicos aleatorizados y comparativos para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y Hodgkin, respectivamente, observándose mejor inducción a la remisión que con los agentes alquilantes.

A pesar de que se estaban descubriendo y probando nuevos quimioterapéuticos cada vez con mayor frecuencia, los pacientes tratados con un sólo medicamento se enfrentaban a un pronóstico sombrío: menos de 10% de los pacientes sobrevivirían 5 años, y aún menos lo harían libres de enfermedad.⁵ Todo esto cambiaría de manera muy importante con el uso de la terapia combinada.

En busca de la combinación perfecta

Partiendo de este nuevo concepto, considerado altamente peligroso en 1963, se utilizó el esquema MOMP: mostaza nitrogenada, vincristina (Oncovin®), metotrexate y prednisona, medicamentos que carecen de reactividad cruzada y mecanismos redundantes. El primer estudio realizado con este esquema comprobó la seguridad de las combinaciones y la mejoría esperada en la remisión. Un año después se substituyó el metotrexate, cuya efectividad no había sido estudiada aún, por la procarbazona, un nuevo medicamento con actividad contra la enfermedad. Además, se alargó la duración del tratamiento, de periodos de 6 semanas, a 6 meses, una idea nueva y radical. Con estas modificaciones Vincent De Vita y sus colaboradores publicaron un artículo en la revista *Annals of Internal Medicine* en 1970 que revolucionó el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.⁸ El tratamiento combinado utilizando el esquema MOPP arrojó resultados increíbles. El 80% de los pacientes alcanzó la remisión completa, definida como la desaparición de toda evidencia de enfermedad, aumentando cuatro veces la respuesta comparada con un solo agente. Además, 68% que alcanzó la remisión estuvo libre de enfermedad a 5 años. Diez años después 66% de estos pacientes fueron considerados curados por el propio De Vita.⁹

Aunque el esquema MOPP representó un salto muy importante en el progreso del tratamiento para esta enfermedad, no era perfecto. El 15-30% de los pacientes no alcanzaban la remisión, y un porcentaje similar recaía. Por esta razón en la década de 1970, con el antecedente del éxito que había tenido De Vita, investigadores alrededor del mundo comenzaron a utilizar otros esquemas, nuevas

combinaciones en pacientes en quienes la terapia con MOPP no fue efectiva. En el Instituto de Tumores de Milán, Gianni Bonadonna y sus colaboradores desarrollaron una de estas combinaciones, incluyendo adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina.¹⁰ En 1975, Bonadonna demostró que el esquema ABVD era al menos tan efectivo como el MOPP para inducir una remisión duradera, y en 1982 comprobó la superioridad de su esquema a largo plazo. El 89% de los pacientes tratados con ABVD alcanzaron la remisión y 18 años después, 77% seguían vivos, a diferencia de casi la mitad de los pacientes tratados con MOPP.⁵ Este nuevo esquema de tratamiento resultó ser más efectivo, fácil de administrar y mejor tolerado que su predecesor; además, la toxicidad a largo plazo disminuyó. Ciento cincuenta años habían pasado desde el descubrimiento de la enfermedad. Este esquema se convirtió en el estándar de oro para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y lo continúa siendo hoy en día.

La historia de la enfermedad de Hodgkin es una de las más interesantes en la medicina. Un gran ejemplo de la utilidad de la investigación clínica, en la que se desarrollaron nuevas ideas que no se limitaron exclusivamente a esta enfermedad. Los avances históricos en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad se tradujeron a una reducción impresionante en la mortalidad de esta enfermedad, y la convirtieron en una de las enfermedades más curables de la hemato-oncología.

Thomas Hodgkin, un personaje complejo y fascinante, nunca imaginó que su apellido estaría ligado a los linfomas... para siempre.

REFERENCIAS

1. Rosenfield L. Hodgkin's disease: origin of an eponym-and one that got away. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1989;65:618-632.
2. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medical Chirurgical Transactions*. 1832;17:68-114.
3. Dawson PJ. The Original Illustrations of Hodgkin's disease. *Arch Int Med* 1968;121: 288-290.
4. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hospital Report* 1865;11:56-67
5. Bonnadona G. Historial review of Hodgkin's disease. *BJH* 2000;110: 504 -511.
6. Fox H. Remarks on the presentation of microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832. *Ann Med Hist* 1926;8:370-374
7. Smithers D. Hodgkin's disease: a review of changes over 40 years. *Brit J Rad.* 1973;46:911-916.
8. De Vita VT, Serpick AA &, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Int Med*, 1970; 73: 891-895.
9. De Vita VT. Citation Classic-Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Current Contents/ Clinical Practice* 1979;12: 10-10
10. Bonadonna G, Zucali R, De Monfardini S, Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-259.