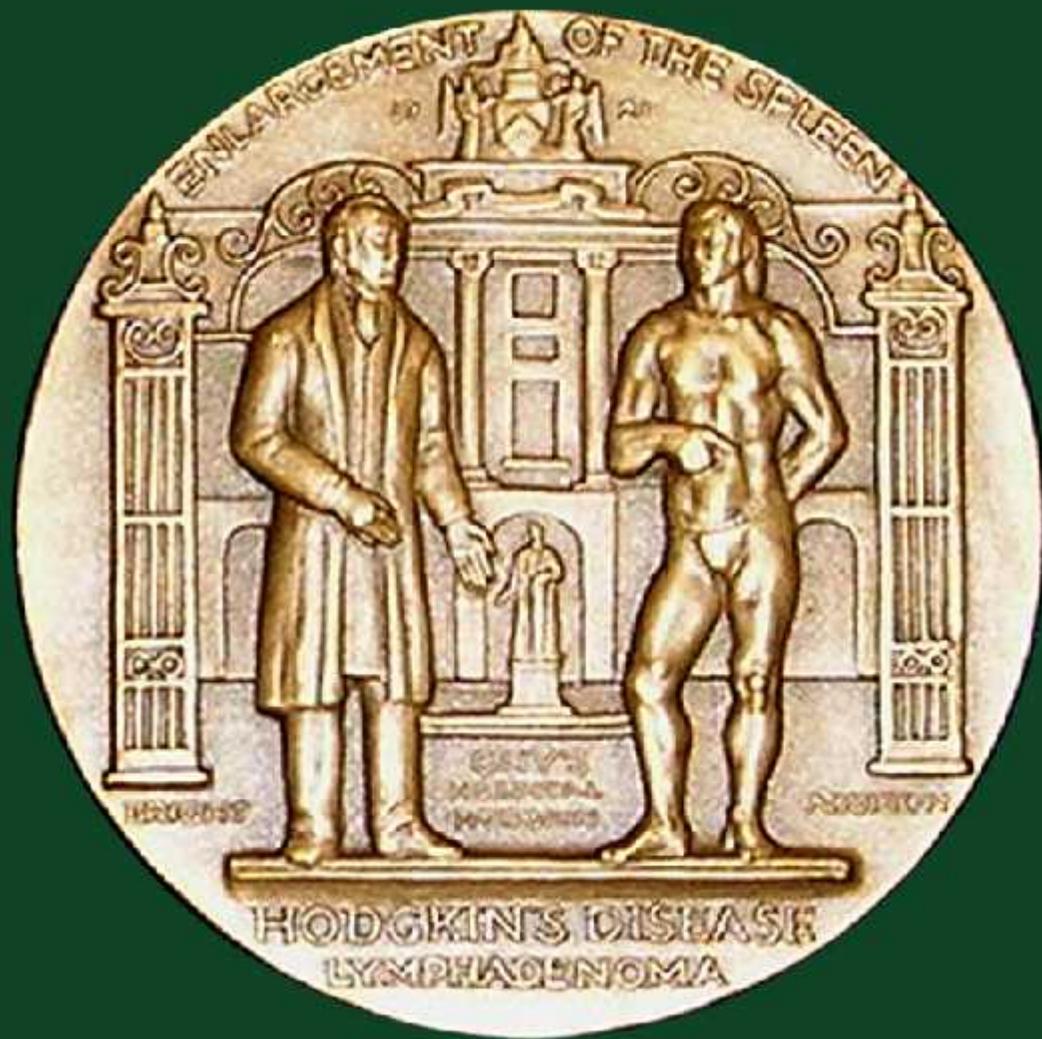
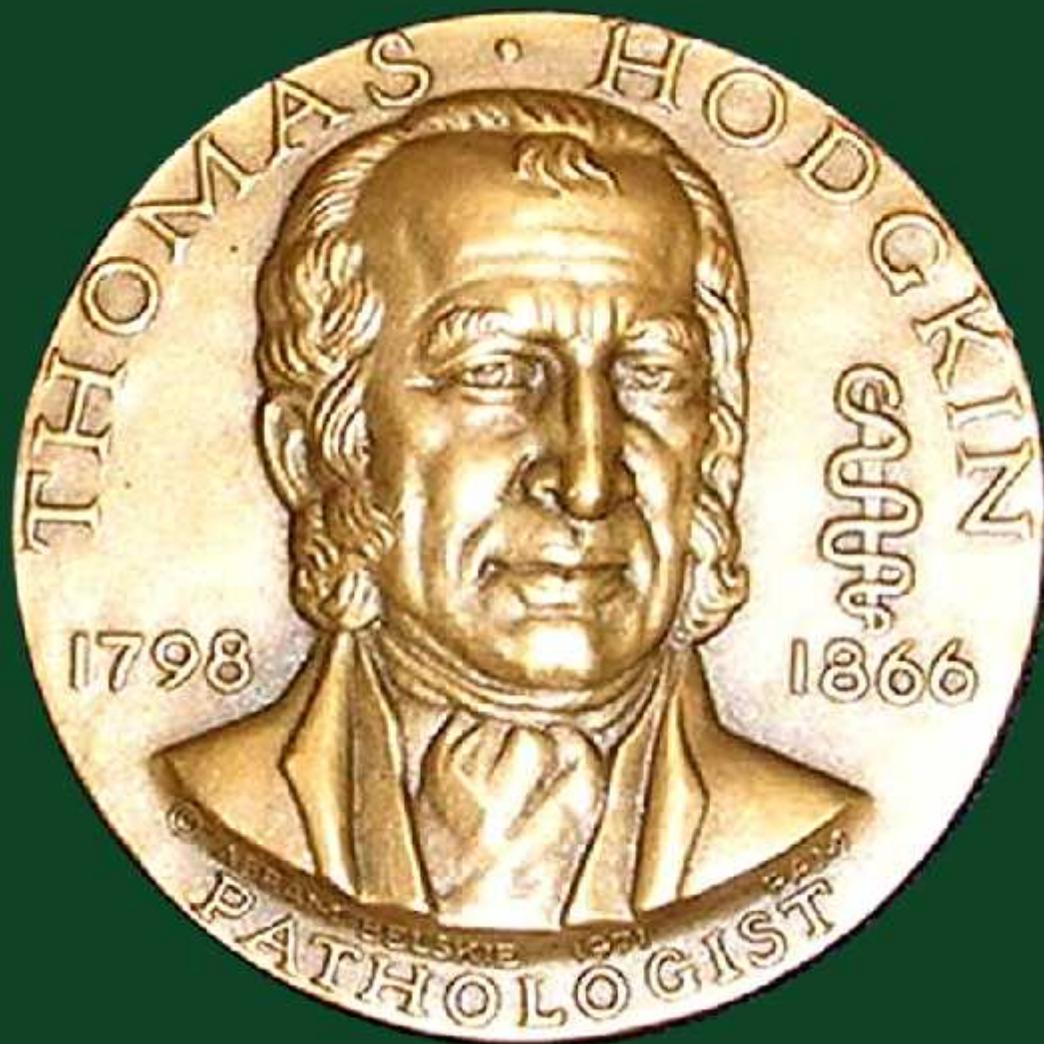


“El linfoma de Hodgkin: de la autopsia a la medicina personalizada”



**DISCURSO DE RECEPCIÓN
DEL ACADÉMICO ELECTO ILMO. SR. DR.
D. Antonio Llombart Bosch**

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO EXCMO. SR. DR.
D. José María López Piñero**

Leídos el 15 de Febrero de 2001
VALENCIA

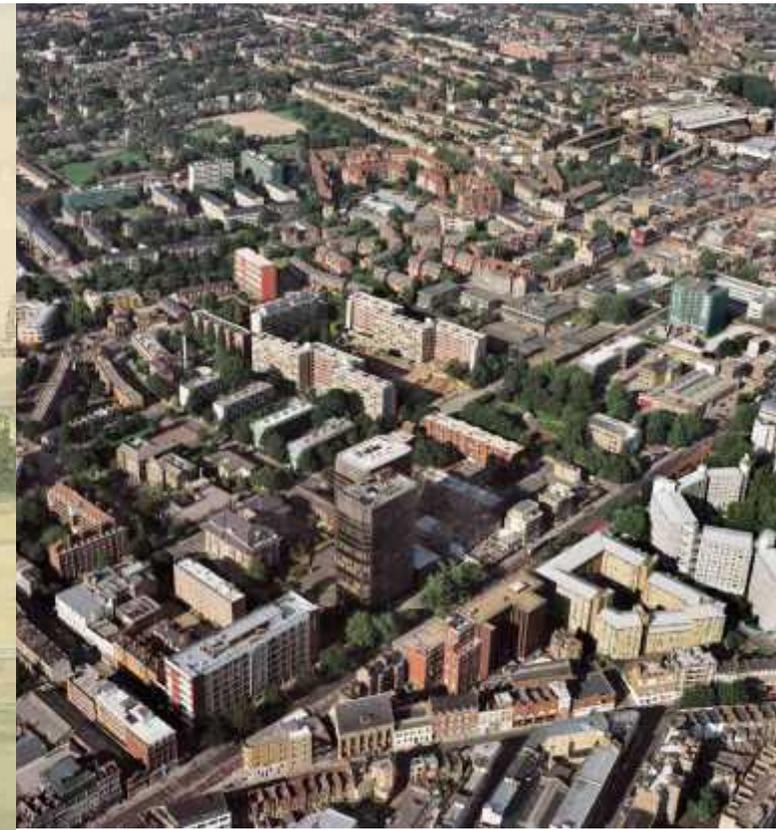
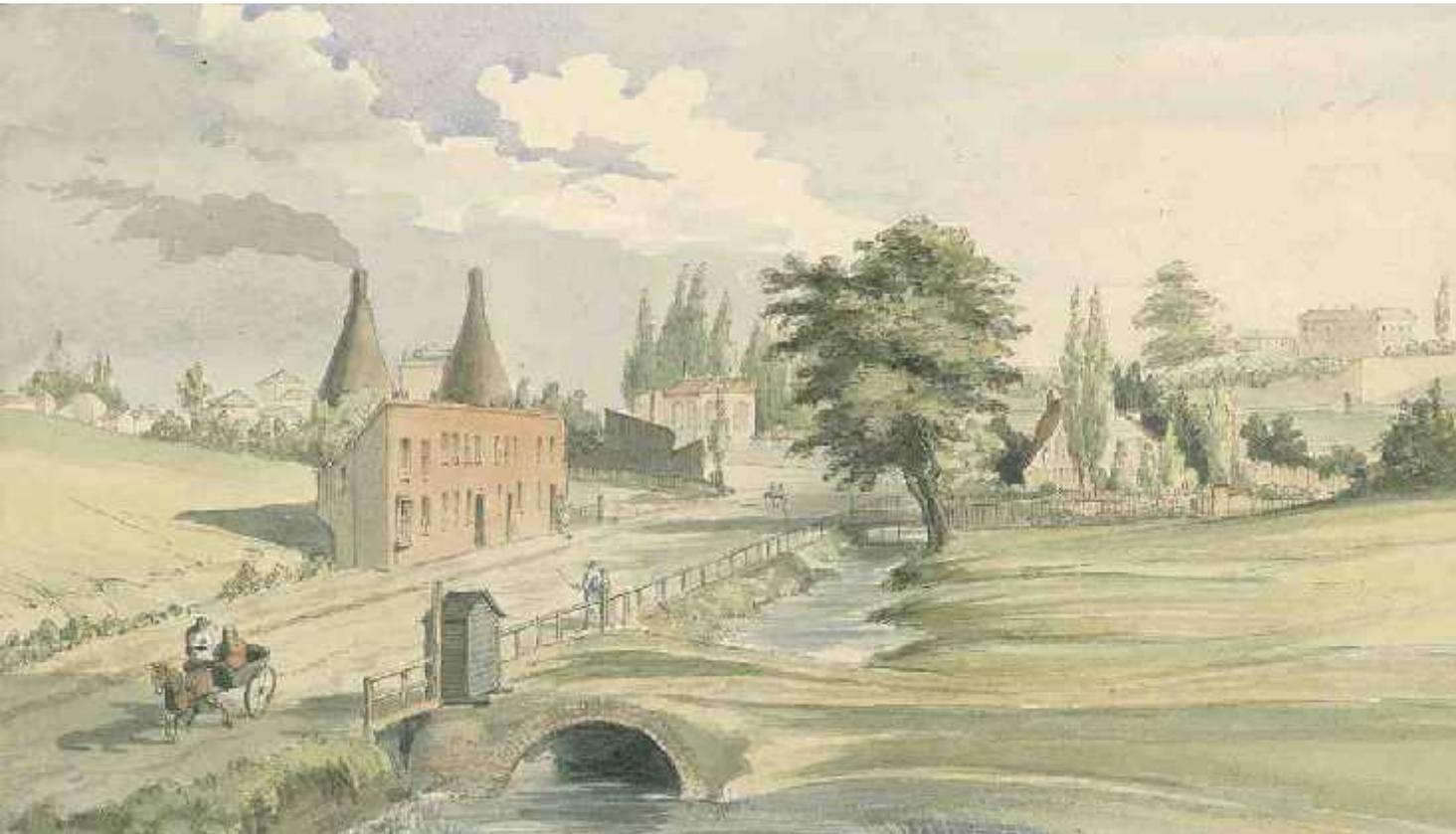
DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. Antonio Llombart Bosch

De la anatomía patológica estructural a la patología molecular (Un ensayo sobre la Anatomía Patológica en el siglo XX y su proyección futura)

1.- Antecedentes

17 de Agosto de 1898: Nace en Pentonville (Londres), Thomas Hodgkin.



1.- Antecedentes

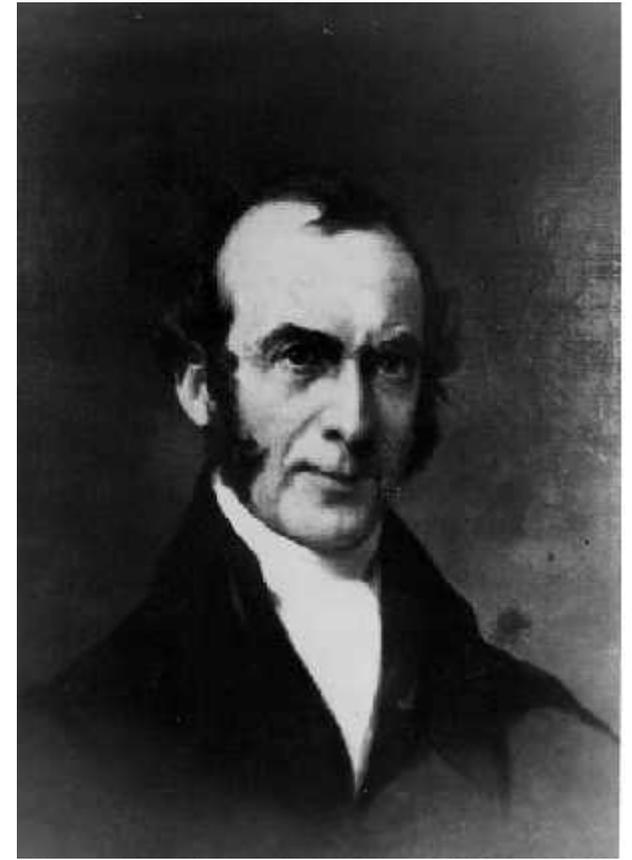
- El tercer hijo de John Hodgkin y Elizabeth Rikman
- Su padre era profesor, calígrafo y tutor privado. Enseñaba gramática, caligrafía, matemáticas y a los clásicos.
- Religión cuáquera: le condicionó durante toda su vida
- Aprendió latín, griego y francés y a lo largo de sus viajes alemán e italiano.



George Fox (fundador de los cuáqueros en 1652)



John Hodgkin



Thomas Hodgkin

1.- Antecedentes

Hodgkin's mother, Elizabeth, a "frail woman, often ill," was an educated woman influential in the home education of Thomas and his younger brother, John, Jr. [18]. Quaker doctrine was paramount, exemplified in a birthday verse written to Thomas:

"Sincerity, obedience, Truth
May you then guide my lively Boy
Through all the slippery paths of youth
To Manhood, age and heavenly joy"!

1.- Antecedentes

- . En 1816 comenzó sus estudios como aprendiz de boticario, que acabó en 1819. Para completar sus prácticas tuvo que hacer prácticas clínicas con instrucción en temas médicos y así tuvo su primer contacto con la anatomía y cirugía y presenciar operaciones y autopsias.
- . En Septiembre de 1819 se incorporó como "pupilo de médico" al Hospital de Guy. Estos pupilos se preparaban para ser médicos más que "prácticos generales" que era la carrera a seguir para convertirse en boticarios y cirujanos.
- . En aquella época la enseñanza clínica era rudimentaria y los estudiantes se quejaban. Pese a ello, la reputación del Hospital de Guy se debía a la "Clinical Report Society", donde los estudiantes repasaban las lecciones aprendidas en la investigación práctica y junto a la cama del enfermo.

Hospital de Guy



1.- Antecedentes

En 1820 se matricula en la Facultad de Medicina en la Universidad de Edimburgo (Escocia). Famosa por las nuevas técnicas de enseñanza basadas en la observación, experimentación y prácticas. Allí nació el concepto de asociar una escuela de Medicina con un Hospital y la idea de las conferencias clínicas.

Universidad de Edimburgo



1.- Antecedentes

. Para conseguir más experiencia viajó a Paris (de octubre de 1821 a Septiembre de 1822).

La nueva medicina francesa se basaba en el examen físico, la anatomía patológica y la estadística. Los estudiantes acompañaban a médicos y cirujanos de la sala al auditorio e intentaban correlacionar los hallazgos clínicos con los que se encontraban en la autopsia.

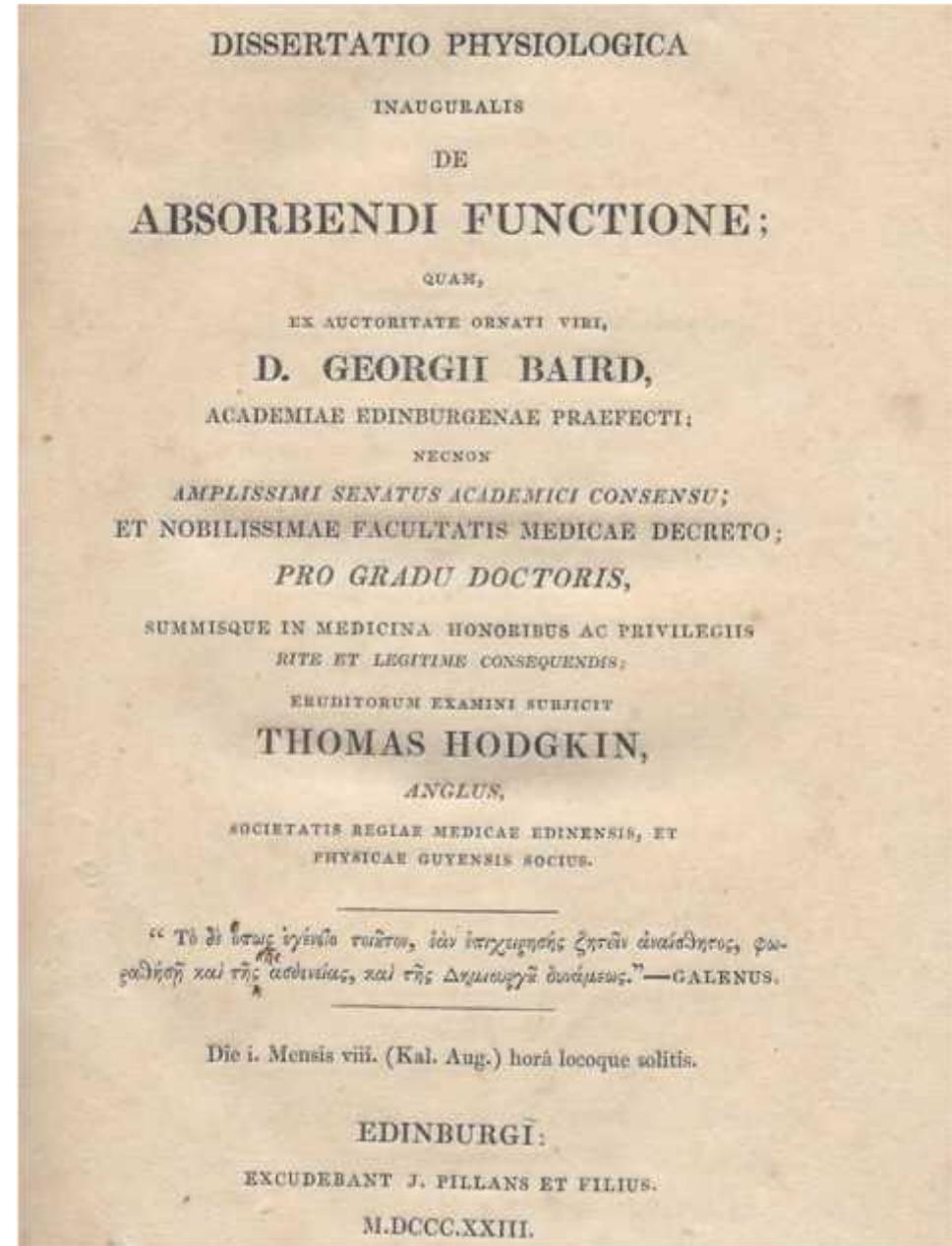
. Hodgkin fue discípulo aventajado de Laënnec.



Estetoscopio

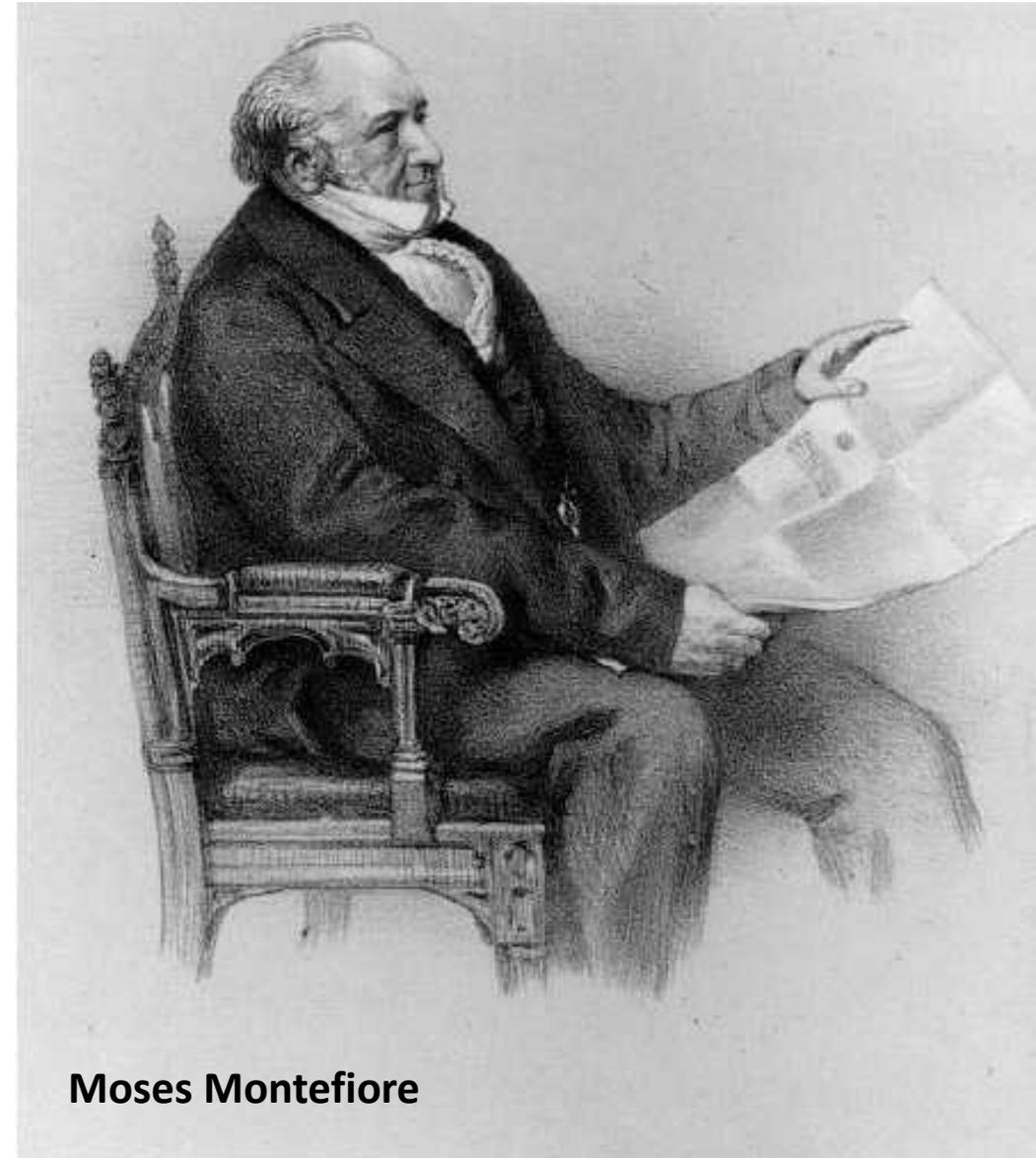
1.- Antecedentes

- . Se graduó en Medicina en 1823.
- . Su tesis fue un trabajo de 78 páginas “absorbendi functione” que contenía observaciones originales sobre mecanismos de la función absorbente de la sangre y la linfa.



1.- Antecedentes

- . Recibió una oferta, desde París, para ser médico de viaje de Abraham Montefiore, hermano menor de Moses Montefiore, que sufría tuberculosis.
- . Hodgkin tuvo malas relaciones con el enfermo y especialmente con su esposa. La tuberculosis de Abraham empeoró y fue despedido en 1824.



Moses Montefiore

1.- Antecedentes

Thomas Hodgkin, Richard Bright y Thomas Addison fueron contemporáneos y llegaron a ser conocidos como “los tres grandes hombres del Guy”

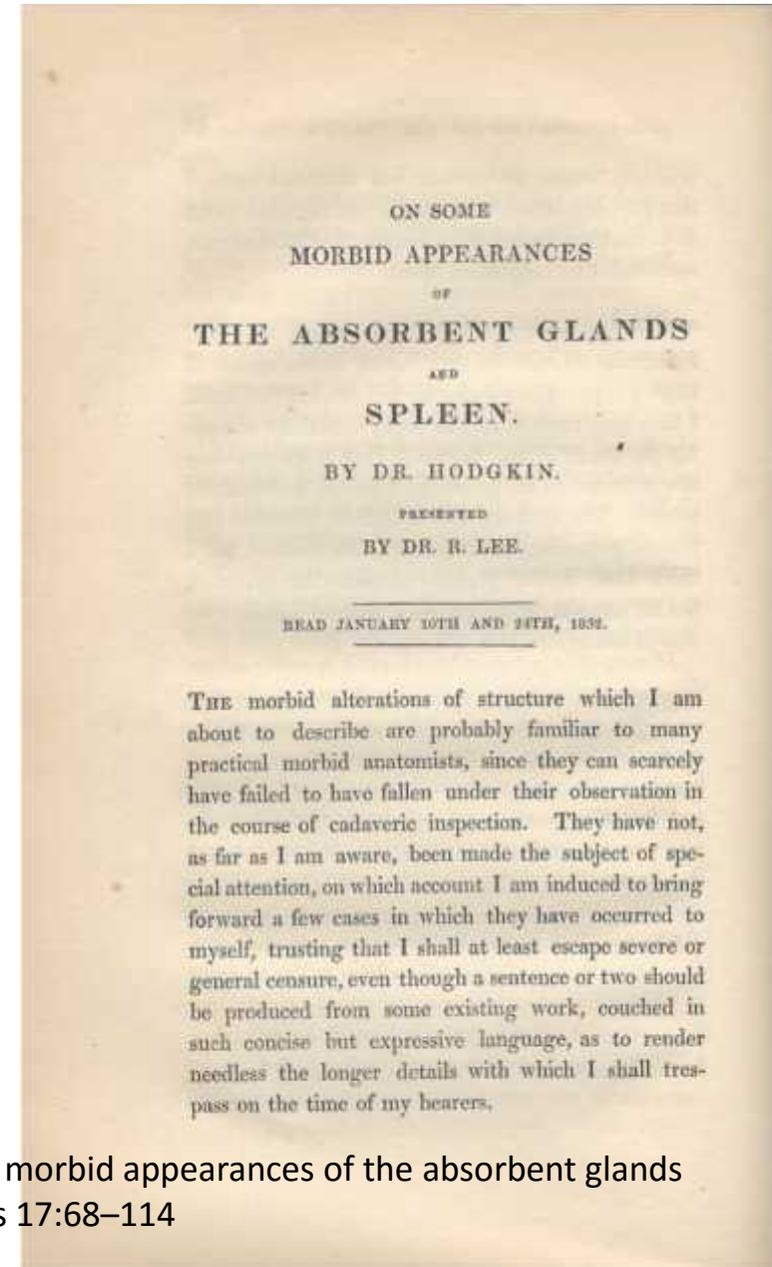
- . Después viajó a Italia y Francia y en 1825 volvió a Inglaterra, donde trabajó voluntariamente en el Hospital de Guy.
- . En 1826, fue nombrado “**Lector de Anatomía Mórbida y Conservador del Museo de Anatomía Patológica**” de dicho Hospital.
- . De 1826 a 1836 realizó unas **100 autopsias anuales** y los clínicos que trabajaron con él fueron los ilustres Richard Bright y Thomas Addison.
- . Las enfermedades descritas por ambos presentan una estricta correlación entre las alteraciones fisiológicas detectadas clínicamente y los hallazgos anatómicos en la autopsia.



2. El hallazgo

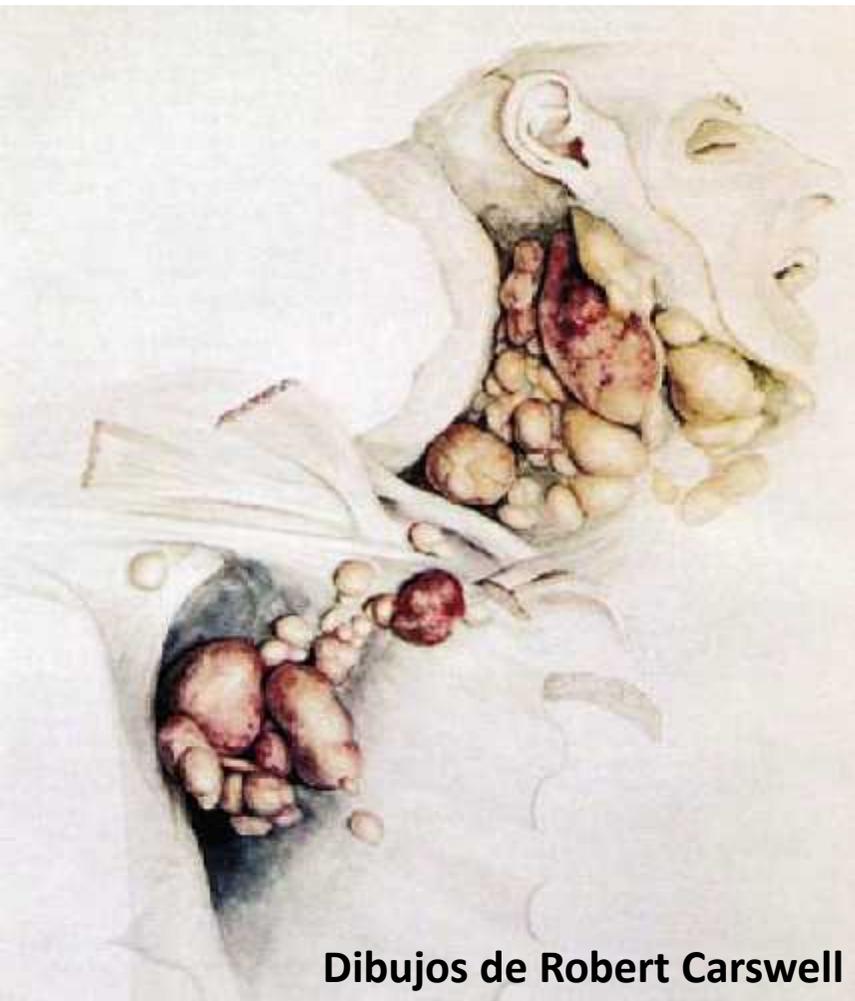
- Hodgkin describió siete casos caracterizados por adenopatías y esplenomegalia en el trabajo “On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen”.
- Fue presentado a la Sociedad Médica y Quirúrgica en dos sesiones separadas, los días 10 y 24 de Enero de 1832, para ser publicado más tarde en Transactions.
- Como Hodgkin no fue miembro de dicha sociedad hasta 1840, su trabajo fue leído por el secretario Robert Lee.

Hodgkin T (1832) On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med-Chir Trans 17:68–114



2. El hallazgo

Caso nº7



Dibujos de Robert Carswell (1828)



2. El hallazgo

- *Caso 2. Examinado el 24 de septiembre de 1828. Médico encargado: [Richard Bright](#). Niño de 10 años. Falleció después de una enfermedad que duró 13 meses, caracterizada por **esplenomegalia y linfadenopatías cervicales** y de otros grupos.*
- *Caso 4. Examinado el 8 de enero de 1830. Médico encargado: [Thomas Addison](#). Hombre de 50 años. Afirma: “the most remarkable feature of this case was the great **enlargement of nearly, if not quite all, of the absorbent glands** within reach of examination, but more especially in the axillae and groins... Most of the glands... were about the size of a pigeon’s eggs, a few somewhat larger and other rather smaller”. Los ganglios tenían el mismo aspecto blanquecino no inflamatorio de los pacientes previos y aunque parecían tumorales no poseían el aspecto clásico. Hodgkin observó que los inguinales, torácicos y abdominales eran muy similares, con “a morbid hypertrophy of the glandular structure itself, rather than...a new adventitious growth”. **El bazo estaba agrandado** y tenía varias manchas blancas tuberculoideas, pero no con la misma apariencia.*

2. El hallazgo

- Hodgkin observó que “**this enlargement of the glands appeared to be primitive (primary) affection** of these notwithstanding some differences in structure, to be noticed thereafter, all these cases agree in the remarkable enlargement of the absorbent glands accompanying the larger arteries bodies, rather than the result of an irritation propagated to them from some ulcerated surface or other inflamed texture”.
- La entidad le pareció un “idiopathic interstitial enlargement of the absorbent glandular structure throughout the body”.
- Hodgkin reconocía que las adenopatías no eran secundarias a otros tumores primarios y su consistencia era bastante uniforme, sugiriendo “a general increase of every part of the gland (rather than) of a new structure developed within it and pushing the original structure aside, as when ordinary tuberculous matter is deposited in these bodies”.
- **Hodgkin estaba convencido de que se trataba de una enfermedad primaria y no secundaria como respuesta a una inflamación desconocida.**

2. El hallazgo

No reclamó para sí el honor de esta primera descripción de una enfermedad nueva y, de hecho, su trabajo comienza con la frase:

“The morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many practical morbid anatomists”.

3. El epónimo

- Seis años después, Bright (1838) mencionó su trabajo de pasada, si bien **reconoció la naturaleza maligna de esa nueva enfermedad** que Hodgkin había identificado, pero no citaba la referencia original.
- En 1856 (24 años después) Samuel Wilks, que tenía el mismo cargo que Hodgkin en el Hospital de Guy, publicó un artículo titulado “**Cases of a peculiar enlargement of the lymphatics glands frequently associated with disease of the spleen**”. Revisó el trabajo de Hodgkin y se dio cuenta que había redescubierto la enfermedad de 1832.
- En 1865, escribió otro titulado “**Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (Hodgkin’s disease) with remarks**”.



CASES OF

ENLARGEMENT OF THE LYMPHATIC
GLANDS AND SPLEEN,

(OR, HODGKIN'S DISEASE.)

WITH REMARKS.

By SAMUEL WILKS, M.D.

HAVING spoken of the lardaceous affection, I must now call attention to a form of disease which in my earlier paper, before alluded to, I treated of in connection with it. I refer to a disease where the lymphatic glands are increased in size, and associated with a deposit of a morbid kind in the internal viscera, more especially in the spleen. Although my own observations were at the time original, I had been forestalled by Dr. Hodgkin, who was the first, as far as I am aware, to call attention to this peculiar form of disease. I believe that the publication of my own paper revived the subject, but in consequence of being referred to in connection with lardaceous disease, I have considered myself to have been partly the cause of the two affections being confounded. It is for this reason that I make this personal allusion to myself, and, at the same time, take the opportunity of endeavouring to remove the subject from the false position in which it has been placed. I will not say that the cases described by Hodgkin may not have certain affinities with the lardaceous disease, but there is sufficient peculiarity in them to warrant them standing alone, and without any support from another affection. A perusal of the original cases, or, what is better, an examination of his specimens on our shelves, will show that the disease is not to be confounded

CASES OF

ENLARGEMENT OF THE LYMPHATIC
GLANDS AND SPLEEN,

(OR, HODGKIN'S DISEASE.)

WITH REMARKS.

By SAMUEL WILKS, M.D.

4. La confirmación

- Aunque Hodgkin no empleó el microscopio para definir su enfermedad, hizo trabajos de microscopía con Joseph J. Lister y publicó las estriaciones del músculo esquelético y la forma cóncava de los eritrocitos empleando lentes acromáticas (1827).
- En la década de 1860, numerosos autores en Francia, Alemania e Inglaterra, describieron unas células grandes en pacientes con linfadenopatías y esplenomegalia sin leucemia.



Daman, 1868

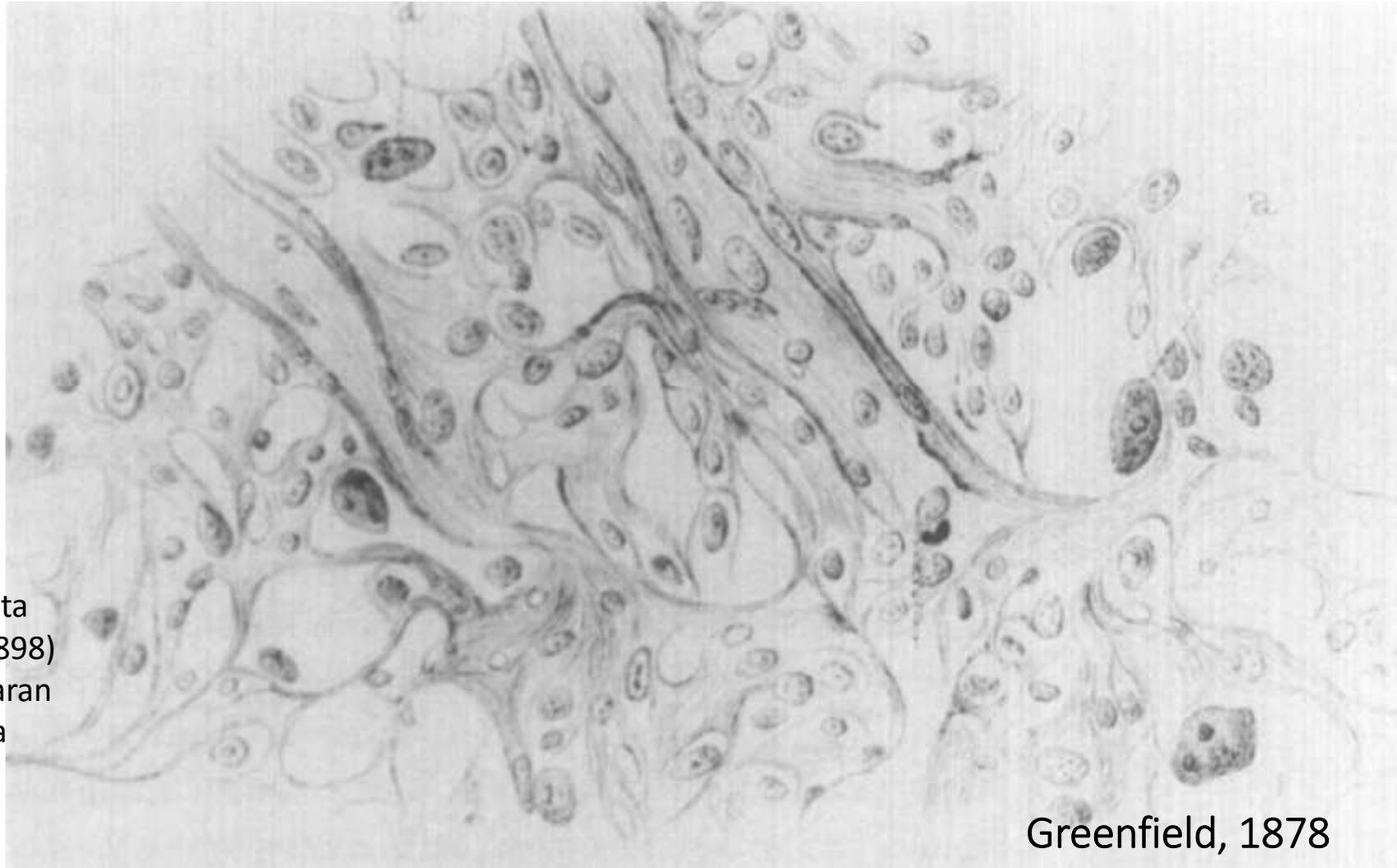


Porter, 1878

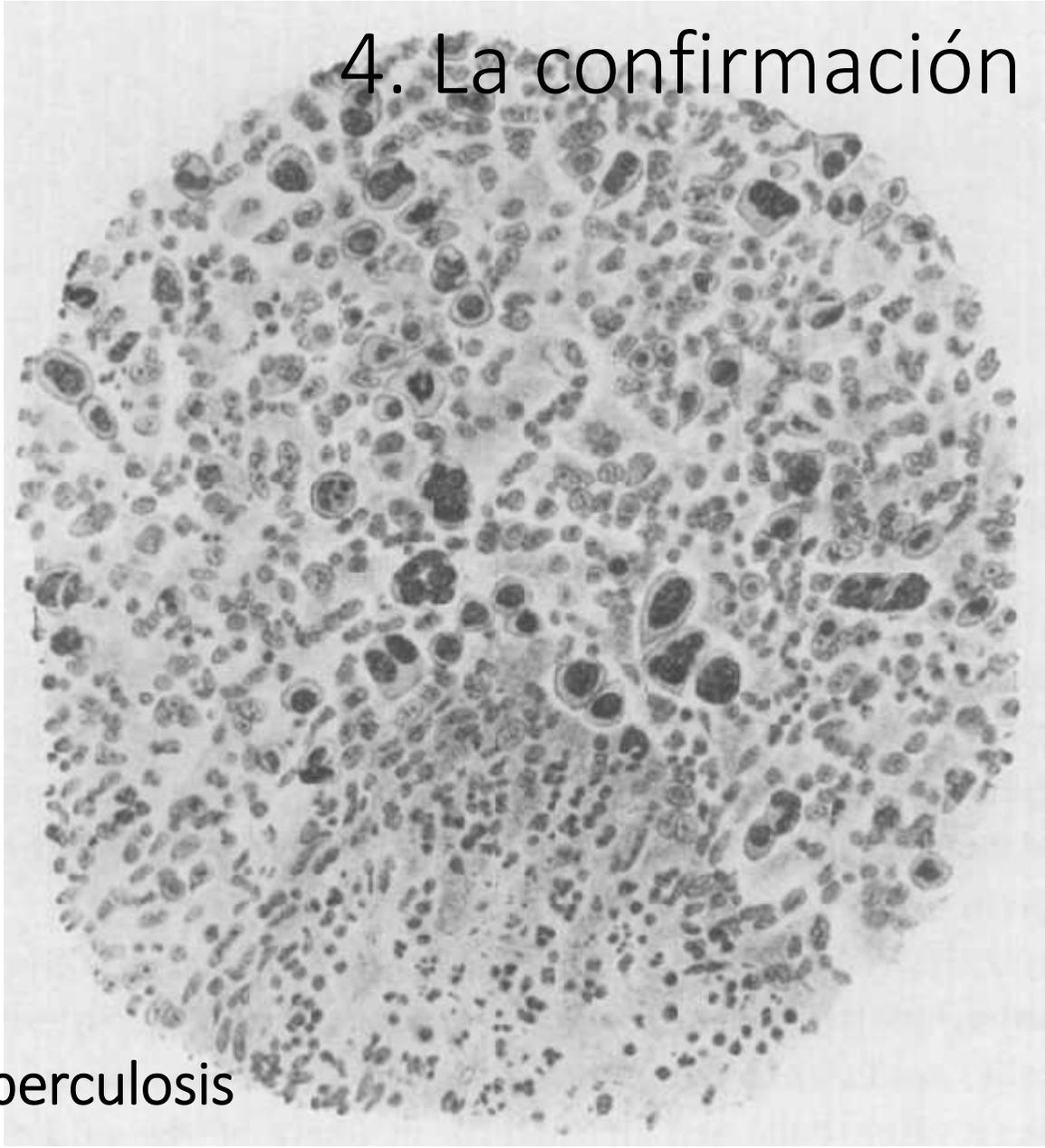
4. La confirmación

En 1878, **WS Greenfield** reconoció en ellos células gigantes multinucleadas y las dibujó, aunque la calidad del dibujo impide reconocerlas como propias de la enfermedad de Hodgkin.

Siendo necesario esperar hasta 1898 a que **Carl Sternberg** (1898) y **Dorothy Reed** (1902) realizaran la descripción histopatológica definitiva.



Greenfield, 1878



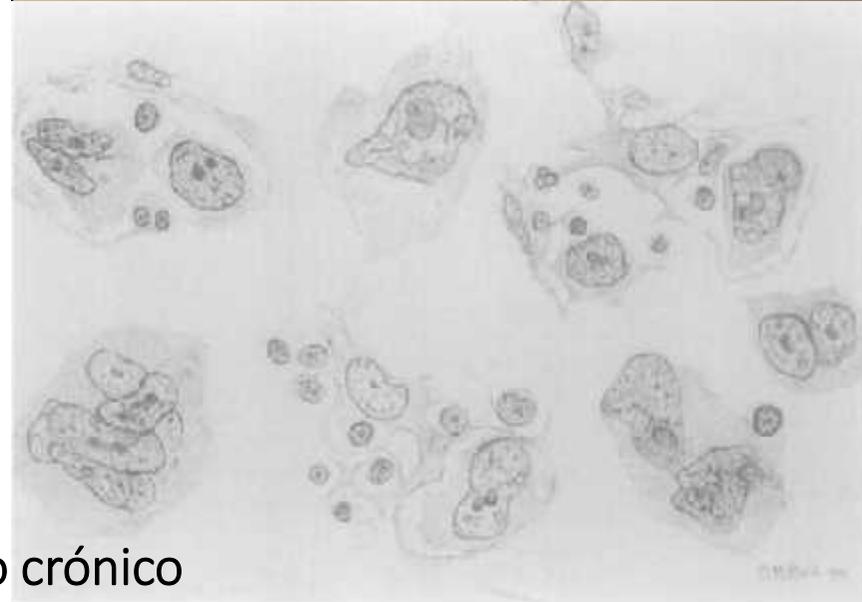
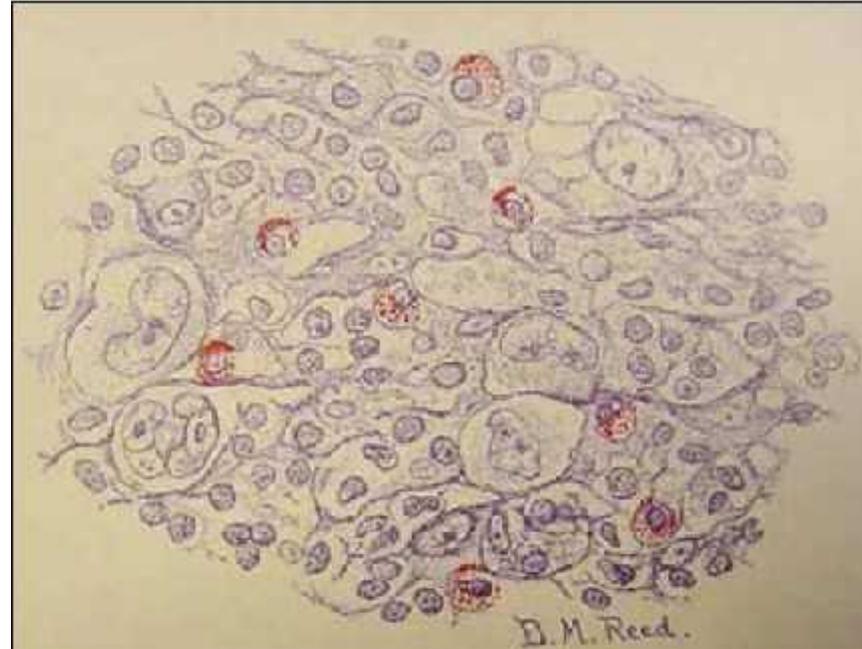
4. La confirmación

Sternberg, 1898: es una variante de tuberculosis

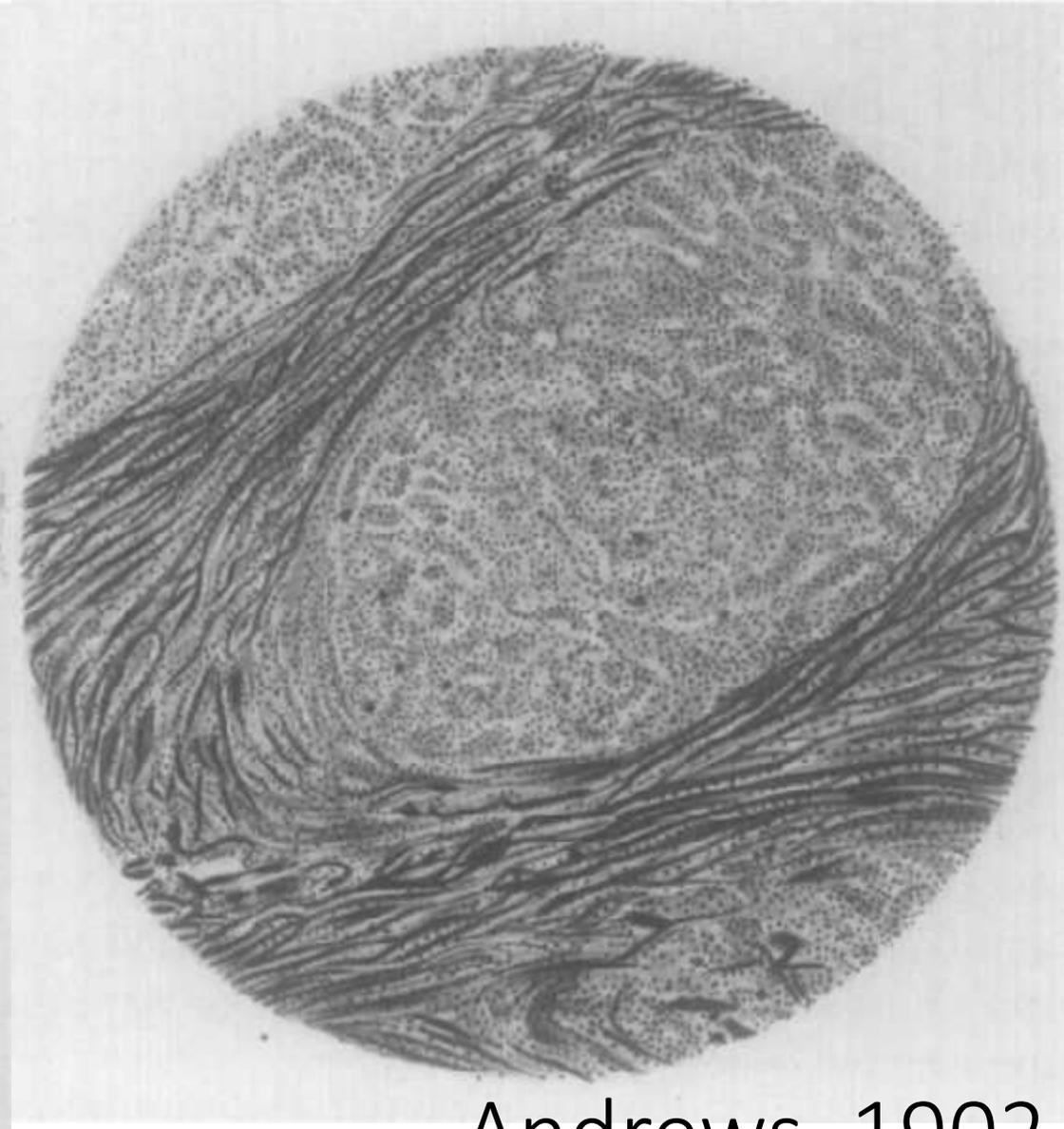
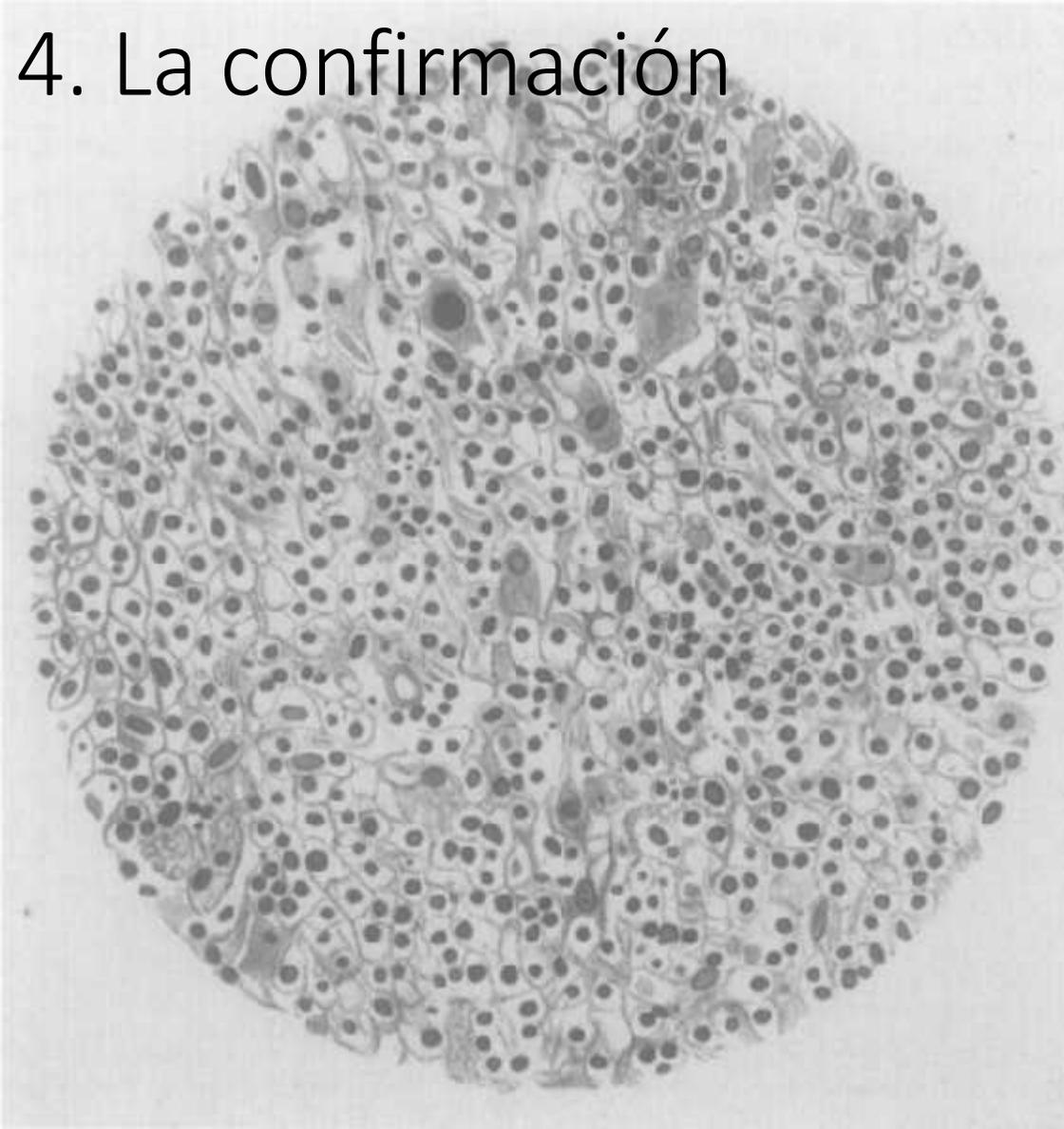
4. La confirmación



Dorothy Reed, 1902: es un proceso inflamatorio crónico



4. La confirmación



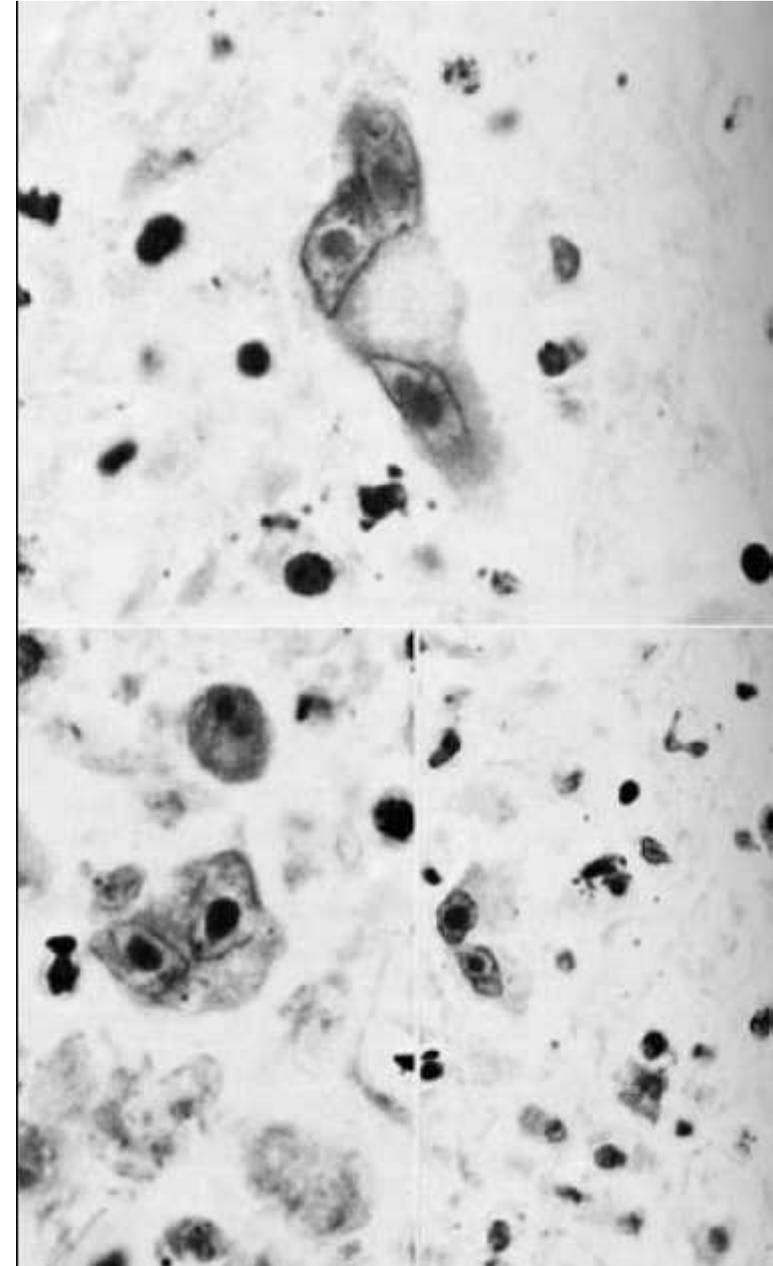
Andrews, 1902

4. La confirmación

- La primera revisión moderna de los siete casos originales de Hodgkin, realizada por Herbert Fox en 1926, precisó que el caso 1 correspondía a una tuberculosis, los casos 2, 4 y 7 eran enfermedad de Hodgkin, el caso 3 correspondía a una sífilis y los casos 5 y 6 a una linfomatosis sistémica (linfomas no-Hodgkin) y a una leucemia, respectivamente.



Caso nº 2 de Hodgkin



5. La evolución

Rupert A. Willis en su “Patología de los tumores” (1948) y en el capítulo de los Tumores del Tejido linfoide” dice:

“Nowhere in pathology has a chaos of names so clouded clear concepts as in the subject lymphoid tumors”



5. La evolución

. La primera mitad del siglo XIX se caracterizó por un notable incremento en la calidad de los microscopios y el desarrollo de técnicas de corte y tinción de las muestras. El impacto sobre las ciencias biológicas fue tal que se fundó en 1839 la “Real Sociedad Microscópica”.

. Por ello, no es coincidencia que en 1858 Virchow publicara su “patología celular” y aparecieran casi simultáneamente muchas descripciones y nombre para enfermedades que actualmente conocemos como linfomas: linfadenoma (Cornill 1855, Wunderlich 1856), linfosarcoma (Virchow 1864), pseudoleucemia (Conheim 1865), linfoma maligno (Billroth 1871).



Virchow

5. La evolución

. Progresivamente se fueron desarrollando las técnicas histológicas con la descripción de las células normales del sistema hemolinfático y se fueron describiendo neoplasias relacionadas con las células normales.

- Así Ludwig Aschoff en 1924 describió el **sistema retículo-endotelial** utilizando colorantes vitales y se publicaron neoplasias del mismo pero no tuvieron gran aceptación ya que el sistema RE era un concepto funcional y no servía para una clasificación histológica.



Aschoff

5. La evolución

Maximow en 1927, describió las células mesenquimales indiferenciadas, basadas en descripciones histológicas y propuso que tenían capacidad para diferenciarse en células hemáticas, linfoides o histiocitarias, incluso postuló que los linfocitos pequeños eran una forma de “hemocitoblastos” y que podrían transformarse a células grandes de las que se derivaban (1909). Por lo tanto es la primera descripción de la células madre hematopoyética

Incluso describió que la células de Reed-Sternberg eran consecuencia de una división abortiva de la célula reticular (célula binucleada, imagen en espejo).



Maximow

5. La evolución

En 1914 Mallory describió en “Principios de la histología patológica”: **los tumores son clasificados como los tejidos normales, sobre una base histológica**. El tipo celular es lo más importante en cada tumor y así debe llamarse y siguiendo a Maximow, las células podrían transmutarse y así darían a diferentes tipos celulares: **linfosarcoma, leucemia linfática y enfermedad de Hodgkin serían variantes de un único tumor (malignant linfoblastoma)**.

Al principio este concepto tuvo pocos adeptos hasta que Whartin (1931): **la enfermedad de Hodgkin es una verdadera neoplasia y relacionada genéticamente con los linfoblastomas**. Existen formas de transición entre estos grupos y un tipo puede transformarse en otro.

5. La evolución

. En 1928 James Ewing escribió: La discusión de los linfomas en general, necesariamente incluye la consideración de diferentes procesos, algunos de los cuales son principalmente **inflamatorios, algunos neoplásicos y otros intermedios**. El reconoció los términos de linfoma, leucemia, pseudoleucemia, enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma.

. En 1938, Robb-Smith leyó su tesis doctoral en la Universidad de Londres titulada: Hiperplasia y neoplasia del tejido linfo-reticular, donde plantea una **clara distinción histológica entre procesos reactivos, reticulosis (procesos linfoproliferativos progresivos) y reticulosarcomas** (claramente malignos).

. En 1947, Jackson y Parker publicaron su monografía "**Enfermedad de Hodgkin y procesos relacionados**". Centran su atención en la enfermedad de Hodgkin pero describen el linfoma folicular y sarcoma reticular. **Insistieron en decir que el término de linfoma maligno no era correcto.**



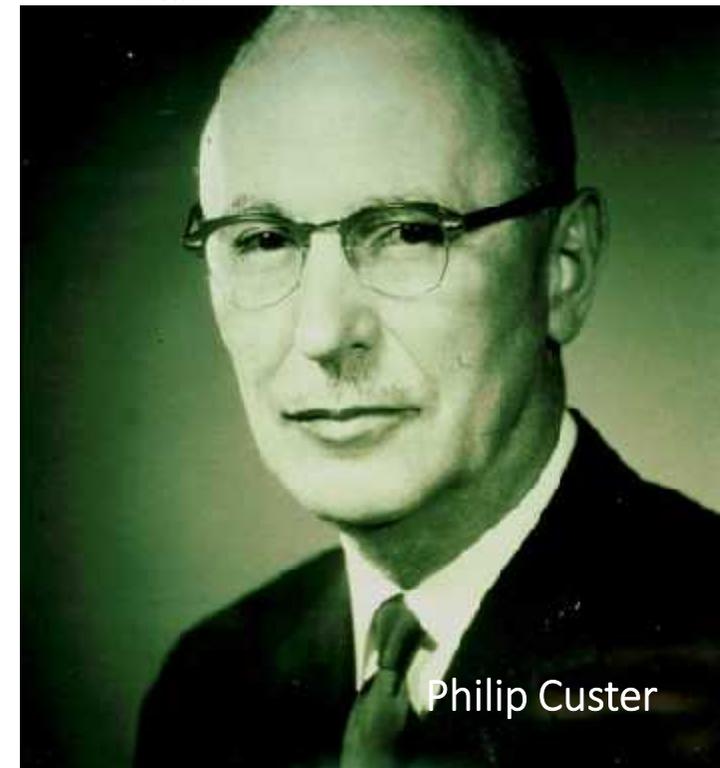
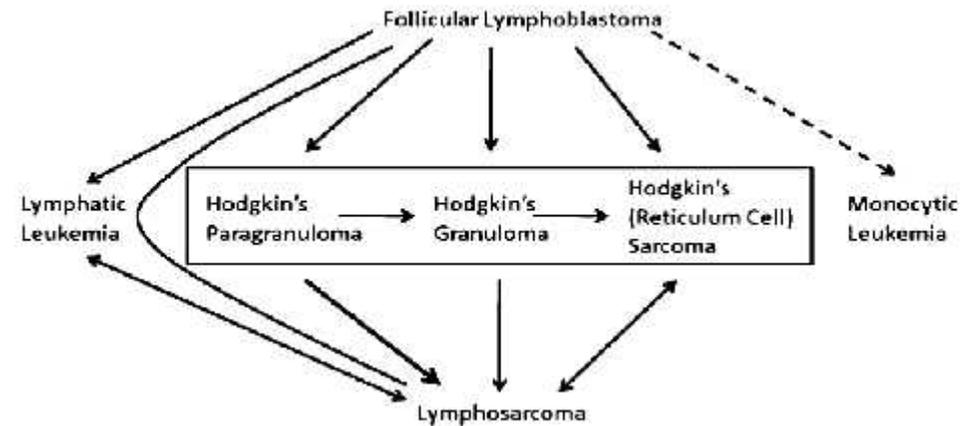
Alistair H.T Robb-Smith

5. La evolución

. Pullinger (1932) también insistió en la **pluripotencialidad** de las células reticulares y escribió: parece probable que existe un grupo de enfermedades de las células reticulares en las que la proliferación es seguida de la diferenciación en una o varias células de la progenie.

. En 1942, Gall y Mallory, en una serie de 600 casos: ha sido demostrado por múltiples exámenes en diferentes intervalos de tiempo, que **el tipo citológico es constante**.

. En 1948, Custer y Bernard: en una serie de 1300 casos: mostraron una importante fluidez de los patrones histológicos con transiciones y combinaciones; **una sola entidad neoplásica tiene un número de variantes**.

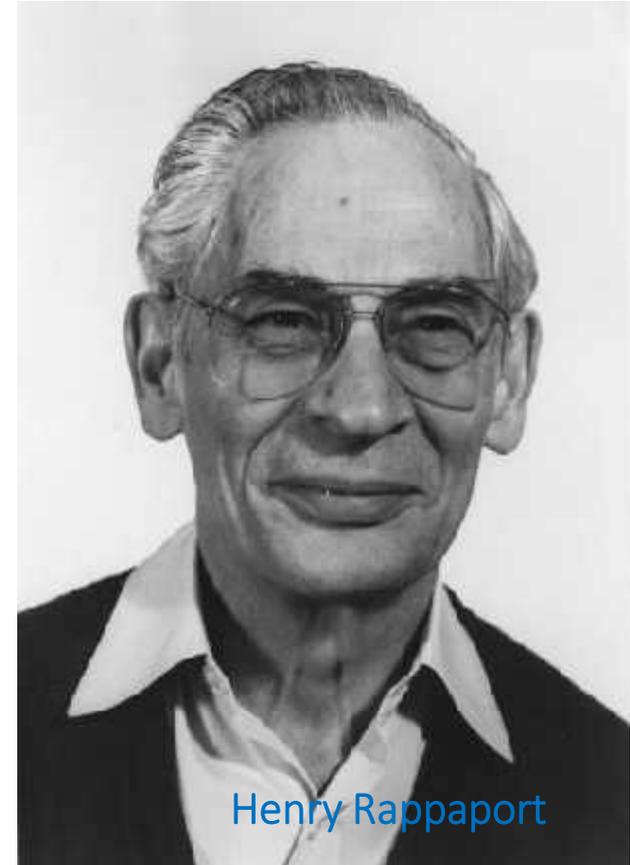


Philip Custer

5. La evolución

. Willis (1948) en su Patología de los tumores” escribió: existen tumores en todos los tipos de tejidos y **su clasificación debe ser paralela a la clasificación de los tejidos normales.**

. En 1956 Rappaport, Winter y Hicks, trabajando en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (USA) publicaron un artículo donde reconocen: los tipos linfocítico y de célula reticular con una categoría intermedia mixta y **separando claramente la enfermedad de Hodgkin.**



Diffuse	Nodular (follicular)
<ol style="list-style-type: none">1. Lymphocytic type, well-differentiated2. Lymphocytic type, poorly differentiated3. Mixed type (lymphocyte and reticulum cell)4. Reticulum-cell type5. Hodgkin's type	

5. La evolución

A la vez se publicaron varias clasificaciones: Lumb, 1954, Harrison (1956), Marshall (1956), Custer (1960), Gall (1962) pero todas fueron eclipsadas con la publicación de 1956 (Rappaport, Winter and Hicks), y el fascículo AFIP en 1966 (Rappaport), donde sustituyen el término “tipo célula reticular” por el término “tipo histiocítico e indiferenciado” y el Hodgkin se divide en paragranuloma, granuloma y sarcoma.

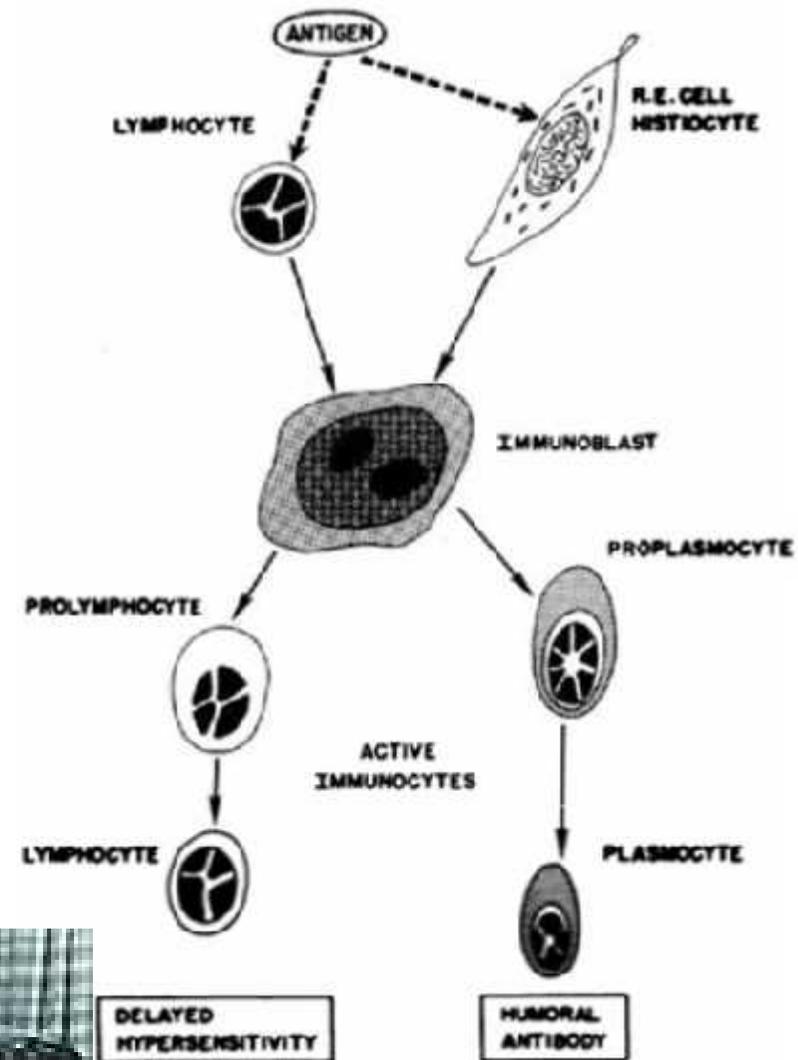
El linfoma de Hodgkin se separa del resto de los linfomas y se denominan linfomas no Hodgkin. Persistió en la teoría de que no podía evolucionar unos a otros.

“Esta clasificación tuvo gran aceptación entre los patólogos por su fácil aplicación”.

5. La evolución

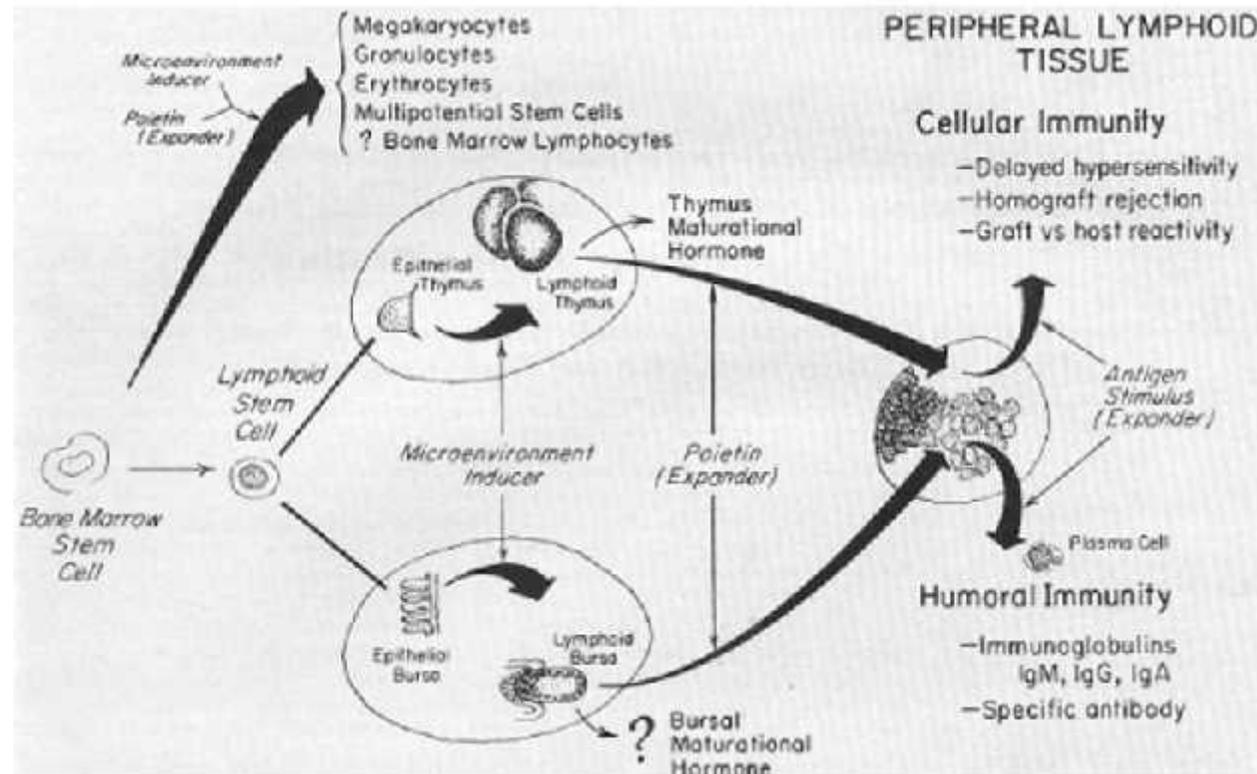
- Con los descubrimientos, por los inmunólogos, de los **linfocitos B** (Chang y Glick , 1955) y los **T** (Cooper et al, 1965) y **los cambios en cultivo de los mismos con la formación de células blásticas** (Yoffey (1965) cambia el concepto de los linfomas.
- Dameshek (1963) en una editorial en Blood: **la morfología del linfocitos no es fija e inmutable, las células pueden cambiar de forma pero no de familia; las células grandes activadas del tejido linfoide no son histiocitos ni células reticulares, son “linfocitos transformados”**

Dameshek, 60 cumpleaños



5. La evolución

- Por otro lado los morfólogos, siguiendo a los inmunólogos continúan el estudio de los órganos linfoides y Good y cols (1966) presentan un trabajo “**Linfomagénesis en relación con los centros germinales y la Bursa de Fabricius**”.
- A la vez Karl Lennert presenta los hallazgos de **microscopía electrónica de los centros germinales** en el mismo congreso (Berna).



5. La evolución

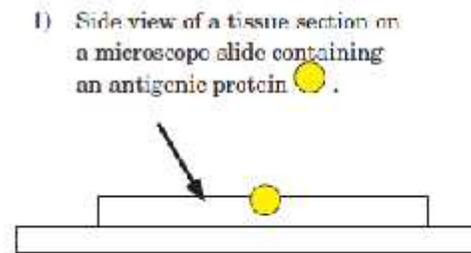
Como resultado de todos estos hallazgos, se publicaron más de una docena de clasificaciones, relacionando la morfología con la función, pero solamente dos de ellas perduraron:

La clasificación de Kiel o Lennert (1974) y la de Lukes y Collins (1974).

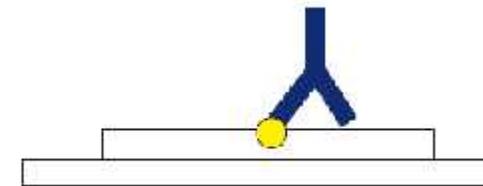
Lennert	Lukes and Collins
<i>I. Undefined (not B or T) stem cell, (?) precursor cell (?)</i>	
<i>II. B-cell (lymphocytic) types</i>	
1. Chronic lymphatic leukemia	1. Small lymphocytic type chronic lymphatic leukemia
2. Lymphoplasmacytoid immunocytoma	2. Plasmacytoid lymphocytic
3. Germinal center cell tumors	3. Follicle center cell tumors (follicular, diffuse, sclerotic)
a. Diffuse germinocytoma	[a. Cleaved follicle center cell tumors
b. Germinoblastoma (follicular, diffuse, sclerotic)]	
c. Germinoblastic sarcoma	[b. Noncleaved follicle center cell tumors
d. Paraleukoblastic (B-lymphoblastic) sarcoma including Burkitt's lymphoma]	
4. Immunoblastic (reticulo-) sarcoma, B-cell type	4. Immunoblastic (reticulum cell) sarcoma, B-cell type
<i>III. T-cell (lymphocytic) types</i>	
1. Sézary syndrome	1. Sézary syndrome
2. ? Lymphoblastic sarcoma (acute lymphoblastic leukemia), T-cell type	2. Convoluted lymphocytic (acute lymphoblastic leukaemia), T-cell type
3. Chronic lymphatic leukemia, T-cell type	3. Small lymphocytic type (chronic lymphatic leukemia), T-cell type
<i>IV. Reticulohistiocytic, M-cell types</i>	
1. Reticulosarcoma, M-cell type	1. Histiocytic
<i>V. Unclassifiable</i>	

5. La evolución

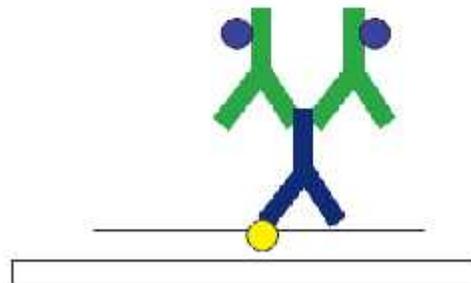
El camino prosigue y los patólogos piensan que lo mejor es hacer una **aproximación multidisciplinaria** al mundo de los linfomas y por otro lado en la Universidad de Oxford (Taylor y Burns, 1974) adaptan la **técnica de peroxidasa para el uso en secciones de parafina**, permitiendo así la correlación directa entre la morfología tradicional con los criterios inmunológicos para el reconocimiento de las células.



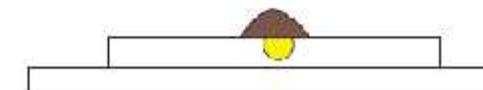
2) Bind on specific antibody



3) Add a peroxidase labelled secondary antibody reactive with the first, e.g. a rabbit anti-mouse immunoglobulin.



4) Add diaminobenzidine and hydrogen peroxide substrate mixture for the enzyme and develop a colour reaction at the site of the protein



5. La evolución

- Este método fue aplicado inmediatamente a los linfomas.
- El problema de tener pocos anticuerpos que fueran efectivos en los tejidos fijados fue solucionado con el descubrimiento por parte de César Milstein (1975) de método del hibridoma y la producción de Ac monoclonales.
- El gran desarrollo de las técnicas concienció a los diferentes grupos de trabajo mundiales de hacer “conferencias multidisciplinarias de consenso” y fruto de ello fueron la inolvidable “Revised European-American Lymphoma Classification (REAL classification, 1994).
- Esta clasificación fue la base para los libros de la OMS de 2001 y 20088

5. La evolución



Panel de Patólogos para la Formuación de Trabajo de los linfomas no-Hodgkin Universidad de Stanford, 1979):
Kogi Nanba, Gerhard Krueger, Ronal Dorfman, Gregory O'Connor, Alistarir HT Robb-Smith, Henry Rappaport, Martin Sacks, Kristin Henry, Robert J. Lukes, Robert J. Hartsock, Costan Berard

5. La evolución

WORKING FORMULATION FOR NON-HODGKIN LYMPHOMA

The Working Formulation was developed by the National Cancer Institute in 1982 as a method of translating among the recognized classification systems for non-Hodgkin lymphoma (Rappaport, Dorfman, Lukes and Collins, Kiel, and the British Lymphoma system). The major groups are identified by letters, A - J, and grouped according to prognosis:

most favorable	Low Grade	A, B, C
	Intermediate Grade	D, E, F, G
least favorable	High Grade	H, I, J

Low Grade	Intermediate Grade	High Grade
Small lymphocytic	Follicular large cell	Large cell immunoblastic
Follicular small-cleaved cell	Diffuse small cleaved cell	Lymphoblastic
Follicular mixed small-cleaved and large cell	Diffuse mixed small and large cell	Small non-cleaved cell (Burkitt and non-Burkitt type)
	Diffuse large cell	

5. La evolución

THE REVISED EUROPEAN AMERICAN LYMPHOMA CLASSIFICATION (REAL)

I. Precursor B-cell neoplasm:

- Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

II. Mature (peripheral) B-cell neoplasms

I. Precursor T cell neoplasm:

- Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia

II. Mature (peripheral) T cell and NK-cell neoplasms

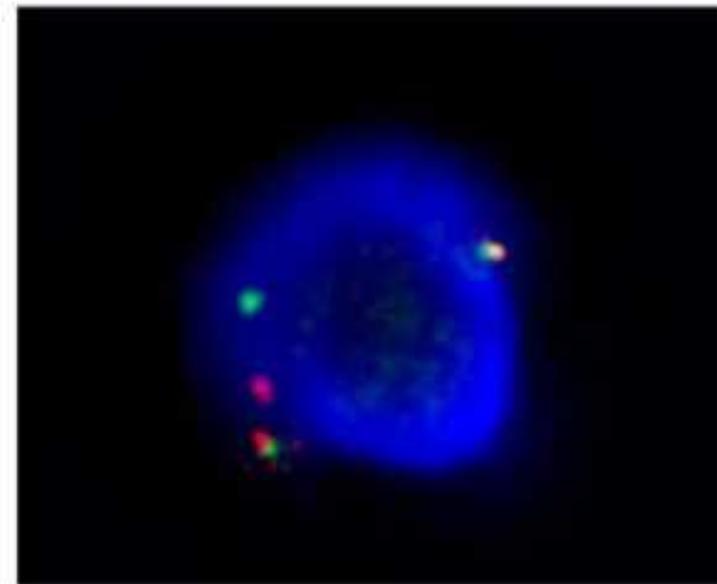
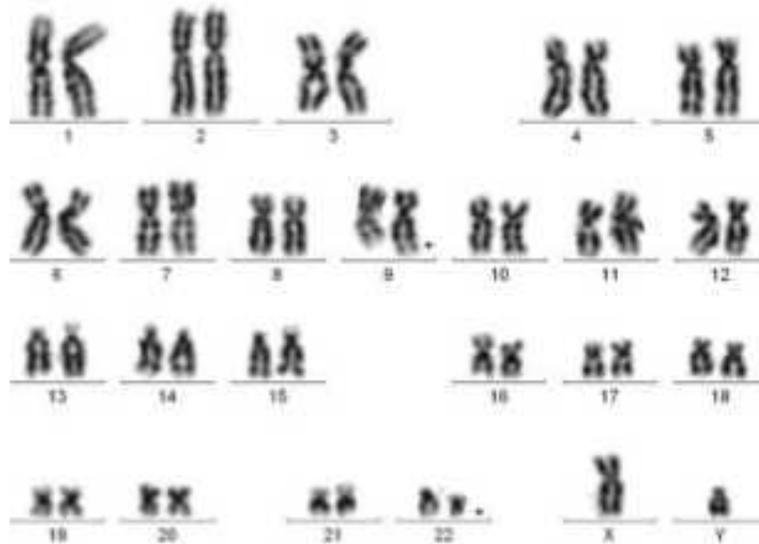
Hodgkin lymphoma (Hodgkin Lymphoma)

- Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma
- Classical Hodgkin's lymphoma
 - Nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma
 - Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma
 - Mixed cellularity Hodgkin's lymphoma
 - Lymphocyte depletion Hodgkin's lymphoma

In addition, multiple subcategories are offered for several of these diseases.

5. La evolución

- La tecnología sigue evolucionando y **se aportan a los linfomas datos genéticos**, ya iniciados por Nowell y Hungerford (1960) con el descubrimiento del cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica.
- Se produce un importante impacto con al **introducción de la PCR** (polymerase chain reaction) (Mullis, 1990) que permite estudiar las alteraciones moleculares en los linfomas.



5. La evolución

Interrelaciones del Linfoma de Hodgkin con otros linfomas

- 1914, Mallory: **el linfoma de Hodgkin es una variante de los linfoblastomas**
- 1931, Pullinger: Existen un grupo de enfermedades del retículo en las que es posible la transformación en otras células de la misma progenia.
- 1934, Ginsburg: **la enfermedad de Hodgkin y el linfosarcoma son variantes de la misma enfermedad.**
- 1938, Robb-Smith: introduce el término linforeticular y enfatiza en la interrelación de los diferentes tumores derivados.
- 1942, Gall y Mallory: Aunque existen considerables diferencias, también se encuentran constantes similitudes.
- 1947, Jackson y Parker: Es incorrecto utilizar el concepto de linfoma maligno.
- 1948, Willis: todos los tumores del tejido linfoide son variantes de una misma enfermedad.
- **1967-8, Aisenberg: en la Conferencia Internacional sobre linfoma y leucemia es el primero en utilizar el término de “linfoma no Hodgkin”.**

5. La evolución

Nomenclatura de la Enfermedad de Hodgkin y subtipos

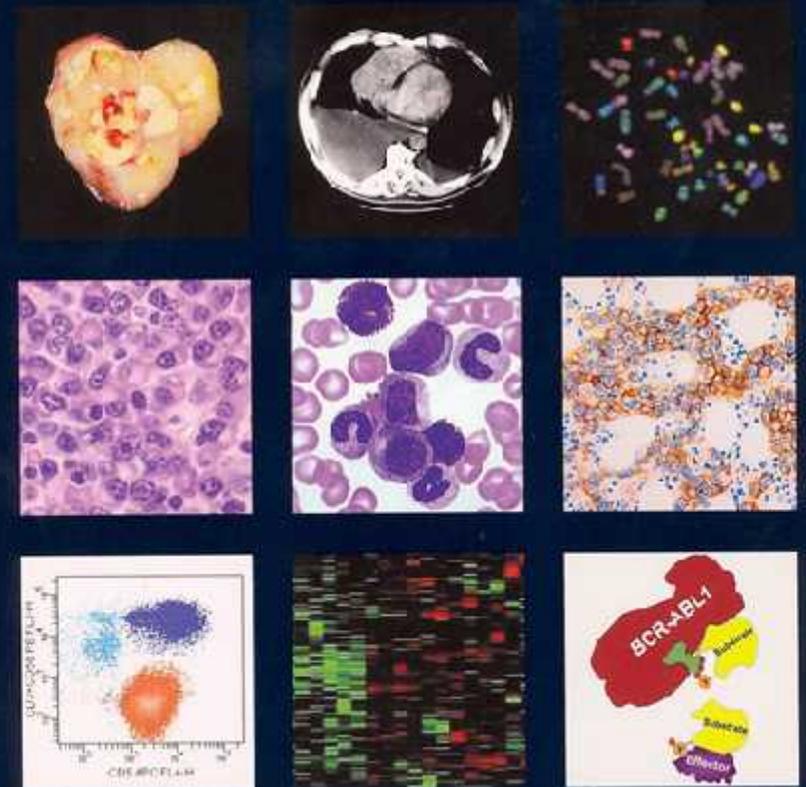
- 1865, Sir Samuel Wilks: enfermedad de Hodgkin
- 1938, Robb-Smith: Reticulosis medular, tipo reticular y tipo fibromieloide
- 1942, Gall y Mallory: Linfoma de Hodgkin y sarcoma de Hodgkin
- 1947, Jackson y Parker: Paragranuloma, granuloma y sarcoma de Hodgkin
- 1966, Rappaport: Enfermedad de Hodgkin nodular y difusa
- 1966, Lukes y Butler: Enfermedad de Hodgkin
 - Linfocítico e histocítico
 - Nodular/difuso
 - Esclerosis nodular
 - Fibrosis difusa (depleción linfocitaria)
- 2001-2008, OMS: Linfoma de Hodgkin
 - Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocitario nodular
 - Linfoma de Hodgkin clásico:
 - Esclerosis nodular
 - Rico en linfocitos
 - Celularidad mixta
 - Deplección linfocitaria

6. La actualidad

- Linfoma de Hodgkin
- Linfomas no Hodgkin
 - Linfomas B
 - Linfomas T

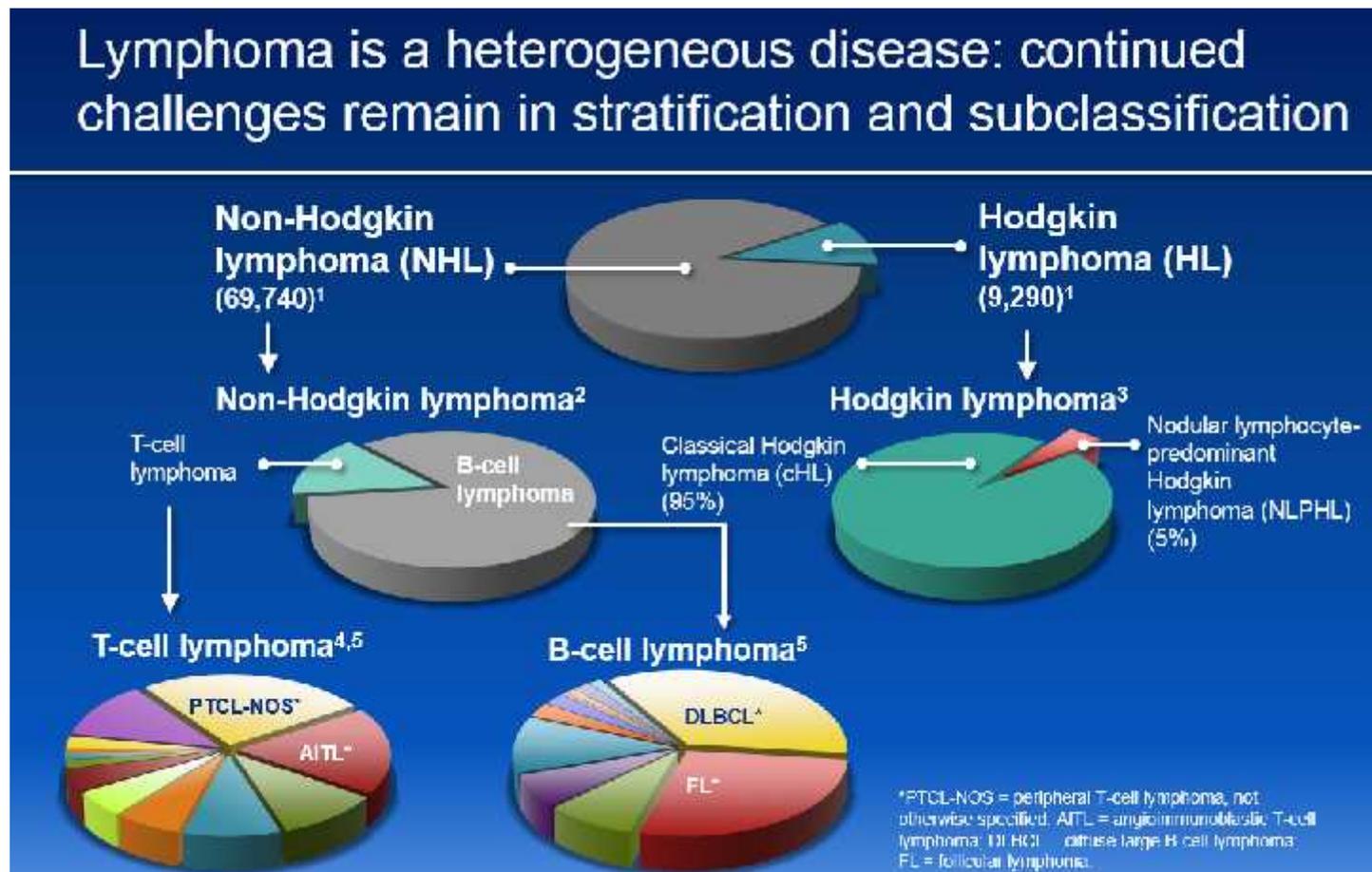
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman

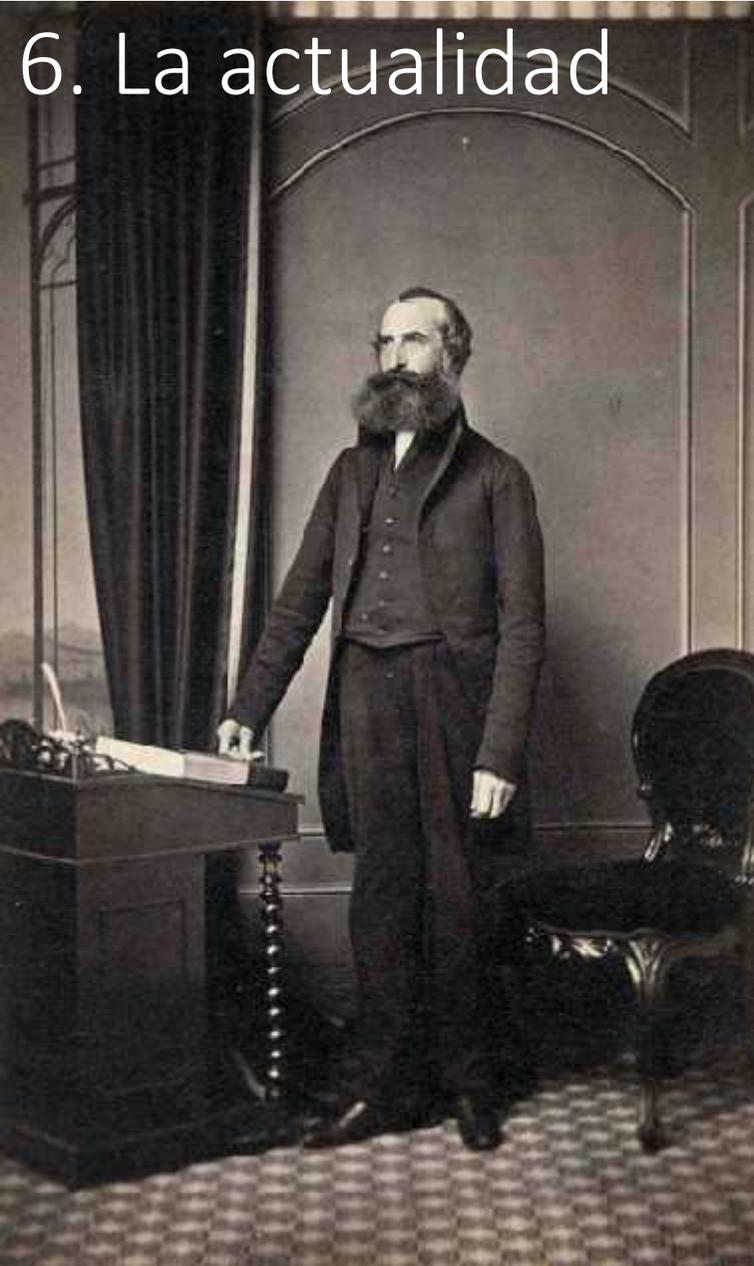


6. La actualidad

- . El linfoma de Hodgkin representa el 0,6 de todos los nuevos cánceres y el 10% de los linfomas.
- . Histológicamente se caracteriza por escasas células neoplásicas (1%de la celularidad) incluidas en una celularidad inflamatoria constituida por linfocitos, monocitos, granulocitos, eosinófilos, mastocitos e histiocitos.



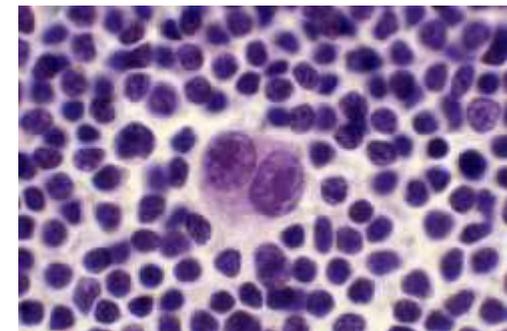
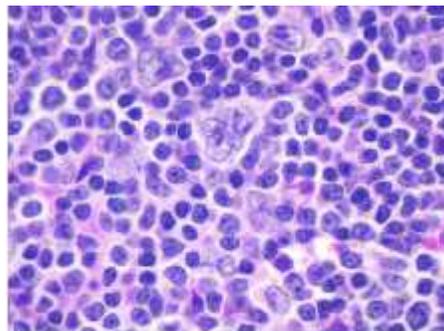
6. La actualidad



HODGKIN LYMPHOMA

WHO CLASSIFICATION (2008)

- Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
- Classical Hodgkin lymphoma
 - Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
 - Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
 - Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
 - Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma



6. La actualidad

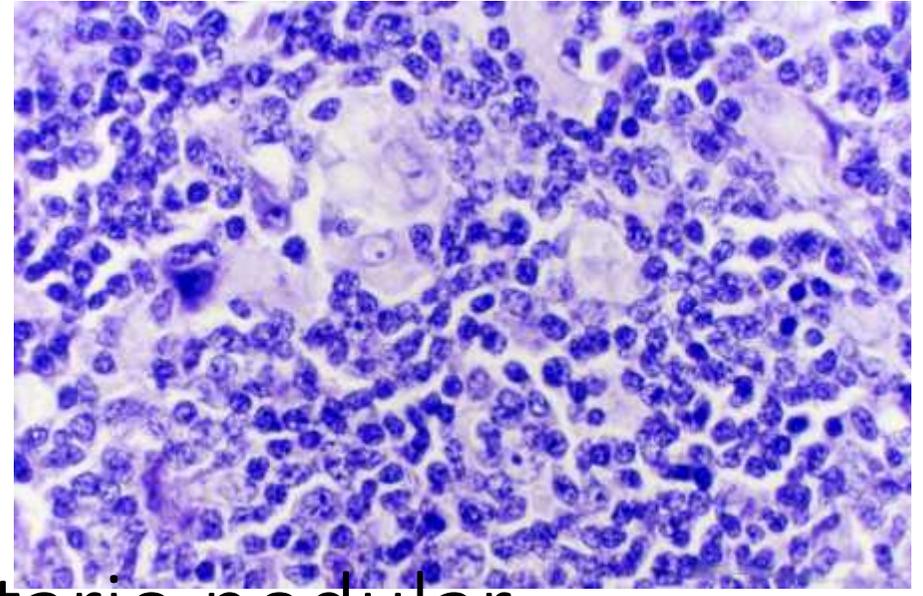
Características clínicas

Subtipo	Incidencia/epidemiología	Localización	Pronóstico
LHPLN	M:F (3/1), pico unimodal en la 4ª década, también en niños	Ganglios periféricos, único más que grupo ganglionar	Buena respuesta a Rx, progresión lenta, frecuentes recaídas, puede progresar a LBDCG
LHCRL	M:F (2/1)	Ganglios periféricos	Usualmente bajo estadio, buen pronóstico, recaídas infrecuentes
LHCCM	M:F (2/1), países en desarrollo, niños y ancianos, HIV+, síntomas B	Ganglios periféricos, bazo, estadio avanzado	Pronóstico intermedio entre LHCRL y LHCDL
LHCDL	M:F (4/1), raro, países en desarrollo, HIV+, síntomas B	Ganglios retroperitoneales y abdominales, estadio avanzado	Curso agresivo
LHCEN	M:F (1/1), el subtipo más frecuente en países occidentales, adolescentes y adultos jóvenes, síntomas B	Ganglios cervicales, axilares y mediastínicos	Pronóstico intermedio entre LHCRL y LHCDL

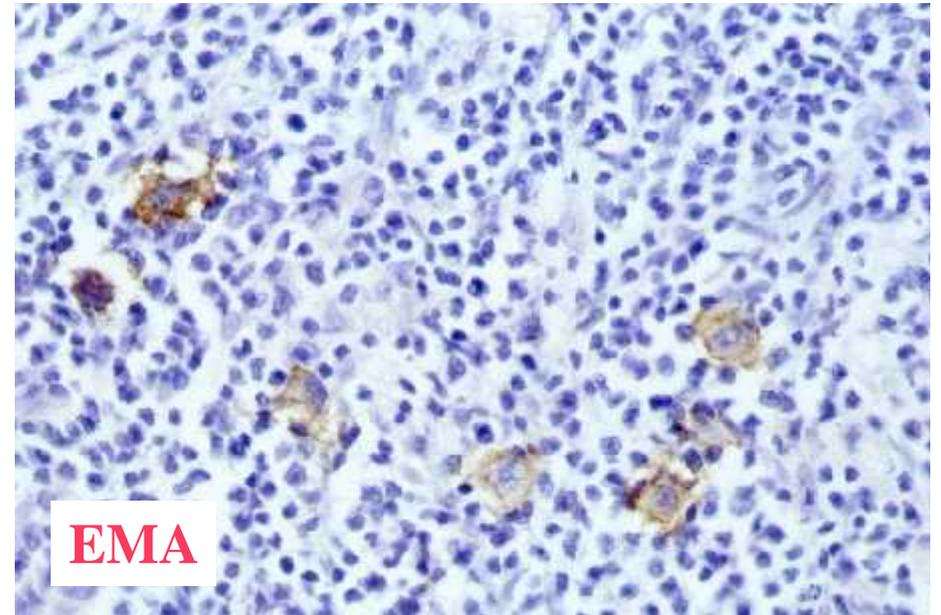
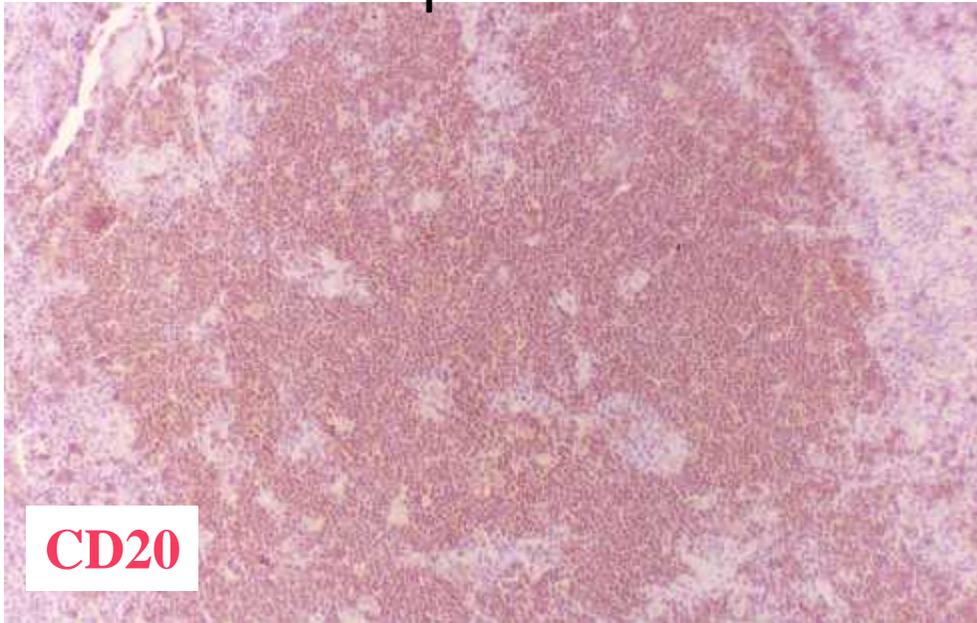
6. La actualidad

Subtipo	Características histopatológicas
LHPLN	<p>Células LP</p> <p>Fondo de linfocitos pequeños en un patrón nodular o nodular y difuso con fenotipo del manto (IgD+, IgM-)</p> <p>Red expandida de células dendríticas (CD21+)</p> <p>Variable número de histiocitos epitelioides</p>
LHCRL	<p>Células clásicas de Reed-Sternberg en escaso número</p> <p>Patrón nodular</p> <p>Las células RS se encuentran en la zona marginal o manto</p> <p>Los centros germinales son involutivos y con densa red de células dendríticas</p> <p>Se pueden observar células epitelioides pero los eosinófilos y neutrófilos son raros</p>
LHCCM	<p>Alteración difusa del ganglio con numerosas células RS</p> <p>Fondo inflamatorio mixto con linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, histiocitos</p> <p>Puede haber granulomas</p>
LHCDL	<p>Variante de fibrosis difusa: fondo hipocelular con abundante fibrosis, abundantes histiocitos y escasos linfocitos</p> <p>Variante reticular: Numerosas células de RS muy pleomórficas</p>
LHCEN	<p>Fibrosis capsular y bandas de colágeno, a menudo perivascular</p> <p>Células lacunares y momificadas</p> <p>Los grados I y II difieren en el número de células RS y necrosis</p>

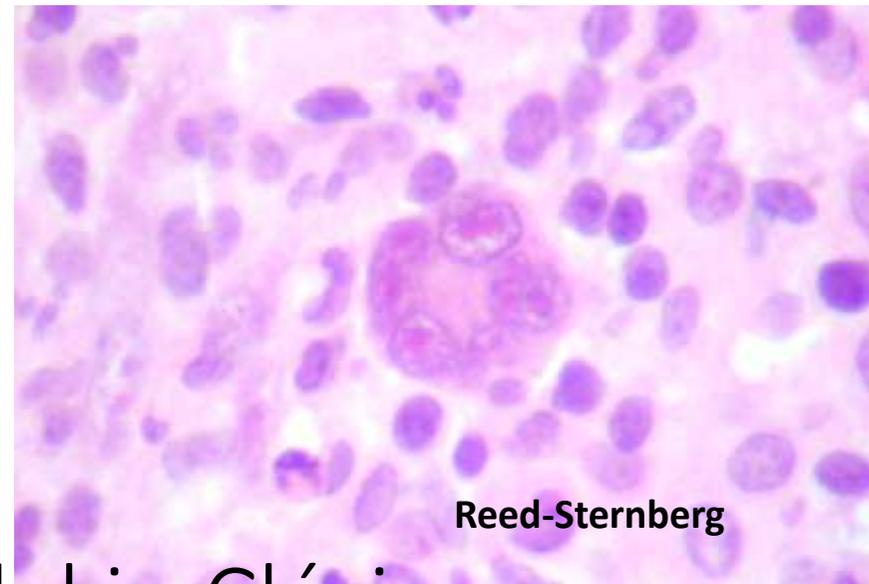
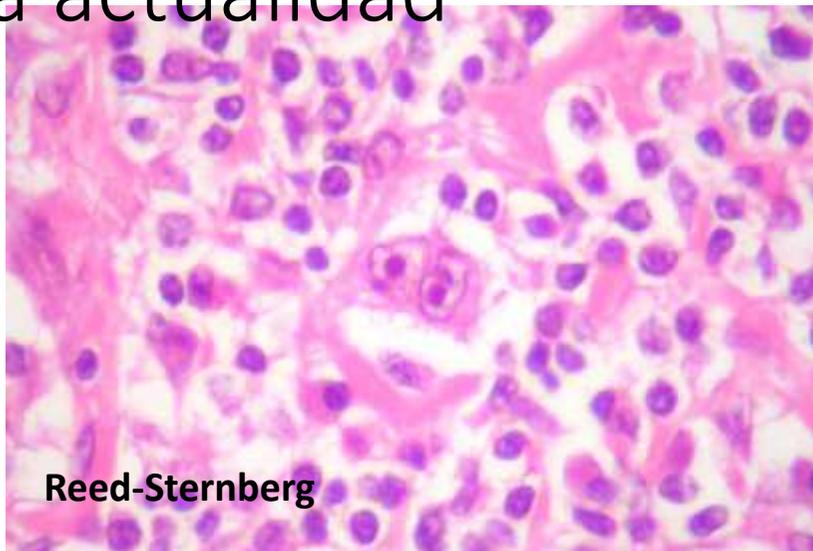
6. La actualidad



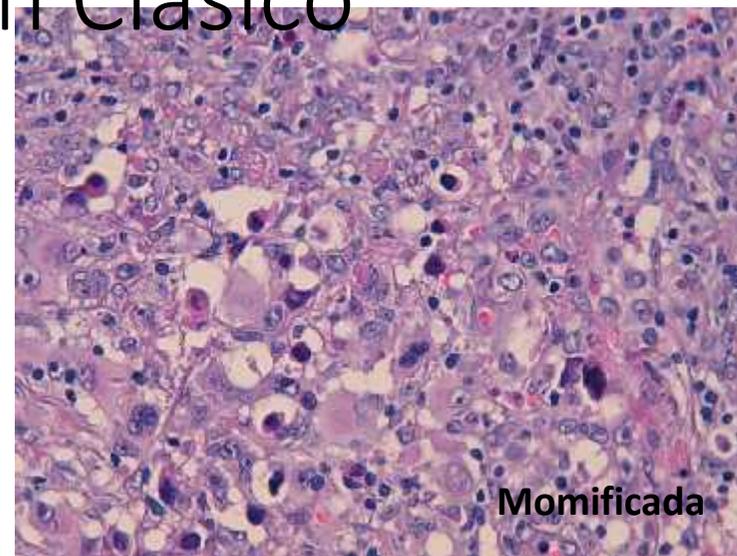
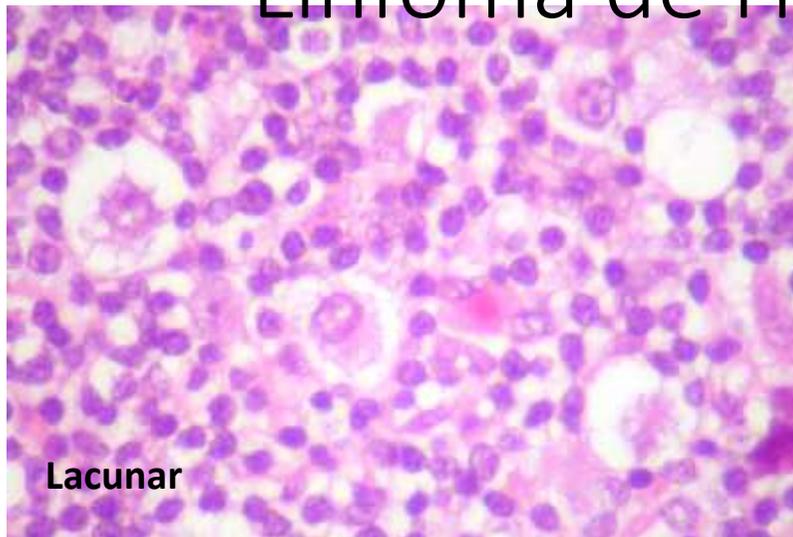
LH predominio linfocitario nodular



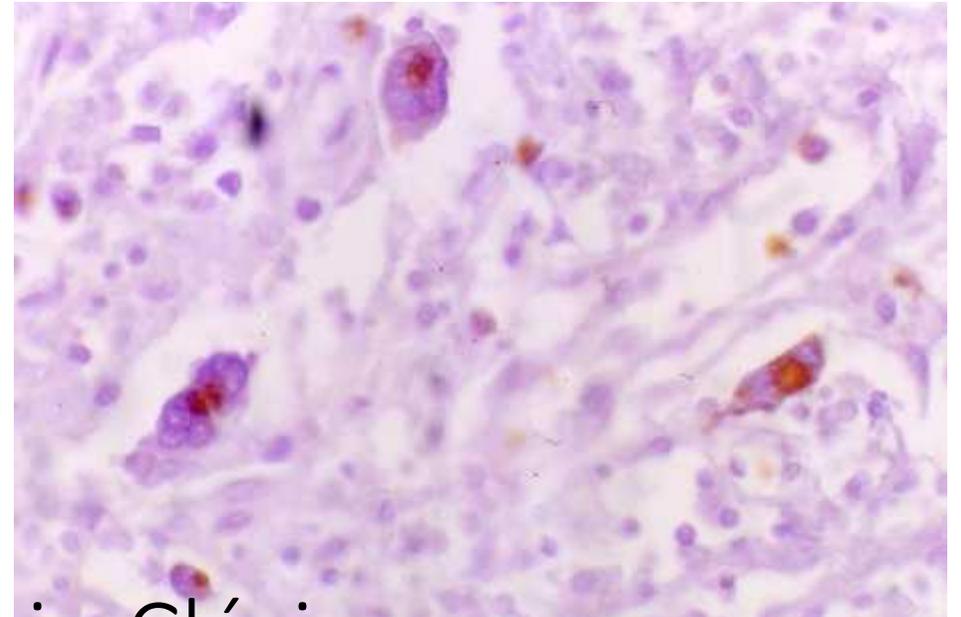
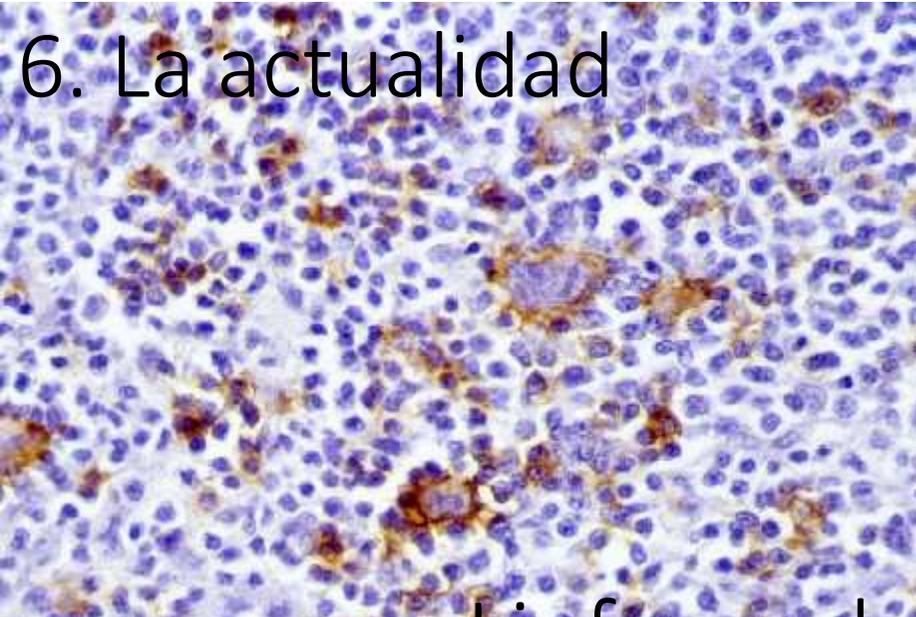
6. La actualidad



Linfoma de Hodgkin Clásico

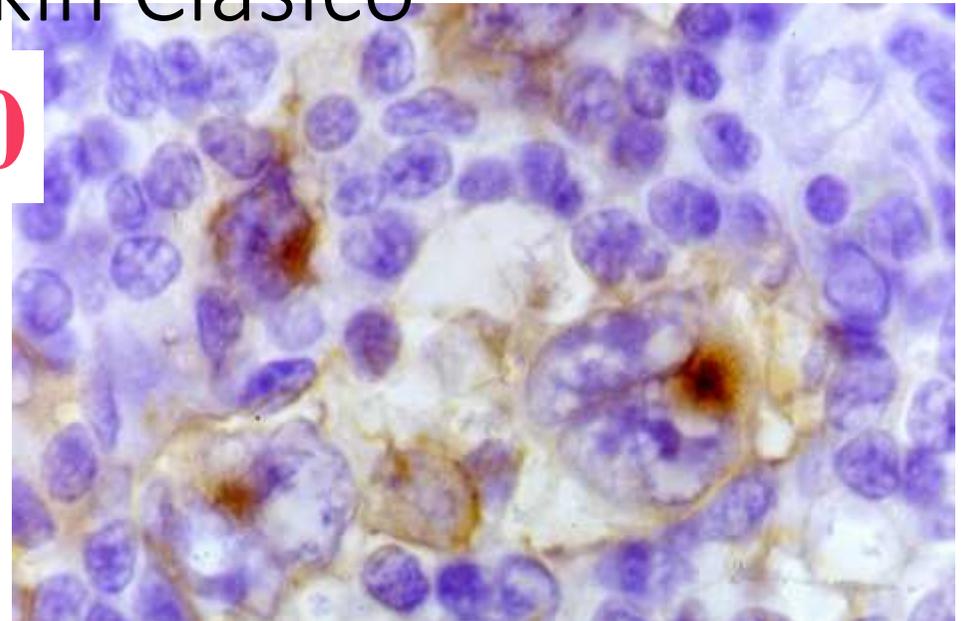
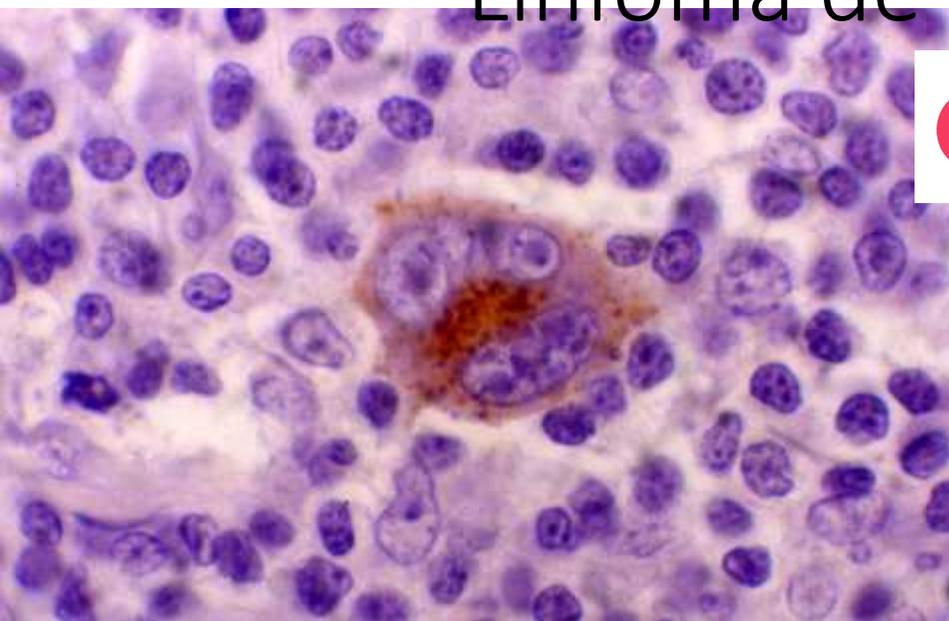


6. La actualidad

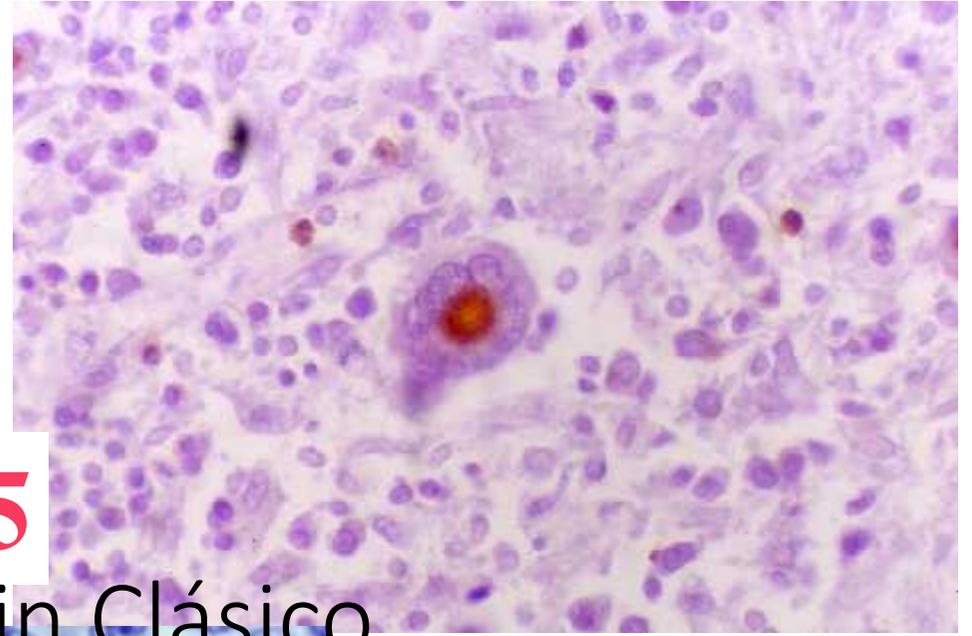
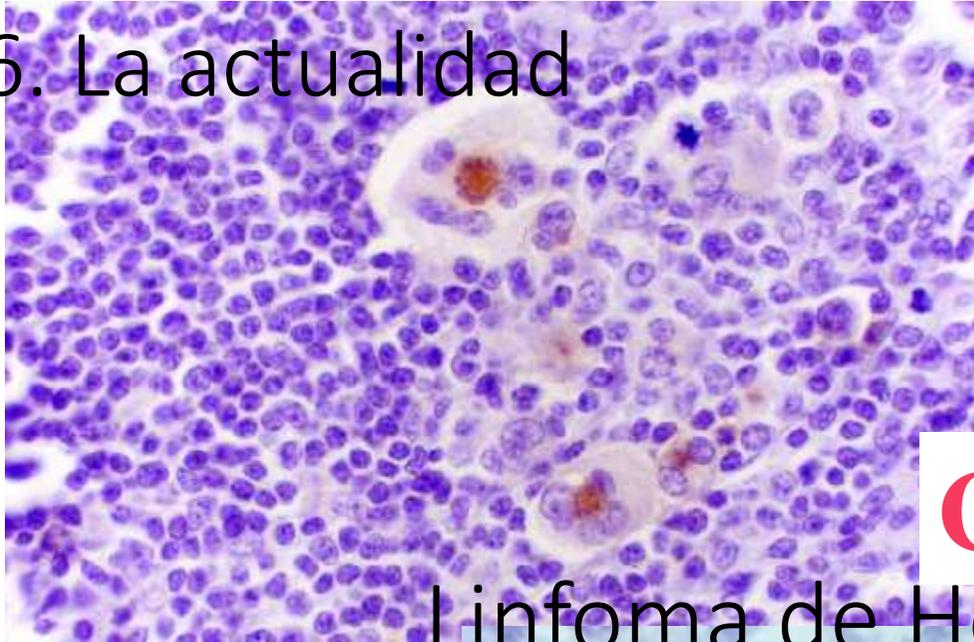


Linfoma de Hodgkin Clásico

CD30

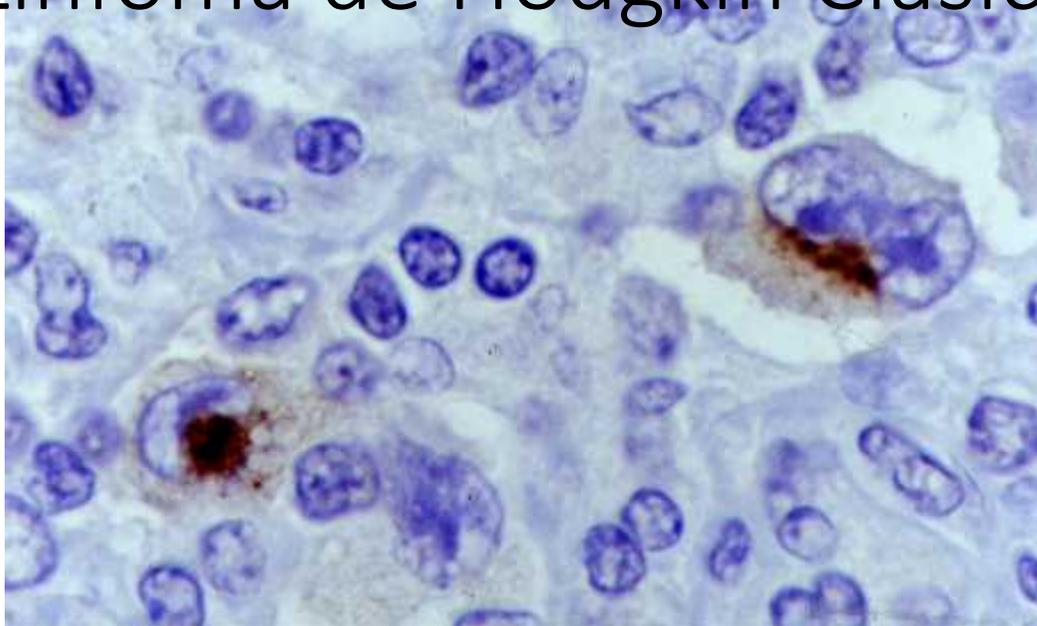


6. La actualidad



CD15

Linfoma de Hodgkin Clásico

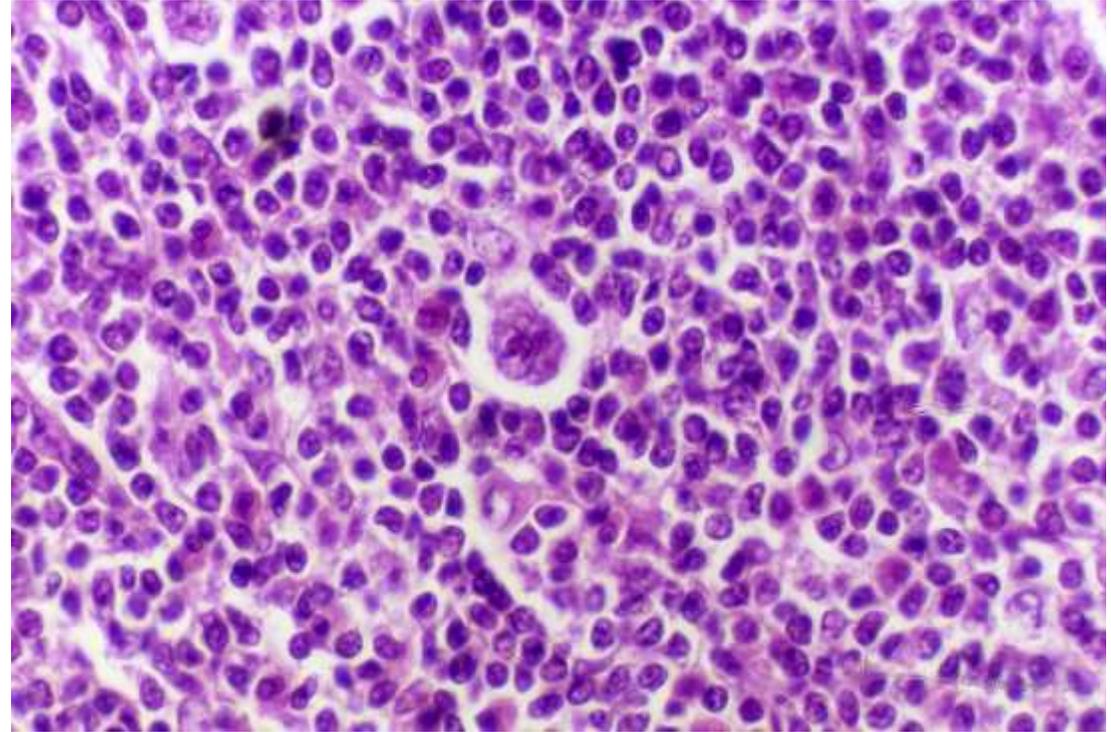
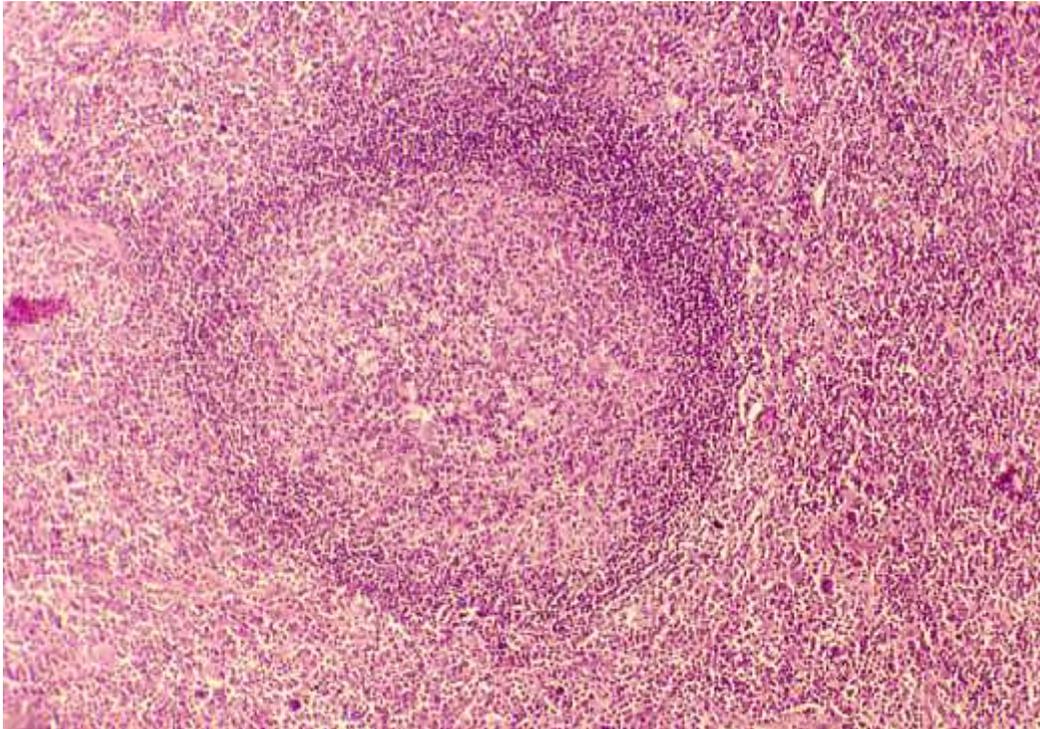


6. La actualidad

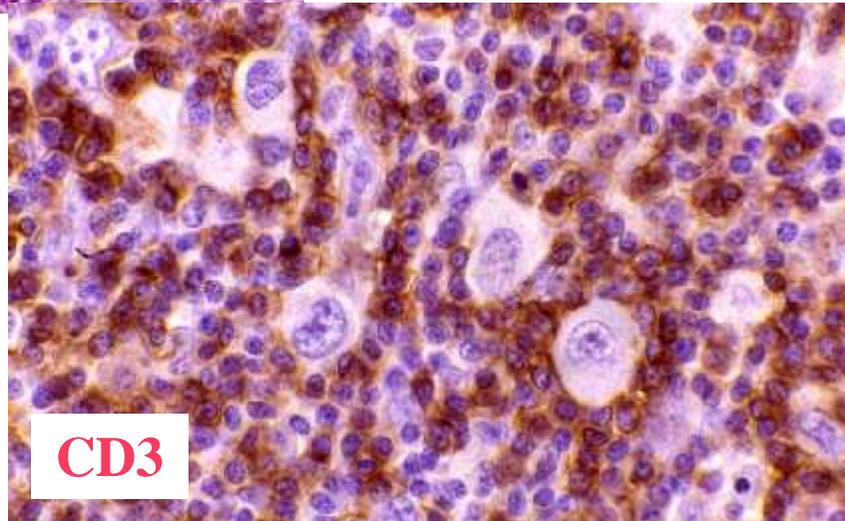
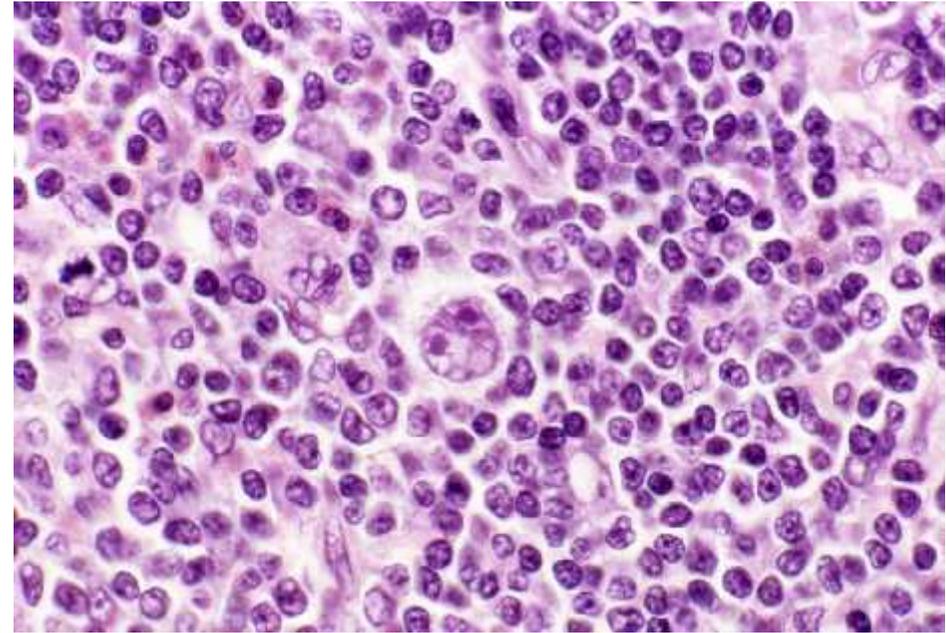
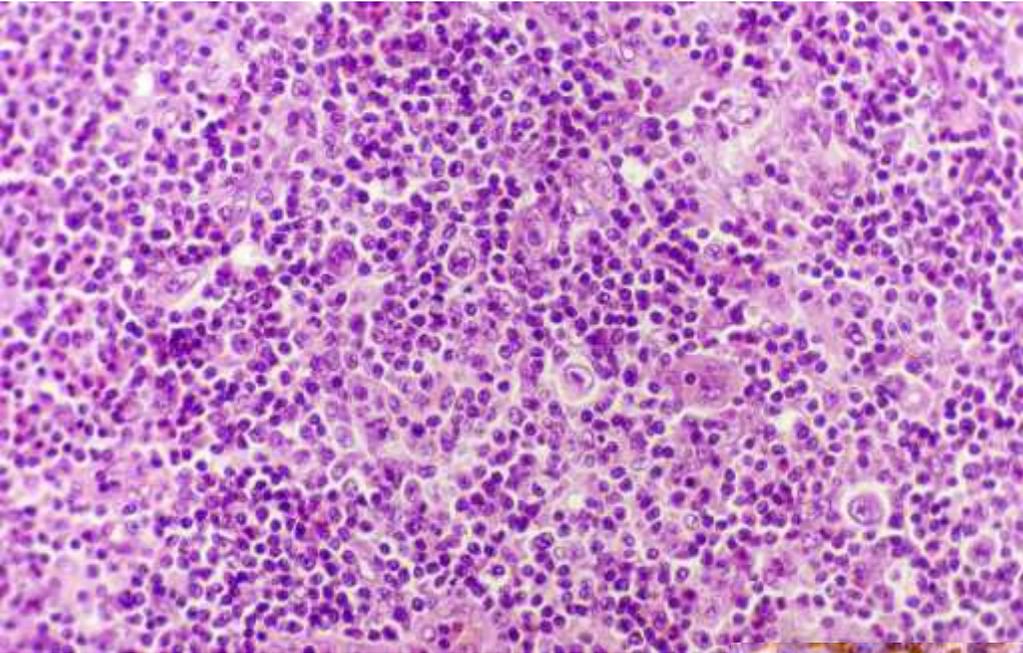
	Células PL	Celulas RS
Núcleo	Polilobulado con cromatina fina dispersa	Unico o multilobulado con cromatina condensada en la periferia
Nucleolo	Pequeño, usualmente basófilo	Grande, amenudo eosinófilo
Citoplasma	Escaso	Abundante
CD15	Negativo	Positivo en membrana y/o Golgi
CD30	Negativo, raras veces positividad débil en aisladas células	Positivo en membrana y/o Golgi
CD20	Positivo	Variable positividad (30-40% casos)
CD79a	Positivo	Negativo o + débil y variable
CD45	Positivo	Negativo
Cadena J	Positiva	Negativa
OCT-2	Positivo	A menudo negativo
BOB.1	Positivo	A menudo negativo
PU.1	Positivo	Negativo
PAX-5	Positivo	Positividad débil
EBV	Negativo	Positividad variable

6. La actualidad

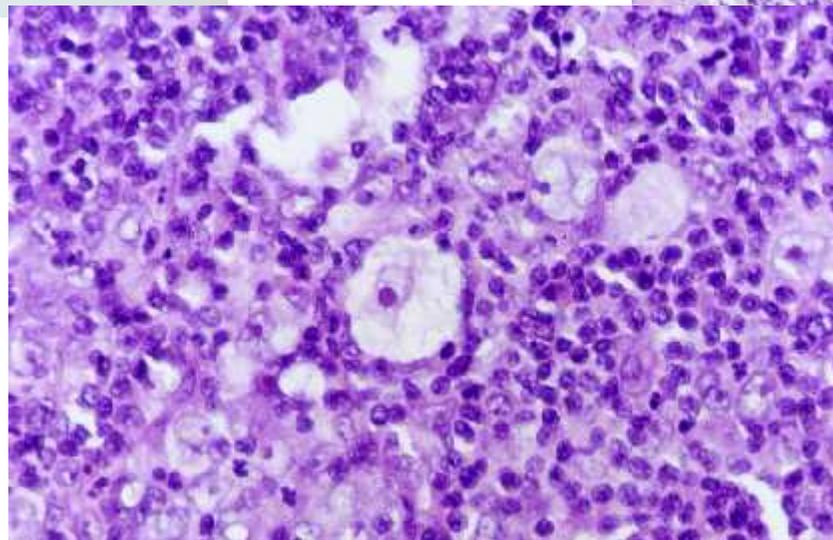
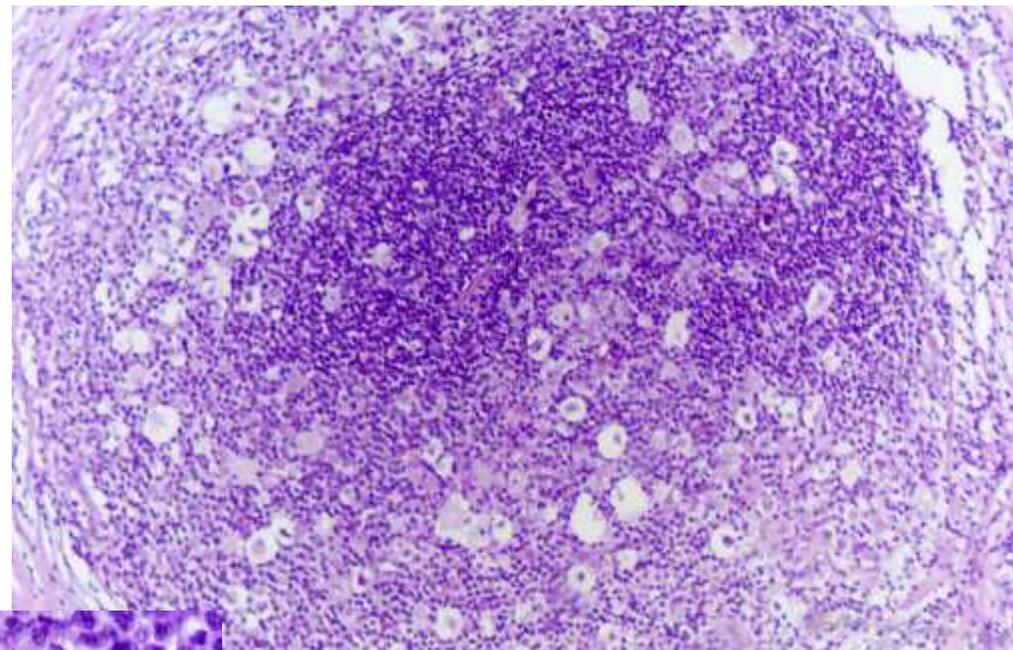
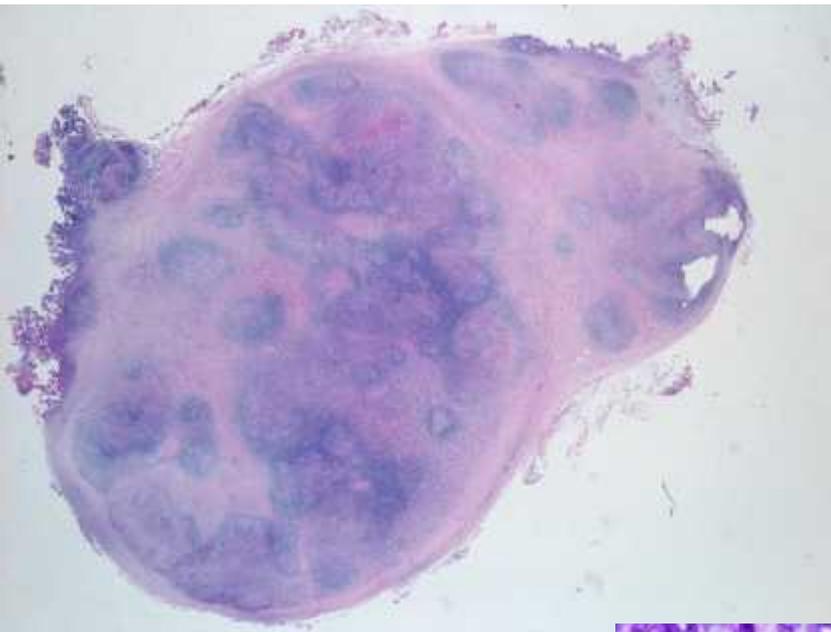
LHC rico en linfocitos



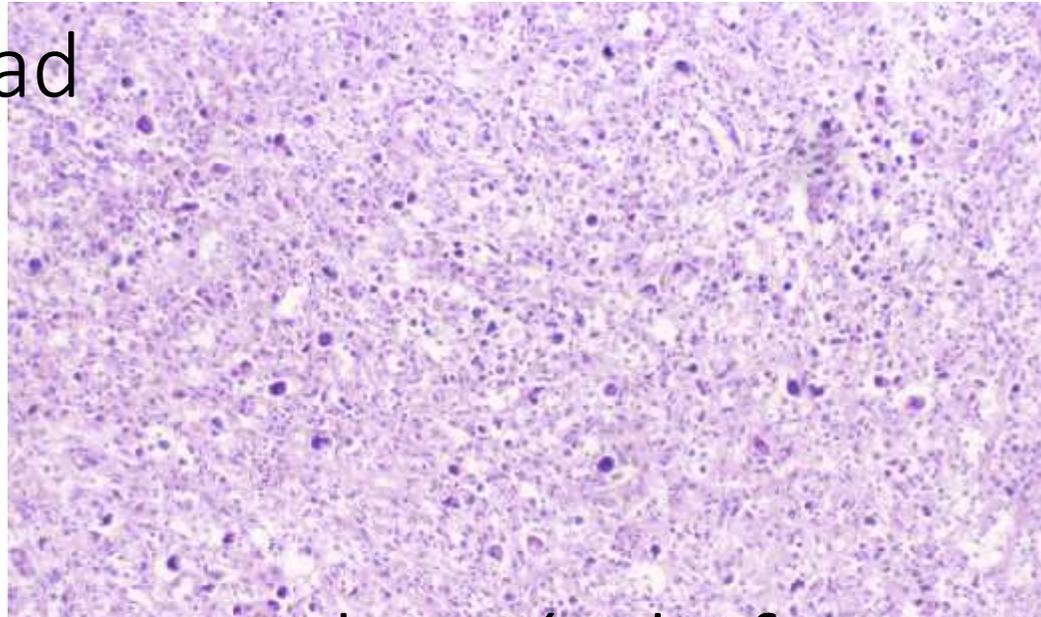
6. La actualidad LHC Celularidad mixta



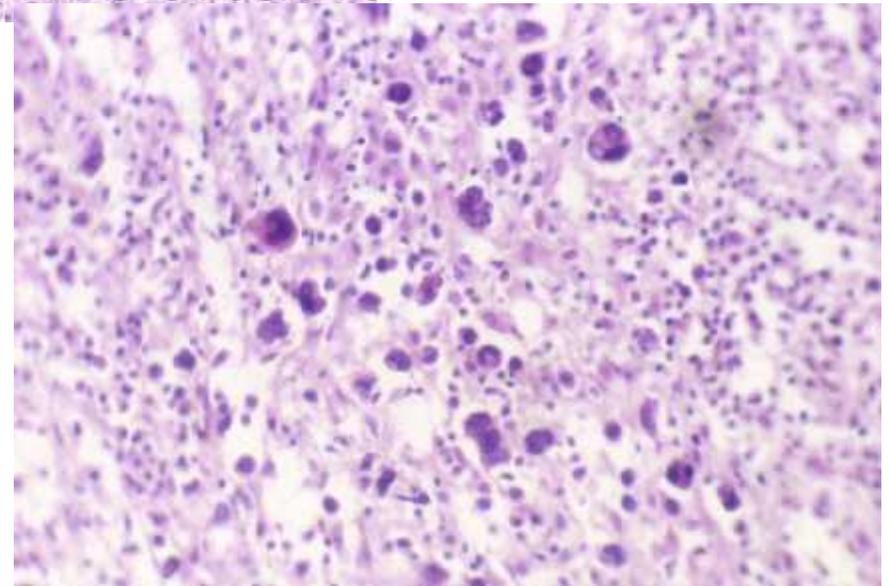
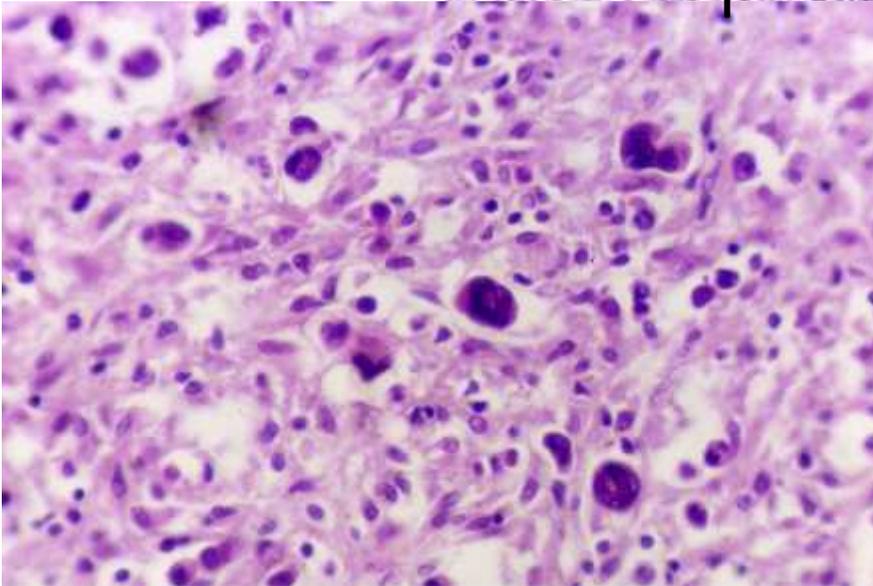
6. La actualidad LHC Esclerosis nodular



6. La actualidad



LHC Deplección linfocitaria



4 bis. La confirmación inmunohistoquímica

No.	Case No.	Name	Age/sex	Organ
1523	Case II	Ellenborough King	10 yrs M	Spleen
4768	Case II	Ellenborough King	10 yrs M	Cervical lymph nodes
1770	Case IV	Thomas Westcott	50 yrs M	Lumbar lymph node
4769	Case VI	Thomas Black	50 yrs M	Liver and para-aortic nodes, block from liver

DISCOVER SOMETHING GREAT
 A new look at the original cases of Hodgkin's disease



A new look at the original cases of Hodgkin's disease

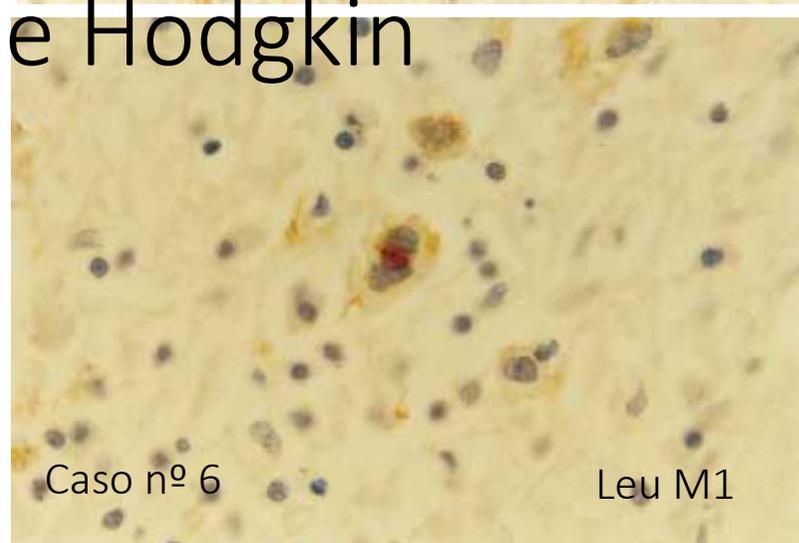
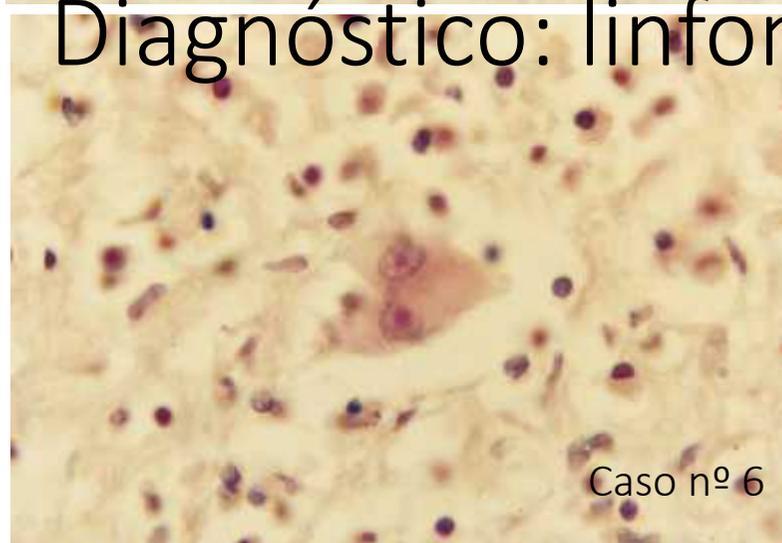
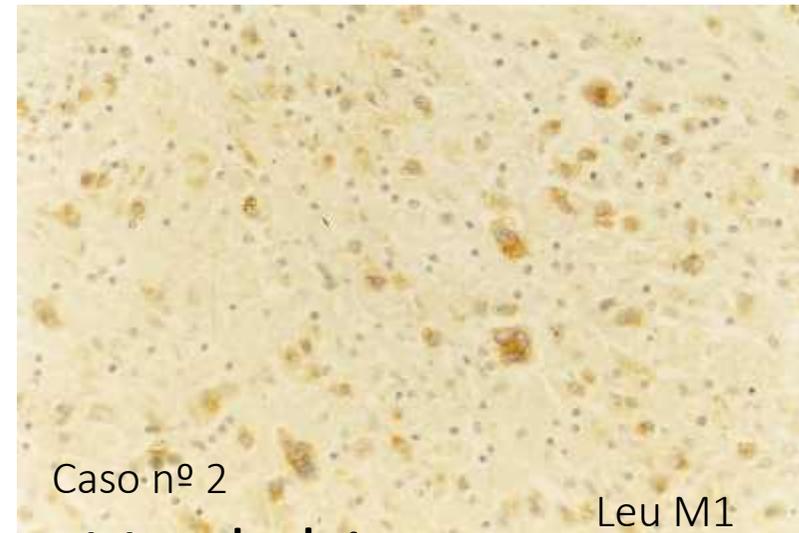
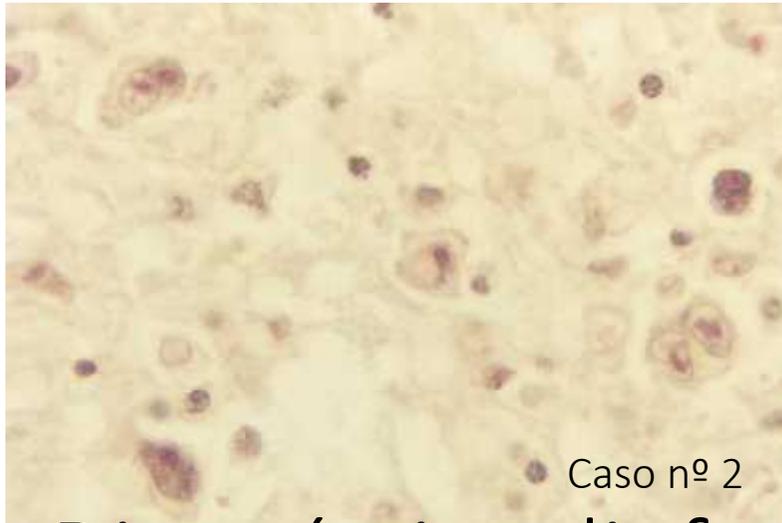
Robin N Poston

Department of Experimental Pathology, Guy's, King's and St Thomas' Hospital School of Medicine and Dentistry, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT



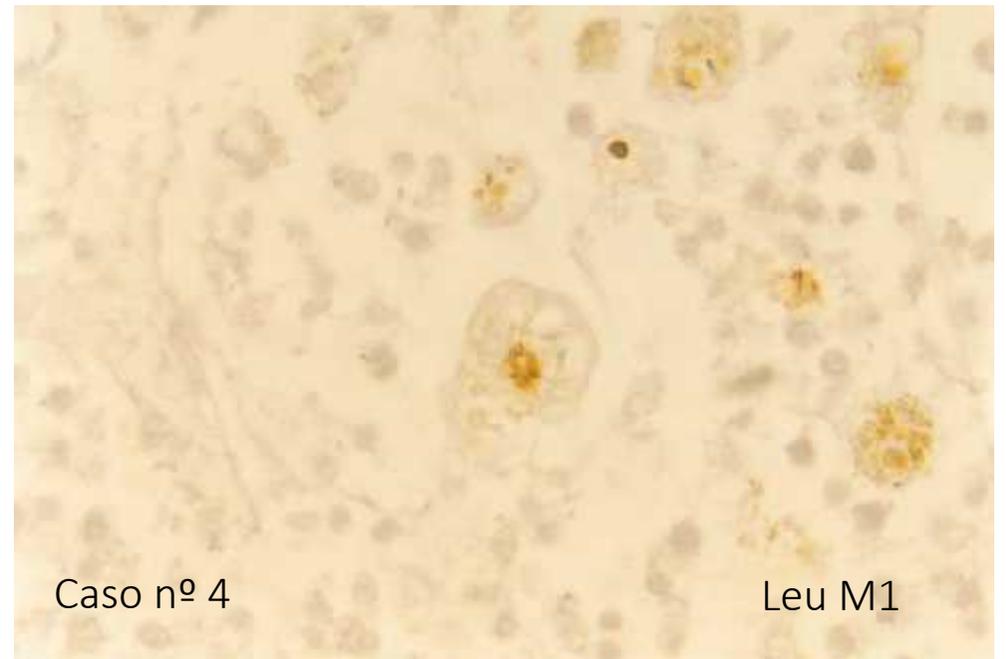
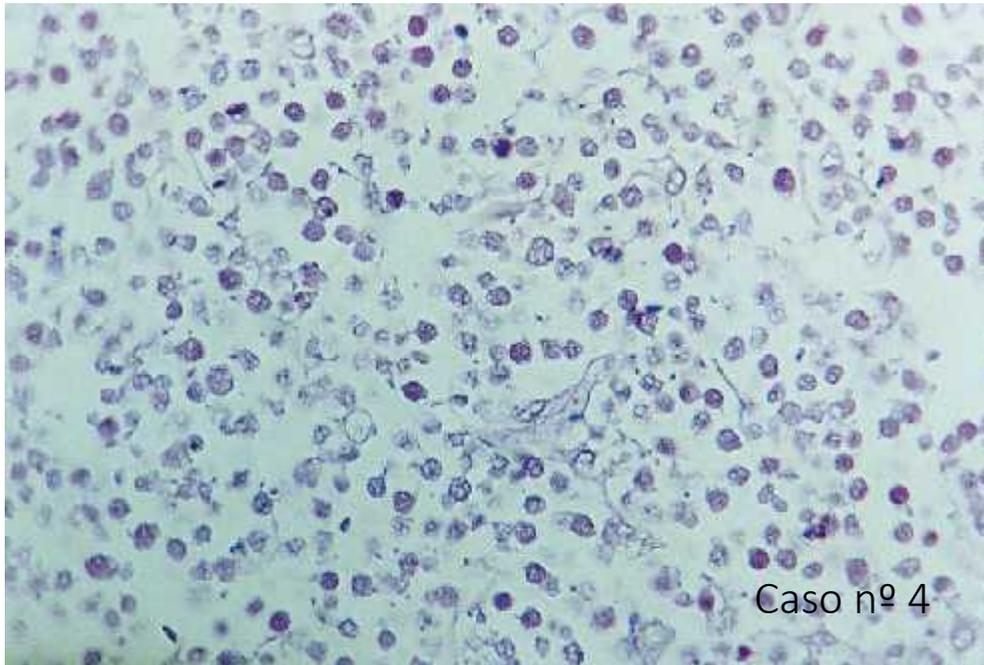
Figure 7. Thomas Hodgkin exhibit, Gordon Museum, GKT, King's College London. (Photo from

4 bis. La confirmación inmunohistoquímica



Diagnóstico: linfoma de Hodgkin

4 bis. La confirmación inmunohistoquímica



Diagnóstico: linfoma no Hodgkin

4 bis. La confirmación inmunohistoquímica

CANCER TREATMENT REVIEWS 1999; 25: 151-155
Article No. ctrv.1998.0107, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®



A new look at the original cases of Hodgkin's disease

Robin N Poston

Department of Experimental Pathology, Guy's, King's and St Thomas' Hospitals School of Medicine and Dentistry, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT.

“Hodgkin hace 150 años había descrito tanto el linfoma de Hodgkin como los linfomas no Hodgkin”



7. Histogénesis de la célula de Reed-Sternberg

- 1902, Reed: Epitelioide (endotelial)
- 1914, Mallory: Linfoblasto
- 1925, Lang: Reticular, adventicial
- 1928, McJunkin: Reticular, monocito
- 1931, Carballo; Favre y Croizat: Célula plasmática
- 1948, Bessis: Histiocito
- 1966, Sinkovics, Klein: Linfocito
- 1972, Tindle: Linfocito T
- 1974, Taylor, Garvin: Linfocito B
- 1992, Kuppers: Linfocito B del centro germinal

7. Histogénesis de la célula de Reed-Sternberg

- Las células de Reed-Sternberg y células PL son células B del centro germinal o postgerminales.
- La reordenación de los genes de las inmunoglobulinas han demostrado su clonalidad.
- La alta carga de mutaciones somáticas y reordenación de los genes que codifican las inmunoglobulinas favorece su derivación del centro germinal.
- Las células RS muestran evidencia de una parcial delección de la región constante de las cadenas pesadas de las Ig que sugieren la presencia de una recombinación con cambio de clase . Además las roturas cromosómicas que afectan al locus de las Ig son recurrentes en el linfoma de Hodgkin clásico.
- En el clásico y basándose en el inmunofenotipo (bcl-6, CD10, MUM-1, CD138) la mayoría de las células RS están en una fase tardía de la fase germinal.
- Además de su origen B, las células RS tienen una pérdida global de los genes de linfocitos B, no producen inmunoglobulinas ni tienen antígenos B funcionales.

7. Histogénesis de la célula de Reed-Sternberg

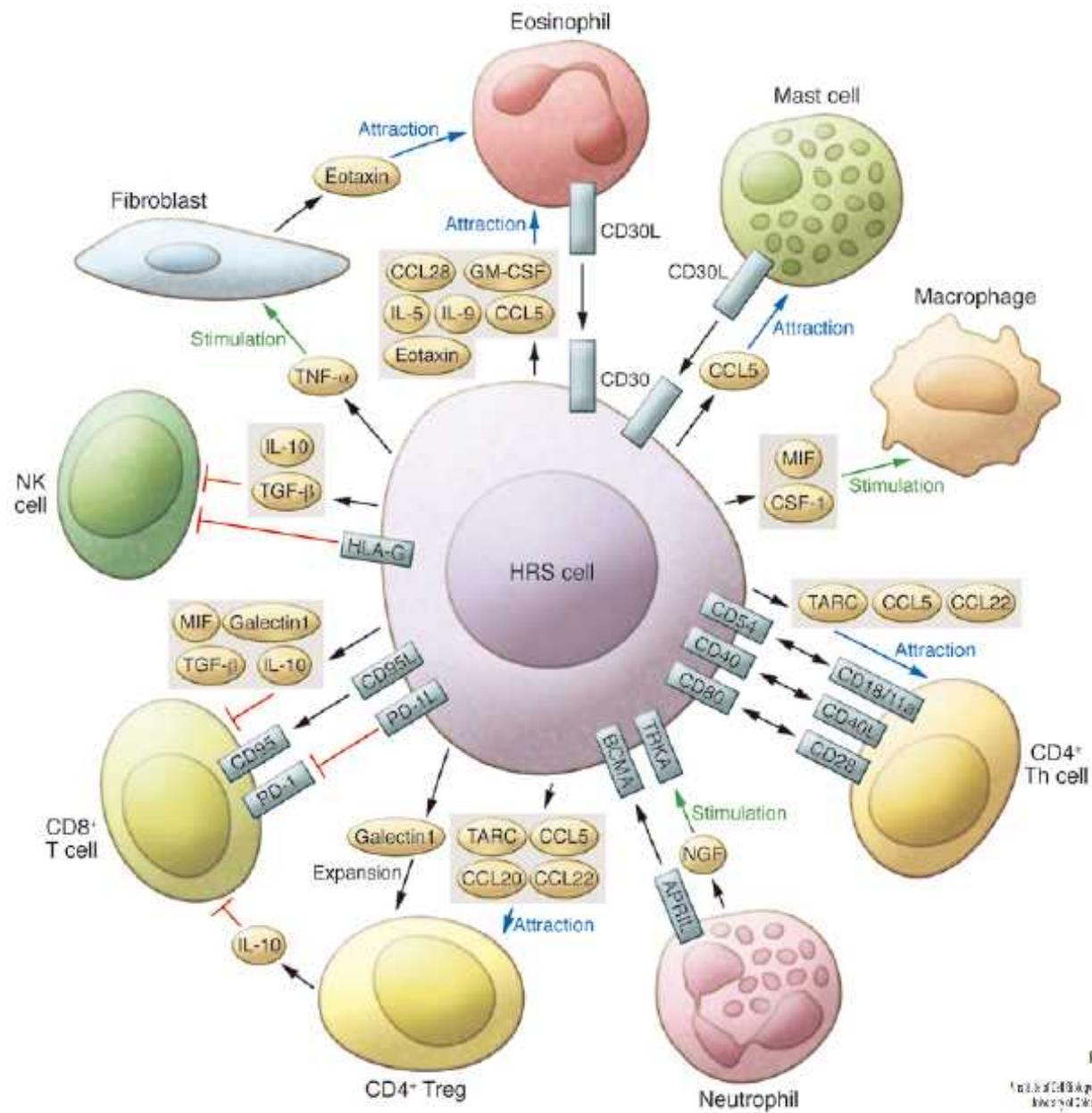
- Las células PL se derivan también de determinadas células del centro germinal. Sin embargo, a diferencia de las células RS muestran una hipermutación somática en curso.
- Las células LP expresan constantemente AID (activation-induced cytidine deaminase) que es un factor indispensable para la recombinación de clase e hipermutación somática de los genes de las Ig pero es infrecuente en las células RS.
- La frecuente reordenación del gen bcl-6 también soporta la hipótesis de un origen en el centro germinal e indica un significativo papel de bcl-6 en la patogénesis del LHPLN.

8. Linfomagénesis

- El hecho de que las células RS proliferen se debe a diferentes mutaciones que les dan la capacidad para escapar de la apoptosis.
- Este escape de la apoptosis, representa, probablemente, el mayor evento oncogénico en la linfomagénesis del linfoma de Hodgkin clásico.
- La apoptosis parece ser inhibida por diferentes mecanismos:
 - Activación constitutiva del factor de transcripción NFkB espontánea, por las rosetas de células T, por VEB o por inactivación de sus factores inhibidores
 - Inactivación del receptor CD95 (que favorece la muerte celular)
 - Inhibición de los ejecutores de la apoptosis mediante la expresión de X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)
 - Alteración de la regulación de la familia de las proteínas bcl-2
 - Protección ante la muerte inducida por Fas mediante la expresión la proteína inhibidora FLICE-like, un potente inhibidor de la muerte inducida por Fas

8. Linfomagénesis

- La interacción entre las células de RS y el fondo inflamatorio es también importante en la patogénesis y progresión del linfoma de Hodgkin
- La presencia de rosetas T, alrededor de las células RS sugieren que las células T juegan un papel importante para la supervivencia.
- La presencia en las células RS de ligandos para CD30 y CD40 tienen variadas actividades biológicas y su activación puede ser un elemento crítico.
- El LHC tiene una disminución de la inmunidad celular
- El fondo del LHPLN difiere del LHC en que las células PL están estrechamente asociadas con Células Tfh y no tienen disminución de la inmunidad celular



Hodgkin lymphoma

Ralf Küppers,¹ Andreas Engert,² and Martin-Luc Hansmann¹

¹Faculty of Cell Biology (Cell Biology), Medical School, University of Cologne, Cologne, Germany; ²Department of Internal Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Institute of Pathology, University of Bonn, Cologne, Germany

9. Consideraciones etiológicas

- **Predisposición genética:**

Los LH familiares representan el 4,5% de los casos nuevos. Como pueden presentar tanto LHC como LHPLN se sugiere que ambas neoplasias pueden tener unas bases genéticas comunes.

Se ha encontrado asociación con **determinados tipos de HLA** y los fenotipos de HLA puede determinar la respuesta inmune al virus de Epstein-Barr (CEB) y puede estar implicado en la patogénesis.

Curiosamente tanto el LHC como el LHPLN se presenta con escasa frecuencia en pacientes con síndromes linfoproliferativos autoinmunes (SLA) que están asociados con déficit de apoptosis en los linfocitos.

9. Consideraciones etiológicas

• LHC y VEB:

Entre el 20-100% de los LHC están asociados con la infección por el VEB y varía con la edad (más frecuente en niños que en ancianos), sexo (más frecuente en varones), geografía (más frecuente en Asia que en los países occidentales) y la histología (más frecuente en el LHCCM y LHCDL que en otros subtipos).

La infección por VEB incrementa el riesgo de LHC 3/4 veces.

La infección por el VEB es clonal, lo que sugiere una posible causa del linfoma.

Las células de RS expresan un limitado número de genes de latencia y normalmente expresan un fenotipo II. La expresión de LMP-1 no es una característica constitutiva y puede ser inducida por señales extracelulares.

LMP-1 es un oncogén viral que puede immortalizar las células B y puede activar el receptor TNF/CD40 e inducir la activación de NF- κ B.

Es también interesante que los LHC asociados a VEB se presentan en pacientes sin deficiencia en la inmunidad antiviral.

La expresión de proteínas virales puede hacer que las células tumorales escapen a la inmunidad celular y la expresión de galectina-1 puede producir un bloqueo de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos. No obstante, la mayoría de los adultos que son portadores del CEB nunca desarrollan LHC.

Una gran variedad de mecanismos se proponen para determinar la linfomagénesis, incluyendo la promoción de inestabilidad genética y alteraciones en el proceso normal de la apoptosis.

9. Consideraciones etiológicas

• Infección por VIH:

- La infección por VIH aumenta la incidencia hasta 10 veces. Los tipos más frecuentes son LHCCM y LHCDL, se suelen diagnosticar en estadios avanzados y tiene una estrecha asociación con la infección por VEB.

• LH y otras enfermedades autoinmunes:

Se ha descrito un aumento de la incidencia del LH en inmunodeficiencias (ataxia telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Bloom, síndrome linfoproliferativo autoinme (SLA) y en pacientes trasplantados o con síndromes linfoproliferativos postransplante. Se ha descrito también aumento en pacientes con sarcoidosis y esclerosis múltiple.

• Asociación con linfoma no Hodgkin:

El LHC puede asociarse a otros linfomas no Hodgkin y se incrementa en pacientes con LLC.

9. Consideraciones etiológicas

• Consideraciones geográficas y socioeconómicas:

En los países occidentales, el LH es más prevalente entre los blancos, seguidos por los negros e hispanos y baja incidencia en asiáticos. La edad de incidencia varía en los subtipos (CM en los jóvenes, EN en adultos jóvenes y CM y DL en ancianos).

Por el contrario, en los países en desarrollo, hay un elevado pico de incidencia en niños (CM) probablemente relacionado con la infección temprana por el VEB.

En los asiáticos la incidencia es baja, quizá debido a resistencia genética a la enfermedad o factores ambientales.

El riesgo de LHC es inverso al nivel económico.

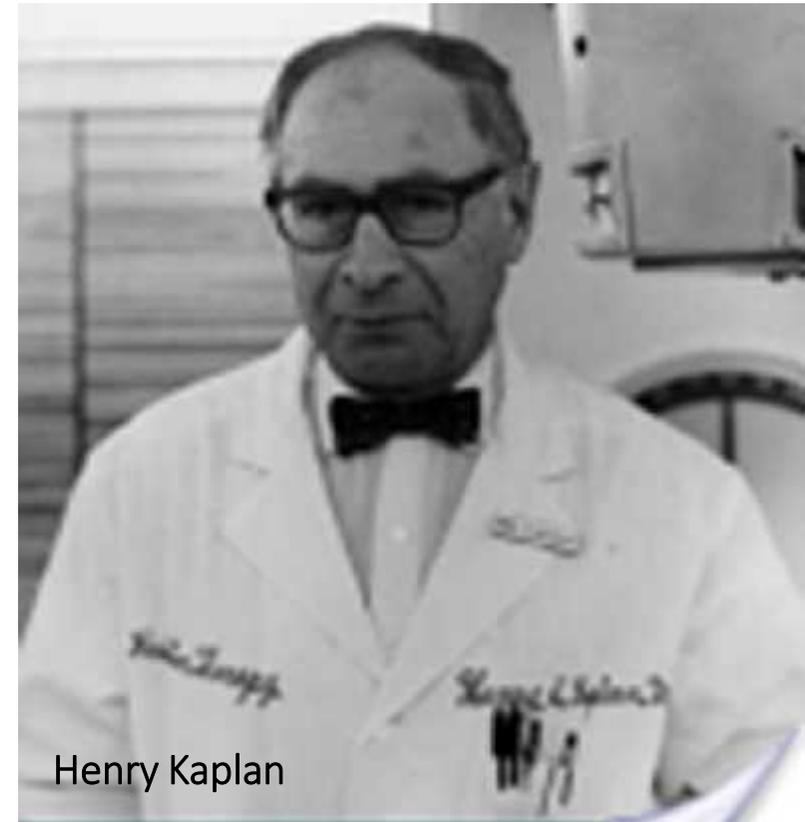
La exposición temprana a otros niños y cuidadores parece ser que disminuye el riesgo de LH en adultos jóvenes quizá debido a que se facilita al niño a la exposición ante infecciones comunes y promueve la maduración de la inmunidad celular.

10. El tratamiento

- . En 1832 Thomas Hodgkin trató a uno de sus pacientes con **cascarilla, soda e iodo** sin éxito.
- . En 1894, se administro la **solución de Fowler** que contenia arsénico potásico, con algún éxito.
- . En 1940, Goodman y Gilman emplearon **las mostazas nitrogenadas** (lo que se conoce como el primer ensayo clínico de terapia anticancerosa).
- . Años después se utilizó el **clorambucilo**, otro agente alquilante.
- . El siguiente paso se dio con los **alcaloides de la vinca**, vincristina y vinblastina, fueron utilizados en ensayos clínicos aleatorios observándose una mejor reducción que con los agentes alquilantes.
- . **La radioterapia en esta enfermedad fue utilizada por primera vez en 1902** pero fue estandarizada en 1932 (Chevalier y Bernard) como tratamiento paliativo. Se hizo muy popular en los años 40 y alcanzó su cima en los años 60.
- . **El concepto tan importante de que LH se extiende a través de los ganglios linfáticos por continuidad fue propuesto por los radioterapeutas René Gilbert (Suiza) y Vera Peters (Canadá) en los años 50.**

10. El tratamiento

- . En 1955 Henry Kaplan uso el acelerador de partículas para LH. Estos pioneros esfuerzos con la radioterapia convirtieron LH de una enfermedad invariablemente fatal a casi curable.
- . En 1963 se utilizó el esquema **MOMP**: mostaza nitrogenada, vincristina, metotrexate y prednisona. Un año después se sustituyó el metotrexate por la procarbazina.
- . En 1964 (National Cancer Institute) se introdujo una quimioterapia combinada (**MOPP**): mustina hidroclicorido, vincristina, procarbazina y prednisona y con ello se conseguía **hasta el 70% de curación, incluso en los estadíos avanzados.**



Henry Kaplan

10. El tratamiento

. En 1981 (Istituto Nazionale dei Tumori) otra combinación de cuatro drogas **ABVD** (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) relegó el MOPP a la historia ya que la tasa de curación y de supervivencia libre de enfermedad fue mucho más alta (el 89% de los pacientes alcanzaron la remisión y 18 años después el 77% seguían vivos. **Este esquema se convirtió en el tratamiento de elección**

. Los últimos 40 años los esfuerzos se han centrado en refinar el tratamiento e **identificar factores pronósticos**. Y así en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico se suelen emplear otras combinaciones .

10. El tratamiento

The most commonly used chemotherapy regimens.

ABVD	Drug	Dose (mg/m ²)	Day	Route	Frequency
	Doxorubicin	25	1, 15	IV	28 days
	Bleomycin	10	1, 15	IV	
	Vinblastine	6	1, 15	IV	
	Dacarbazine	375	1, 15	IV	
Stanford V					
	Doxorubicin	25	1, 15, 29, 43, 57, 71	IV	
	Vinblastine	6	1, 15, 29, 43, 57, 71	IV	
	Mechlorethamine	6	1, 29, 57	IV	
	Vincristine	1.4	8, 22, 36, 50, 64, 78	IV	
	Bleomycin	5	8, 22, 36, 50, 64, 78	IV	
	Etoposide	60	15, 43, 71	IV	
	Prednisone	40	qod for 12 weeks	Oral	
BEACOPP (basic)					
	Bleomycin	10	8	IV	21 days
	Etoposide	100	1-3	IV	
	Doxorubicin	25	1	IV	
	Cyclophosphamide	650	1	IV	
	Vincristine	1.4	8	IV	
	Procarbazine	100	1-7	Oral	
	Prednisone	40	1-14	Oral	
BEACOPP (escalated)					
	Bleomycin	10	8	IV	21 days
	Etoposide	200	1-3	IV	
	Doxorubicin	35	1	IV	
	Cyclophosphamide	1250	1	IV	
	Vincristine	1.4	8	IV	
	Procarbazine	100	1-7	Oral	
	Prednisone	40	1-14	Oral	

10. El tratamiento

- . Hoy día en aquellos pacientes que no alcanzan una remisión completa o recaen todavía pueden curarse mediante quimioterapias a altas dosis y trasplantes autólogos.
- . Más recientemente se han introducido los Ac monoclonales humanizados: anti-CD20 (rituximab) y anti-CD30 (brentuximab).

Immunol Res (2013) 57:151–158
DOI 10.1007/s12026-013-8464-1

IMMUNOLOGY & MICROBIOLOGY IN MIAMI

CD30: from basic research to cancer therapy

Hironi Muta · Eckhard R. Podack



Eckhard R. Podack Hironi Muta

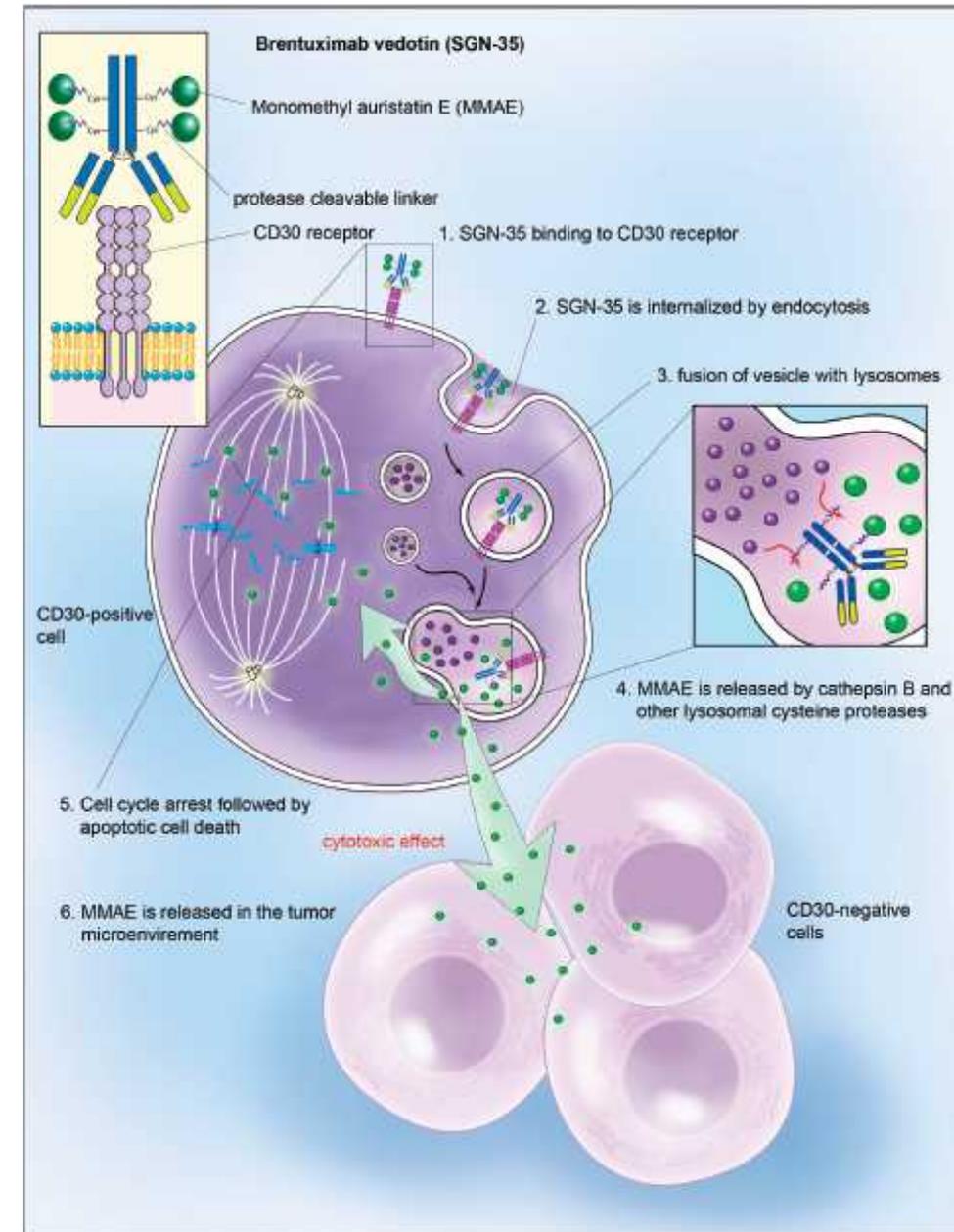
10. El tratamiento

▶ Three components:

- ▶ Antibody: the antibody cAC10 specific for human CD30
- ▶ Cytotoxic agent: the microtubule-disrupting agent MMAE
- ▶ Linker: a protease-cleavable linker that covalently attaches MMAE to cAC10

▶ Biology:

- ▶ CD30 is a cell-surface antigen expressed on Reed-Sternberg cells and some non-Hodgkin lymphomas (NHLs)
- ▶ Antibody delivers drug to target cells by binding to CD30 on cell surface
- ▶ When internalized, the conjugate is trafficked to the lysosomes
- ▶ MMAE is released when the linker is degraded
- ▶ MMAE inhibits tubulin polymerization resulting in G2M cell cycle arrest and apoptosis



10. El tratamiento

Table 1

New antibodies and molecules: clinical trials in HL

Drug name	Class	Company	Phase	Reference
Brentuximab vedotin (SGN-35; ADCETRIS)	Anti-CD30 monoclonal antibody	Seattle Genetics, Takeda	I-III	114, 115
AFM13	Anti-CD16/CD30 bispecific antibody	Affimed	I	116
Ofatumumab (ARZERRA)	Anti-CD20 monoclonal antibody	GlaxoSmithKline	II	117
Lenalidomide (Revlimid)	Immunomodulatory drug	Celgene	II	118
Resminostat (4SC-201)	HDAC inhibitor	4SC	I	119
4SC-202	HDAC inhibitor	4SC	I	120
Everolimus (RAD001; Afinitor)	mTOR inhibitor	Novartis Pharmaceuticals	II	121

Hodgkin lymphoma

Ralf Küppers,¹ Andreas Engert,² and Martin-Lee Hansmann³

¹Institute of Cell Biology, Cancer Research Medical School, University of Cologne, Cologne, Germany; ²Department of Internal Medicine I, University of Cologne, Cologne, Germany; ³Senckenberg Institute of Pathology, University of Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

10. El tratamiento

Ann Arbor staging system.

Stage I	Involvement of a single lymph node region or single lymphoid structure, such as spleen, thymus or Waldeyer ring (I), or a single extranodal site (IE).
Stage II	Involvement of two or more lymph node regions or lymphoid structures on the same side of the diaphragm (II) or localised involvement of an extralymphatic site (IIE). The number of anatomical regions involved should be indicated by a subscript (e.g., II ₄). Mediastinal nodes are a single lymph node region.
Stage III	Involvement of lymph nodes regions or lymphoid structures on both sides of the diaphragm (III), or localised involvement of an extralymphatic site (IIIE), or spleen (IIIs) or both (IIIEs). Moreover, stage III ₁ – characterised by splenic, hilar, coeliac or portal node involvement – can be distinguished from stage III ₂ which presents para-aortic, iliac and/or mesenteric node involvement.
Stage IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs with or without associated lymph node involvement. Localised involvement of liver or bone marrow is also considered stage IV.
Extranodal disease:	Extranodal categorisation in stages I–III includes a single extralymphatic involvement by limited direct extension from an adjacent nodal site. Extranodal involvement should be identified by a symbol (M: marrow, L: lung, D: skin, H: liver, P: pleura, O: bone).
Systemic symptoms:	Fever >38 °C of no evident cause for 3 consecutive days, night sweats and unexplained weight loss >10% of body weight. Patients are divided according to the presence (B) or not (A) of these symptoms.
Bulky disease:	Palpable masses and abdominal masses (CT scan or MRI) are defined as “bulky” when its largest dimension is ≥10 cm. Mediastinal mass is defined as “bulky” on a posteroanterior chest radiograph, when the maximum width is ≥one-third of the internal transverse diameter of the thorax at the level of T ₅ –T ₆ vertebrae.

11- El desenlace

- A comienzos de 1837 comenzó el declinar de Hodgkin. **Todo empezó con el rechazo a la invitación de incorporarse al Royal College of Physicians**, pues era cuáquero, no era médico de Oxford ni de Cambridge y no estaba de acuerdo con el reglamento de la corporación.
- Cuando poco después se creó **la Universidad de Londres, de carácter liberal y no sectario, Hodgkin fue uno de los primeros miembros del Consejo** y permaneció como tal hasta su muerte. Esta fue la primera universidad que proporcionaba una educación médico-quirúrgica integrada a estudiantes que querían ser médicos generales.

11- El desenlace

Su candidatura a médico asistente en el Hospital de Guy, que había dejado vacante Thomas Addison, fue rechazada. Algo de esto tenía que ver con ser cuáquero y su compromiso con la Universidad de Londres.

La candidatura fue rechazada a favor de Benjamin Guy Babington por 21 votos a favor y solo 3 para Hodgkin.

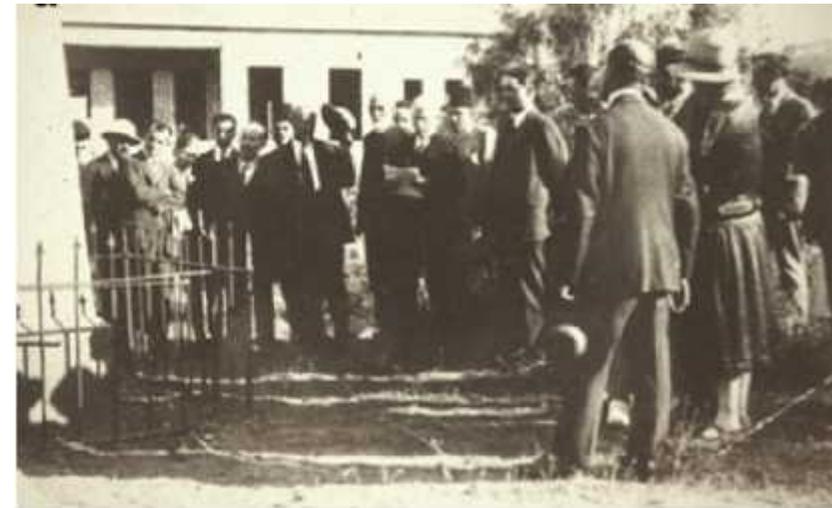
Con ello renunció a su cargo en el Hospital de Guy



Benjamin Guy Babington

11- El desenlace

- En 1850, a los 52 años, se casó con Sarah Scaife, viuda de uno de sus pacientes y madre de dos hijos mayores.
- En 1857 acompañó a Moses Montefiore a Tierra Santa como médico de viaje y en 1866 viajó a Alejandría y de ahí a Haifa, ciudad a la que llegó enfermo. Murió de disentería el 4 de Abril de 1866, a los 68 años.
- Fue enterrado en el cementerio inglés de esa ciudad israelí y su obituario apareció en The Lancet y el British Medical Journal.
- En 1966 se realizó un simposium en memoria de Hodgkin en el Hospital de Guy y en noviembre de 1980 se dio su nombre a una sala de seminarios en la Facultad de Medicina de este Hospital.

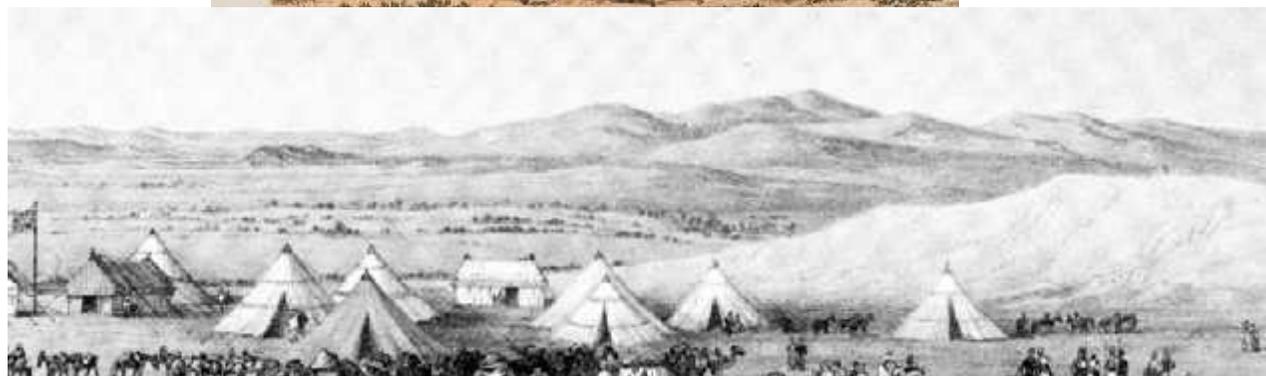
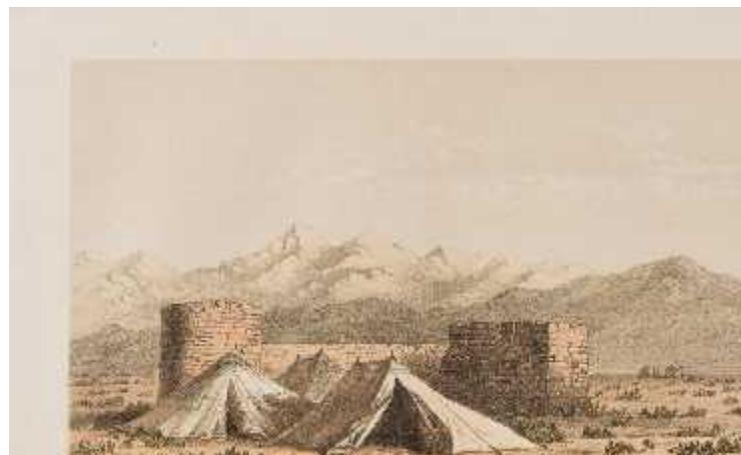


Thomas Hodgkin: the “man” and “his disease”: *humani nihil a se alienum putabit* (nothing human was foreign to him)

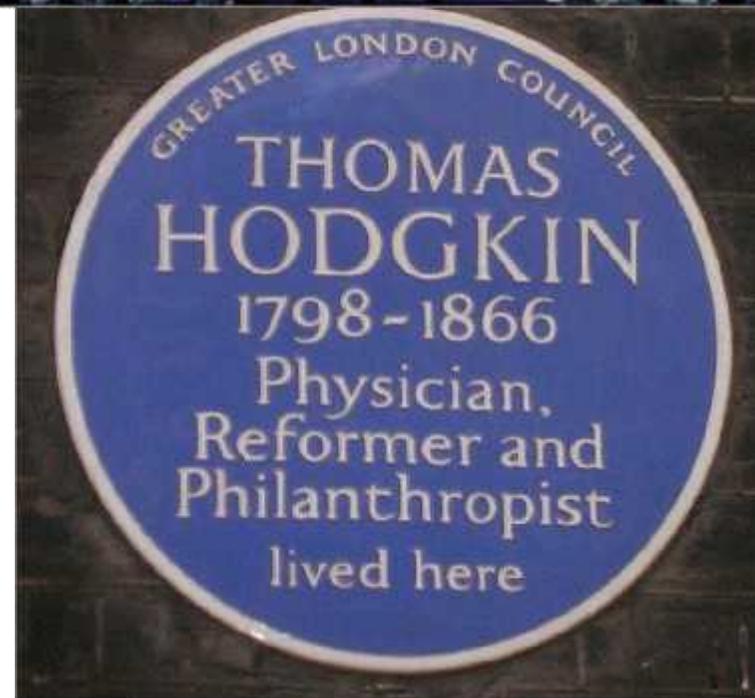


- Defensor de los derechos humanos





Fue el primer médico que comprometió su carrera con la patología en contraste con otros que antes que el (Benivieni, Morgagni, Bichat, Baillie) fueron principalmente médicos prácticos con interés secundario por la patología



35 de Bedford Square en Bloomsbury

!Gracias!

