

Le infezioni
nella storia
della
medicina

The
infections
in the history
of medicine

L'encefalite letargica di Costantin Von Economo

The Costantin Von Economo's lethargic encephalitis

Eleonora Pistacchio

Cattedra di Storia della Medicina dell'Università degli Studi di Bologna

Nell'inverno dello scorso anno, alcuni episodi di supposta encefalite letargica, verificatisi in Italia (peraltro rivelatisi intossicazioni da barbiturici) hanno portato alla ribalta delle cronache una patologia quanto mai rara, nota anche come "Malattia di Von Economo", dal nome del medico che per primo la studiò, tra il 1916 e il '17, nella Clinica Neurologica di Vienna dove lavorava.

Era caratterizzata, dopo un breve periodo prodromico con cefalea, malessere, tremulti, talora febbre, da una sonnolenza che ne rappresentava il sintomo tipico e dominante; il paziente dormiva in piedi, seduto, in tutte le posizioni, anche le più scomode.

In questa fase gli ammalati potevano essere svegliati facilmente e una volta desti, presentavano una coscienza crepuscolare, ma orientata, comprendendo tutto e rispondendo coerentemente alle domande, ma ben presto si riaddormentavano.

Alla sonnolenza si associavano lievi deliri simili a quelli degli alcolisti, algomioclonie, paralisi ai muscoli oculomotori e elevatori delle palpebre. La sonnolenza evolveva verso uno stato comatoso che poteva portare rapidamente o a morte, o a guarigione, o perdurare mesi lasciando deficit motori, comportamentali, psichici, di tipo parkinsoniano.

Nei pazienti venuti a morte, i reperti anatomo-patologici microscopici, rilevavano focolai infiammatori con infiltrazioni linfocitarie diffuse, disposte a manicotto attorno ai vasi sanguigni, presenti, soprattutto, nella regione meso-diencefalica; fenomeni di neuronofagia, talora estesi alle cellule corticali, mentre la sostanza bianca appariva risparmiata.

A questa "nuova" malattia, Von Economo (1876-1931) diede il nome di Encefalite Letargica e ne studiò, anche, la trasmissione alla scimmia mediante inoculazione sottodurale di cervello di individuo morto per questa [1].

Quasi contemporaneamente, il francese René Jean Cruchet (1875-?) descrisse dal punto di vista clinico, 40 casi di encefalomieliti diffuse, che suddivise in nove varietà: mentale, convulsiva, coreica, meningitica, emiplegica, ponto-cerebellare, bulbare, atassica, poliomiolitica, tra le quali solo nella meningitica risultava la presenza del sintomo "sonnolenza" [2].

La segnalazione fu sufficiente affinché gli autori francesi che in seguito si occuparono del problema, dessero l'eponimico di *Malattia di Cruchet*. Ai primi osservatori sorse spontanea la domanda se ci si trovasse di fronte ad una nuova malattia, o se già nel passato si fossero manifestate forme analoghe.

Lo stesso Von Economo ricordò una leggera epidemia che nel 1890 aveva colpito l'Italia Settentrionale e la Svizzera, con casi sporadici anche in Dalmazia e Ungheria, denominata "Nona" (nota 1), che era caratterizzata da sonnolenza e talora morte dei pazienti. Citò anche una "Schlafkraneit" (malattia del sonno), descritta da Elia Camerarius (1673-1734) comparsa a Tubinga nel 1712, con sonnolenza, delirio e ptosi palpebrale. Il neurologo americano Crookshank richiamandosi alle citazioni comparse negli ultimi 450 anni, tentò di fare una storia dell'Encefalite Letargica prendendo in considerazione le sindromi letargiche secondarie alle più svariate malattie: meningiti, mieliti, febbri nervose, apoplessie, malattie infettive come malaria e tifo, e presentò i suoi risultati sul Boston Medical and Surgical Journal del gennaio 1920.

In verità è piuttosto difficile fare una storia più antica di questa malattia, tenuto conto dell'incompletezza delle descrizioni basate prevalentemente solo sul sintomo morboso dominante. Infatti l'espressione *letargica con tremore* presente nelle Opere Ippocratiche, Galeniche e Arabe potrebbe riferirsi anche alle complicanze nervose dell'arteriosclerosi cerebrale. Non si può nemmeno prendere in considerazione l'opera di John

Caius (1510-1573), medico di Cambridge, che pubblicò nel 1552 un *Libro di consigli contro il male chiamato comunemente sudore o la malattia del sudore*, [3], nel quale descrisse una serie di poussées epidemiche iniziate in Inghilterra nel 1485 che si ripeterono nel 1508, 1517, 1528, 1551. Egli fu testimone della quinta ed ultima ondata epidemica e ci dà notizie estremamente interessanti sulla sintomatologia e il decorso della malattia; infatti, anche se il sintomo che più colpì, fu l'abbondantissimo sudore maleodorante (da cui il nome di *sudor anglicus*), gli ammalati presentavano anche febbre alta, cefalea e una invincibile tendenza al sonno. Fra i consigli di Caius, vi era quello di impedire con ogni mezzo al malato di addormentarsi, perché in questo caso la morte sarebbe stata inevitabile. Di tale patologia si era già interessato anche Gerolamo Fracastoro (1483-1553) definendola "*febbre pestilenziale effimera*"; attualmente si pensa che sia una forma di iperpiressia maligna.

Anche il riferimento alle *Osservazioni Mediche* di Thomas Sydenham (1624-1689) per gli anni 1673, '74, '75, che descrisse una sindrome febbrile da lui definita "*febbre comatosa*" risulta interessante, ma non esaustiva; così si esprime:

"... tra i sintomi di questa febbre spiccava uno stato soporoso non dissimile dal coma, per cui stupido e delirante era il malato e talora durava nel sonno per qualche settimana, né si destava che a forti grida; allora a stento apriva gli occhi e preso un medicamento o una bevanda, tosto ricadeva nel suo stupore... talora più che sonnacchioso, il malato era quietamente delirante; diceva tratto tratto cose strane come uomo irato o fuori di senno..." [4].

Va tenuto conto che queste "febbri comatose" avevano una prognosi favorevole perché con opportune cure (salasso, vescicatori alla nuca, alimentazione leggera, clisteri), evitando che i malati stessero sdraiati per impedire la congestione e l'accumulo di *materiale febbrigeno al capo*, in due settimane guarivano, senza alcun sintomo post-encefalitico. Altrettanto interessante dal punto di vista storico, è la Comunicazione di Carlo Francesco Pellingeri (1789-1848), apparsa sugli *Annali di Medicina* nel 1824 [5], che descrisse 18 casi di encefaliti con letargia, verificatisi in Piemonte in luglio e agosto 1824; sui deceduti fece l'autopsia che evidenziò iperemia del parenchima e delle membrane cerebrali.

Ben documentata è invece la storia moderna dell'Encefalite Letargica: nel 1918 A.J. Hall studiò 230 casi verificatisi in Inghilterra [6]; in Italia i primi casi pubblicati risalgono all'inverno 1919-20 a cura del clinico medico Vittorio Asco-

li (1863-1931) [7]; in Francia, la malattia venne segnalata da Arnold Juste Netter (1855-1936) [8]; in Germania un considerevole numero di casi venne curato ad Amburgo da Max Nonne (1861-?) [9]. Le incomplete comunicazioni scientifiche conseguenti alla disorganizzazione postbellica, impedirono ai medici dell'epoca di farsi un'idea esatta di ciò che stava accadendo nel mondo; la contemporanea epidemia influenzale denominata "Spagnola", aveva polarizzato l'attenzione della stampa sia medica, che divulgativa.

Solo negli anni successivi, si cominciò a comprendere di trovarsi di fronte ad un'insolita epidemia, diversa ed autonoma dalla forma influenzale. Negli anni 1920, '22, '24 i casi segnalati si moltiplicarono sia per reale aumento dei colpiti, che per l'interesse che la malattia suscitava dal punto di vista clinico-epidemiologico, soprattutto per gli impressionanti esiti tardivi, mentre l'eziologia rimase a lungo incerta e problematica.

Il primo a fare ricerche in questo senso fu lo stesso Von Economo, che con la collaborazione di Richard Von Wiesner isolò da un caso mortale uno *Streptococco plemorfo*, capace di trasmettere la malattia agli animali [10].

Seguirono numerose ricerche che di volta in volta indicarono l'agente eziologico tra i diplococchi, gli streptococchi, i micrococchi, i meningococchi, ma nessuna di queste "scoperte" resse ad una critica sperimentale successiva e i germi isolati furono considerati associazioni batteriche, se non addirittura degli errori metodologici con inquinamenti accidentali.

L'attenzione si rivolse allora al *Bacillo di Pfeiffer*, l'*Haemophilus influenzae*, che si riteneva l'agente eziologico della pandemia influenzale scoppiata in Europa nella primavera-autunno del 1918 e dell'epidemia di E.L. Ma l'enorme sproporzione tra la contagiosità delle due malattie (massima per la grippe, minima per l'encefalite), la non presenza di sintomi influenzali negli encefalitici, orientarono verso una diversa eziologia; inoltre l'epidemia di encefalite si sviluppò e continuò a mietere vittime, quando già la spagnola era definitivamente scomparsa.

Scartata l'ipotesi batterica, i ricercatori si orientarono verso una causa virale. Fondamentali al riguardo furono le ricerche di Constantin Levaditi (1874-1953) che pubblicò un'importante monografia [11], in cui espose i risultati delle ricerche iniziate da tempo all'Istituto Pasteur: l'aver ottenuto uno specifico virus fisso conservabile in glicerina e trasmissibile mediante passaggi successivi ai conigli che morivano con lesioni ence-

falitiche simili a quelle dell'uomo, gli consentì di dimostrare che la trasmissione poteva avvenire, con maggior difficoltà, anche nella scimmia, nel gatto, nella cavia, nel topo.

Il periodo di incubazione variò da 4 a 12 giorni; la malattia negli animali da esperimento era caratterizzata da febbre, stato soporoso, paralisi del treno posteriore, tremore, nistagmo e morte. Le lesioni anatomopatologiche erano più accentuate nei nuclei della base, con i caratteristici infiltrati linfocitari a manicotto attorno ai piccoli vasi, inoltre erano evidenziabili dei corpuscoli endonucleari simili a quelli del Negri, nella rabbia, e che vennero interpretati da Levaditi come agglomerati virali con degenerazione della cromatina nucleare. Le cellule nervose colpite venivano eliminate dai mononucleati e tutte queste lesioni erano particolarmente evidenti nella sostanza nera del Sömering e nei nuclei dei nervi oculomotori. Infine dimostrò l'esistenza di portatori sani, nei quali il virus era presente nelle secrezioni naso-oro-faringee.

Per l'affinità e il particolare tropismo verso gli elementi cellulari di origine ectodermica, Levaditi considerò questo virus diverso; ma simile a quello della poliomielite acuta anteriore (di cui si era occupato sin dal 1909) [12] e a quello erpetico, che in alcuni casi non si limitava ad invadere attraverso i tronchi nervosi, le cellule dei gangli sensitivi, ma si diffondeva a quelle del sistema nervoso centrale. Questa affinità di gruppo non esclude una netta differenziazione tra una forma e l'altra, evidenziabile anche da un punto di vista immunologico.

La documentazione fin qui raccolta consente di rilevare come l'affezione si sia diffusa in modo diverso nei vari Paesi: in Austria e Germania eb-

be la massima diffusione tra il 1918 e il '19; in Inghilterra tra il 1924 e il '26; negli USA nel 1926. Per quanto riguarda l'Italia, Casagrandi nel *Trattato italiano d'Igiene*, riporta la seguente tabella [13]:

1920	5009 casi	1928	253 casi
1921	280 "	1929	227 "
1922	462 "	1930	157 "
1923	255 "	-	-
1924	617 "	-	-
1925	681 "	-	-
1926	450 "	1934	68 "
1927	347 "		

Dopo il 1934 i casi si sono andati sempre più riducendo fino a scomparire quasi del tutto. Nel 1935 sono stati creati, per interessamento della Regina Elena, degli "Istituti per encefalitici", per accogliere e curare i sopravvissuti che presentavano gravi disturbi di tipo parkinsoniano, di bradifremia, di demenza, di paralisi più o meno invalidanti, di disturbi dell'equilibrio, del sonno, di convulsioni epilettiche.

Questi centri nei quali si è sperimentata anche la cosiddetta "Cura bulgara" (nota 2) sono rimasti attivi fino agli anni quaranta, quando per ragioni economiche sono stati inglobati negli istituti Psichiatrici.

(Nota 1): non è chiara l'origine del nome "Nona"; alcuni lo fanno derivare dalla corruzione del termine Coma; altri da "Nonna" per analogia con le vecchie addormentate vicino al focolare; altri da "Nanna" o "Far la Nanna"; altri ancora dall'ora "Nona" romana che equivale all'ora della siesta.

(Nota 2): La "Cura bulgara", inventata dall'erborista bulgaro Ivan Raëff, consisteva in infusi di radici di *Atropa belladonna* bulgara, ricca di alcaloidi (atropina, scopolamina, iosciamina).

RIASSUNTO

Dalla descrizione fatta dal neurologo Constantin Von Economo nel 1917 di una "nuova" patologia, l'encefalite letargica, si è voluto tracciare la storia di una malattia che colpì in

maniera epidemica l'Europa tra il 1917 e il 1928 e che portò alla creazione, in Italia, degli "Istituti per Encefalitici".

SUMMARY

Starting from the Constantin Von Economo's description of a "new" disease, the lethargic encephalitis, the author delineates the history of an in-

fectious sleeping sickness that caused epidemics in Europe from 1917 to 1928 and led to create, in Italy, the "Institutes for Encephalitis".

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Von Economo C. Comunicazione al raduno degli psichiatri di Vienna del 1917 sulla Encefalite Letargica. In italiano sul "Policlinico", Roma, anno XXVII - vol. XXVII - fasc. 3-4, 93-148, 1920.
- [2] Cruchet R.J. 40 case d'encephalomyelite subaigue. Bullettins Et Memoires De La Societè Medicale Des Hôpitaux De Paris, vol. XXXIII, n. 13-14, 614-666, 1917.
- [3] Caius J. A Booke on Conseill against the disease commonly called the Sweat, Londra 1552.
- [4] Sydenham T. Observationes medicae circa morborum acutorum historia et curatione. Londini A.C. 1676.
- [5] Bellingeri C.F. Storia delle encefaliti che furono epidemiche in Torino nell'anno 1824. Annali Universali di Medicina, I vol., 262-293, 1825.
- [6] Hall A.J. Epidemic encephalitis. Bristol, Ed. Wright, 1924.
- [7] Ascoli V. Sulla cosiddetta encefalite letargica. Gazzetta Medica, anno XXVI, fasc. 42, 1234-1236, 1920.
- [8] Netter A. L'encephalite lethargique epidemique. Paris Medical, 31, 81-86, 1920.
- [9] Nonne M. Encephalitis letargique, XXXV Congr. fur Innere Medizine, 1923.
- [10] Wiesner R. Die Aetiologie der Encephalitis Lethargica. Wiener Klinische Wochenschrift, XXX, 1917.
- [11] Levaditi C. Etude expérimental de l'encephalite dite letargique. Annalea de L'Institut Pasteur, n. 12, 944-960, 1920.
- [12] Levaditi C. Conception etiologique de l'encephalite épidemique. Comptes Rendu de la Soc. de Biol. LXXXV, 213-238, 1921.
- [13] Casagrandi O. Trattato italiano d'igiene. Torino, Utet, 1930.