

ARCHIVOS DEL INSTITUTO DE NEUROLOGÍA

Reseña Histórica

Encefalitis de Von Economo (encefalitis letárgica o epidémica). Una enfermedad misteriosa.

Von Economo encephalitis (encephalitis lethargic or epidemic). A mysterious illness

Dr. Ronald Salamano

Profesor Director del Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay.

Palabras clave: Encefalitis. Von Economo. Paskinsonismo postencefálico. Anticuerpos antiganglio-basales.

Keywords: Encephalitis. Von Economo. Post-encephalitic parkinsonism. Basal ganglia antibodies.

Nunca una enfermedad mereció la denominación de enfermedad misteriosa con tal propiedad como la encefalitis que asoló principalmente a Europa en la década que va desde 1915 a 1925, manifestada en ondas epidémicas, algunas de ellas con proyección a América del Sur (nuestro país incluido) y Norte América, provocando un número de muertes elevado (500.000 personas en Europa entre 1917-1920)⁽¹⁾ y secuelas singulares en aquellos que sobrevivieron. Misteriosa fue su desaparición (mas allá de reportes aislados en los años siguientes), misteriosa sigue siendo su etiología, y misteriosa su vinculación con otra epidemia que devastó a la humanidad en los mismos años como la “gripe española” (provocada por el virus de la influenza).

Constantine von Economo, fue el encargado de identificar esta enfermedad y describirla, basado en la epidemia que se desarrollo en Viena en el año de 1916. Von Economo de nacionalidad austríaca fue un neurólogo y psiquiatra de vida relativamente corta (1876-1931), quien se destacó por describir la enfermedad que lleva su nombre pero además por sus estudios de citoarquitectura del córtex cerebral, designado Director del Instituto de Investigaciones del cerebro de Viena, prácticamente no ejerció pues le sobrevino rápidamente la muerte (Figura 1).

El 17 de mayo de 1917 comunica sus observaciones por primera vez en la Sociedad Vienesa de Psiquiatría y Neurología, de allí en adelante se suceden una serie de polémicas en relación a la etiología y la autoría de la observación. Especialmente Jean-René Cruchet reclama la autoría de la descripción de la



Fig. 1

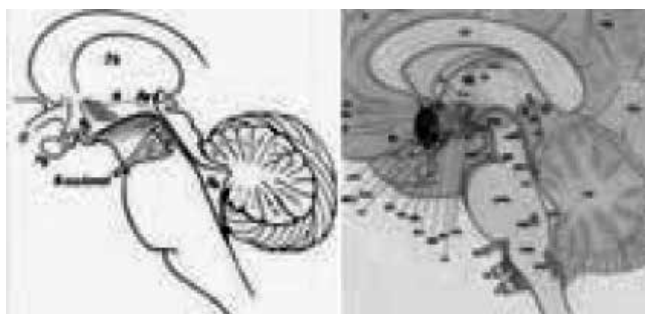


Fig 2

enfermedad por sus observaciones realizadas en 1915 en el frente de guerra de Verdún (Primera Guerra Mundial). Otros argumentan que lo que Von Economo describe son las manifestaciones encefálicas de la gripe española.

Las controversias fueron duras y esto queda expresado en el prologo de su libro editado en 1929 y traducido por J. Lopez Ibor en 1932 al español (Figura 2) en donde hace una extensa descripción de la enfermedad: “Ahora que la entidad nosológica ha sido aceptada por todos, es decir es el tiempo de la cosecha es cuando quiero hacer saber mis derechos. Nadie hubiese rozado esta cuestión, si mis trabajos y los de muchos sabios de distintos países no hubiesen demostrado la veracidad de mis afirmaciones”⁽²⁾.

Según von Economo la enfermedad no es nueva, simplemente no había recogido el interés científico de la clase médica, destaca que es mas fácil rastrear los antecedentes en la memoria colectiva del pueblo que en sus antiguos colegas. Cita algunos antecedentes que según su criterio pueden ser manifestaciones previas de la enfermedad: 1673-75: fiebre comatosa (Sydenham), 1712: enfermedad del sueño



Fig. 3

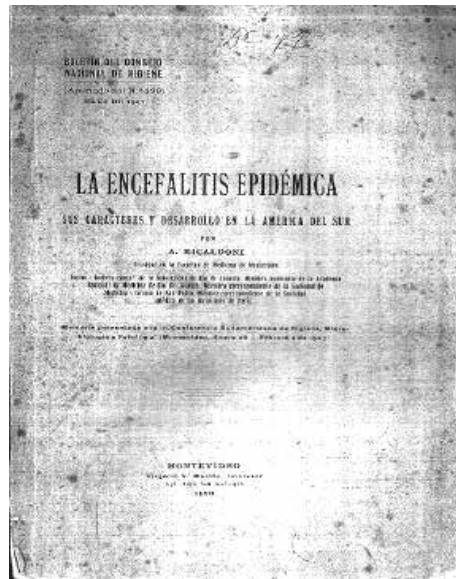


Fig. 4

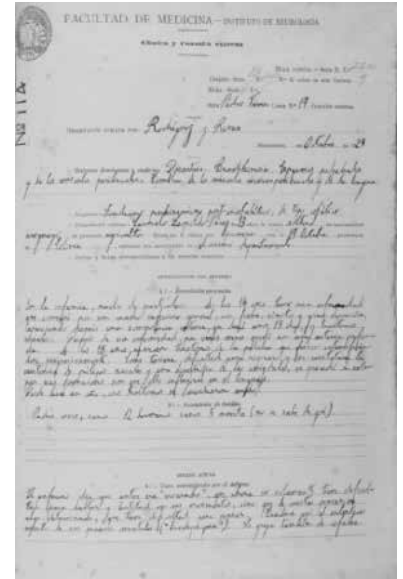


Fig. 5

de Tubinga, 1890: la Nona en el norte de Italia, que produce gran mortalidad (es un relato que recibe de su madre y que ejerce gran influencia en su descripción) 1915: frente francés de Verdún (Cruchet), 1915: Rumania (Urechia)⁽¹⁾.

La enfermedad tiene una fase prodrómica prácticamente constante, se trata de una faringitis banal con febrícula, a posteriori en el período de estado existe un deterioro de vigilia, pero con características de sueño pertinaz (el paciente es posible de ser despertado con estímulos verbales, se comunica con el observador de manera adecuada y vuelve a entrar nuevamente en situación de dormir), junto con ello aparecen de manera relativamente frecuente alteraciones oculomotoras (nucleares, internucleares y supranucleares), en esa situación el paciente puede evolucionar a la muerte (40% de los casos), estar en ese estado por períodos prolongados o evolucionar a la sobrevida con secuelas o sin secuelas. Esta presentación fue característica de la epidemia en Viena en el año 1916-1917, con posterioridad y en otras regiones las manifestaciones fueron diferentes, quedando la letargia en segundo lugar. De allí que en su libro⁽¹⁾ von Economo describe tres formas principales de la encefalitis:

- forma somnolento-oftalmopléjica (epidemia de Viena): ya señalada;
- forma hiperquinética o mioclónica (epidemia de Rumania): aparece una inquietud permanente en el paciente, con alteraciones maníacas o hipomaníacas, comportamentales, etc. Mioclonias generalizadas y corea;
- forma amiostática-aquinética (parkinsonismo, epidemia de Londres): da una forma parkinsoniana de entrada

Todas las formas pueden dejar como secuela un cuadro parkinsoniano, con algunas singularidades: crisis disquinético-distónicas, crisis oculóginas, predominio rígido acinético bilateral con cierta simetría. Dicha secuela puede ser subsiguiente al cuadro de estado o irrumpir luego de una latencia variable asintomática que puede variar de meses a años (incluso décadas tal como se reconoció posteriormente).

La fórmula hematológica en fase de estado fue normal o mostró ligera leucocitosis. El líquido céfalorraquídeo (LCR) fue normal o presentó alteraciones moderadas: aspecto claro, pleocitosis 5-100 cel/mm³ a predominio linfocitario, albú-

mina elevada, glucorraquia elevada. El tratamiento que se hizo fue con inyecciones de iodo intravenosas a dosis elevadas.

La anatomía patológica evidenció inflamación del SNC distribuida en pequeños focos microscópicos en sustancia gris y sobretodo en mesencéfalo-diencefalo. Se trasmite al mono y conejos por lo que queda sellado el carácter infeccioso de la enfermedad según el autor, pero es muy escaso el contagio por contacto humano ¿agente filtrable infeccioso?

La controversia con respecto al rol etiológico de la gripe española es negada por Von Economo señalando que la epidemia de Viena precedió en 2 años a la encefalitis descrita por él y que las epidemias descritas en Verdún y Rumania sucedieron 2 años después. Asimismo sostiene que los pacientes con encefalitis raramente enfermaron de la gripe española⁽²⁾.

Dentro de la descripción de la enfermedad es destacable sus reflexiones acerca de la generación del sueño adjudicándolo a una topografía precisa mesencéfalo diencefálica⁽²⁾ (Figura 3).

En julio de 1920 Américo Ricaldoni, presenta sus observaciones sobre la Encefalitis de Von Economo (EVE) en los casos observados por él en la Sociedad de Medicina Interna de Montevideo, que fue publicada con posterioridad en los Anales de la Facultad de Medicina (apenas 3 años después de la presentación de Von Economo en la Sociedad Vienesa de Neurología y Psiquiatría).

En el año 1923 (28 de enero al 4 de febrero), Montevideo es escenario de la III Conferencia Sudamericana de Higiene, Microbiología y Patología, las ponencias fueron recogidas en el Boletín del Consejo de Higiene (Apartado del N° 199), mayo 1923⁽³⁾ (Figura 4). Allí Américo Ricaldoni presenta sus observaciones sobre la EVE bajo el título de “La Encefalitis Epidémica. Sus caracteres y desarrollo en la América del Sur”. Luego de disculparse acerca de la escasa información recogida de otros países, cita a Araoz Alfaro (Argentina), Arturo Atnia (Chile) y Sarmiento Leite Filho (Brasil), como referentes en la materia en sus respectivos países.

La causa de la enfermedad la adjudica a un virus mesoencefalopéptico. Se inclina a descartar el nombre de en-

cefalitis letárgica y elige el de epidémica, dado que no todas tienen una característica letárgica, y si epidémica, de hecho se observa un repique de la enfermedad en el año 1921 y 1922 en Uruguay y países cercanos. La estación elegida para manifestarse es la invernal.

- 1920: 64 casos (fallecen 28) en Montevideo, 40 casos en el Interior (fallecen 21). Total: 104/49;
- 1921: 9 casos (fallecen 3) en Montevideo;
- 1922: 19 casos (2 fallecen) en Montevideo.

Comenta que los oculistas vieron cantidad de casos con diplopía en 1920. Es posible, que las cifras de mortalidad citadas revelen los casos mas graves mientras que los casos mas leves estén adjudicados a los casos de diplopía. En Montevideo no afectó ningún barrio en particular, no hubo focos familiares ni tampoco contagios entre pacientes y personal de salud.

La forma clínica que predominó fue la forma somnolento-oculomotora, que daba paso a secuelas parkinsonianas. "Hay una tendencia constante a afectar electivamente y no ciegamente o por incidencia los centros y órganos que mayormente y directamente intervienen en el gobierno de la plástica corporal. Son los trastornos del tono, automatismo, mirada y del sueño los que componen la sintomatología fundamental de la encefalitis". Observa además que las perturbaciones oculomotoras son sobretodo supra o internucleares, existiendo disquinesias oculares. No existen elementos tónico-frontales. Con respecto a las perturbaciones del sueño: es mejor hablar de dishipnia, el sueño se desorganiza y puede haber insomnio refractario. "Seguramente en el mesencéfalo existe un centro del sueño que no ha sido demostrado aún"⁽³⁾.

En las historias clínicas recogidas desde la fundación en el Instituto de Neurología, existen descripciones que se ajustan a los términos de la encefalitis descrita por Von Economo. Como ejemplo traemos a colación la historia clínica recogida por Bernardino Rodriguez y Vidal (¿practicante?), en octubre 29 del año 1929, en el Hospital Pedro Visca. Figura 5.

Se trata de un paciente de 23 años, agricultor que a los 14 años (1920) presenta un cuadro infeccioso generalizado, fiebre, vómitos y gran depresión, luego somnolencia intensa que duró 15 días y alteraciones visuales, seguida de astenia profunda. A los 18 años comienza con alteraciones de la palabra, a los 23 se acentúan las alteraciones del habla y agrega lentitud de movimientos y bradipsiquia.

Examen: fascies fija, inexpresiva, los movimientos son en general lentos ("tendencia bradicinética"), ligera flexión de los miembros superiores. Marcha a pequeños pasos. Blefarospasmo. Temblor continuo de los músculos del cuello y peribucal, espasmos del labio inferior, flexo-lateralización de la cabeza (disonía). Pérdida de movimientos asociados en la marcha, no rigidez extrapiramidal.

LCR: sin particularidades

En los años precedentes la Encefalitis de Von Economo ha sido revisitada en varias ocasiones, tratando de desentrañar las interrogantes planteadas, entre ellos destaca el trabajo de Dale y Church⁽⁴⁾ quienes basándose en 20 pacientes de casos esporádicos de Encefalitis Letárgica subrayan que los estudios de PCR viral del LCR para un amplio espectro de virus neurotrópicos fue negativo, sin embargo aparecieron bandas oligoclonales y Anticuerpos anti ganglio-basales en un alto porcentaje de dichos pacientes. Asimismo la tasa de Anticuerpos para Estreptococo beta hemolítico detectada fue también elevada dentro de ellos, por lo que sugieren un mecanismo de mimetismo molecular que haya desencadenado una autoagresión ganglio-basal. Siendo una expresión mas

del amplio espectro autoinmune que configuran la corea de Sydenham y el PANDAS en los niños (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococci*). Es posible que dichas ondas epidémicas fueran provocadas por una cepa mutante de la bacteria que luego desapareció.

Aunque existen evidencias modernas que excluyen a la gripe como agente de la Encefalitis de Von Economo, particularmente estudios de PCR viral para el virus de la influenza, en pacientes fallecidos de aquellos años que no muestran evidencia del virus en el encéfalo y árbol respiratorio⁽⁵⁾. Otros, afirman que hay todavía limitantes técnicas que podrían dar falsos negativos experimentales, especialmente en lo que respecta al procesamiento de las muestras de cadáveres. Y enfatizan la necesidad de que en caso de una encefalitis de estas características se deba ser exhaustivo en excluir el virus de la influenza en sus diferentes tipos y cepas, el enterovirus coxsackie, el de la encefalitis japonesa, el West Nile, San Luis y el VIH⁽⁶⁾.

Por ello abogan por la denominación de síndrome más que de enfermedad⁽⁶⁾, haciendo acento en la topografía del proceso que puede tener diversas noxas, sin excluir al virus de la influenza en forma indirecta autoinmune por mimetismo molecular.

Como hecho anecdótico pero de dudosa evidencia científica Lieberman atribuye el parkinsonismo de Hitler y eventualmente sus alteraciones psiquiátricas al haber padecido posiblemente en sus años juveniles la Encefalitis de von Economo⁽⁷⁾.

El parkinsonismo post-encefálico y su dramática respuesta a la L-Dopa fue obra del neurólogo inglés, radicado en Estados Unidos, Oliver Sacks (recientemente fallecido), esto provocó que se realizara un film ("Despertares") de gran éxito público

En suma, y mirando hacia atrás, hasta el momento (y utilizando los recientes avances diagnósticos de biología molecular) no existe evidencia de agente biológico que directamente haya sido el agente causal de la EVE, más allá de las experiencias practicadas de transmisión a animales y la epidemiología en ondas epidémicas. La hipótesis autoinmune provocada por el Estreptococo parece atractiva y de alguna manera justifica las incertidumbres mencionadas. Especialmente cuando siguen apareciendo casos esporádicos y existe ya un catálogo de enfermedades provocadas indirectamente por este agente como la corea de Sydenham y el PANDAS.

¿Es esperable que puedan reproducirse este tipo de epidemias en el futuro?, es posible que en los países desarrollados con acceso a antibióticos en forma precoz esto no suceda, pero no podemos asegurar que no ocurran en países que se encuentran en condiciones socioeconómicas de pauperadas o que existan mutaciones virales o bacterianas que precipiten dichas epidemias. Sí, lo que parece real es que seguirán apareciendo casos esporádicos que reflejan mas la topografía de un proceso que una etiología precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raghav S, Seneviratne J, McKelvie PA, Chapman C, Talman PS, Kempster PA. Sporadic Encephalitis Lethargica. Case reports. J Clin Neurosci. 2007; 14: 696-700.
2. von Economo C. La Encefalitis Letárgica. Sus secuelas y su tratamiento. Madrid: Espasa-Calpe; 1932.
3. Ricaldoni A. La Encefalitis Epidémica. Sus caracteres y desarrollo en la América del Sur. Bol. cons. nac. hig. Urug. 1923: 199.

4. Dale RC, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127: 21-33.
5. Reid AH, McCall S, Henry JM, Taubenberger JK. Experimenting on the past: The Enigma of von Economo's Encephalitis Lethargica. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60: 663-70.
6. Arrazola-Cortés E, Sauri-Suarez S, Gonzalez-Bustamante D, Meza-Dávalos E, Hernández-Cervantes J, Varela-Blanco J. Encefalitis Letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la Enfermedad de von Economo. *Med. interna Méx*. 2014; 30:73-87.
7. Lieberman A. Adolf Hitler had Post-encephalitic Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 1996; 2:95-103.