

# Le guerre nella storia della reumatologia

## *Wars in the history of rheumatology*

G. Pasero<sup>1</sup>, P. Marson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Pisa;

<sup>2</sup>Unità di Aferesi Terapeutica, U.O. Immunotrasfusione, Azienda Ospedale Università di Padova

### SUMMARY

*Some important discoveries in the history of rheumatology happened during war periods. It is well known that arthritis associated with conjunctivitis and urethritis, following dysenteric episodes, has been described during the First World War from the German Hans Reiter and, nearly contemporarily, from the French Noël Fiessinger and Edgar Leroy. Less known is instead the fact that the first cases of sympathetic algoneurodystrophy have been reported by the American Silas Weir Mitchell in soldiers wounded by fire-arms, during the Civil War of Secession. Other war episodes have been crucial for the development of some drugs now abundantly applied to the care of rheumatic diseases. The discovery of therapeutic effects of immunosuppressive agents, in fact, happened as an indirect consequence of the use of poison gas, already during the First World War (mustard gas), but above all after an episode in the port of Bari in 1943, where an American cargo boat was sunk. It had been loaded with a quantity of cylinders containing a nitrogenous mustard, whose diffusion in the environment provoked more than 80 deaths owing to bone marrow aplasia. Moreover, the history of the cortisone shows a strict link to the Second World War, when Germany imported large quantities of bovine adrenal glands from Argentina, with the purpose of producing some gland extracts for the Luftwaffe aviators, in order to increase their performance ability.*

Reumatismo, 2007; 59(4):332-337

### INTRODUZIONE

Anche se la pace ha rappresentato e rappresentata, oggi più che mai, un obiettivo condiviso dalla maggior parte dei popoli, la storia è sempre stata funestata da guerre. Queste sono causa di lutti, distruzioni e carestie, ma paradossalmente talora hanno contribuito al progresso dell'umanità. Anzitutto perché l'uomo, nella sua spesso folle creatività, ha sempre cercato di trovare nuovi mezzi d'offesa e, parallelamente, per il suo istinto di conservazione, s'è pure ideato a sviluppare nuovi mezzi di difesa. Ciò ha consentito di ottenere, come una sorta di *side effect*, lo sviluppo di tecnologie utili anche in tempo di pace: basti ricordare il contributo che dalle due guerre mondiali è venuto

ai progressi dell'aviazione e, dall'ultima di queste, ai molteplici impieghi dell'energia nucleare. Ma non è di questo che si vuole qui trattare: gli eventi bellici, infatti, possono essere anche l'occasione per osservazioni fortuite che consentono di aprire nuovi orizzonti di ricerca e conoscenza nell'ambito della medicina. In questa nota verranno citati, appunto, alcuni esempi che riguardano la storia della reumatologia: il primo è ampiamente conosciuto, mentre gli altri lo sono molto meno.

### IL "CASO" REITER

L'esempio più noto si riferisce alla scoperta della cosiddetta "sindrome di Reiter" (1). Hans Reiter (Fig. 1), durante la prima guerra mondiale, era ufficiale medico dell'esercito tedesco e, nel 1916, mentre si trovava sul fronte della Galizia, ebbe l'opportunità di assistere ad un'epidemia di dissenteria, evento frequentissimo nelle guerre ed in particolare nelle guerre di trincea, quando per le pre-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Via delle Melette, 8/1

35138 Padova

E-mail: piemarson@katamail.com



Figura 1 - Hans Reiter (1881-1969).

carie condizioni igieniche, imperversavano le infezioni intestinali. Uno dei malati, un tenente di cavalleria, a breve distanza dall'episodio dissenterico, presentò oligoartrite, congiuntivite ed uretrite, ovvero la triade che caratterizza la sindrome che, appunto, porta l'eponimo di Reiter (2). Contemporaneamente, un episodio analogo si verificò in Francia, sul fronte della Somme, ed anche in questo caso due ufficiali medici dell'esercito francese, Noël Fiessinger e Edgar Leroy, descrissero quattro casi nei quali l'episodio dissenterico era seguito dalle complicanze appena menzionate (3). La duplice segnalazione innescò, negli anni successivi, una serie di polemiche, sia per stabilire la priorità (in effetti, né Reiter né Fiessinger e Leroy potevano essere a conoscenza delle rispettive pubblicazioni), sia per attribuire il "diritto d'eponimo" (nella letteratura francese, ma praticamente solo in quella, la malattia è citata come "sindrome di Fiessinger-Leroy-Reiter"). Ange-Pierre Léca, nella sua *Histoire Illustrée de la Rhumatologie* (4), ha maliziosamente sottolineato che la pubblicazione dei francesi precede di "tre giorni" quella di Reiter, e che quest'ultimo avrebbe erroneamente attribuito un ruolo eziologico ad un microrganismo (*Spirocheta forans*), che "nessuno avrebbe più ritrovato".

Che abbia prevalso l'eponimo di Reiter molto probabilmente si deve al fatto che questi pubblicò il suo articolo su una rivista allora molto nota e diffusa, il *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, mentre i due francesi si limitarono ad una comunicazione alla *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Inoltre, mentre Reiter continuò ad occuparsi

dell'argomento, gli interessi di Fiessinger e Leroy si spinsero presto altrove.

Ma la storia della sindrome di Reiter riguarda anche altri episodi bellici, tanto che Timothy J. Hodgetts (5) l'ha definita "soldier's disease". Casi di una malattia che retrospettivamente si può identificare con la sindrome di Reiter erano stati descritti dal barone Alexandre Yvan durante le guerre napoleoniche (6) e, ancor prima, da Isaac Senter (7) nella guerra d'indipendenza americana (8). Ancora, la seconda guerra mondiale ha consentito d'ampliare le nostre conoscenze su questa malattia: nel 1943, nella regione del lago Ladoga, durante le ultime fasi del conflitto russo-finlandese, si verificò un'epidemia di dissenteria da *Shigella* che coinvolse 150.000 individui, 344 dei quali svilupparono poi una sindrome di Reiter: questi casi furono accuratamente studiati da Ilmari Paronen (9) e 100 di essi furono ricontrollati a distanza di 20 anni (10), fornendo così informazioni preziose sulla storia naturale della malattia.

Le vicende della seconda guerra mondiale sono state poi all'origine di un episodio che, se non riguarda direttamente la storia della sindrome di Reiter, ha innescato una vivace polemica attorno alla figura dello stesso Reiter. Nell'intervallo tra le due guerre, questi aderì al movimento nazionalsocialista, divenendone un importante gerarca, e nel corso della seconda guerra mondiale ebbe a compiere gravi crimini, soprattutto attraverso l'inoculo di vaccini sperimentali, nel campo di sterminio di Buchenwald. Al termine del conflitto, Reiter fu arrestato e processato a Norimberga, per essere poi scarcerato e riprendere appieno le sue attività, tanto che nel 1961 tenne una delle prolusioni al *X ILAR Congress* di Roma (11). Qualche anno fa le vicende della vita di Reiter, compresi gli inquietanti episodi del periodo bellico, sono riemerse, grazie alle ricerche di alcuni reumatologi americani, fra i quali spiccano i nomi di Daniel J. Wallace (12) e di Richard S. Panush (13), tanto che si è recentemente concretizzata la proposta di cancellare il nome di Reiter dalla letteratura reumatologica (14).

## L'IDENTIFICAZIONE DELLE SINDROMI ALGONEURODISTROFICHE

Assai meno noto è il fatto che un'altra malattia reumatica - anzi, per l'esattezza, un intero capitolo della reumatologia, ossia quello delle algoneurodistrofie - sia stata identificata grazie ad un'osservazione compiuta nel corso di un conflitto bellico.



Figura 2 - Silas Weir Mitchell (1829-1914).

Anche se già nel 1766 lo scozzese John Hunter<sup>1</sup> aveva segnalato, sia pure in termini piuttosto vaghi, le possibili conseguenze di un trauma articolare, con manifestazioni a carico di muscoli, tendini ed aponeurosi (16), fu Silas Weir Mitchell (Fig. 2) che nel 1864 descrisse le principali manifestazioni cliniche di quelle che oggi sono classificate come algoneurodistrofie, termine proposto nel 1951 da Stanislas de Sèze ed André Rykewaert nel loro trattato *Maladies des os et des articulations* (17). Weir Mitchell le osservò, durante la guerra di secessione americana, in soldati feriti da colpi d'arma da fuoco che avevano riportato lesioni delle vie nervose (18), e per queste propose il termine "causalgia" - da: *καυσος*, febbre ardente, a sua volta derivante dalla radice *καυ* del verbo *καίω*: bruciare, utilizzato in questo senso già da Ippocrate (19), e *αλγος*: dolore - per designare il dolore urente, caratteristico di questa affezione.

### ALLA SCOPERTA DEI FARMACI IMMUNODEPRESSORI...

Oltre alla descrizione di queste due malattie, episodi bellici sono pure implicati nello sviluppo di una classe di farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento di alcune malattie reumatiche, ovvero quella degli agenti alchilanti.

Anzi, una loro denominazione alternativa (azoi-*priti*) è direttamente correlata con un episodio della prima guerra mondiale. Nel luglio del 1917 a Ypres, una cittadina belga a sud di Ostenda,

l'esercito tedesco utilizzò per la prima volta una mostarda solforata, vale a dire un gas capace di determinare gravi lesioni a carico della cute, degli occhi e delle mucose respiratorie: in realtà, già due anni prima, nello stesso scenario bellico, erano stati impiegati altri gas "asfissianti" a base di cloro (20). Le mostarde solforate (il termine "mostarda" deriva dall'odore di senape emanato dal gas) erano state sintetizzate fin dal 1854 e nel 1886 Victor Moyer aveva prodotto quella che sarà utilizzata a Ypres (da cui la denominazione di "yprite", con la quale è oggi nota) e della quale lo stesso Moyer aveva, già nel 1887, messo in evidenza le proprietà vescicanti (21). Anche se dopo la prima guerra mondiale le armi cosiddette "chimiche" furono proibite dagli organismi internazionali, come la Società delle Nazioni, le grandi potenze continuarono in segreto a studiare composti di questo tipo, ed alle mostarde solforate si affiancarono quelle azotate, denominate appunto azoi-*priti*, per sostanziare la loro parentela con il primo e più noto di questi composti. Nel frattempo, erano stati meglio studiati gli effetti biologici dell'yprite: già nel 1919, Edward Bell Krumbhaar<sup>2</sup> osservò che l'avvelenamento da yprite determinava leucopenia ed aplasia del midollo osseo (23) e negli anni successivi venne documentata la sua attività anti-neoplastica (24). Queste ricerche passarono pressoché inosservate, anche perché erano tenute molto riservate.

Negli Stati Uniti le indagini sugli effetti biologici delle azoi-*priti* vennero affidate a due noti farmacologi, Louis Sanford Goodman (Fig. 3) e Alfred Gilman (Fig. 4), tra l'altro autori del più classico dei testi di farmacologia, diffuso in tutto il mondo scientifico occidentale, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (25). All'inizio degli anni '40, l'attività citotossica ed antineoplastica di queste sostanze era risultata così evidente, che nel 1942, dopo le sperimentazioni su modelli animali, essi trattarono a Yale, insieme a Gustav E. Lindsokog, il primo caso di linfoma nell'uomo (26).

<sup>1</sup>Una curiosità di carattere storico-reumatologico è che lo stesso Hunter, nel suo *A Treatise on the Blood, Inflammation, and Gun-Shot Wounds* pubblicato a Londra nel 1794, descrisse le caratteristiche d'aumentata sedimentazione dei globuli rossi negli stati infiammatori, anticipando così la scoperta di uno dei più classici test di laboratorio in reumatologia, ovvero la velocità di eritrosedimentazione (15).

<sup>2</sup>Non è a tutti noto che Krumbhaar, oltre che patologo, fu anche raffinato bibliofilo e cultore di storia della medicina, ed in questa veste fondò l'*American Association of the History of Medicine* (22).



Figura 3 - Louis Sandford Goodman (1906-2000).

L'attenzione nei confronti di questa attività anti-proliferativa sul compartimento emopoietico e sul sistema linfatico emerse, però, in tutta la sua evidenza in seguito ad un altro episodio bellico, avvenuto nel corso della seconda guerra mondiale. L'esercito americano era ovviamente in possesso di azoipriti per poter organizzare un'eventuale rappresaglia qualora i nazisti le avessero utilizzate per primi. Nel 1943, nel porto di Bari, un bombardamento tedesco fece affondare un mercantile americano che aveva a bordo un gran quantità di bombole di una mostarda azotata, la cui diffusione nell'ambiente provocò più di 80 decessi e oltre 600 casi d'intossicazione (27). Il *Department of Defense* statunitense incaricò Goodman e Gilman di eseguire le indagini del caso: le autopsie delle

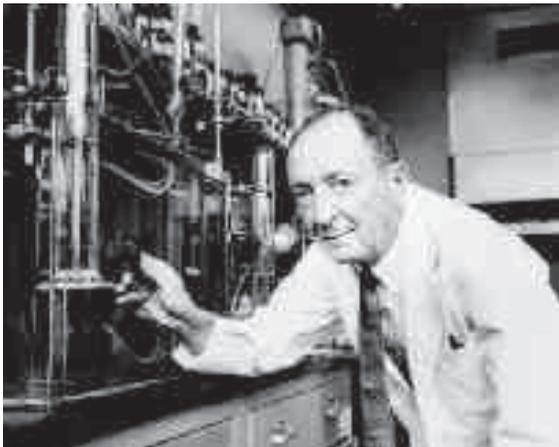


Figura 4 - Alfred Gilman (1908-1984).

vittime confermarono un rilevante effetto citotossico sul compartimento emopoietico e, soprattutto, sul sistema linfatico. La prima pubblicazione sull'impiego terapeutico delle azoipriti è comunque del 1946 (28), quando, conclusa la guerra, gli studi su questa classe di sostanze furono desecretati.

Il resto è storia recente ed assai nota: l'effetto citotossico delle azoipriti fece sì che dall'azione antiproliferativa utilizzata nelle malattie neoplastiche, soprattutto linfomi, si passasse al loro impiego come immunosoppressori nelle malattie immunomediate (connettiviti e vasculiti) e le modificazioni strutturali portarono dall'impiego iniziale della mecloretamina a quello del chlorambucil e soprattutto della ciclofosfamide (29).

### ... E DEL CORTISONE

Anche se in modo più marginale, la seconda guerra mondiale è coinvolta anche con la storia del cortisone. Philip Showalter Hench (Fig. 5), il suo scopritore, fin dagli anni '30 sosteneva che il surrene producesse un ormone, provvisoriamente denominato "sostanza X", ad attività antireumatica: anzi, aveva, sia pure erroneamente, ipotizzato che l'artrite reumatoide fosse in qualche modo legata ad una carenza di questo ormone (30). Nel 1936 gli ormoni della corteccia surrenalica erano stati isolati e caratterizzati sia in Svizzera da Tadeus Reichstein (31) che negli Stati Uniti da Edwin Calvin Kendall (32), che, tra l'altro, lavorava, come Hench, alla Mayo Clinic di Rochester. Hench ritenne d'identificare la sostanza X con il cortisone, l'ormone surrenalico che si dimostrava il più effi-



Figura 5 - Philip Showalter Hench (1896-1965).

cace e potente nel mantenere in vita gli animali surrenectomizzati. Nel 1940 E.M. Watson aveva anche segnalato di aver trattato con qualche beneficio alcuni pazienti con artrite reumatoide impiegando estratti di corteccia surrenalica (33).

Sembra però che l'ipotesi di Hench sia stata rafforzata da un episodio collegato alla seconda guerra mondiale. Hench, infatti, venne richiamato alle armi per dirigere i Servizi di Reumatologia dell'esercito americano, e in quella veste venne a conoscenza del fatto che i servizi di controspionaggio avevano accertato che la Germania importava grossi quantitativi di surreni bovini dai macelli argentini. Non è chiaro per quale scopo questo materiale venisse utilizzato: probabilmente ai tedeschi interessava più la midollare del surrene, in quanto agli aviatori della Luftwasse, per aumentare la performance e per consentire loro di sopportare gli stress, venivano somministrate le cosiddette "pil-

lole Göring", che contenevano simpaticomimetici (34).

## CONCLUSIONI

Queste annotazioni storiche non necessitano d'ulteriori commenti. È evidente che, se in alcuni casi le guerre hanno indotto un progresso delle nostre conoscenze scientifiche, ciò non significa che si debba auspicare che eventi del genere abbiano a ripetersi. Resta comunque il fatto che, nella storia delle scienze umane, è molto difficile fare distinzioni fra ciò che è buono e ciò che non lo è o non lo è stato. Proprio per questo, crediamo, non si può passare sotto silenzio un particolare sviluppo delle nostre conoscenze, solo perché è la conseguenza indiretta del più nefasto fra i tanti drammi che colpiscono, ancor oggi, l'umanità.

### RIASSUNTO

Alcune importanti scoperte nella storia della reumatologia sono avvenute nel corso di periodi bellici. È ampiamente noto il fatto che l'artrite associata a congiuntivite ed uretrite, conseguente ad episodi di dissenteria, venne descritta durante la prima guerra mondiale dal tedesco Hans Reiter e, quasi contemporaneamente, dai francesi Noël Fiessinger e Edgar Leroy. Assai meno conosciuto è invece il fatto che i primi casi di algoneurodistrofia vennero osservati dall'americano Silas Weir Mitchell, in soldati feriti da colpi d'arma da fuoco, nel corso della guerra di secessione. Altri episodi bellici sono risultati cruciali per lo sviluppo di alcuni farmaci oggi diffusamente impiegati per la cura delle malattie reumatiche. La scoperta degli effetti terapeutici degli agenti immunodepressori, infatti, avvenne come conseguenza indiretta dell'uso di gas tossici, già durante la prima guerra mondiale (yprite), ma soprattutto dopo un episodio verificatosi nel porto di Bari nel 1943, ovvero l'affondamento di un mercantile americano che aveva a bordo una gran quantità di bombole contenenti una mostarda azotata, la cui diffusione nell'ambiente provocò più di 80 decessi per complicanze a carico del midollo osseo. Anche la storia del cortisone presenta uno stretto legame con la seconda guerra mondiale, durante la quale i tedeschi importarono grossi quantitativi di surreni bovini dall'Argentina, con lo scopo di produrre estratti da somministrare agli aviatori della Luftwasse per aumentarne la performance.

**Parole chiave** - Reumatologia, storia della medicina, guerre, sindrome di Reiter, sindromi algoneurodistrofiche, immunosoppressori, cortisone.

**Key words** - *Rheumatology, history of medicine, wars, Reiter's disease, algoneurodystrophic syndromes, immunosuppressive therapy, cortisone.*

## BIBLIOGRAFIA

- Iglesias-Gamarrá A, Restrepo JF, Valle R, Matteson EL. A brief history of Stoll-Brodie-Fiessinger-Leroy syndrome (Reiter's syndrome) and reactive arthritis with a translation of Reiter's original 1916 article in English. *Curr Rheumatol Rev* 2005; 1: 71-9.
- Reiter H. Über eine bisher unerkannte Spirochäteninfektion (Spirochaetosis arthritica). *Dtsch med Wochenschr* 1916; 42: 1535-6.
- Fiessinger N, Leroy E. Contribution à l'étude d'une épidémie de dysenterie dans la Somme. *Bull Soc Méd Hôp Paris* 1916; 40: 2030-69.
- Léca AP. *Histoire Illustrée de la Rhumatologie*. Paris, Dacosta, 1987.
- Hodgetts TJ. Reiter's disease: an historical review of a soldiers' disease. *J R Army Med Corp* 1990; 136: 170-2.
- Seror P. Docteur Yvan: the father of Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 152-3.
- Jones RE. A bicentennial tribute to a revolutionary doctor, Isaac Senter, M.D. (1753-99). *Trans Stud Coll Physicians Phila* 1975; 43: 69-77.
- Senter J. *The journal of Isaac Senter*. New York, New York Times & Arno Press, 1969.
- Paronen I. Reiter's disease: a study of 344 cases ob-

- served in Finland. *Acta Med Scand* 1948; 131(S212): 1-114.
10. Sairanen E, Paronen I, Mähönen H. Reiter's syndrome: a follow-up study. *Acta Med Scand* 1969; 185: 57-63.
  11. Reiter H. Bedeutung der "Reiter'schen Krankheit" für den sogenannten rheumatischen Formenkreis. *Atti del X Congresso della Lega Internazionale contro il Reumatismo*, Roma, 3-7 settembre 1961. Torino, Edizioni Minerva Medica 1961: 182-7.
  12. Wallace DJ. Should a war criminal be rewarded with eponymous distinction? The double life of Hans Reiter (1881-1969). *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 49-54.
  13. Panush RS, Paraschiv D, Dorff RE. The tainted legacy of Hans Reiter. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 231-6.
  14. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term "Reiter's syndrome" sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 693-4.
  15. Madrenas J, Potter P, Cains E. Giving credit where credit is due: John Hunter and the discovery of erythrocyte sedimentation rate. *Lancet* 2005; 366: 2140-1.
  16. Hunter J. Lessons on the principles of surgery (1766). In: *Oeuvres complètes*, Vol. I. Tortin-Masson, Paris 1843.
  17. de Sèze S, Rykewaert A. Algodystrophies sympathiques. In: *Maladies des os et des articulations*. Paris, Flammarion 1951; 1200.
  18. Weir Mitchell S, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Philadelphia, JB Lippincott, 1864:100-11. Riprodotto in: *Clin Orthop Relat Res* 2007; 458: 35-9.
  19. Skinner HA. The origin of medical terms. 2<sup>nd</sup> Ed, New York, Hafner Publishing Company 1970: 96.
  20. Szinic L. History of chemical and biological warfare agents. *Toxicology* 2005; 214: 167-81.
  21. Hammond JW. Poison gas: the myths versus reality. Westport, Greenwood Press 1999.
  22. Long ER. Edward Bell Krumbhaar: physician, historian, founder of the American Association of History of Medicine. *Bull Hist Med* 1957; 31: 493-504.
  23. Krumbhaar EB. Role of the blood and the bone marrow in certain forms of gas poisoning. *JAMA* 1919; 72: 39-41.
  24. Hirsch J. An anniversary for cancer chemotherapy. *JAMA* 2006; 296: 1518-20.
  25. Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. A Textbook of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics for Physicians and Medical Students. New York, Macmillan Publishing Company 1941.
  26. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg* 1963; 105:574-8.
  27. Reminick G. Nightmare in Bari: the World War II Liberty ship poison gas disaster and coverup. Palo Alto, The Glencannon Press 2001.
  28. Goodman LS, Wintrobe MM, Damashek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methylbis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukaemia and certain allied and miscellaneous disorders. By Louis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William Damashek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan. *JAMA* 1984; 251: 2255-61.
  29. Meyer U. Die Geschichte der Alkylanzien. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 104-9.
  30. Hench PS: A reminiscence of certain events before, during and after the discovery of cortisone. *Minnesota Med J* 1953; 705-11.
  31. Reichstein T. Über die Bestandteile der Nebennierenrinde IV. *Helv Chim Acta* 1936; 19: 402-12.
  32. Mason HL, Myers CS, Kendall EC. The chemistry of crystalline substances isolated from the suprarenal gland. *J Biol Chem* 1936; 114: 613-31.
  33. Watson EM: The effect of adrenal cortex extract on the serum phosphatase in chronic arthritis. *Endocrinology* 1940; 7: 521-2.
  34. Le Fanu J. The rise and fall of modern medicine. London, Little Brown, 1999. Citato da: Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1886-1965. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 582-4.