

Una lectura de la tesis doctoral de Gonzalo Rodríguez Lafora sobre la *Enfermedad de Alzheimer* (1914)

FRANCISCO HERRERA RODRÍGUEZ
Universidad de Cádiz

A Carmen Garci Mejías

Gonzalo Rodríguez Lafora fue, sin lugar a dudas, uno de los neuropsiquiatras más importante en la España del siglo XX; discípulo de Luis Simarro, Cajal y de Nicolás Achúcarro, supo aunar en su quehacer la actividad clínica con la investigación, sobre todo en lo que se refiere a la histopatología del sistema nervioso y muy especialmente debe destacarse su producción científica en torno a las demencias y a la epilepsia; todo ello lo supo conjugar también con sus artículos en la prensa general, con los que demostró su faceta de polemista (recuérdese su participación en 1916 en el debate sobre el estado de los manicomios en España) o con ensayos de carácter literario como es el caso de su *Don Juan*. Lafora, como tendremos ocasión de ver, fue becario de la *Junta de Ampliación de Estudios* en Alemania y destacó como clínico en Washington, ciudad en la que consiguió acrecentar su experiencia clínica e investigadora. Su nombre está vinculado a epónimos como *Enfermedad de Lafora* y *laforina*, hecho éste que precisamente no es muy común entre los médicos españoles, nos referimos a que sus nombres enriquezcan el arsenal de los epónimos. Rodríguez Lafora fue, como venimos diciendo, un digno representante de la llamada Edad de Plata de la cultura española; lástima que la Guerra Civil y el exilio no le permitieran desarrollar su labor científica y médica de una forma continuada en España. Dentro de la prestigiosa Generación de 1914, de carácter europeísta, brilló Lafora junto a otros hombres como Nicolás Achúcarro, Pío del Río-Hortega, Roberto Novoa Santos, Gregorio Marañón, Agustín Moreno, José Ortega y Gasset, Ramón Gómez de la Serna, etc.

El presente trabajo tiene como objetivo estudiar su tesis doctoral, defendida en Madrid en 1914 (hace ahora justamente un siglo) titulada *Sobre la enfermedad de Alzheimer o demencia senil prematura con síntomas focales*. El fundamento clínico de su tesis se basa en dos casos de *demencia presenil*, de enfermedad de Alzheimer, que como veremos en las páginas que siguen publicó en revistas especializadas, sin embargo no se ha hecho suficientemente hincapié en estos mismos casos en el contexto de su citada tesis doctoral, que creemos fue la primera, si no se demuestra lo contrario, dedicada a la enfermedad de Alzheimer en España.

Vertebramos nuestro trabajo en cuatro apartados diferenciados: en el primero presentamos una síntesis biográfica de Lafora, el segundo está dedicado a Alzheimer

y su experiencia clínica con *Auguste D*, luego estudiamos la referida tesis doctoral de Gonzalo Rodríguez Lafora y finalmente presentamos un epílogo.

1. SÍNTESIS BIOGRÁFICA DE GONZALO RODRÍGUEZ LAFORA (1886-1971)

Lafora nació en el Madrid de la Restauración, en 1886, aunque pasó algunos años de su infancia y adolescencia en la provincia de Valencia; la carrera de medicina la cursó en su ciudad natal en el seno de una Facultad en la que brillaban figuras como Santiago Ramón y Cajal, Alejandro San Martín, Federico Olóriz o José Gómez Ocaña, entre otros, pero el planteamiento docente que allí se desarrollaba no convenía a este exigente madrileño que se fue en busca de la experiencia clínica de Juan de Madinaveitia.

Terminó la carrera en 1907, pero desde 1906, fecha en la que Cajal recibió el Premio Nobel, asistía al laboratorio que regentaba el ilustre histólogo aragonés. Poco después del referido Premio, siendo ministro Amalio Gimeno Cabañas, se fundó la Junta de Ampliación de Estudios con el fin de dotar de becas en el extranjero a los investigadores para que aprendieran nuevas técnicas, perfeccionaran sus métodos de trabajo y establecieran vínculos con prestigiosos científicos. Lafora, en 1908, consiguió una beca de la citada institución, que tuvo varias prórrogas, para estudiar en Berlín y Munich sobre la anatomía patológica del sistema nervioso. En Berlín estableció contactos con Theodor Ziehen y frecuentó el servicio de Hermann Oppenheim y el de Oskar Vogt o el de Oskar Minkowski, entre otros. En Munich trabajó con Kraepelin y con Alois Alzheimer, como anteriormente lo hizo Achúcarro. Poco después, en 1910, trabajó en el *Manicomio Nacional* de Washington ocupando el puesto que previamente había desempeñado también Nicolás Achúcarro; aquí fue precisamente donde hizo el descubrimiento de los cuerpos amiláceos en los enfermos de epilepsia mioclónica (*Enfermedad de Lafora*).

En 1912 regresó a España para trabajar en el Laboratorio de Fisiología Experimental del Sistema Nervioso (Instituto de Investigaciones Biológicas); unos años más tarde, en 1916, ejerció como profesor de la Escuela de Medicina Legal. Son años en los que polemizó sobre la situación de los manicomios en nuestro país y publicó *Los niños mentalmente anormales* y *Patogenia del suicidio en la demencia precoz*, además de otros trabajos que no podemos referir en esta síntesis biográfica.

La década de los años veinte la inauguró publicando diversos trabajos, pero sobre todo un libro sobre el diagnóstico y tratamiento de la neurosífilis y un trabajo sobre el mecanismo genético de las alucinaciones; fundó también, junto a José Ortega y Gasset y Miguel Sacristán, la revista *Archivos de Neurobiología*, que ha sido calificada como «*hito fundamental en el periodismo neuropsiquiátrico español*». A mediados de esta década creó el Sanatorio Neuropático de Carabanchel, institución en la que desarrolló un importante magisterio clínico. Durante la II República tuvo una notable influencia en las reformas de carácter psiquiátrico que se llevaron a cabo en nuestro

país, que no comentamos por haberlas glosado en otro trabajo, incluso ingresó en la Real Academia Nacional de Medicina, de la mano de Gregorio Marañón, con un discurso sobre la fisiología y patología del sueño, aunque duró poco tiempo en el puesto; en estos años publicó también su estudio sobre las personalidades psicopáticas.

Luego se produjo la Guerra Civil y se exilió en México donde no pasó desapercibido ni por su ejercicio profesional ni por su actividad investigadora. Retornó a España en 1947, año marcado por la trágica *explosión* que se produjo en Cádiz que acabó con la vida de más de un centenar de personas. Su retorno no fue fácil, ya que antes de ser repuesto en el Hospital Provincial de Madrid tuvo que pasar por el calvario de la revisión de su expediente de depuración, pero esta es una historia que se puede leer con más detalle en los estudios de Valenciano Gayá o de Gonzalo Mora.

2. Interludio: Alzheimer y «Auguste D»

Antes de analizar la tesis doctoral de Gonzalo Rodríguez Lafora conviene que hagamos un pequeño preámbulo sobre la figura de Alois Alzheimer (1864-1915)¹ y el conocido caso de Auguste Deter (1850-1906), ya que facilitará la comprensión de los argumentos centrales de los casos clínicos estudiados en el referido trabajo por el neuropsiquiatra madrileño.

En 1888, cuando contaba 24 años de edad, Alzheimer solicitó una plaza de médico en la Institución para Enfermos Mentales y Epilépticos de Frankfurt del Meno; allí comenzó a trabajar con Emil Sioli, con el que compartía las doctrinas del *non restraints*. Trece años después, en noviembre de 1901, Auguste Deter —esposa de un funcionario de la Administración de Ferrocarriles— llegó a la clínica remitida por su médico de cabecera con un parte de ingreso en el que se indicaba que padecía pérdida de memoria, manía persecutoria, insomnio, agitación y que era incapaz de hacer cualquier tipo de trabajo. Afortunadamente en 1995 se encontró el expediente clínico de *Auguste D* en la clínica de Frankfurt y por ello conocemos algunos pormenores y anotaciones realizadas por Alzheimer; por ejemplo, la primera frase que escribe Alzheimer en el historial de Auguste es la siguiente: «*Sentada en la cama, los ojos llenos de angustia*». Auguste comía coliflores con carne de cerdo y decía que eran espinacas. El día 25 de noviembre de 1901, Alzheimer anota el siguiente diálogo:

- ¿Cómo se llama?
- Auguste.
- ¿Apellido?
- Auguste.
- ¿Cómo se llama su marido?
- Creo que Auguste.
- ¿Su marido?
- Ah, bueno mi marido...
- ¿Está casada?
- En Auguste.

Como indican Konrad y Ulrike Maurer, Alzheimer quedó impresionado por el caso de Auguste, fundamentalmente por su edad (poco más de 50 años), ya que le recordaba casos de demencia en personas de avanzada edad; en esta época Alzheimer piensa que la demencia senil puede estar provocada por un engrosamiento de los vasos cerebrales; la degeneración ateromatosa sería la causa de la disminución de las células cerebrales en la vejez («*atrofia cerebral arterioesclerótica*»). Alzheimer se pregunta entonces si estos cambios orgánicos se pueden producir a la edad de esta paciente. Auguste comenzó a tener problemas en el mes de marzo del referido año y poco después empezó a perder memoria. Alzheimer le recetó sesiones de baños calientes y templados para calmar la agitación y somníferos como el hidrato de cloral y el paraldehído. En el verano de 1903 anotó en el historial el estado en que se encontraba Auguste: grita durante horas, golpea a quien la va a examinar y por ello se la inmoviliza en la cama, además tiene problemas con la alimentación.

No entramos aquí en los pormenores de la vida de Alzheimer durante esos años por ser muy conocidos, tan sólo diremos porque importa para nuestra narración que en 1903 (cuando lleva 15 años trabajando en Frankfurt) se trasladó a Munich a la clínica que dirigía el prestigioso neuropsiquiatra Emile Kraepelin, no sin antes advertir de que se siguiera de cerca el caso de Auguste y de que le avisaran si se producía su fallecimiento. En abril de 1906, Alzheimer fue avisado de que Auguste había muerto, pidiendo entonces que le enviaran su cerebro; pudo determinar así que parte de la corteza cerebral estaba atrofiada y vio al microscopio y dibujó los «*ovillos*» y «*placas*»; anomalías que no encajaban, según ha apuntado Douwe Draaisma, con ningún cuadro clínico conocido. En 1906 dictó en Tubinga una conferencia sobre el caso y publicó al año siguiente su trabajo *Sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral*. En esta fecha Alzheimer es consciente de que los datos que posee no son suficientes para identificar una enfermedad nueva; por eso encargó a uno de sus investigadores, al italiano Gaetano Perusini, que localizara y estudiara nuevos *casos*. El neuropatólogo italiano encontró tres y estudió histológicamente sus cerebros con diversos métodos de coloración, encontrando las *placas* y *ovillos* descritos por Alzheimer. Llegaron más casos, estudiado uno por Alzheimer y otro por Bonfiglio; observándose que el rango de edad de los afectados oscilaba de los 45 a los 70 años. Así lo sintetiza Draaisma:

El rango de edad de los pacientes era: 45 años (el cesterero de Perusini), 51 años (Auguste), 56 años (Feigl), 63 y 65 años (otros dos casos de Perusini) y cerca de 70 (paciente de Alzheimer).

Emile Kraepelin en la primavera de 1908 acuñó el conocido epónimo *enfermedad de Alzheimer*. Sin embargo, Alzheimer, se preguntaba si la *demencia presenil* era una enfermedad distinta a la *demencia senil* o simplemente se trataba de un inicio atípico de ésta, sobre todo porque cuando falleció el paciente Johann Feigl al estudiar su cerebro al microscopio no encontró *ovillos* pero sí *placas*. Draaisma lo cuenta así:

Al parecer, la enfermedad de Alzheimer no era lo mismo que «ovillos más placas». ¿Significaba esto que si no había ovillos se trataba de otra enfermedad, o bien de una variante de la misma? Alzheimer no se pronunció al respecto, mientras que generaciones posteriores de neurólogos optaron por la segunda conclusión: [Johann F. padecía la variante de 'sólo placas' de la enfermedad de Alzheimer].

Este es, pues, el estado de la cuestión que nos permitirá entender los trabajos de Gonzalo Rodríguez Lafora en torno a esta enfermedad y que, como hemos apuntado, plasmó en su tesis doctoral defendida en Madrid en 1914 y en otros trabajos previos publicados en la prensa médica nacional e internacional, que ya han sido estudiados entre otros por autores como García-Albea y Pérez Trullen.

3. LA TESIS DOCTORAL DE LAFORA (1914)

En 1998 Esteban García-Albea publicó un excelente artículo en la *Revista de Neurología*, sección de Historia y Humanidades, titulado *Lafora y los dos primeros casos de enfermedad de Alzheimer publicados en España*; en este trabajo se da cuenta pormenorizada de los dos casos de enfermedad de Alzheimer descritos por Rodríguez Lafora, fruto de su experiencia norteamericana. Lafora, propuesto por Nicolás Achúcarro, trabajó de 1910 a 1912 en el *Government Hospital for Insane* de Washington. En esta institución tuvo ocasión de estudiar clínica e histopatológicamente a un hombre y a una mujer que finalmente fueron diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. García-Albea, como hemos apuntado, ha realizado una espléndida síntesis de estos dos *casos clínicos* y ha subrayado que el primero de ellos lo publicó, en 1911, en alemán y también en la *Revista Clínica de Madrid*; el segundo caso lo publicó en 1914, en los *Anales de la Academia Médico Quirúrgica Española*. Ya hemos indicado que Lafora fue recomendado para este puesto por Nicolás Achúcarro que había desempeñado esa misma labor en Washington durante un año. El propio García-Albea en el artículo citado hace hincapié en que Achúcarro durante su estancia en la citada institución describió el que debe considerarse el primer caso de enfermedad de Alzheimer publicado en el continente americano: *Some pathological findings in the neuroglia and in the ganglion cells of the cortex in senile conditions*. Nos llama la atención de que Lafora no incluyera este trabajo en la bibliografía de su tesis, cuando sí introduce citas de Alzheimer, Barret, Betts, Bonfiglio, Bielschowsky, Fuller y Klopp, Gakkebusch y Ggier, Janssens, Perusini, Piazza, Sala, Schinizler, Stentz, Ziveri o Sarteschi, incluyendo también su propio trabajo publicado en alemán en 1911: *Beitrag zur Kenntnis der Alheimerschen Krankheit oder prasenilen Demenz mit Herdsymptomen*. Incluso llama la atención también que no haga alusión a trabajos de Achúcarro, estudiados por Manuel Vitoria Ortiz, como las observaciones sobre la anatomía patológica de la demencia senil, publicadas en el *Boletín de la Sociedad Española de Biología* en 1911. En el año de la defensa de la tesis doctoral de Lafora, 1914, Achúcarro junto a Gayarre publicó, en la revista *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, una contribución al estudio de la neuroglía en la corteza en la demencia senil y su participación en la alteración de Alzheimer, trabajo

este último que quizás Lafora no tuvo tiempo de incluir en su tesis. Evidentemente todo esto no resta méritos a los trabajos clínicos de Rodríguez Lafora en la línea de la enfermedad de Alzheimer, incluida su propia tesis doctoral, pero todo lo apuntado creemos que realza aún más la importancia de Nicolás Achúcarro como neurohistólogo de vanguardia y maestro de discípulos tan notables como Pío del Río-Hortega o el propio Rodríguez Lafora.

Una vez expuestas estas cuestiones debemos aclarar que nuestro artículo básicamente lo que pretende, aunque realizamos también una síntesis de los dos casos clínicos descritos por Lafora, es subrayar que el médico madrileño aprovechó estos estudios sobre la enfermedad de Alzheimer para escribir y defender su tesis doctoral en la Facultad de Medicina de Madrid el día 1 de julio de 1914 (figura 1), alcanzando la calificación de «Sobresaliente», contando entre los miembros del tribunal con Tomás Maestre, destacada figura de la medicina legal de la época. Una tesis doctoral que curiosamente se suele olvidar en sus biografías y que probablemente sea la primera que se defendió en España sobre la enfermedad de Alzheimer.

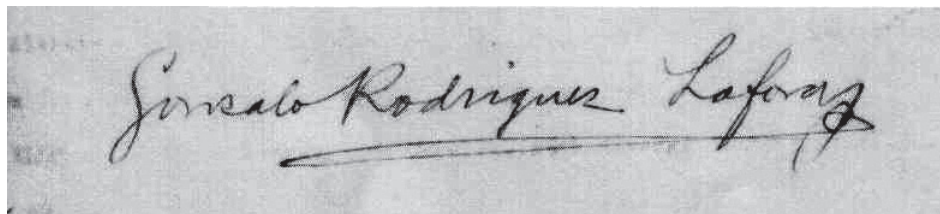


Figura 1: Firma de Gonzalo Rodríguez Lafora, tomada de su tesis doctoral (1914) Fuente: Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Después de lo dicho nos centraremos a partir de ahora en la narración de los casos clínicos, y de los consecuentes estudios histopatológicos, para terminar con las reflexiones de Rodríguez Lafora sobre la patogenia de la enfermedad. Obviamente nuestro autor parte de un notable conocimiento de los trabajos de Alois Alzheimer sobre el particular y expone que Kraepelin acuñó y reconoció esta enfermedad como un síndrome bien definido, otorgándole la denominación de enfermedad de Alzheimer, describiéndola de la siguiente manera el afamado psiquiatra alemán:

Alzheimer ha descrito un grupo especial de casos con graves alteraciones celulares. Se trata del lento desarrollo de un debilitamiento intelectual gravísimo con manifestaciones claras de una enfermedad orgánica del cerebro. Los enfermos en el transcurso de algunos años, pierden poco a poco intelectualmente, se les empobrece la memoria y los pensamientos aparecen confusos, no se orienta bien, no reconocen las personas y tiran a la calle sus propias cosas. Más tarde se desarrolla una cierta agitación, los enfermos hablan mucho, hacen soliloquios, cantan, ríen, son impulsivos, almacenan y recogen cosas, lo rompen todo, y se hacen sucios. Se observan frecuentemente manifestaciones de perturbaciones simbólicas y apráxicas [...]. En la esfera del lenguaje se observan perturbaciones marcadísimas. Repiten palabras o sílabas durante horas con gran monotonía y de una manera a ratos incomprensi-

bles [...]. Este fenómeno es bastante característico y constante. Tampoco suelen comprender lo que se les dice. Poco a poco va aumentándose este deterioro intelectual. Ya no conocen a los individuos de su familia, ni saben comer, se meten en la boca todo lo que cogen incluso á veces sus propios excrementos; tienen accesos de ansiedad o agitación. Más tarde se presentan contracturas, andan á pequeños pasos y por fin después de un periodo variable de algunos años, mueren de alguna afección intercurrente.

Lafora después de estudiar sus *casos clínicos*, y la bibliografía de la que ya hemos dado cuenta, observa que la sintomatología coincide en muchos puntos con la de la demencia senil a la que se añaden marcados síntomas focales como en los *seniles* con múltiples lesiones *arterioesclerósicas* del cerebro; según su criterio no deben considerarse estos casos como «*preseniles*», dado que el cuadro clínico de la *demencia presenil* es bien diferente, «*sino como casos atípicos de la demencia senil y esto lo corrobora el hecho de observarse de vez en cuando casos intermedios entre estos prematuros y los seniles propiamente dichos. Alzheimer, por ejemplo, ha descrito uno que empezó al final de los 60 años con el cuadro de una demencia senil y en el que simultáneamente á la demencia progresiva fueron apareciendo perturbaciones agnósicas y afásico-sensoriales. En el cerebro se observaron muchas placas seniles y esos cestos celulares en grandes cantidades*».

Brevemente exponemos a continuación los principales aspectos de los dos casos clínicos estudiados por Rodríguez Lafora en su tesis doctoral, no lo hacemos extensamente porque ya han sido expuestos por autores como García-Albea (1998).

Primer caso. Se trata de un hombre de 58 años que fue soldado en la Guerra Civil norteamericana (1864), luego trabajó pegando anuncios en las paredes y abusó mucho del alcohol. La enfermedad empezó a manifestarse en noviembre de 1906 cuando tenía 57 años, comenzando con ideas de persecución con fases de excitación; posteriormente se añadió desorientación, problemas en la retentiva o *memoria actual* y demencia muy marcada, llegando al punto de defecar en cualquier sitio y comer sus propios excrementos. A los cinco años del curso de la enfermedad murió por anuria. La autopsia la hizo el doctor Blackburn, en lo que se refiere al cráneo y el cerebro se comprobó lo siguiente:

Pared craneal delgada y porosa. El diploe aparece hiperémico. Las depresiones arteriales son muy numerosas. La duramadre está engrosada, pero sin adherencias al cráneo. La piamadre es opaca y edematosa. Los vasos de la base normales. Ninguna esclerosis. Las venas están casi vacías. La superficie del cerebro aparece muy pálida. Los ventrículos muy aumentados. En el cuarto ventrículo se observa epéndimitis granulosa. Ninguna lesión focal en la sustancia cerebral. Atrofia del asta de Ammon derecha. Peso del cerebro, 1.160.

En cuanto al estudio histopatológico se extiende Rodríguez Lafora en múltiples detalles morfológicos y metodológicos; por ejemplo se tomaron porciones del lóbulo frontal, de la corteza rolándica, del asta de Ammon, del cerebelo, etc. Las piezas fueron fijadas en formol, alcohol de 95°, y *los cortes a congelación y en coloidina*. Empleó los métodos de Heidenhain, Bielschowsky, Spielmayer (para la mielina),

Alzheimer-Ranke (para la neuroglía), Mann (modificación de Alzheimer), hematoxilina, eosina, toluidina, resorcina, fuchsina. Muy resumidamente diremos que el examen microscópico del cerebro muestra las lesiones típicas de la enfermedad, «... es decir, las placas y cestos seniles. Las placas abundantísimas en todas las circunvoluciones cerebrales fueron también encontradas en el cerebelo. En los vasos no se observó arterioesclerosis».

Segundo caso. Se trata de una mujer de 50 años, casada, con antecedentes de alcoholismo en la familia (padre y hermanos). Desde los 13 años tiene «algo» de bocio. Se casó a los 22 años y tuvo 10 hijos. En 1910, a los 40 años, empezó a hablar mucho de un hijo que se había escapado, incluso confundía a un amigo de la casa con su hijo. A veces caminaba una noche entera por las calles y manifestaba que la seguían. Ingresó en el Manicomio de Washington el 15 de abril de 1910: «Mostraba entonces un bocio grande de todo el tiroides y también cifosis de la porción dorsal de la columna vertebral». García-Albea, en su excelente trabajo, reproduce una fotografía de la paciente en la que se aprecia notablemente el bocio. También se puede ver esta fotografía en el trabajo de este autor realizado en colaboración con Pérez Trullen.

A medida que avanzaba el tiempo fue aumentando en la paciente la intranquilidad, la excitación y la desorientación, de forma que a veces pensaba que llevaba en el hospital tres años y otras que toda la vida o incluso que se encontraba allí ingresada porque había matado a dos de sus hijos. A veces padecía de alucinaciones auditivas y en otras ocasiones veía a un hombre que le había «quitado sus papeles de pensionaria». En enero de 1911 se anota en su historia clínica que el bocio ha aumentado mucho de tamaño, padece una taquicardia de 120 pulsaciones y reúne basuras para hacerse la comida. En el mes de abril tiene que ser alimentada con dieta líquida, prosiguen las alucinaciones y se levanta por las noches y corre por los pasillos. En agosto del referido año, con un gran deterioro mental y físico, fallece. En la autopsia se constata atrofia cerebral y que el cerebelo está blando «especialmente en el territorio fronto-parietal». En el estudio histopatológico se comprueba:

Las dos alteraciones histológicas típicas de los procesos seniles, es decir las placas miliares seniles de Redlich-Fischer y los cestos fibrilares de Alzheimer, se encuentran aquí en gran número, revelando la intensidad del proceso y su pronta aparición; caracteres histopatológicos peculiares de la enfermedad de Alzheimer, la cual no es más que una demencia senil prematura.

Lafora insiste, en cuanto a la histopatología, en otros aspectos; por ejemplo en lo que considera una nueva forma degenerativa y que designa como «necrosis», comprendiendo esta degeneración a las células piramidales medianas y pequeñas. Dice al respecto:

En la corteza occipital las hemos observado en mayor número. Las células nerviosas presentan gruesas vacuolas, en las cuales están contenidas esférulas y gránulas de una substancia basófilo-metacromática.

García-Albea ha subrayado certeramente la precisión de Lafora en las descripciones clínicas, pero también lo atento que se muestra en los estudios microscópicos,

considerando que el descubrimiento de la *degeneración granulovacuolar* es nueva. Lafora también insiste en su tesis doctoral al desgranar el informe histopatológico «*en que en el núcleo de muchas de estas células especialmente en el asta de Ammon (células piramidales) hemos observado la multiplicación del nucleolo y su hipertrofia*». Sobre este punto remarca que ya había llamado la atención en un estudio publicado en 1913, en la revista *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas de la Universidad de Madrid*, cuyo título es suficientemente expresivo: *Nota sobre las alteraciones en el nucleolo de las células nerviosas cerebrales en la enfermedad de Alzheimer*.

Una vez expuestos muy resumidamente los dos casos clínicos que constituyen el fundamento de la tesis doctoral de Gonzalo Rodríguez Lafora, debemos considerar el capítulo que dedica nuestro autor a un tema tan importante como la patogenia de la enfermedad. En este punto demuestra un notable dominio de la bibliografía de la época y desarrolla varias teorías patogénicas aportadas por diversos autores, partiendo de la premisa de que

la demencia senil no se diferencia de la senilidad normal más que cuantitativamente. Sus características sintomatológicas y patológicas son las mismas pero mucho más intensas y ocurriendo en más breve plazo. Pues bien, pudiera decirse que la enfermedad de Alzheimer representa una simplificación aun mayor del proceso senil, pues ocurre más rápidamente, más tempranamente y más intensamente.

En este sentido cita a Metschnikoff como uno de los primeros investigadores en estudiar la «*patogenia de la senilidad*», suponiendo este autor que las toxinas producidas constantemente en el intestino del hombre por bacterias saprofitas producían lentamente una degeneración progresiva de los elementos nobles y no reemplazables del organismo, tales como las células musculares, las glandulares y aun más las nerviosas. Estos estudios de Metschnikoff a los que se refiere Lafora son *Etude biologique sur la vieillesse* (1903) y *Etude sur la nature humaine* (1904). Metschnikoff estudió la vida de los habitantes de las montañas de Bulgaria, donde observaba que muchas personas rebasaban los cien años de edad, comprobando que además de hacer una alimentación principalmente vegetariana comían con frecuencia «*la leche coagulada*». De ésta aisló el «*bacillus bulgaricus*» que según experiencias en las que él se apoyaba parecía destruir los gérmenes productores de toxinas del intestino. Lafora después de desgranar la teoría señala que se considera una hipótesis sin verosimilitud. De todas maneras algunos autores se habían apoyado para explicar la senilidad en un proceso de intoxicación, antes que el propio Metschnikoff. Otros investigadores en cambio consideraban la senilidad humana como un proceso fisiológico y la muerte de las células como un proceso cíclico que puede ser influenciado por diversos factores; pero en el tramo final de su tesis Lafora trae a colación la endocrinología y la *teoría hipotiroidea* de la senilidad; según su opinión en el estado de los conocimientos sobre la patogenia de la senilidad normal y patológica «*no podemos aseverar nada, pero sí permitirnos conjeturas para encaminar las investigaciones venideras*». Desde esta postura precavida y cauta afirma:

Hoy por hoy pues podemos conjeturar que los procesos seniles prematuros de naturaleza morbosa interviene posiblemente una disfunción de la glándula tiroidea (hipotiroidismo), dado que en los pocos casos que van descritos y en los que no se ha estudiado ni investigado nada relativo a la función tiroidea clínicamente el 15% de han mostrado perturbaciones hipotiroideas intensas.

Y por eso trae a colación uno de los casos clínicos de su tesis:

En nuestro segundo caso, especialmente, la psicosis de curso rápido (2 años) se desarrolló concomitantemente al desarrollo brusco y aparecer del bocio quístico durante este periodo, bocio que hasta entonces había permanecido estacionario.

Y es que Lafora, apoyándose en Schnitzler y en el caso publicado por Perusini, afirma:

ha creído ver una relación patogénica entre esta enfermedad y la perturbación de la secreción del tiroides. Supone este investigador que la enfermedad de Alzheimer pueda ser producida por el hipotiroidismo...

Estas últimas líneas las apunta Lafora en las páginas introductorias de su tesis, al igual que esta otra reflexión:

Solo nosotros aportamos aquí un nuevo caso en el que la afección fue precedida del desarrollo excesivo y brusco de un bocio latente desde la edad juvenil. Nos interesa llamar la atención sobre este caso nuestro, pues unido a los de que habla Schnitzler forman una proporción muy elevada de casos con perturbaciones tiroideas presentes a simple vista, dado que hasta ahora no van descritos más que 20 casos de enfermedad de Alzheimer.

Aunque hay momentos en que Lafora parece muy categórico sobre el particular, en otros muestra su cautela, por ejemplo:

Se ofrecen, sin embargo, algunas dudas a la exclusiva influencia del hipotiroidismo como motivante de la senilidad prematura de la enfermedad de Alzheimer. El más importante argumento es la falta de las lesiones seniles en los casos de hipotiroidismo congénito. Así, nosotros hemos estudiado recientemente el cerebro de un cretino de 23 años con riñón poliquistico, sin hallar placas seniles ni cestos celulares seniles...

Pero debemos añadir un nuevo matiz en el que se puede apreciar adonde dirige el punto de mira Lafora:

si bien no se puede negar la influencia de la función tiroidea en la producción de dichas alteraciones sino más bien suponer su posibilidad, parece que el proceso causal de estas alteraciones cerebrales y sus síntomas sea más complicado, es decir que aparte del proceso tiroideo dado que exista contribuya otro aún desconocido a motivar el que un caso con hipotiroidismo aparezcan las lesiones seniles, en tanto que no se las observen en el otro.

Sobre este particular ha teorizado con sabiduría Gonzalo Moya en su excelente libro dedicado a Lafora. Otro aspecto más conviene matizar: Lafora piensa, como otros autores, sobre todo el propio Alzheimer que tanto las placas seniles como los cestos no son causa de la demencia senil sino solamente un fenómeno concomitante de la involución senil del sistema nervioso central.

4. EPÍLOGO

A modo de epílogo podemos indicar que Rodríguez Lafora llega al final de su tesis a cinco conclusiones, basadas en la experiencia de sus dos casos clínicos y de los dieciocho descritos hasta ese momento, aunque no hace alusión a Nicolás Achúcarro. Para Lafora la enfermedad de Alzheimer es un proceso senil del cerebro «*que ocurre en una edad anterior a la de la senilidad normal del hombre (de los 40 a los 60 años)*». En cuanto a los rasgos clínicos coinciden bastante con los de la demencia senil común y, por tanto, con los de la senilidad normal; «*pero en ellas el cuadro clínico se desarrolla más intensamente y en más breve periodo, conduciendo a una demencia senil de una intensidad marcadísima*». Pero Lafora es más preciso aún en este asunto ya que destaca su diferenciación clínica de las otras formas de demencia senil prematura (demencia presenil) y tardía (presbiofrenias), todo lo cual justificaría su «*individualización como enfermedad peculiar distinta de aquellas*». Sobre las lesiones histológicas, que ya hemos comentado anteriormente, concluye que coinciden con las de los procesos seniles del cerebro, «*siendo su intensidad mayor y desarrollándose en más breve tiempo*». En cuanto a la patogenia, que también hemos analizado en el apartado anterior, el médico madrileño piensa que se puede *conjeturar* la contribución a esta enfermedad, según indican un 15% de los casos, de un proceso de hipofunción de la glándula tiroidea, pero también es cierto que en este asunto muestra mucha cautela como podemos leer en el siguiente párrafo:

Imposible es, sin embargo, precisar si este proceso tiroideo causa la involución senil cerebral a esta edad y sus lesiones correspondientes o es un proceso como el cerebral derivado de una causa desconocida que concomitantemente afecta al cerebro y al tiroides. Solo nuestro caso segundo parecer mostrar claramente que el proceso tiroideo precede allí de una manera evidente al proceso cerebral.

Para concluir, y aunque nos apartemos del contexto temporal del estudio, debemos señalar que Rodríguez Lafora publicó en los *Archivos de Neurobiología*, en 1954, un artículo titulado *Progresos en la histopatología de la senilidad*; y, en 1963, comunicó a la *Academia Médico-Quirúrgica Española*, como ha indicado González Cajal, un caso de un enfermo senil en el que pretende encontrar «*la demostración de que la senilización del cerebro depende en gran parte de una senilización vascular de las pequeñas arterias y capilares cerebrales*». Ese trabajo al que hacemos alusión, y con ello concluimos, lleva por título *Estudios sobre la senilidad cerebral patológica o precoz*, y demuestra que en la década de los sesenta sigue interesado por este asunto clínico. De todas maneras no entramos en el análisis de estos estudios porque nuestro principal objetivo es comentar su tesis doctoral, defendida en Madrid en el año 1914, de la cual se cumple en el mes de julio un siglo, y por este motivo y por su interés histórico y clínico realizamos este recordatorio en la presente nota.

NOTAS

1. En 2014 se cumple el ciento cincuenta aniversario del nacimiento de Alois Alzheimer y en 2015 el centenario de su fallecimiento.

FUENTES

- RODRÍGUEZ LAFORA, G. (1914) *Sobre la enfermedad de Alzheimer o demencia senil prematura con síntomas focales*. Tesis doctoral. Ejemplar mecanografiado. Signatura: Bca.Medicina-Depósito: Ca 2696 (2731); Bca. S. Tesis doct. Y publicaciones académicas inéditas: M810 (Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid).
 Archivo de la Junta para Ampliación de Estudios e Investigación Científicas. Expediente de Gonzalo Rodríguez Lafora (JAE/125-355). Disponible en http://archivojae.edaddeplata.org/jae_app/ (Consultado el 21-6-2014).

BIBLIOGRAFÍA

- ÁLVAREZ-PELAEZ, R. (1986) «Una gran figura de la Neuropsiquiatría española del siglo XX». *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 17, 305-309.
- BALBO, E.A. (1989) «Gonzalo Rodríguez Lafora y el psicoanálisis en Buenos Aires». *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 29, 267-276.
- BANDRES, J. Y LLAVONA, R. (2011) «Agustín Moreno: psicología científica y responsabilidad legal de la mujer en España». *Psicothema*, 4, 765-771.
- DRAAISMA, D. (2012) *Dr. Alzheimer, supongo y los otros 11 científicos que dieron nombre a los trastornos de la mente*. Barcelona, Ariel.
- DÍA-RUBIO, M. (2000) *100 médicos españoles del siglo XX*. Madrid, Industrial Farmacéutica Cantabria.
- GARCÍA-ALBEA, E. (1998) «Lafora y los dos primeros casos de enfermedad de Alzheimer publicados en España». *Revista de Neurología*, 157, 515-519.
- GARCÍA-ALBEA, E. Y PÉREZ TRULLEN, J.M. (2003) «The Spanish school of Neurology and the First American Cases of Alzheimer's Disease». *Journal of the History of the Neurosciences*, 4, 437-445.
- GONZÁLEZ-CAJAL, J. (1987) «La Neurohistopatología clínica en la obra de Lafora». En: R. Huertas; A.I. Romero; R. Álvarez (eds.) *Perspectivas psiquiátricas*. Madrid, CSIC, 135-146.
- GONZÁLEZ-CAJAL L, J. (1988) «Gonzalo Rodríguez Lafora: Breves notas biográficas». *R.A.E.N.*, 27, 675-695.
- HERRERA, F. (2000) «Un manual de enfermería psiquiátrica (1936)». *Híades*, 7, 127-136.
- HUERTAS, R.; ROMERO, A.I.; ÁLVAREZ, R. (1987) *Perspectivas psiquiátricas*. Madrid, CSIC.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F. et al. (2007) «Lafora y el origen de la neuropsiquiatría biológica española». *Psiquiatría Biológica*, 14, 108-120.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F. et al. (2008) «Cajal y la Psiquiatría Biológica: el legado psiquiátrico de Ramón y Cajal (una teoría y una escuela)». *Archivo de Psiquiatría*, 1, 50-79.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ÁLAMO, C. (2009) «La terapéutica farmacológica de los trastornos mentales en la obra de Gonzalo R. Lafora». *Frenia*, IX, 71-96.
- LÓPEZ-PIÑERO, J.M. et al. (1983) *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*. Barcelona, Península. Vol. II, 252-256.
- MARTÍNEZ-LAGE, J.M.; MOYA MOLINA, MA. (2002) «Enfermedad de Alzheimer». En: J.M. Segovia y F. Mora (eds.) *Enfermedades Neurodegenerativas*. Disponible en http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1041.pdf [Consultado el 21-6-2013].
- MAURER, M.; MAURER, U. (2005) *Alzheimer. La vida de un médico. La historia de una enfermedad*. Madrid, Díaz de Santos.

- MOYA, G. (1986): *Gonzalo R. Labora. Medicina y cultura en una España en crisis*. Madrid, Ediciones de la Universidad Autónoma de Madrid.
- NANDURI, A.S. et al. (2008) «The maestro don Gonzalo Rodríguez-Lafora». *Epilepsia*, 6, 943-947.
- PÉREZ TRULLEN, J.M. (1994) «Alois Alzheimer». *Jano*, 1.105, 57-61.
- PÉREZ TRULLEN, J.M. (2007) «La descripción de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer». *Revista Española de Patología*, 1, 60-65.
- RUIZ EZQUERRO, J.J. (2007) «100 años de enfermedad de Alzheimer. Alois Alzheimer: su vida y su obra. Historia de la enfermedad de Alzheimer». *Alzheimer. Real Invest. Demenc*, 35, 12-22.
- VALENCIANO-GAYÁ, L. (1977) *El doctor Lafora y su época*. Madrid, Ediciones Morata.
- VITORIA-ORTIZ, M. (1977) *Vida y obra del doctor Achúcarro*. Bilbao, La Gran Enciclopedia Vasca.