

Picnodistosis: El caso de Toulouse-Lautrec

Gabriel Alcalá-Cerra¹, Liliana Alcalá-Cerra²

Resumen

El pintor francés Henri de Toulouse-Lautrec fue el primer caso de picnodisostosis reconocido a nivel mundial. En este texto se analizan las distintas manifestaciones de la picnodisostosis y se hace énfasis en las que el artista presentó y se detallan desde el punto de vista que brindan los conocimientos surgidos a través del tiempo sobre la fisiopatología de esta enfermedad.

Palabras claves: Picnodistosis, catepsina, fragilidad, displasia.

Abstract

The french painter, Henri de Toulouse-Lautrec, was the first recognized case of pycnodysostosis in the world. In the text, different signs and symptoms are told in detail, emphasizing on those that this artist presented, and are analyzed from an actual point of view achieved by the knowledge acquired through the years about the pathophysiology of this entity.

Key words: Pycnodysostosis, cathepsin, fragility, dysplasia.

Fecha de recepción: 3 de abril de 2006
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2006

EL CASO DE TOULOUSE-LAUTREC

El neoimpresionismo, que irrumpió en el arte europeo en la segunda mitad del siglo XIX, tuvo en Henri de Toulouse-Lautrec uno de sus más importantes exponentes. Es famoso por su trayectoria pictórica y por ser el primer caso de picnodisostosis (PKD) reconocido a nivel mundial.

Henri Marie Raymond de Toulouse-Lautrec-Monfa nació el 24 de noviembre de 1864, en el centro de Albi, en Francia, y fue el primogénito de una de las familias aristocráticas más importantes de ese país. Sus padres, el conde Alphonse Charles de Toulouse-Lautrec Monfa y Adele Marquette Tapié de Céleyran, eran primos her-

¹ Estudiante de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia). totoalcala@gmail.com

Dirección: Calle 56 N° 37-30, Barranquilla (Colombia)

² Médica cirujana egresada de la Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia). lilyalcala@gamil.com

manos. Para esa época eran frecuentes las uniones conyugales entre familiares con el fin de preservar el patrimonio dentro de la prole. Debido a la consanguinidad, el pintor hereda dos alelos mutados del gen *CTSK* y nace con PKD, una displasia ósea de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de talla baja, miembros cortos, osteoesclerosis, fragilidad ósea y suturas craneales abiertas.

Debido a su enfermedad, Toulouse-Lautrec sólo alcanzó 1,52 metros de estatura, sin embargo, su tórax y abdomen tenían las dimensiones esperadas para un francés adulto promedio. La cabeza era desproporcionadamente grande comparada con el tamaño del tórax. Su aspecto motivó a Thadée Natanson a decir: *“El tronco, que era el de un hombre de estatura normal, parecía haber aplastado con su peso y el de la gran cabeza, las cortas piernas que apuntaban por debajo”*.

A los 14 años de edad sufre una caída mientras jugaba en su palacio, y a pesar de no ser aparatosa, se fractura el fémur izquierdo. Un año más tarde, en similares hechos, se fractura el fémur derecho. Si bien estas fracturas contribuyeron a acortar su estatura, ya mostraba baja talla para la edad por brevedad de los miembros.



Figura 1. Henri de Toulouse-Lautrec

Durante los dos años posteriores a sus fracturas permanece en silla de ruedas y se dedica a la pintura. Apoyado por su tío, el conde Charles de Toulouse-Lautrec, decide tomar esa profesión e ingresa a los talleres de pintura, en donde conoce a sus más entrañables amigos: Émile Bernard y Vincent Van Gogh.

Se traslada a la localidad parisiense de Montmartre en 1884, en donde frecuentó los cabarés. Allí comenzó a hundirse en el alcoholismo y contrajo sífilis. Uno de sus predilectos, el *Moulin Rouge*, fue su inspiración para dibujar las obras que darían inicio al cartelismo moderno, del cual es considerado padre.

En 1897, como consecuencia de su alcoholismo, padece el primero de una serie de episodios de *delirium tremens*. En aquel momento disparó su revólver hacia unas arañas con las que alucinaba.

Toulouse-Lautrec muere a los 37 años a causa de una hemorragia intracerebral, cuyo origen probablemente fue el compromiso meningovascular de la sífilis.

LA ENFERMEDAD DE TOULOUSE-LAUTREC

La picnodisostosis es una displasia ósea rara de origen genético descrita inicialmente como "osteopetrosis acro-osteolítica" por Andren en 1962. La denominó así debido al aumento de la densidad ósea encontrado en los estudios imagenológicos e histopatológicos asociado a la presencia de imágenes líticas sobre las falanges distales. Sin embargo, en contraste con las osteopetrosis, el modelado de los huesos no se altera, por lo que la denominación propuesta inicialmente fue revaluada. El término que se utiliza en la actualidad deriva del griego *pyknos*, que significa "denso", y *disostosis*, haciendo referencia a la formación anómala del hueso (1, 2, 3, 4).

En 1965, luego de la descripción de Andren, Maroteaux y Lamy especularon que la padeció el pintor francés Henri de Toulouse-Lautrec (2, 3, 6, 25).

La PKD se identifica generalmente por la coexistencia de talla baja, miembros cortos, osteoesclerosis y fragilidad ósea. Esta enfermedad es producida por la deficiencia congénita de una enzima lisosómica de la familia de las papaína-cisteína proteasas llamada catepsina K (también llamada O, O2, X), la cual es sintetizada principalmente por los osteoclastos y se encarga de la hidrólisis del colágeno tipo I. Esta enzima también degrada en menor cuantía colágeno tipo II, osteopontina, osteonectina y tiroglobulina (4, 5, 6, 7).

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Esta enfermedad generalmente sigue un patrón de herencia autosómica recesiva, aunque también se ha reportado por disomía uniparental paterna del cromosoma 1 (7, 8). En 1995, Gelb y colaboradores identificaron en el locus 1q21 el gen *CTSK*, de 9 kilobases y 8 exones, que codifica la catepsina K (CtK) y asociaron la PKD a las alteraciones de ésta (9, 10). En la tabla 1 se detallan las distintas mutaciones capaces de alterar la síntesis de la enzima y su funcionamiento. Las modificaciones del gen *CTSK* pueden deberse a una mutación sin sentido, la aparición prematura de un codón de terminación o una mutación que altere la función del péptido de señal. Una mutación en particular (Y212C) produce pérdida de la capacidad para degradar colágeno I, mientras que las otras funciones se conservan. En estos casos, aunque los sitios activos de la enzima son normales, ésta es incapaz de asociarse al condroitín sulfato, lo cual es necesario para la hidrólisis del colágeno I (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Tabla 1
Mutaciones descritas en la picnodisostosis

MUTACIONES EN PICNODISOSTOSIS	
K52X	R312G
G79E	G146R
Q190X	R330W
Y212C	G79R
R241X	L309P
A277E	531 del T
A277V	---

La síntesis de CtK se inicia en los osteoclastos desde el inicio de su diferenciación. Su síntesis es inducida por los productos de los genes NFAT, PU.1, MITF, AP-1 y NF- κ B (3, 24). Aunque la CtK se encuentra principalmente en los osteoclastos, también ha sido detectada en menor concentración en células ováricas, macrófagos, epitelio urinario fetal y en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio. Altos niveles han sido encontrados en placas ateromatosas, condrocitos de personas con artritis reumatoide y suero de personas con enfermedad de Gaucher tipo I, sin embargo, su importancia en tales sitios no ha sido esclarecida (3, 4, 5, 9, 24).

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El análisis histopatológico del hueso no muestra cambios en la estructura de la región cortical, pero sí una disminución marcada de la actividad tanto osteoblástica como osteoclástica. Todos los osteoclastos y fibroblastos poseen grandes vacuolas citoplasmáticas rellenas de colágeno sin degradar como reflejo de la deficiencia de la enzima (8, 10, 11).

En ausencia de CtK, las metaloproteinasas sintetizadas por las células del revestimiento óseo son las únicas vías alternas disponibles para la colagenólisis. Los grandes péptidos generados por este mecanismo se depositan en la matriz ósea, y produce un aumento exagerado en el número y tamaño de trabéculas. Según la ley de Wolff, las trabéculas deben seguir las principales direcciones de estrés para alcanzar su máxima resistencia. Sin embargo, en la PKD estas estructuras se encuentran desorganizadas, por lo que los huesos son frágiles, aunque su densidad se encuentre aumentada (9, 10, 11, 12, 20).

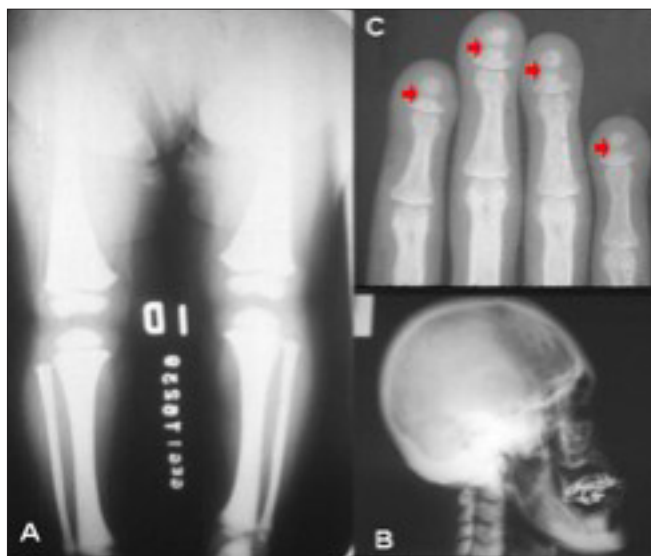


Figura 2. Radiografías de un caso de picnodisostosis. Aumento de la radio-opacidad de las estructuras óseas en todos los estudios. (A) Miembros inferiores desproporcionadamente cortos y muy radio-opacos. (B) Cráneo grande, con la sutura coronal abierta. Nótese la retromicrognatia con el ángulo maxilar obtuso en el que se evidencian signos de osteomielitis. (C) Dedos cortos con imágenes osteolíticas en las falanges terminales. Cortesía del Dr. Antonio Iglesias Gamarra.

La fragilidad generalmente se encuentra asociada a otras manifestaciones, como talla baja, miembros cortos y osteoesclerosis. Al examen físico, el cráneo es grande, con prominencias frontales y occipitales. La persistencia de las fontanelas abiertas (principalmente la anterior) es un hallazgo frecuente, sin embargo, el neurodesarrollo es normal (20). La cara es pequeña y dismórfica, con retromicrognatia y ángulo mandibular obtuso (11). La nariz es puntiaguda, con los orificios en anteversión. Algunos casos presentan proptosis ocular y escleras azules. El paladar blando es muy arqueado y posee abundantes surcos. Esta anomalía, aunada a la micrognatia, origina estenosis faríngea, la cual puede producir ronquido y apnea obstructiva del sueño (22). Se puede encontrar doble hilera de dientes por persistencia de los caducos; estos últimos muy propensos a caries. El tórax puede presentar *pectus excavatum*, cifosis y hombros estrechos con aplasia parcial de las clavículas. Otros hallazgos son la hipoplasia de las falanges terminales, uñas y senos paranasales. La piel del dorso de las manos es redundante debido al acortamiento de las estructuras óseas que recubre (6, 9).

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Las concentraciones de propéptido C-terminal del colágeno I y la osteocalcina, ambos marcadores de síntesis ósea, son normales. La fosfatasa ácida tartrato resistente, que representa en funcionamiento osteoclástico, también es normal. Sin embargo, las concentraciones del telopéptido carboxilo terminal del colágeno I se encuentran disminuidas como reflejo de la imposibilidad de hidrolizar el colágeno I. Otro indicador sérico ubicado en una región cercana al carboxilo terminal del colágeno I, el ICTP, se encuentra paradójicamente elevado (figura 3). Este hallazgo sugirió la existencia de vías alternas para la hidrólisis del colágeno I, las cuales generan péptidos que contienen el epítipo del ICTP, razón por la cual son detectados indistintamente del ICTP aislado por los inmunoensayos (20).

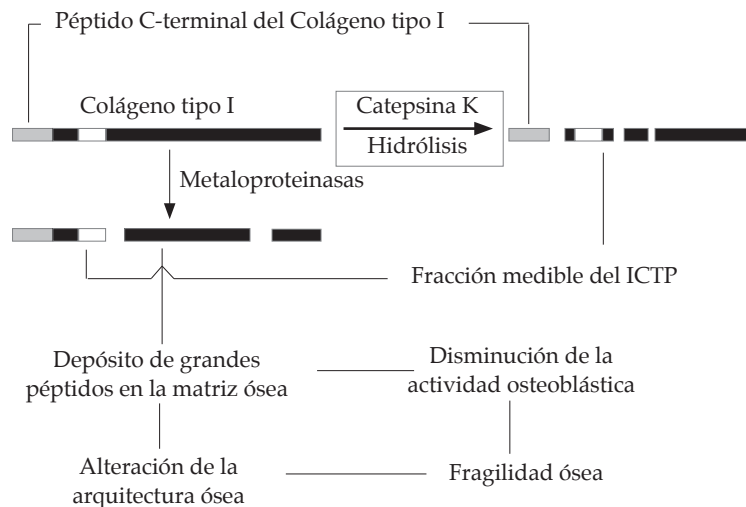


Figura 3. Alteraciones en la fisiología ósea en la deficiencia de CtK

DIAGNÓSTICO

A pesar de las diversas expresiones clínicas, histopatológicas y bioquímicas de esta enfermedad, el único método inequívoco para la confirmación del diagnóstico es la amplificación de las secuencias de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Mediante este procedimiento es posible identificar todas las mutaciones asociadas a la PKD.

TRATAMIENTO Y MANEJO

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la PKD, ésta continúa sin una cura definitiva y opciones terapéuticas limitadas.

Sin embargo, la talla baja, una manifestación omnipresente de esta enfermedad, ha sido tratada con hormona del crecimiento (GH). En ciertos casos se han demostrado signos de hipoplasia hipofisaria y desmielinización difusa del parénquima cerebral en la resonancia magnética. Además, mediante la estimulación de los somatotropos hipofisarios con clonidina o glucagón se ha detectado deficiencia en la secreción de esta hormona. La disminución de la concentración plasmática de GH produce, a su vez, una disminución en la producción hepática del factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1), y por tanto reducción en la velocidad de crecimiento. Por lo anterior se ha suministrado experimentalmente GH subcutánea (18 U.I./m²/semana), con lo que se ha conseguido acelerar el crecimiento lineal y descartar la resistencia periférica a la GH y el IGF-1 (20, 21).

PRONÓSTICO

A pesar de que la PKD no es una enfermedad que por sí sola ponga en peligro la vida, las fracturas que se producen en dos tercios de los enfermos y las complicaciones de éstas pueden cambiar el curso benigno de esta enfermedad. Las fracturas son más comunes en los miembros inferiores, la mandíbula y las clavículas. Las complicaciones más frecuentes de estas fracturas son la osteomielitis y las roturas vasculares, ambas potencialmente mortales (22, 23).

Intereses de conflicto

Ninguno

Financiación

Universidad del Norte

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Pedro Pinto Núñez y Antonio Iglesias Gamarra por su revisión crítica y aportes a este escrito.

Referencias

1. Maroteaux P, Lamy M. The malady of Toulouse-Lautrec. *JAMA*. 1965; 191: 715-717. (Abstract).
2. Andren L, Dymling JF, Hogeman KE, Wendeberg B. Osteopetrosis acro-osteolytica: a syndrome of osteopetrosis, acro-osteolysis and open sutures of the skull. *Acta Chir Scand*. 1962; 124: 496-507. (Abstract).
3. Matsumoto M, *et al*. Essential Role of p38 Mitogen-activated Protein Kinase in Cathepsin K Gene Expression during Osteoclastogenesis through Association of NFATc1 and PU.1. *J Biol Chem*. 2004; 279: 45969-79.
4. Haeckel C, Krueger S, Buehling F, *et al*. Expression of cathepsin K in the human embryo and fetus. *Dev Dyn*. 1999; 216: 89-95. (Abstract).
5. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1998; 102: 576-83.
6. Favus M and Vokes T. Paget Disease and Other Dysplasias of the Bone. In Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition. New York, McGraw-Hill, 2005, p. 2283-2284.
7. Gowen M, *et al*. Cathepsin K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(10): 1654-63.
8. Everts V, *et al*. Cathepsin K deficiency in pycnodysostosis results in accumulation of non-digested phagocytosed collagen in fibroblasts. *Calcif Tissue Int*. 2003; 73(4): 380-6. (Abstract).
9. Berdowska I. Cysteine proteases as disease markers. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 342: 41-69.
10. Kiviranta R, *et al*. Accelerated turnover of metaphyseal trabecular bone in mice overexpressing cathepsin K. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 1444-14452.
11. Fratzi-Zelman N *et al*. Decreased Bone Turnover and Deterioration of Bone Structure in Two Cases of Pycnodysostosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(4): 1538-1547.
12. Nishi Y, *et al*. Determination of bone markers in pycnodysostosis: effects of cathepsin K deficiency on bone matrix degradation. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(11): 1902-8.
13. Gelb BD, Edelson JG, Desnick RJ. Linkage of pycnodysostosis to chromosome 1q21 by homozygosity mapping. *Nat Genet*. 1995; 10: 235-237.
14. Gelb BD *et al*. Structure and Chromosomal Assignment of the Human Cathepsin K Gene. *Genomics*. 1997; 41(2): 258-262.
15. Gelb BD, Willner JP, Dunn TM, *et al*. Paternal uniparental disomy for chromosome 1 revealed by molecular analysis of a patient with pycnodysostosis. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 848-854.
16. Haagerup A, Hertz JM, Christensen MF, Binderup H, Kruse TA. Cathepsin K gene mutations and 1q21 haplotypes in at patients with pycnodysostosis in an outbred population. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8(6): 431-6.
17. Ho N, Punturieri A, Wilkin D, Szabo J, Johnson M, Whaley J, Davis J, Clark A, Weiss S, Francomano C. Mutations of CTSK result in pycnodysostosis via a reduction in cathepsin K protein. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(10): 1649-53.
18. Fujita, *et al*. Novel Mutations of the Cathepsin K Gene in Patients with Pycnodysostosis and Their Characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(1): 425-431.
19. Li Z, Hou WS, Escalante-Torres CR, Gelb BD, Bromme D. Collagenase activity of cathepsin K depends on complex formation with chondroitin sulphate. *J Biol Chem*. 2002; 277: 28669-76.
20. Ashraf T, *et al*. Pycnodysostosis: Clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. *Metabolism*. 2001; 50 (8):905-911.

21. Darcan S, *et al.* A case of pycnodysostosis with growth hormone deficiency. *Clin Genet.* 1996; 50(5): 422-5. (Abstract).
22. Muto T, *et al.* Pharyngeal narrowing as a common feature in pycnodysostosis—a cephalometric study. *Int J Oral Max Surg.* 2005; 34: 680-5. (Abstract).
23. Kato H. Mandibular osteomyelitis and fracture successfully treated with vascularised iliac bone graft in a patient with pycnodysostosis. *Br J Plast Surg.* 2005; 58(2): 263-6. (Abstract).
24. Kim K, *et al.* Nuclear Factor of Activated T Cells c1 Induces Osteoclast-associated Receptor Gene Expression during Tumor Necrosis Factor-related Activation-induced Cytokine-mediated Osteoclastogenesis. *J Biol Chem.* 2005; 280(42): 35209-16.
25. Herrera R. En búsqueda de la densidad ósea a propósito de Henri de Toulouse-Lautrec. *Rev Mex Reumat* 2003; 18: 105-110.