

MEMÓRIAS  
DA  
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS  
DE  
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVII  
Volume 1

---

**Doenças genéticas na Pintura: a  
arte parecida com a vida – do  
Renascimento ao Barroco**

JOSÉ RUEFF

---



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS  
DE LISBOA

LISBOA • 2020





gemelares ou à disposição da grávida para o parto e condições que o devem rodear, bem como ferros obstétricos. Não foi apenas uma descrição de dados médicos, mas a sua aplicação<sup>1,2</sup>.

### **A ARTE PARECIDA COM A VIDA: DO RENASCIMENTO AO BARROCO – A PINTURA ARTÍSTICA DA DOENÇA NA PASSAGEM DO FRESCO E DA TÊMPERA PARA O ÓLEO**

Na opinião de Alan Emery, reputado geneticista médico e historiador, com Marcia Emery:

*“The relationship between art and medicine can be considered from essentially two points of view: diseases in artists which have affected their work, and diseases which have been depicted by artists whose work sometimes illustrates diagnostic procedures or treatments current at the time.”<sup>3</sup>*

O que para aqui importa é na essência a representação de fenótipos clínicos na pintura do Renascimento e do Barroco por mestres pintores dessas épocas<sup>3,4</sup>. Ou seja, como em Emery: *“diseases which have been depicted by artists”*.

Porém, a questão que se levanta é a do porquê de nos aparecerem, em obras desses períodos, fenótipos que hoje diagnosticamos como sendo doenças genéticas; sendo certo, todavia, que o ‘diagnóstico’ que hoje podemos fazer é presuntivo, pois a um diagnóstico se chega através de um cânone da semiologia médica que comporta, após colhida a história da doença actual e as histórias progressiva e familiar, quatro canónicas etapas que incluem inspecção, palpação, percussão e auscultação. E as estes se seguirão exames complementares, designadamente.

Assim sendo, fazer hoje um diagnóstico em obras de arte pictórica é um exercício de risco, pois apenas dispomos de um elemento: o da inspecção. Não obstante, são várias as obras desse período que vêm do Renascimento ao Barroco, em que são representadas figuras que sem hesitação, embora só pela inspecção, permitem o diagnóstico de algumas entidades nosológicas. Ou pelo menos o sugerem. Esta primeira questão, senão reserva, nesta análise.

A segunda questão ainda é mais problemática e respeita ao porquê de vários desses pintores terem representado figuras que de muito provável evidência eram portadoras de doenças que hoje conhecemos bem. Tê-lo-ão feito, simplesmente, porque conviveram com familiares ou circunstantes portadores dessas doenças? É provável. Pelo menos, é certo que conheceram bem esses ‘doentes’ pois lhes serviram de modelo. Terão querido ir mais longe, e tê-los-ão representado precisamente para enaltecerem a igualdade da diversidade humana: da saúde à doença, mostrando a igual dignidade de ambas. Não é de excluir. Mas é apenas uma hipótese; embora em alguns casos a envolvimento histórica possa sugerir esta hipótese.

Passemos em revista sumária, necessariamente, algumas dessas obras sobre as quais fazemos hoje em dia um diagnóstico só pela inspecção.

### **SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

A síndrome de Prader-Willi é uma situação rara com prevalência estimada em 1 por 10 000 - 25 000 indivíduos.

Caracteriza-se por hipotonia, atraso intelectual moderado, hipogonadismo, insuficiência de hormona de crescimento provocando baixa estatura para o valor médio familiar. Muito característica é a

ocorrência de hiperfagia de instalação desde o início da infância e obesidade (1-6 anos), conferindo aparência característica com excesso de panículo adiposo. As crianças com síndrome de Prader-Willi revelam aquisição tardia de características miliares de desenvolvimento, por exemplo: sentar apenas aos cerca de 12 meses ou andar aos 24 meses.

A principal causa de morbidade e mortalidade é a obesidade mórbida. São jovens excessivamente obesos dada a hiperfagia que apresentam, a que acumulação de tecido adiposo confere um aspecto disforme com abdômen volumoso, membros com grande depósito de gordura.

A síndrome de Prader-Willi é um exemplo de uma doença genética, envolvendo *imprinting* genômico; isto é, regulação epigenética que dita expressão preferencial de certos genes se provindos do pai ou da mãe. É o fenômeno de exclusão ou silenciamento alélico que se sabe atingir porventura mais de cerca de 10% dos nossos genes. É um fenômeno que, de algum modo, contradiz o paradigma das leis de Mendel.

A doença pode ocorrer por três mecanismos principais, que levam a ausência de expressão de genes herdados do pai na região 15q11.2-q13: microdeleção paterna, dissomia uniparental materna ou defeito de *imprinting*.

A síndrome Prader-Willi é, pois, determinada por deleção ou silenciamento de genes em 15q11-13 diversos dos da síndrome de Angelman, em particular o SNRPN (*small nuclear ribonuclear polypeptide*) que codifica um componente do *splicing* de mRNA.

A descrição inicial da síndrome foi feita por dois pediatras suíços, Andrea Prader, Heinrich Willi e um internista, Alexis Labhart, em 1956<sup>5</sup>, mas o epônimo reteve a contribuição relevante dos dois pediatras.

O que traz esta síndrome para este contexto é um conjunto interessantíssimo de duas telas expostas no Museu do Prado, da autoria de Juan Carreño de Miranda, ambas de 1680. Trata-se de óleos sobre tela de Eugenia Martínez Vallejo, conhecida como 'La Monstrua'. Na primeira tela surge Eugenia Vallejo ricamente vestida de brocado vermelho 'cerise', em traje próprio de personagem da corte e a seu lado, uma mesa. A segunda tela representa a mesma personagem desnudada. Este quadro e o anterior estiveram antes na Zarzuela e apenas nos anos 30 'La Monstrua Desnudada' juntou-se no Prado à 'La Monstrua'.

Eugenia Martínez Vallejo era uma das pessoas com defeitos físicos que formavam a corte de Espanha de então. Era precisamente conhecida como 'La monstrua' pela enorme obesidade que exibia e o seu sempre grande apetite. Na época Barroca da corte de Felipe IV e seu filho Carlos II, último monarca Habsburgo de Espanha (que reinou entre 1665 e 1700), seria usual serem para lá levados exemplos de beleza ou de fealdade/excentricidade para educação dos infantes sobre a realidade.

Nas telas vemos uma figura feminina que logo em "La Monstrua", no seu rico vestido, se revela como extremamente obesa, de ancas muito largas. Mas é em 'La Monstrua Desnudada' que vemos, sem margem para dúvida, uma clara representação de um fenótipo de síndrome de Prader-Willi: abdômen proeminente, braços 'gordos', mas sobretudo ancas larguíssimas e na pose captada pelo pintor em *genus valgum*, também uma característica da síndrome. Interessante é notar que na mesa a que se apoia a retratada nua, estão alimentos (cachos de uvas), o que também faz sugerir a hiperfagia (embora pudesse ser apenas ornamento na composição da tela).

Carreño estudou pintura com Pedro de las Cavas e Bartolomé Román. Foi ainda ajudante de Velázquez na decoração do Alcazar de Madrid e de outros palácios reais. Em 1669 foi nomeado pintor do rei Carlos II e pintor da corte de Espanha em 1671.

Pintou aliás Carlos II por duas vezes: na tela que se encontra no *Kunsthistorisches Museum* de Viena, esta de meio corpo; bem como na segunda, a tela com Carlos II em pé e que se encontra na Casa Consistorial de Sevilla. É interessante que estas telas de Carlos II e no contexto da sua adinamia e infertilidade, levaram alguns a considerar que o Habsburgo estéril poderia ter síndrome de Klinefelter, hipótese, porém, que parece muito arrojada. Não é possível, ou fácil, intuir qual fosse a enfermidade desse último rei Habsburgo de Espanha.

O asturiano Juan Carreño de Miranda, nascido perto de Oviedo, além de herdeiro artístico de Velázquez e pintor da corte, foi sem dúvida uma figura de relevo da pintura do Barroco espanhol e as suas representações de Eugenia Martínez Vallejo podem considerar-se tão sugestivas que dificilmente se encontraria iconografia médica mais impressiva das características da síndrome de Prader-Willi.

### SÍNDROME DE ANGELMAN

A síndrome de Angelman é caracterizada por hiperactividade e hipercinese, com movimentos bruscos dos membros, escoliose, convulsões, atraso mental severo, riso não provocado e por vezes mantido, *facies* característica com boca grande e queixo proeminente, lábio superior fino, dentes afastados, apresentando ainda hipopigmentação e, em certos casos, fendas palpebrais amplas.

A prevalência da síndrome de Angelman está estimada em 1/10 000 a 1/20 000.

A síndrome de Angelman é determinada por deleção ou silenciamento de genes em 15q11-13 diversos dos da síndrome de Prader-Willi, em particular o gene *UBE3A*, envolvido na via de ubiquitinação.

O gene *UBE3A* expresso é, normalmente, o de origem materna, pelo que a respectiva deleção ou silenciamento do gene materno está na origem da síndrome de Angelman. É, de certo modo, uma ‘doença gêmea’ da síndrome de Prader-Willi quanto aos mecanismos causais e à proximidade no cromossoma 15 dos genes que quando deletados, ou silenciados, ou oriundos de um cromossoma 15 duplicado paterno (dissomia uniparental) levam a que genes como o *UBE3A*, de expressão exclusiva materna, não se possam expressar condicionando o quadro clínico. Ou seja, como na síndrome de Prader-Willi, em exemplos em patologia do fenómeno de exclusão alélica, ou expressão preferencial de alelos, como já referido acima, é um fenómeno genético extensivo a muitos outros genes humanos.

A síndrome foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Harry Angelman<sup>6</sup>, pediatra que trabalhou primeiro na sua especialidade no Booth Hall Children’s Hospital, em Manchester, depois da formatura na Universidade de Liverpool. Mas seria já como consultor em pediatria no Warrington Group of Hospitals que criaria as condições hospitalares em pediatria que são a sua credencial histórica.

Era um homem culto, amante da arte, sobretudo italiana e ele próprio fluente nesse idioma. Eram, assim assíduas as suas viagens a Itália.

É interessante mencionar o que ele próprio escreveu, nos anos 90, sobre o que o levou até à identificação da síndrome, não redutível a outras entidades nosológicas já conhecidas:

*“It was purely by chance that nearly thirty years ago three handicapped children were admitted at various times to my children’s ward. They had a variety of disabilities and, although at first sight they seemed to be suffering from different conditions, I felt that there was a common cause for their illness. The diagnosis was purely a clinical one because in spite of technical investigations which today are more refined, I was unable to establish scientific proof that the three children all had the same handicap. In view of this, I hesitated to write about them in the medical journals. However, when on holiday*

*in Italy, I happened to see an oil painting in the Castelvecchio museum in Verona called 'A boy with a puppet'. The boy's laughing face and the fact that my patients exhibited jerky movements gave me the idea of writing an article about the three children with the title of 'puppet children'. It was not a name that pleased all parents, but it served as a means of combining the three little patients into a single group. Later the name was changed to Angelman syndrome. This article was published in 1965 (Develop. Med. Child. Neurol., 7:681-688) and, after some initial interest, lay almost forgotten until the early eighties. In fact many doctors denied that such a condition existed. In the past ten years American and English doctors have placed the syndrome on a firm footing with the ability to establish the diagnosis beyond doubt."*

O óleo sobre madeira a que Angelman se refere é o quadro *Fanciullo con disegno*, também conhecido como *Giovane con disegno di pupazzo* (ou "Criança com desenho") da autoria de Giovanni Francesco Caroto, do espólio do Museu de Castelvecchio em Verona, que representa uma criança/jovem com um desenho na mão.

Giovanni Francesco Caroto nascido em Verona em 1480 e tendo vivido até 1555 ou 1558, teve na sua pintura a influência do estilo de Leonardo e de Rafael, mas terá sempre mantido uma certa idiossincrasia no seu estilo.

A obra vista pelo Dr. Harry Angelman, representa uma criança/jovem com a *facies* característica de três doentes que Angelman havia observado e que o levaram a dar o nome de *Puppet' Children* a essa nova entidade descrita em 1965<sup>6</sup>, passando a tomar o seu epónimo.

É de notar como uma representação pictórica, que levou um pediatra experimentado deduzir dela um diagnóstico observado em três jovens doentes, é uma situação singular que só abona a que o *Fanciullo con disegno* de Caroto representa, de facto, o que hoje observamos em meninos com síndrome de Angelman.

## SÍNDROME DE DOWN

A síndrome de Down, descrita pela primeira vez pelo britânico Dr. John Langdon Haydon Down, médico diligente, com talento e iniciativa, que embora não tivesse sido prolífico na escrita, descreveu na sua publicação de 1866<sup>8</sup> o que eram as características da síndrome que veio a ser conhecida pelo seu epónimo. Nesse estudo alvitra que as doenças podem ser classificadas pela semelhança que o seu fenótipo apresenta com certas etnias humanas e, deste feito, é levado a concluir que se um filho de caucasianos nasce com características de um Mongol, logo a espécie humana apresenta uma mesma unicidade; isto é, não há raças de origens diversas. Ou seja, este estudo de John Down reveste a característica de ao descrever a síndrome que dele tomou o nome, o fez com intuítos interpretativos também sobre a natureza e unicidade do *Homo sapiens*.

Haveria que esperar por 1959 para que Lejeune, Gautier e Turpin descrevessem, pela primeira vez, a base genética da síndrome. Uma trissomia do cromossoma 21. Esta tanto pode ser livre, por não-disjunção meiótica, como resultar de translocação com fusão robertsoniana entre cromossomas acrocêntricos, ou ser mesmo em mosaico por não-disjunção mitótica no desenvolvimento embrionário. Embora a descrição *princeps* de Lejeune tenha aberto a porta à etiologia da síndrome e mais alargadamente à citogenética médica, ainda hoje não conhecemos com exactidão quais os genes críticos do 21 desencadearão o fenótipo clínico quando se encontrem em triplicado.

O fenótipo da síndrome de Down compreende, designadamente, olhos amendoados com fendas palpebrais oblíquas, prega epicântica, prega palmar transversal única, dedos curtos, ponte nasal



achatada, hipoplasia do terço inferior da face que leva a macroglossia relativa pela menor dimensão da cavidade oral pelo que os doentes apresentam língua protusa, pescoço curto, implantação baixas das orelhas e também implantação baixa do cabelo. Para além destas características do fenótipo facial, a síndrome decorre frequentemente com alterações cardíacas congénitas, défice imunitário, propensão a infecções e a neoplasias, entre outras manifestações. Nesta síndrome é dada sempre relevância ao défice cognitivo, mas a estimulação precoce e o acompanhamento médico podem condicionar uma situação em que o défice cognitivo seja de severidade moderada permitindo mesmo a aquisição de conhecimentos escolares a níveis que excedem o ensino elementar.

Em mais do que uma representação pictórica do Renascimento ou do Barroco, é possível ver rostos de crianças cujos traços fenotípicos nos levariam hoje a poder intuir, sem esforço, tratar-se de meninos com síndrome de Down. Alguns, porém, não resistem a uma mais aturada análise, sobretudo quando a qualidade artística do pintor não parece relevante.

Duas, porém, parecem não oferecer dúvidas de representarem rostos de crianças com Down. Aqui referimo-las.

A primeira dessas é a *Madonna dell'Umiltà con angeli e santi carmelitani* ou *Madonna Trivulzio*, têmpera sobre madeira, executada entre tentativamente 1429 e 1432, pelo Monge Carmelita Filippo di Tommaso Lippi, que viveu entre 1406 e 1469, tendo nascido em Florença e falecido em Spoleto. Em 1420 ingressa no Convento Carmelita de Nossa Senhora do Monte Carmelo em Florença, onde tomou votos aos dezasseis anos.

A obra onde Lippi terá representado duas figuras com possível fenótipo de Down, apresenta a Virgem com o Menino rodeados de Santos de idade infantil, dois dos quais revelam características de Down, ou pelo menos um deles, o que se encontra à direita da Virgem. Atribui-se a influência ao facto de Lippi, órfão de mãe, ter podido conviver, na infância, num orfanato com crianças rejeitadas com síndrome de Down. A obra encontra-se na Pinacoteca do Castelo Sforza de Milão.

Uma outra obra que quase indiscutivelmente nos permite diagnosticar um menino com  *fácies* de síndrome de Down (senão dois), é a *Adoração do Menino Jesus* (1515), atribuído ao pintor holandês Jan Joest van Kalkar (1460-1519), ou a um seu discípulo ou seguidor. Óleo sobre madeira que se encontra no *New York Metropolitan Museum of Art*. À esquerda da Virgem e inclinando o olhar para o Menino está um pequenino anjo, cuja  *fácies* é definitivamente sugestiva de Down. Mas atrás e por cima está um pastor também sugestivo de Down, embora menos fidedignamente reconhecível como tal.

## DISTROFIA MIOTÓNICA

A distrofia miotónica foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Hans Gustav Wilhelm Steinert em 1909<sup>11</sup>, sendo também conhecida pelo éponimo de Doença de Steinert. Estudou nas Universidades de Leipzig, Freiberg, Berlin e Kiel. Obteve o Dr. med. (*Doctor Medicinae*) em 1898 e exerceu seguidamente em Halle e Berlin, designadamente. Fixou-se depois em Leipzig, onde trabalhou no instituto de patologia e na clínica médica chegando a Professor em 1910.

O quadro clínico da distrofia miotónica apresenta miotonia, distrofia muscular, cataratas, face oblonga e reduzida expressão facial. A face típica revela fraqueza muscular facial, com ptose e boca em triângulo e alopecia frontal.

A prevalência da doença é de cerca de 1-5 / 10 000.



A distrofia miotónica pertence ao grupo das situações descritas como expansão de tripletos ou de trinucleótidos. Aqui, neste vasto grupo, há múltiplos genes em várias localizações cromossómicas que podem ver algumas das suas regiões largamente expandidas em sequências trinucleotídicas que conduzem a morte celular, a desregulação da expressão génica, entre outros mecanismos. Na distrofia miotónica tipo 1, ou DM1, o gene que sofre expansão codifica para a distrofia miotónica proteína cinase (DMPK). A expansão ocorre num trinucleótido CTG na região 3'UTR ("untranslated region" 3'). O principal mecanismo patogénico na DM é a alteração da regulação do *splicing* alternativo de pré-mRNAs: o *splicing* reverte a formas pré-embrionárias por interferência de transcritos de *DMPK* expandidos no *splicing* de vários RNAs de proteínas. A expressão inapropriada de isoformas embrionárias de proteínas é responsabilizável pelas principais manifestações de DM1.

Na obra de Pieter Bruegel, o Velho de 1564, *The Adoration of The Kings*, um óleo sobre madeira, da *National Gallery*, podemos ver Baltazar, o rei mouro, em pé à direita e Gaspar ajoelhado, no canto inferior esquerdo. Melchior, segurando firmemente um pote de ouro de incenso, mostra ptose muscular facial bilateral, e prematura calvície frontal, características de distrofia miotónica. Apresenta uma *fácies* muito característica de distrofia miotónica, embora, evidentemente, este "diagnóstico" apenas à inspeção peque inevitavelmente pela mesma insuficiência de quaisquer outras das obras acima referenciadas, onde são apenas sugestivos diagnósticos em obras de pintores famosos. O exercício deste trabalho foi somente um percurso pela pintura, quando ela imita a vida, enquanto reveladora de possíveis quadros clínicos e nunca a certeza de "diagnósticos" na arte.

## REFERÊNCIAS

1. Peter M Dunn. "Jacob Rueff (1500–1558) of Zurich and *The expert Midwife*" *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 85:F222–F224, 2001
2. H.L. Houtzager. "Jacob Rueff - Historical Review" *Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol.*, 13: 105-107, 1982
3. Alan E. H. Emery, Marcia Emery. "Genetics in art". *J. Med. Genet*; 31:420-422, 1994
4. Magdalena Laskowska, Anna krześlak, Ewa Forma, Paweł Józwiak, Magdalena Bryś, "Genetic diseases and other unusual disorders presented in art paintings". *Folia Medica Lodziensia*, 39/1:5-19, 2012
5. A. Prader, A. Labhart, H. Willi. "Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter". *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 86: 1260-1261, 1956
6. H. Angelman, H. "Puppet" children: A report of three cases". *Developmental Medicine and Child Neurology* 7, 681–688, 1965
7. Angelman Syndrome Foundation, *Facts About Angelman Syndrome*. 7th Edition, January 1, 2009 ([https://www.angelman.org/wp-content/uploads/2015/11/facts\\_about\\_as\\_2009\\_3-19-10.pdf](https://www.angelman.org/wp-content/uploads/2015/11/facts_about_as_2009_3-19-10.pdf))
8. J.L. Down. "Observations on an ethnic classification of idiots". *London Hospital Reports*; 3:259-62. 1866
9. J. Lejeune, M. Gautier, R. Turpin, "Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens". *C R Acad Sci*, 248: 1721-1722. 1959
10. Starbuck, John M. "On the Antiquity of Trisomy 21: Moving Towards a Quantitative Diagnosis of Down Syndrome in Historic Material Culture," *Journal of Contemporary Anthropology*. 2 (1): 2. <http://docs.lib.purdue.edu/jca/vol2/iss1/2>, 2011
11. Steinert H. "Myopathologische Beiträge: uber das klinische und anatomische bild des muskelschwunds der myotoniker". *Deutsch Z Nervenheilk*; 37:58-104, 1909

(COMUNICAÇÃO APRESENTADA À CLASSE DE CIÊNCIAS  
NA SESSÃO DE 4 DE MAIO DE 2017)