



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Genética Médica y personalidades mundiales: personajes con enfermedades de causa genética o errores en la morfogénesis

Medical Genetics and world-famous people: personalities suffering from genetic-cause diseases or morphogenesis defects

Estela Morales Peralta¹, Miguel Alfonso Alvarez Fornaris²

¹ Especialista de primer y segundo grados en Genética Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Profesora e Investigadora Titular. Jefa del departamento de Medios Diagnósticos. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Correo electrónico: peralta@infomed.sld.cu

² Especialista de primer y segundo grado en Fisiología. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Cabrera". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Correo electrónico: fornaris@infomed.sld.cu

Recibido: 8 de diciembre de 2015.

Aprobado: 11 de febrero de 2016.

RESUMEN

Introducción: la Genética Médica es la ciencia de la variación biológica y su relación con la salud y la enfermedad, su objeto de estudio es la prevención

y tratamiento de las enfermedades genéticas y los defectos congénitos. A lo largo del desarrollo de la humanidad personalidades destacadas han sufrido estas afecciones. Conocer su historia es de gran interés para quienes nos dedicamos a las ciencias médicas.

Objetivo: identificar personalidades que se asume, o se conoce, presentaron enfermedades de causa genética y/o defectos de la morfogénesis.

Método: se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando principalmente la base de datos PubMed. Se confeccionó una estrategia en la que se utilizó como términos preferentes «famous persons» y «genetic diseases, inborn». Fueron seleccionados materiales publicados en inglés o español a los que se tuvo acceso a texto completo, evaluando su contenido.

Resultados: se identificaron personas famosas que han sufrido alguna enfermedad de causa genética, muchos de ellos pudieron tener mayor éxito de haberse diagnosticado precozmente y obrado en consecuencia.

Conclusiones: el ser humano puede lograr grandes metas, cuando se lo propone; aunque indudablemente la aplicación de los avances de la ciencia puede llevar a que su vida sea más plena.

DeCS: Enfermedades genéticas congénitas; asesoramiento genético; prevención de enfermedades; diagnóstico prenatal.

ABSTRACT

Introduction: Medical Genetics is the science of biological variation and it is associated with health

and disease, its object of study is the prevention and treatment of genetic diseases and congenital defects. Throughout the history of mankind world-famous people have suffered from these conditions. Knowing their history is of great interest to those dedicated to the medical sciences.

Objective: to identify world-famous people who are assumed or known by suffering from genetic-cause diseases and / or defects in the morphogenesis.

Method: medical literature searching was conducted, mainly using the PubMed database. A strategy was designed where the terms used were: "famous persons", "genetic diseases and inborn" were used. The articles chosen were published in English or Spanish languages which were accessed as full texts, evaluating their contents.

Results: world-famous people who have suffered from some genetic-cause diseases were identified, many of them could have a greater success if they have had an early diagnosis and then acted in view of that.

Conclusion: human being can achieve great goals, when it is the aim; undoubtedly the application of scientific advances can lead to the enjoyment of a full lifetime.

DeCS: Inborn genetic diseases; genetic counseling; disease prevention; prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La Genética Médica, ciencia de la variación biológica y su relación con la salud y la enfermedad, tiene como objeto de estudio la prevención las enfermedades genéticas y defectos congénitos;¹ sus recientes progresos han hecho que cada vez sea mayor su aplicación para el diagnóstico, tratamiento y manejo de muchas afecciones, que se ha extendido al período prenatal.²

Esto ha conllevado que la mayoría de las parejas, a las que se les informa que un hijo por nacer presentará alguna enfermedad de causa genética y/o defectos de la morfogénesis, generalmente -de

ser posible- recurren voluntariamente a la interrupción de ese embarazo.³

Si bien un número considerable de enfermedades de causa genética, y trastornos de la morfogénesis, atentan contra la duración y calidad de la vida, muchas personas que se han destacado durante el desarrollo de la humanidad han sufrido alguna de estas afecciones.

Varias de estas celebridades no supieron lo que les ocurría en vida y ha sido con los años cuando se ha explicado o intentado hacerlo- sus enfermedades. Otros, más próximos en el tiempo, hacen frente a sus padecimientos. Muchas de estas personas han hecho aportes a la humanidad de manera destacada y son ejemplo de las metas que puede lograr el ser humano, cuando se lo propone.

El objetivo de este trabajo es identificar personalidades que se asumen, o se conoce, presentaron enfermedades de causa genética y/o defectos de la morfogénesis.

Se realizó una búsqueda bibliográfica, para la que se consultaron principalmente las bases de datos PubMed y SciELO. Se confeccionó una estrategia en la que se utilizaron como Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) los términos listados en el MeSH (del inglés Medical Subject Headings): famous persons»y «genetic diseases, inborn», a través del operador booleano AND; se escogió de los artículos obtenidos los publicados en español o Inglés y que adicionalmente sólo aparecieran a texto completo.

Se realizó una clasificación preliminar de los documentos obtenidos sobre la base de su contenido, considerando la información más sobresaliente en el tema. En todos los casos se evaluó la calidad metodológica analizando su fiabilidad y validez para proceder luego a ordenar y analizar la información obtenida, según los propósitos trazados, lo que permitió en muchos casos considerar conflictos.

Fueron revisadas adicionalmente otras fuentes bibliográficas que incluyeron EcuRed y Google, intercambiando además con profesionales que trabajan en la especialidad.

DESARROLLO

Clasificación de las enfermedades.

Las enfermedades se suelen distinguir - atendiendo a su origen - en genéticas o ambientales; el diferenciar estas clases, si bien es útil, ha llevado a un esquematismo impuesto por el acto de clasificar, pues en realidad todos los padecimientos se deben a ambas causas - genéticas y ambientales.

El hecho que se decida asignarlo a uno u otro grupo se debe a que el rol de una de ellas se asume como primordial. Por tanto, todas las personas, incluidos los famosos, sufrieron (o sufren) de alguna condición en cuya génesis actúa algún factor genético, en mayor o menor grado. No obstante, y aun considerando esta limitante, nos centraremos en personas célebres que sufrieron una enfermedad de las consideradas de causa genética o defectos de la morfogénesis.

Famosos y defectos de la morfogénesis.

Los defectos de la morfogénesis se distinguen en mayores o menores si tienen implicaciones funcionales o estéticas o no. Los menores, conocidos como signos dismórficos, se deben al crecimiento desproporcionado de una región con relación a otra; muchas veces no requieren atención médica, pero de todos modos son indicadores de una morfogénesis alterada.

Si bien recientemente un comité de expertos ha publicado un grupo de artículos donde se define la nomenclatura en Morfología, a fin de unificar los términos empleados;⁴⁻⁹ siempre han sido motivo de preocupación a lo largo del desarrollo de la humanidad. Se estima que Leonardo DaVinci se interesó por las proporciones, las estructuras faciales, y en correspondencia a ello confeccionó su trabajo Caricaturas Leonardescas, donde se ilustran signos dismórficos craneofaciales, también conocido como Cabezas Grotescas.¹⁰

En contraste se pudieran poner ejemplos de personalidades que han sido en sus épocas íconos de belleza, y que lo siguen siendo. Así, tomando en cuenta la nomenclatura dictada recientemente por el grupo de dismorfólogos mencionado y analizando fotos, observamos que Jackeline Keneddy tenía ojos ampliamente separados, o sea presentaba un hipertelorismo, que en modo alguno demerita el hecho de haber sido - y ser - una de las mujeres más bellas de todos los tiempos.⁵

Por su parte Julia Roberts tiene un philtrum inusual,⁶ y es bien conocido que Paul McCartney se sometió a una cirugía estética a fin de liberar la porción más baja del lóbulo de la oreja que mostraba adherida a la parte lateral de la cara (signo dismórfico conocido como lóbulo pegado).⁷

Estos detalles no demeritan que a ninguno de estos famosos se les siga considerando como símbolos de la belleza humana, pues la presencia de un signo dismórfico aislado no tiene usualmente gran repercusión para la estética ni la salud; de hecho muchos especialistas los consideran variantes normales, en el propio sentido que la palabra normal significa en su acepción práctica frecuente.

El interés médico sobre los signos dismórficos se incrementa a medida que ocurren en un número mayor. Los expertos señalan que cuando son tres -o más- la posibilidad de que ocurra un defecto congénito mayor con compromiso funcional - se incrementa. Además la aparición de signos dismórficos juntos constituyen los llamados patrones dismórficos que caracterizan y permiten el diagnóstico de muchas enfermedades genéticas.⁴

Famosos y enfermedades de causa genética.

Enrique Toulouse Lautrec - pintor y cartelista francés postimpresionista - se destacó por su representación de la vida nocturna parisina de finales del siglo XIX, especialmente en el famoso cabaret Moulin Rouge. En el momento actual se asume que presentó una picnodisostosis;¹¹ han apoyado tal diagnóstico el hecho de que sus padres fuesen consanguíneos (y ser esta una enfermedad autosómica recesiva), el antecedente de haber sufrido fracturas a lo largo de su vida y especialmente la presencia del patrón dismórfico que caracteriza esta enfermedad, dado por: baja talla desproporcionada (con miembros cortos), persistencia de la fontanela anterior (lo que se atribuye a que generalmente usaba sombrero), hipoplasia facial con nariz prominente, ángulo obtuso de la mandíbula (que intentaba disimularlo con la barba, a pesar de lo cual es notable en las fotos que se conservan). Tuvo que enfrentar el rechazo que recibió de su padre y, a su modo, fue un ejemplo de hombre que se supo sobreponer a sus problemas.

Fernand Léger fue un destacado pintor cubista francés autor, entre otros, del cuadro Tres Mujeres, conservado en la actualidad en el Museo

de Arte Moderno de Nueva York. Piet Mondrian, pintor vanguardista neerlandés del que se destaca su famoso cuadro conocido como Composición en rojo, amarillo, azul y negro. Es célebre el hecho, considerados por algunos como una excentricidad, que este último prohibió el color verde en su casa. En el momento actual analistas plantean que ambos pintores eran daltónicos, a pesar de ello fueron artistas de talla mundial.¹²

Edgar Degas, pintor y escultor francés, es considerado uno de los fundadores del Impresionismo -aunque otros lo señalan como anti-impressionista, pues nunca adoptó la técnica de mancha y color-, fue autor de obras donde se destacaban bailarinas (Bailarina verde, Bailarinas en el bar, entre otras), presentó una pérdida visual bilateral progresiva con incremento de sensibilidad a la luz, documentada a través de cartas y otros escritos. Una de sus primas maternas tuvo un cuadro similar. Adicionalmente el análisis de sus cuadros ha llevado a algunos a plantear la hipótesis de que Degas sufría una degeneración retiniana hereditaria.¹³

En 1962 el Dr. A. M. Gordon sugirió que Abraham Lincoln había sufrido un síndrome de Marfán, basándose en su apariencia (alta talla, miembros largos, articulaciones laxas y una forma peculiar del tórax con posible pectus excavatum).¹⁴ Dos años más tarde Harold Schwartz publicó un artículo en que se describía un paciente de siete años con esa enfermedad relacionado - a través de su árbol genealógico - con el tatarabuelo de Lincoln, Mordecai Lincoln II. ¹⁵ A partir de entonces se han realizado un grupo de discusiones relativas a tal hipótesis, que han generado varias reuniones científicas en las que algunos plantean que no existen suficientes evidencias para concluir tal diagnóstico sobre el presidente Lincoln, mientras otros señalan lo contrario.¹⁶

Se piensa que también sufrieron síndrome de Marfán: Akhenaton, Paganini, Flora Hyman, Mary (la reina de Escocia), Michael Phelps, Charles de Gaulle y Lytton Strachey, entre otros.¹⁷ También se presumen con esta enfermedad Rachmaninov, Paganini y Vicent Schiavelli. Varios investigadores proponen que los dos primeros pudieron tener un síndrome de Ehlers Danlos, que comparte signos comunes con esta enfermedad.¹⁸

El diagnóstico del síndrome Marfán en Vicent Schiavelli ha sido refutado por algunos expertos. Los autores de este trabajo, analizando sus fotos disponibles, son de la opinión que si para algunos tenía un fenotipo marfanoide, el hecho de poderse

identificar ciertas características faciales evidentes tales como hipoplasia del tercio medio, desviación antimongoloidea de las hendiduras pálpabras, micrognatia y retrognatia;⁸ debe valorarse además la posibilidad de un síndrome de Achard.^{19, 2}

Entre los cuadros que más caros se han vendido en el mundo se hallan: El retrato del doctor Gachet, Autorretrato sin barba y Los lirios. Es bien conocido que el autor de tales obras, Vicent Van Gogh, murió sin beneficiarse económicamente por estos trabajos. Mejor suerte corrió Francisco de Goya, se asume que ambos podrían haber sufrido una porfiria aguda intermitente;^{21, 22} que como se conoce, hace que los aquejados presenten síntomas como: dolor abdominal, sensibilidad a la luz y alteraciones del sistema nervioso.

Analistas señalan que los síntomas que sufrieron estos artistas se reflejaron en varias de sus obras que incluyen Los girasoles y La maja desnuda. En este último cuadro se destaca la belleza del desnudo de una modelo que nos observa desde el tiempo.

De un modo contrastante Otto Dix hizo su pintura Nude Girl, también un desnudo de mujer, por cierto no muy agraciada, donde su evidente disminución de la pigmentación hace presumir que padeció de una forma de albinismo.¹² Su mirada sin atención al espectador tal vez fuera un signo de la pérdida de la agudeza visual que se presenta habitualmente en esta enfermedad.

Woody Guthrie, destacado cantante de folk de los años 60, se conoce que sufrió de una enfermedad de Huntington.²³ Esta afección degenerativa de comienzo tardío cursa con movimientos involuntarios y deterioro progresivo. La primera organización que agrupa pacientes con esta enfermedad lleva su nombre. Evidentemente su esfuerzo lo mantuvo en activo en los últimos momentos de su carrera, pues un músico de su talla necesitaba de gran coordinación para realizar su trabajo.

El síndrome de Tourette también es un trastorno del movimiento, que se acompaña de tics faciales persistentes, se piensa que esta afección la sufrió el afamado músico austríaco Mozart, así como el destacado escritor inglés Samuel Johnson y que también la presenta Tim Howard, tercer portero en la Copa del Mundo de Fútbol 2006 y titular de los partidos de su selección en las Copas Mundiales 2010 y 2014,^{22, 24,} y Jim Abbott, pitcher zurdo

quien jugó durante diez temporadas en las Grandes Ligas. Siempre será recordado como uno de los pocos lanzadores que a este nivel haya logrado la proeza de un juego perfecto. Nació con un defecto por reducción trasverso terminal de miembro, consistente en ausencia de su mano derecha.²⁵ Se cree que podrá tener igual éxito el pícher Carter Smith, que presenta también un defecto congénito de la mano derecha, dado por una mano monodactílica.

La reina Victoria y sus descendientes son usualmente tomados como referencia para ilustrar la herencia recesiva ligada al X, modo de transmisión de la hemofilia clásica que tuvieron varios de los miembros de la familia real europea.²⁶ Tal padecimiento ha tenido implicaciones en decisiones políticas en el viejo continente y en el devenir histórico.

Carlos II de España, último de la rama española de los Austrias, hijo y heredero de Felipe IV y de Mariana de Austria, ha pasado a la historia como el Hechizado, pues su salud frágil, poca inteligencia y esterilidad se atribuían a influencias diabólicas, producto de un matrimonio consanguíneo, práctica frecuente en varias generaciones de su familia. Algunos plantean que padecía alguna enfermedad autosómica recesiva, otros un síndrome de Klinefelter.

El estudio de los retratos de los miembros de su familia permitió la identificación en muchos de ellos - y en el propio Carlos II - de lo que hoy se conoce como síndrome Habsburgo, enfermedad autosómica dominante caracterizada por nariz larga, ojos prominentes, perfil nasal convexo, aplanamiento de la región malar, prognatismo, labio inferior evertido.^{27, 28}

En el Museo Nacional del Prado se conservan los cuadros de Eugenia Martínez Vallejo conocidos como la Monstrua vestida y desnuda - de Juan Carreño de Miranda. Sus características dadas por obesidad troncular, manos y pies pequeñas, hacen presumir que esta niña tenía un síndrome de Prader Willi.^{29, 30}

Al observar los retratos realizados por el pintor francés Jean Auguste Dominique: Conde Gouriev y Madame Marcotte de Sainte Marie se notan los siguientes signos dismórficos: frente ancha, hipoplasia del macizo facial medio, labio superior corto, borramiento del reborde orbitario inferior, nariz en forma de pico de loro, inclinación antimongolodea de las hendiduras palpebrales,

labio superior corto e inferior evertido, características todas del síndrome de Crouzon.^{31, 32} La mutación más frecuente en esta enfermedad (del inglés major mutation) es la Cis 342 Arg en el receptor del factor fibroblástico 2. Este mismo cambio genético se presenta también en los síndromes de Pfeiffer y Jackson-Weiss.³³ De este modo el diagnóstico del síndrome de Crouzon se realiza a través de la identificación de sus signos clínicos y no de estudios moleculares.

Científicos han postulado que del modo que los artistas representaron al faraón Tutankhamun era muy probable que presentara una distribución femenina de la grasa corporal, dada por caderas anchas y hombros estrechos. Ello ha llevado a plantear como posible hipótesis diagnóstica el síndrome de Klinefelter.³⁴

El grupo escultórico de pequeñas dimensiones "El enano Seneb y su familia" es uno de los mejores ejemplos de la escultura egipcia del imperio Antiguo. Se estima que Seneb vivió en tiempos de la VI Dinastía (2.280-2.242 A.C.). En la obra se observa a Seneb, su esposa y sus dos hijos. Hay varios detalles que se pueden observar. Uno de ellos es que presentaba una desproporción corporal, dado por extremidades cortas; las características craneofaciales no parecen corresponder a una acondroplasia (no impresiona macrocráneo, prominencia de la frente, ni prognatismo relativo). Pudiera pensarse en otras posibilidades diagnósticas entre las enfermedades óseas constitucionales que cursan con baja talla, algunas de las cuales tienen herencia autosómica dominante. De haber tenido una de ellas (lo cual no podemos asegurar) como sus dos hijos han sido representados con proporciones corporales normales, se asume no la padecieron.^{35, 36} El azar pudo haberle sido favorable.

Igual suerte no corrió Nelson Ned, famoso cantante de la llamada década prodigiosa, quien sufrió una displasia espondiloepifisaria. Sus dos hijas Monalisa y Verónica presentan igual enfermedad.³⁷

En los últimos años se ha destacado la labor del actor Peter Hayden Dinklage, que sufre de acondroplasia, indudablemente la osteocondrodisplasia más conocida y frecuente.

El cuadro clínico de esta enfermedad es típico; así, al observar pinturas como Las Meninas puede asegurarse que también Maribárbola la presentó; de igual modo se puede inferir de la observación

de personajes de obras como: Calabazas y Don Baltasar Carlos con un enano (del propio Velázquez) o de otras como: Francesco Ravai, llamado Bajocco (de Jens Juel) y la Mercedes del cuadro La enana Doña Mercedes (de Ignacio Zuloaga), también la tuvieron.¹²

Federico Chopin murió a los 39 años de edad de una enfermedad pulmonar, se ha planteado que de tuberculosis. Además de las manifestaciones respiratorias, estuvo aquejado de diarreas e indigestiones con alimentos comunes con contenido graso; dos de sus hermanas murieron con un cuadro similar. No embarazó a ninguna de sus amantes, entre ellas George Sand. Curiosamente, ni esta ni ninguno de sus hijos fue contaminados por tuberculosis, a pesar de haber convivido con Chopin. Se dice que el médico que practicó la autopsia le comentó a Isabela, la hermana de Chopin, que no sabía en realidad qué era lo que había encontrado en los cortes anatomopatológicos de sus deteriorados pulmones, pero no se correspondía a los que él habitualmente había observado en otros pacientes que sufrieron tuberculosis.

En 1849, cuando muere el afamado músico, la tuberculosis era una enfermedad bien conocida, pero aún no se había descrito la fibrosis quística, que es uno de los diagnósticos más plausibles en su caso; otra posibilidad diagnóstica es la deficiencia de alfa-1 antitripsina.^{38, 39}

Michel Petrucciani ha sido uno de los pianistas de jazz más destacados a nivel mundial. Compartió escenario con consagrados como Dizzy Gillespie y Lee Konitz, padeció una de las formas graves de osteogénesis imperfecta. Su baja talla (menos de un metro) y las múltiples deformaciones secundarias a las numerosas fracturas hizo que necesitara aditamentos adicionales diseñados para tocar el piano.⁴⁰ Muy probablemente esta misma enfermedad la presentó Ivarr el sin hueso, quien se plantea que - cargado en un escudo - fue capaz de dirigir en otoño del 865 la invasión del ejército danés a Inglaterra.⁴¹

Ramón Zambrana, destacado intelectual cubano, realizó aportes sustanciales a la medicina legal. Fue fundador de la reconocida revista Repertorio económico de Medicina, farmacia y ciencias naturales. Junto a su esposa, Luisa Pérez de Zambrana, se halla entre los escritores cubanos destacados del siglo XIX. Dedicó su primera composición al Doctor Govantes, quien le realizara la corrección de su labio leporino.^{42, 43}

Ignacio de Loyola Rodríguez Scull, conocido popularmente como Arsenio Rodríguez, es considerado por sus aportes como uno de los padres de la música popular cubana. Una de sus composiciones más difundidas, "La vida es un sueño", ha tenido varias interpretaciones; sus más próximos aseguran que el desencanto al que se refiere no se debió exactamente a causas amorosas, sino al hecho de no lograr visión aun sometiéndose a las técnicas más avanzadas de la época. No se pueden descartar causas genéticas que hayan contribuido a su pérdida visual, junto a indudables factores ambientales.⁴⁴

CONCLUSIONES

El asesoramiento genético tiene como objetivo principal la prevención, muchas veces considerada erróneamente sólo como evitar el nacimiento de personas que sufren de enfermedades de causa genética y defectos congénitos. Visto así, y de haberse aplicado tales acciones, nos habríamos limitado a contar con estas celebridades, de sus obras, y sus aportes.

Es cierto que el asesoramiento genético está orientado hacia la prevención, que si bien incluye entre otros- el evitar la enfermedad a través del diagnóstico prenatal y el aborto selectivo, entre sus objetivos también figura el impedir o minimizar las manifestaciones de las enfermedades o sus complicaciones. De este modo, la aplicación de acciones preventivas dadas por el asesoramiento genético pudieron haber permitido que estas personas hubieran tenido una vida aún más productiva, más plena.

Son muchos más los que, a pesar de sufrir enfermedades de causa genética o defectos congénitos, han hecho aportes importantes a la humanidad; sólo hemos mencionado unos pocos.

Con seguridad otros investigadores identificarán más ejemplos; no es posible lograr revisar todos los trabajos que se han realizado sobre el tema, nos limitamos a aquellos a los que tuvimos acceso, y fueron escritos en español o inglés. Otros muchos lograrán poner otros ejemplos de celebridades quienes demostraron, a pesar de sus afecciones, todo lo que puede lograr el ser humano, bien resumido por Carpentier en su libro El reino de este mundo: ...la grandeza del hombre está precisamente en querer mejorar lo que es. En imponerse tareas.⁴⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menéndez García Reinaldo, Orraca Castillo Miladys, Licourt Otero Deysi, Travieso Téllez Anitery. La Genética Comunitaria como demostración de la pertinencia social de la Universidad. Rev Ciencias Médicas [revista en la Internet]. 2013 Oct [citado 2015 Dic 08] ; 17(5): 109-122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S1561-31942013000500011&lng=es

2. Rudan I. New technologies provide insights into genetic basis of psychiatric disorders and explain their co-morbidity. Psychiatr Danub. 2010 Jun;22(2):190-2. Disponible en: http://www.hdbp.org/psiquiatria_danubina/pdf/dnb_vol22_no2/dnb_vol22_no2_190.pdf .

3. Chitayat D, Langlois S, Wilson RDJ. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. Obstet Gynaecol Can. 2011 Jul;33(7):736-50. Disponible en: <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui261CPG1107E.pdf> .

4. Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RCM. Elements of morphology: Introduction. Am J Med Genet Part A. 2009; 149A:25.

5. Hall BD, Graham JM Jr., Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: Standard Terminology for the periorbital region. Am J Med Genet Part A. 2009; 149A:2939.)

6. Carey JC, Cohen MM Jr., Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: Standard terminology for the lips, mouth, and oral region. Am J Med Genet Part A. 2009;149A:7792.

7. Hunter A, Frias J, Gillissen-Kaesbach G, HughesH, Jones K, Wilson L. Elements of morphology: Standard terminology for the ear. Am J Med Genet Part A. 2009; 149A:4060.

8. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Julie McGaughran, Muenke M, Neri G. Elements of Morphology: Standard Terminology for the Head and Face. Am J Med Genet A. 2009; 149A(1): 628.

9. Hennekam RCM, Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Vilain E. 2009. Elements of Morphology: Standard Terminology for the External Genitalia. Am J Med Genet A. 2013; 0(6): 12381263.

10. Leonardo da Vinci. Cirugía maxilofacial. Infomed [Internet] [citado 8 de Diciembre del 2015] Disponible en:<http://files.sld.cu/cirugiamaxilo/files/2011/01/leonardo.pdf>

11. Alcalá-Cerra G, Alcalá-Cerra L. Picnodistosis: El caso de Toulouse-Lautrec. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.). 2006; 22 (1): 52-59. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4105/5691> .

12. Emery AE1, Emery M. Genetics in art. J Med Genet. 1994;31(5):420-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1049880/> .

13. Karcioğlu ZA. Did Edgar Degas have an inherited retinal degeneration? Ophthalmic Genet. 2007;28(2):51-5. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13816810701351313>.

14. Gordon AM. Abraham Lincoln—a medical appraisal. J Ky Med Assoc. 1962; 60:249-53.

15. Schwartz H. Abraham and the Marfan syndrome, JAMA. 1964; 187:473-479.

16. Symposium on President Lincoln's Health on April 18-19, 2009. [homepage en Internet]; citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://bottledmonsters.blogspot.com/2009/01/save-date-418-192009-symposium-on.html>

17. Farag TI. The maladies of celebrities. [monografía en Internet] The Ambassadors - Vol. 5, Issue 1 (January 2002). [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en:<http://ambassadors.net/archives/issue1/editorial.htm> .

18. Wolf P. Creativity and chronic disease. Niccolò Paganini (1782-1840). West J Med. 2001;175(5):345. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1071620/?report=reader>.

19. Vicent Schiavelli. [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://marialucia2013.xpg.uol.com.br/hist.vicent.htm>
20. Achard Syndrome [100700 OMIM] en: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®) [página principal de sitio Web]. Baltimore: The Johns Hopkins University School of Medicine [actualizado: 7/24/2015; citado: 12/7/2015]. Disponible en: <http://omim.org/entry/100700>
21. Correa R. Vincent van Gogh: a pathographic analysis. *Med Hypotheses*. 2014;82(2):141-4. doi: 10.1016/j.mehy.2013.11.022. Epub 2013 Dec 1. Disponible en: <http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877%2813%2900551-3/abstract> .
22. Goya [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.ippok.com/blog/personajes-famosos-con-enfermedades-raras/>
23. Ringman JM. The Huntington disease of Woody Guthrie: another man done gone. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20(4):238-43. Disponible en: <http://www.pubfacts.com/detail/18091075/The-Huntington-disease-of-woody-guthrie-another-man-done-gone> .
24. Monaco F1, Servo S, Cavanna AE. Famous people with Gilles de la Tourette syndrome? *J Psychosom Res*. 2009;67(6):485-90. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.07.003. Epub 2009 Sep 30. Disponible en: <http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999%2809%2900267-0/pdf> .
25. Jim Abbott [homepage en Internet] in: Baseball-reference.com [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.baseball-reference.com/players/a/abbotji01.shtml>
26. Jobling MA. Genes and queens. *Investigative Genetics* 2011; 2:14
27. Thompson EM, Winter RM. Another family with the "Habsburg jaw". *J Med Genet* 1988; 25:838-842. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1051613/> .
28. Cerda L J. Carlos de España, el hechizado. *Rev Med Chil*. 2008 ;136(2):267-70. doi: /S0034-98872008000200019. Epub 2008 May 7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000200019&lng=es .
29. Eugenia Martinez Vallejo, la monstrea vestida. [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: https://www.museodelprado.es/coleccion/obra-de-arte/eugenia-martinez-vallejo-vestida_/f8092cbd-8dd4-4c63-af63-1402940150f0.
30. Travieso TellezA, Menéndez García R, Licourt Otero D. Caracterización clínico genética del síndrome Prader Willi. *Rev Ciencias Médicas*, Dic 2014, vol.18, no.6, p.974-982. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942014000600005&script=sci_arttext .
31. Conde Gouriev. *Artehistoria*. [homepage en Internet]. [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.artehistoria.com/v2/obras/2613.htm>
32. Madame Marcotte de Sainte Marie. *Artehistoria*. [homepage en Internet]. [citado 8 de diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.artehistoria.com/v2/obras/2614.htm>
33. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev*. 2013;21(1):23-39. Disponible en: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/edrv.21.1.0387?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=c_r_pub%3Dpubmed& .
34. Czeizel A. Life and death Tutankhamun from human genetic aspects. *Ther Hung*. 1980; 28(1):40-329.
35. Kozma C. Dwarfs in ancient Egypt. *Am J Med Genet A*. 2006;140(4):303-11. Disponible en: <http://www.academia.dk/MedHist/Biografier/PDF/DwarfsInAncientEgypt.pdf> .
36. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R et al. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (2001). *Am J Med Genet. A*. 2011 May; 155(5): 943968. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166781/> .

37. List of people with dwarfism. Project Gutenberg Self-publishing press. Disponible en: http://www.gutenberg.us/article/WHEBN0007345995/List%20of%20people%20with%20dwarfism#cite_note-53 .

38. Majka L, Gozdzik J, Witt M. Cystic fibrosis a probable cause of Frédéric Chopins suffering and death. J. Appl. Genet. 2003; 44(1): 77-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12590184> .

39. Young P, Bernaciak JM, Bruetman JE, Finn BC, Miranda MC. Frederic Chopin (1810-1849), y su enfermedad. Rev Med Chil. 2014;142(4):529-35. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000400018 .

40. Garcia Garcia A. Petrucciani, un grande de pequeña estatura. [monografía en Internet], Infomed especialidadesdes. Genética médica. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/genetica/verpost.php?blog=http://articulos.sld.cu/genetica&post_id=2860&c=4267&tipo=2&idblog=141&p=1&n=de .

41. Morales Peralta E. El hombre perfecto. Elementos. 1994.; 21 (3): 33-35.

42. López Espinosa JA. Ramón Zambrana. El doctor Ramón Zambrana Valdés y el repertorio económico de medicina, farmacia y ciencias naturales. Rev Cubana Salud Pública [revista en la Internet]. 1999 Jun [citado 2015 Dic 04]; 25(1): 86-93. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34661999000100011&lng=es .

43. Espinosa JA. El doctor Ramón Zambrana Valdés y el repertorio económico de medicina, farmacia y ciencias naturale. Rev. Cubana de Salud Pública 1999 [Internet] ; 25(1) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34661999000100011&script=sci_arttext .

44. Herman N. Arsenio Rodríguez. All Music [Internet][citado 8 de Diciembre del 2015]. Disponible en: <http://www.allmusic.com/artist/arsenio-rodr%C3%ADguez-mn0000600775/biography> .

45. Carpentier A: El reino de este mundo, Sexta Edición. México DF: Compañía General de Ediciones S.A.; 1973, P, 79.



Dra Estela Morales Peralta: Especialista de Primer y Segundo grados en Genética Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Profesora e Investigadora Titular. Jefa del departamento de Medios Diagnósticos. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. ***Si usted desea contactar con la autora principal de la investigación hágalo aquí***
