

Show de horrores: a ciência por trás das aberrações

Freakshow: The science behind the freaks

Raíssa Arcoverde Borborema Mendes ¹, Gabriel Veloso Cunha ¹, Ettore Mendes Azenha ¹,
Verônica Cristine Rodrigues Costa ¹, Byannkah Abrão Ferreira Mendes ¹,
Bárbara Elisabeth Schroff ¹, Robert Pogue ²

Resumo

Durante o complexo desenvolvimento humano, diversos fenômenos anômalos podem ocorrer, resultando em indivíduos com aparências atípicas. Devido à curiosidade, misticismo, fascínio e até mesmo repulsa expressos por diversas populações ao longo da história, surgiu o grande mercado dos *freak shows*. Estes foram eventos circenses, que predominaram durante os séculos XIX e XX, em diversos países, que apresentavam indivíduos com aspectos fenotípicos divergentes para fins não somente informativos, mas também de entretenimento. Com a ascensão do conhecimento científico, hoje se conhece boa parte das bases genóticas que determinam a ocorrência de manifestações que cursam com aparências que levavam indivíduos a serem taxados de “monstros” ou “aberrações”. Neste trabalho, objetiva-se elencar os principais fenótipos associados aos *freak shows*, considerando seus aspectos históricos, sociais, hipóteses diagnósticas e as características genético-moleculares associadas. Foram realizadas buscas sem limites temporais nas bases de dados virtuais PubMed, Scielo, assim como Portal Capes e, devido à escassez de informações acerca do tema, foram incluídos como fontes de pesquisa livros-texto e websites. Desse modo, foram encontradas doenças que cursam com fenótipos pertinentes, bem como relatos de indivíduos com diversos diagnósticos diferenciais e outros para os quais hipóteses não foram encontradas.

Palavras chave: Aberrações, Genética, Malformações, Diagnóstico

Abstract

During the complex process of human development, a range of different anomalies may arise, resulting in individuals with atypical appearances. Based on curiosity, legend, fascination and even revulsion expressed by different groups throughout history, there arose a significant market for freak shows. These were circus-type events, which were common during the 19th and early 20th centuries in various countries, presenting individuals with divergent features with a view not only to being informative, but also for entertainment. With increased scientific knowledge, we can now

333

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Docente doutor do Programa de Pós Graduação em Ciências Genômicas da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: raissaborborema@gmail.com

Recebido em 15/09/2016

Aceito, após revisão, em 23/09/2016

characterize many of the genetic aberrations that determine the occurrence of physical manifestations that once upon a time led to people being called monsters or freaks. The objective of this review is to describe some of the main phenotypes that were associated with the freak shows, detailing historical and social aspects as well as diagnostic hypotheses and their molecular-genetic etiologies. To this end we performed literature searches without time limitations using PubMed, Scielo and the CAPES portal, and where necessary due to limited information sources, we included references from general internet searches and text books. We describe a series of genetic disorders that result in pertinent phenotypes, and use well known cases of documented individuals with these diverse diagnoses, as well as others for which a definitive hypothesis remains unknown.

Keywords: Freaks, Genetics, Malformations, Diagnosis

Introdução

Existe uma marcada tendência evolutiva de fascínio e curiosidade a indivíduos de uma mesma espécie que apresentem divergências fenotípicas notáveis. Essa fascinação às vezes chegou a se manifestar como exploração. Ao longo de grandes escalas de tempo, se beneficiaram os grupos que deixavam para trás aqueles com limitações físicas importantes, de forma que as predisposições a alterações morfológicas evidentes foram progressivamente excluídas do *pool* gênico de diversas populações. Tal propensão torna-se evidente ao se analisar culturas, como a da *pólis* grega Esparta em que crianças que eram julgadas incapazes de vir a ter utilidade militar eram prontamente “descartadas” para que os recursos que seriam usados para a sua criação fossem redirecionados.¹

Em detrimento a essa evidente predisposição evolutiva, em determinadas culturas, indivíduos com alterações evidentes se

apresentavam como lucrativas formas de entretenimento, de maneira que existem relatos de que até mesmo, após sua morte, seus corpos embalsamados foram expostos.² Pessoas de diferentes idades e classes sociais expressavam curiosidade e interesse ao presenciar as apresentações, as quais eventualmente eram utilizadas para suprir necessidades políticas, morais ou religiosas.³

Os *freak shows* foram eventos que predominaram durante os séculos XIX e XX, em diversos países, e apresentavam – frequentemente ridicularizando – indivíduos com aspectos fenotípicos divergentes para fins não somente informativos, mas também de entretenimento. Os indivíduos eram expostos como “monstros” e “aberrações”, de forma que essas estigmatizações eram altamente rentáveis para os que os apresentavam.⁴

Por muito tempo, as explicações a etiologias que explicariam as características físicas apresentadas permaneceram como

incógnitas ou sendo mencionadas interpretações, como maldições ou castigos advindos de divindades.⁵ Entretanto, hoje são conhecidas diversas entidades nosológicas que cursam com características macroscópicas associáveis aos aspectos apresentados, de forma que é evidente que os indivíduos, que outrora foram taxados de monstros, são apenas pessoas diferentes. Fato que historicamente se tornou mais evidente mediante avanços que permitiram a caracterização dessas alterações a um nível genético-molecular, desmistificando tais fenótipos.

Neste trabalho, objetiva-se elucidar os principais padrões morfológicos corporais que, segundo descrições na literatura, estavam presentes nos eventos em questão. Serão discutidas as bases patológicas em termos de

fenótipo e genótipo, bem como os demais sinais encontrados nas síndromes e *insights* nos novos avanços pertinentes à compreensão genética e molecular das doenças.

O Homem Elefante

Um dos mais famosos sujeitos dos *freak shows* era conhecido como o Homem Elefante (Elephant Man). Joseph Merrick era um britânico com aparência peculiar advinda de deformidades dermatológicas e musculoesqueléticas, que iniciaram ainda quando criança, dificultando sua fala, sono, deambulação, bem como interações sociais. Os marcos em sua aparência eram os crescentes de tecido subcutâneo ao longo do corpo, escoliose espinhal, lesões na pele, membros superiores e inferiores e crânio (Figura 1).⁶

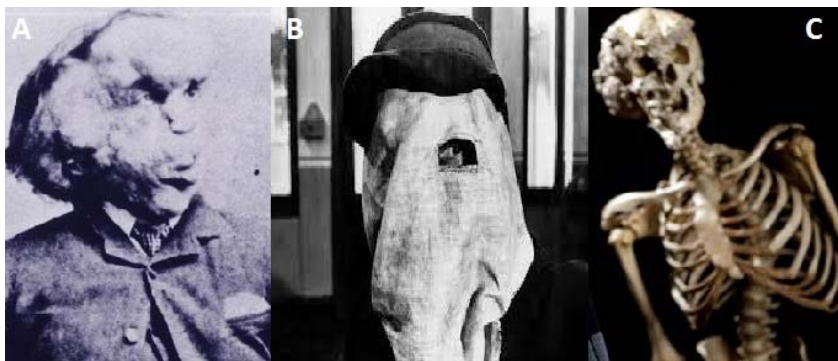


Figura 1: (A) Joseph Merrick, o portador do fenótipo de “homem elefante”, (B) a máscara que segundo relatos utilizava ao sair nas ruas e (C) seu esqueleto.

Por trás dessa aparência atípica, se encontrava um indivíduo que, segundo relatos, era extremamente inteligente e bondoso. Fora criado como uma criança normal até próximo aos dez anos de idade,

inclusive frequentando a escola, quando sua mãe faleceu devido a um quadro de tuberculose. Posteriormente, seu pai se casara com uma mulher que possuía aversão a Merrick, o que associado à progressão das

lesões cutâneas o fizeram abandonar sua casa e se candidatar para participar de *freak shows*. Após passar a maior parte de sua vida em tais eventos para se manter financeiramente, conheceu Frederick Traves, um médico do Royal Hospital de Londres, quem permitiu que vivesse na instituição até o fim de seus dias, o qual teoriza-se que ocorreu por asfixia, durante o sono, aos 28 anos, em decorrência do gigantismo da sua cabeça.^{6,7}

Merrick veio a óbito sem o diagnóstico de sua doença, sendo que diversas hipóteses foram propostas após sua morte. Posteriormente, por muito tempo, acreditou-se que a Neurofibromatose tipo 1 (NF1, OMIM 162200) era o diagnóstico etiológico mais provável, mas diversos achados posteriores refutaram essa ideia. Entretanto, a mídia e até mesmo alguns profissionais de saúde utilizam o termo “doença do homem elefante” como sinônimo de NF1, prática com importantes repercussões no sofrimento psicossocial dos portadores e suas famílias.⁸

No nascimento, se apresentava sem nenhuma deformidade evidente, sendo que as lesões apareceram por volta de 18 meses de vida e progrediram com o envelhecimento. Entre os achados contrários à Neurofibromatose, estão história familiar negativa, sem lesões *café au lait* - presentes em 99% dos portadores da síndrome - ou relatos de achados histopatológicos sugestivos - suas últimas amostras de tecido foram perdidas em um ataque durante segunda

guerra mundial. Somando-se ao fato que as manifestações apresentadas eram muito mais expressivas que a maioria dos portadores de Neurofibromatose, tem sido discutido que a ocorrência de síndrome de Proteus (OMIM 176920) é o diagnóstico mais provável. Entre os achados encontrados ainda não citados que corroboram essa ideia, estão adelgaçamento da pele, hiperplasia plantar, hipertrofia de ossos longos, massas subcutâneas inespecíficas, anormalidades vasculares, prováveis lipomas e macrocefalia.⁹

A síndrome de Proteus é uma desordem associada a um mosaicismismo somático de uma mutação no gene *AKT1*, localizado no braço longo do cromossomo 14.¹⁰ É uma desordem complexa, com predominância masculina, que acomete diversos tecidos, tais como conjuntivo, ósseo, nervoso e renal, caracterizada principalmente pelo crescimento exacerbado assimétrico e desproporcional de determinadas estruturas anatômicas.¹¹ O diagnóstico pode ser realizado de forma clínica, sendo necessária genotipagem somente para casos precoces, em que os achados são inespecíficos.¹² Não foram encontrados relatos de abordagens terapêuticas definitivas na literatura, os achados dizem respeito somente a intervenções para resolução sintomática e acompanhamento psicológico.¹³

Foi sugerida também a possibilidade de que o Joseph Merrick na verdade possuísse uma combinação de ambas estas doenças

genéticas - NF1 e Proteus.¹⁴ Enquanto o esqueleto dele tinha sido preservado em um museu, foi realizado uma tentativa de extrair DNA para fazer um diagnóstico molecular por sequenciamento. Porém, devido ao fato que as condições de armazenamento do esqueleto não foram ideais o DNA tinha degradado ao ponto de impossibilitar uma análise definitiva.¹⁵

Enquanto o homem elefante possuía importantes limitações funcionais advindas das deformidades da sua doença, convivera nos *freak shows* com o extremo oposto, a hipermobilidade da síndrome de Ehlers-Danlos.

Síndrome de Ehlers-Danlos

No passado, foram relatados indivíduos com a Síndrome de Ehlers-Danlos que se apresentavam em circos nos

espetáculos de *freaks show*, sendo conhecidos como “homens borrachas”. Estes possuíam incrível flexibilidade, realizavam contorcionismos, inclusive em posições grotescas em virtude da hipermobilidade de suas articulações em que flexionavam seus dedos de forma aparentemente impossíveis, além de diferentes posicionamentos de suas pernas e braços.¹⁶ Esses exibicionistas esticavam a pele por vários centímetros e, assim, ganhavam a vida, como um senhor que foi capaz de colocar seis bolas de golfe em sua boca ao mesmo tempo. Nesse contexto, houve também a descrição de um homem conhecido por tocar o nariz com o lábio inferior. Na figura 2, é mostrada Etta Lake, conhecida como “senhora elástico”, uma famosa exibicionista de circo do século XIX.¹⁷



Figura 2: Etta Lake, a “senhora elástico”.¹⁷

O termo síndrome de Ehlers-Danlos (SED) diz respeito a um diverso grupo de desordens genéticas no tecido conjuntivo por meio de mutações nos genes que codificam as proteínas de colágeno fibrilar ou as enzimas envolvidas na sua transformação.¹⁸ É caracterizada por hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade articular e fragilidade do tecido conjuntivo. Dessa forma, observa-se que os indivíduos portadores da síndrome podem apresentar manifestações vasculares, na pele e no músculo esquelético que dependem do tipo da doença, o que é baseado em critérios clínicos e genéticos relacionados a mutações esporádicas.¹⁹

De acordo com a Nosologia de Villefranche de 1997, a classificação mais recente, o distúrbio foi subdividido em seis tipos principais, o que substituiu o antigo modelo de nove tipos. Nesse contexto, o atual sistema abrange os tipos clássico, hipermobilidade, vascular, arthrochalasia, os quais possuem padrão de herança autossômico dominante, além da cifoescoliose e dermatosparaxis em que exibem herança autossômica recessiva. Os últimos três compreendem uma pequena parcela dos casos, enquanto aproximadamente 90% dos pacientes têm o tipo clássico ou hipermobilidade e cerca de 10%, o vascular, sendo que a distribuição da doença é independente de sexo ou etnia.²⁰

Das formas mais comuns, na clássica (OMIM 130000), ocorrem mutações nos genes *COL5A1*, *COL5A2* e *COL1A1* que codificam colágenos fibrilares, os quais participam da formação da matriz extracelular em tecidos conectivos, com importante papel na regulação da montagem dessa estrutura, além da co-expressão com outros tipos de colágeno.²¹ Enquanto, na hipermobilidade (OMIM 130020), apesar de não possuir defeito definido, estudos apontam possíveis alterações no gene *COL5A3*, o que indicaria diferenças nas proporções de colágeno do tipo I em relação ao III, bem como essas fibrilas com menor diâmetro.¹⁸ Já, a forma vascular (OMIM 130050) envolve mutações no gene *COL3A1* codificador do colágeno tipo III que provocam a síntese reduzida de proteínas viáveis, sendo caracterizada pela fragilidade das paredes dos vasos sanguíneos e órgãos internos, o que compromete a expectativa de vida do paciente.²² Desse modo, a tabela 1 apresenta aspectos genéticos e clínicos dos tipos apresentados.²³

Não somente peculiaridades funcionais chamavam a atenção nos espetáculos, alguns exibicionistas se destacavam pela sua aparência bizarra, de forma que não eram necessárias performances – apenas sua presença era suficiente. Um desses quadros era proporcionado pela hipertrocose.

Tabela 1: Classificação da síndrome de Ehlers-Danlos²³

Tipo	Localização citogenética (gene)	Falha	Características clínicas
Clássica (OMIM 130000)	2q32.2 (<i>COL5A2</i>) 9q34.3 (<i>COL5A1</i>) 17q21.33 (<i>COL1A1</i>)	Deficiência de colágeno V	Flacidez da pele, hipotonia muscular, cicatrizes, hipermobilidade articular
Hipermobilidade (OMIM 130020)	Desconhecido	Desconhecida	Flacidez da pele, hipermobilidade articular, recorrentes luxações
Vascular (OMIM 130050)	2q32.2 (<i>COL3A1</i>)	Deficiência de colágeno III	Ruptura arterial, veias varicosas, hipermobilidade da pequena articulação
Cifoesciose (OMIM 225400)	1p36.22 (<i>PLOD1</i>)	Deficiência da enzima lisil-hidroxilase, necessária no processamento de colágeno	Hipotonia muscular, escoliose desde o nascimento, fragilidade da esclera
Arthrochalasia (OMIM130060)	7q21.3 (<i>COL1A2</i>) 17q21.33 (<i>COL1A1</i>)	Deficiência de colágeno I	Hipermobilidade, luxações, hipotonia muscular, cifoesciose
Dermatosparaxis (OMIM 225410)	5q35.3 (<i>ADAMTS2</i>)	Deficiência da enzima necessária no processamento de colágeno I	Alta flacidez da pele, fácil contusão, hérnias, ruptura prematura de membranas fetais

Adaptado: Parapia LA et al (2008).²³

Não somente peculiaridades funcionais chamavam a atenção nos espetáculos, alguns exibicionistas se destacavam pela sua aparência bizarra, de forma que não eram necessárias performances – apenas sua presença era suficiente. Um desses quadros era proporcionado pela hipertroscose.

Hipertricose

Julia Pastrana foi uma das principais representantes da síndrome. É descrito que a mexicana se juntou a um circo itinerante aos 20 anos de idade em virtude das características fenotípicas da hipertricose congênita generalizada terminal com

hiperplasia gengival. Nesse período se casara com Theodore Lent, seu possível empresário. Assim, desde 1857, viajavam pela Europa e América em apresentações nos *freak shows* (Figura 3) sendo conhecida como “mulher barbada”, “mulher babuíno” e “indefinida”, condição que a colocava como fonte entretenimento, mas também como grande incógnita perante à ciência da época. Nos relatos conhecidos, Julia teria sido atração para autoridades como o Presidente Abraham Lincoln e a Rainha Victoria, além disso é destacado sua natureza gentil e delicada, embora conhecesse a situação grotesca a que era exposta.²⁴

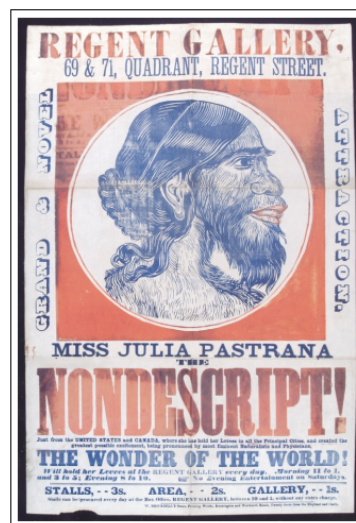


Figura 3: Cartaz de Julia Pastrana para um *freak show* de Londres.²⁴

A hipertricose consiste no crescimento excessivo de pelos em regiões do corpo, predominantemente, independentes de andrógenos, o que a diferencia de hirsutismo em que sobretudo mulheres apresentam distribuição semelhante a

masculina. O padrão clínico pode variar nos indivíduos em que os pelos variam de lanugos, os mais finos para velus, levemente pigmentados, curtos e macios e depois para os terminais, densos e pigmentados. A classificação desse distúrbio é relacionada

com o tempo de início - congênita ou adquirida -, com a extensão - localizada ou generalizada -, com o local envolvido, além do critério de presença de outras anomalias, principalmente, dentárias, auditivas e desordens esqueléticas.²⁵

Na hipertricose congênita, há diferentes padrões de heranças genéticas que envolvem genes associados com formas autossômicas dominantes, recessivas, esporádicas, bem como ligadas ao cromossomo X, sendo alguns exemplos apresentados na Tabela 2. Nesse contexto, os alelos associados à hipertricose podem ser advindos de mutações cromossômicas estruturais, tais como deleções, inserções e duplicações,

sendo ligado à expressão de genes, como, por exemplo, *ABCA5* e *SOX9*, mapeados no braço longo do cromossomo 17, bem como *FGF13*, no braço longo do X, visto que possuem papel essencial na regulação do crescimento do pelo devido à codificação de proteínas lisossomais.²⁶ Na literatura, são relatadas principalmente as formas generalizadas que incluem a hipertricose lanuginosa (OMIM 145700), a universal (OMIM 145701), bem como essa condição associada a malformações que caracterizam síndromes, tais como Ambras, hipertricose congênita generalizada terminal com hiperplasia gengival, e Barber-Say.²⁷

Tabela 2. Hipertricose, genética e características clínicas.

Hipertricose	Hipertricose lanuginosa congênita	Hipertricose universal	Síndrome de Ambras	Hipertricose ligada ao X
Genética	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Relacionada ao X
Características clínicas	Pelos finos, macios, louros a acinzentados, excessivos, poupando apenas mucosas, palmas e plantas Ocasionais anormalidades dentárias	Pelos longos, mais salientes na face, dorso e extremidades proximais Aumenta no período da infância e tende a persistir	Pelos longos, sedosos, distribuídos na face, orelhas e ombros Anormalidades dentárias e mamilos supranumerários	Pelo curto, cacheado e preto, mais salientes nas porções superiores do corpo Anormalidades dentárias, narinas antevertidas, surdez

Adaptado: Schimer, L.(2013)²⁸

Além da hipertricose, a aparência exótica de indivíduos com fibrodissiplasia ossificans progressiva também impressionava os espectadores dos *freaks shows*.

Fibrodissiplasia Ossificans Progressiva

Por muito tempo, as pessoas com fibrodissiplasia ossificans progressiva (FOP) foram colocadas em circos como atrações nos *freak shows*, o que estimulou estudos sobre o fenótipo.²⁹ O primeiro relato data de 1648 em que tais sujeitos foram denominados de “homens de pedra”.³⁰ Harry Eastlack foi um dos pacientes mais famosos com FOP, nasceu

em novembro de 1933, na Filadélfia, e faleceu em novembro de 1933, poucos dias antes de completar 40 anos. Quando adulto, Eastlack tomou a decisão, pessoalmente, de doar seu corpo e seus registros médicos para *The Mutter Museum of the College of Physicians of Philadelphia* com objetivo de proporcionar recursos para estudos acerca da sua condição. Esse esqueleto é o único completamente articulado no mundo e apresenta sinais característicos da doença, como a estrutura extraesquelética oriunda das crises pós-natais da doença, além da presença do esqueleto normotrópico (figura 4).³¹

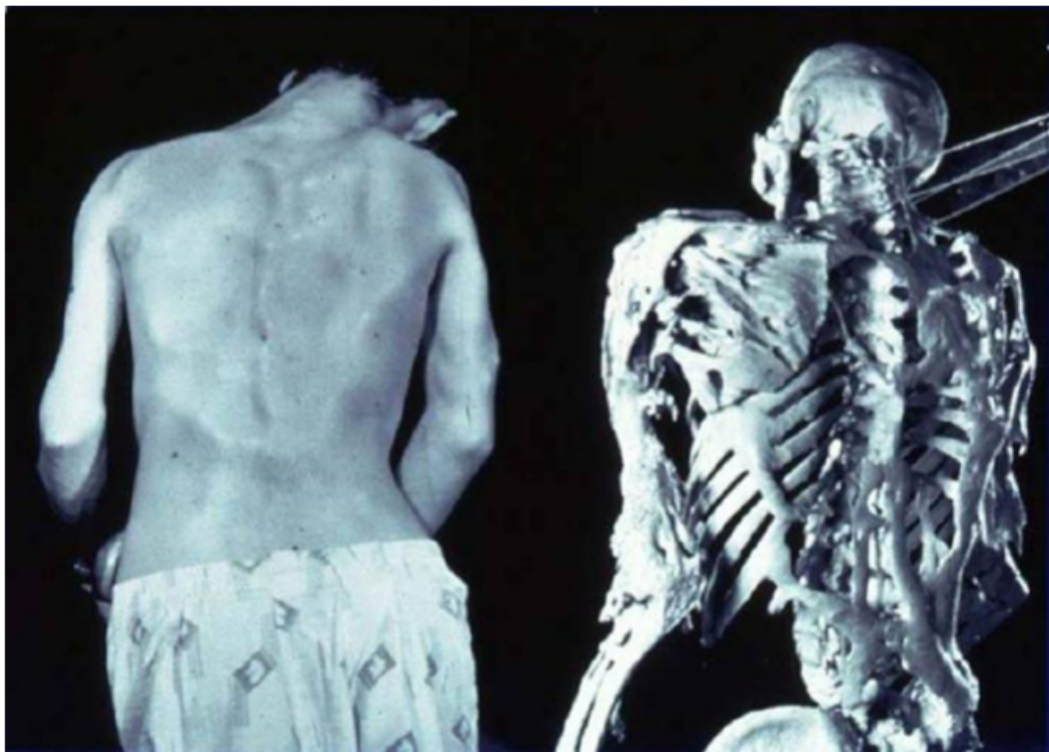


Figura 4: Harry Eastlack e seu esqueleto que foi doado para estudos sobre a sua condição.³¹

A fibrodissiplasia ossificans progressiva (OMIM 135100) é uma rara doença genética em que ocorre formação óssea extraesquelética por meio de ossificação

endocondral.³² Assim, há malformações ósseas no decorrer do desenvolvimento do esqueleto embrionário, bem como ossificação heterotópica progressiva pós-natal de tecido

conjuntivo, tais como tendões, ligamentos, fâscias e aponeuroses; além de músculo esquelético, sendo essa conversão óssea geralmente associada à inflamação.³³

É uma herança autossômica dominante, em que quase todos os casos surgem por mutação espontânea, sem histórico familiar. Não são relatadas diferenças na distribuição de acordo com etnia, sexo ou localização geográfica. Ademais, ocorre esporadicamente, com penetrância completa e expressão variável. Nos pacientes conhecidos, identificou-se a relação da fibrodisplasia ossificans progressiva (FOP) com a mutação pontual (*missense*) no gene *ACVR1* também denominado *ALK2* que codifica um receptor tipo I para a proteína morfogenética óssea (BMP).³⁴ Dessa forma, a fisiopatologia da FOP envolve a expressão desses receptores anormais, os quais possuem tal gene mapeado no braço longo do cromossomo 2 e defeitos nas classes de BMP, como a BMP2 e a BMP4, além da ação de mediadores inflamatórios, tais como NF-kappaB que culminam na esquelétogênese.³³

Os indivíduos com FOP parecem normais ao nascimento, exceto pelo principal fenótipo dessa doença que é a malformação congênita do hálux caracterizada pelo dedo curto e monofalângico. Posteriormente, desenvolve-se a ossificação extraesquelética de músculos esqueléticos, fâscias, tendões, ligamentos, sendo que o músculo liso e o cardíaco permanecem inalterados. Em geral, é

iniciada nos músculos occipitais, paravertebrais e, em seguida, acomete a região próxima às grandes articulações. Esse fenômeno acontece progressivamente de forma imprevisível, afetado por fatores genéticos e ambientais. Por volta da terceira década, a maioria dos indivíduos tem a funcionalidade comprometida, o que faz necessário o uso de cadeia de rodas e cuidados extensivos.³⁵

O quadro possui um componente embrionário importante, assim como outro fenótipo bastante explorado nos *freak shows*, a gemelaridade siamesa.

Gêmeos Siameses

Chang e Eng Bunker foram os gêmeos que deram o nome à anomalia (Figura 5). Ao nascerem - em 11 de maio de 1811, em Mekong, Sião (Tailândia) - a cabeça de um estava entre as pernas do outro e a parte do corpo que os unia estava contorcida, a mãe ao girá-los notou que na verdade os gêmeos estavam unidos.³⁶

Aos 18 anos, os gêmeos começaram a se apresentar em eventos de Boston, onde lucraram por fazerem acrobacias. Estudos da época realizados pelo Dr. Skey, cirurgião do exército britânico, mostraram que os gêmeos compartilhavam o sistema nervoso. Posteriormente, descobriu-se que eles partilhavam também o sistema circulatório, mas o trato digestivo era peculiar a cada um.³⁶

Apesar de participarem de *freak shows*, tentavam ao máximo ter uma vida normal, se casaram, tiveram 22 filhos em que a maioria

não apresentava anomalias ou doenças graves, apenas uma menina e um menino de Chang eram surdos e mudos.³⁶



Figura 5: Chang e Eng Bunker, os “gêmeos siameses”

A formação de gêmeos pode-se dar de duas formas: monozigóticos e dizigóticos. Estes resultam da fecundação de dois ovócitos distintos, desenvolvendo-se a partir de dois zigotos, possuindo em comum o compartilhamento do útero da mãe no mesmo período. Já, aqueles são resultado da fecundação de um ovócito, formando um zigoto que, no estágio de blastocisto, se divide em dois embriões, cada um com seu saco amniótico, compartilhando o mesmo saco coriônico e a mesma placenta. A formação de gêmeos é dada pela atuação de vários genes, sendo uma característica poligenética.³⁷

Os gêmeos siameses ou gêmeos monozigóticos conjugados são um tipo único de monozigóticos e ocorrem quando o disco embrionário não se divide completamente

durante a segunda semana de gestação. Após a fecundação, no quarto dia de gestação, no estágio de blastocisto, começa a formação de gêmeos, pois resulta na divisão do embrioblasto em dois primórdios embrionários.³⁷ Esse processo demora de 8 a 12 dias para ocorrer, mas quando a divisão é tardia, por volta de 15 dias após a concepção, a separação (*splitting*) incompleta do eixo embrionário resulta em gêmeos conjugados. Uma outra alternativa é quando ocorre fusão entre discos embrionários adjacentes em que, em algum momento da gestação, os embriões se juntam por proximidade e associação de células. São gêmeos do mesmo sexo, simétricos, com os segmentos do corpo iguais e unidos pelas mesmas partes.³⁸

A partir disso, existem algumas possibilidades na junção desses gêmeos. Podem ser toracópagos quando há união na parte anterior das regiões torácicas; xifópagos quando são ligados pelo processo xifóide, parede abdominal anterior ou umbigo; pigópagos ocorrem quando são unidos pela face posterior e lateral do cóccix e sacro; isquiópagos são fusionados ao nível do cóccix e sacro em sua porção inferior e craniópagos quando ocorre união ao nível do crânio.³⁸

A gemelaridade siamesa é um fenômeno historicamente presente na humanidade, com incidência praticamente constante. Por outro lado, manifestações congênitas que também foram muito exploradas nos *freak shows* têm ganhado ênfase na mídia atual, em especial a microcefalia.

Microcefalia

Em 1932, o simpático Schlitzie tornou-se o indivíduo com microcefalia mais conhecido do mundo após participar do filme “*Freaks*”. Além da cabeça pequena, tinha baixa estatura e retardo mental que o comparava com crianças de 3 anos.³⁹

Conhecido como “cabeça de alfinete”, o que se sabe sobre sua origem é que foi abandonado ao nascer, prática comum na época quando crianças nasciam com alguma deformidade. Posteriormente, foi resgatado em Nova York e levado a um circo onde

trabalhou por toda sua vida. Por causa de sua condição mental, era protegido e cuidado pela Madame Tetrallini. Morreu em uma casa de repouso para idosos.³⁹

Além de Schlitzie, duas irmãs com microcefalia também participaram do filme e apareciam nas cenas, juntamente com ele, dançando e cantando. Jenny Lee Snow e Elvira Snow eram conhecidas por Pip e Zip, respectivamente.³⁹

Nascidas em Hartwell (Georgia, EUA), não se sabe ao certo a verdadeira data de nascimento das irmãs, mas acredita-se que Elvira tenha nascido em 1901 e, 12 anos mais tarde, Jenny Lee. Também possuíam baixa estatura, além de um retardo mental, no entanto a personalidade doce de ambas encantava os telespectadores. Sua família adotiva utilizava o trabalho das irmãs no circo como forma de sustento. Em 27 de agosto de 1934, morre Jenny Lee, porém Elvira envelheceu e desfrutou os ganhos de seu trabalho.³⁹

A microcefalia pode-se apresentar de duas formas: primária (verdadeira) e secundária. Na forma primária não há déficit neurológico, além da deficiência mental e não ocorre malformação esquelética dos ossos do crânio. Sabe-se que é herdada de forma autossômica recessiva por meio de estudo feito com famílias paquistanesas e indianas (OMIM 251200).



Figura 6: Os microcefálicos Schlitzie e as irmãs Pip e Zip.

Os indivíduos com a microcefalia primária apresentam uma redução na área do córtex cerebral e uma diminuição no tamanho do cérebro, porém não há mudanças na sua constituição.⁴⁰ É uma doença heterogenética que envolve pelo menos 15 genes. De maneira geral, ocorrem mutações em genes que codificam proteínas com papéis na divisão celular cerebral, acarretando defeito na divisão celular de precursores neuronais, o que reduz assim a produção de neurônios na fase de vida fetal. Com base na pesquisa de Bond et al (2005),⁴⁰ exclui-se defeito na migração neuronal ou aumento de apoptose como causa da microcefalia primária. Através da ultrassonografia, pode-se detectar a

microcefalia através do perímetro encefálico. Ao nascer, nas primeiras 24h, o recém-nascido com o diagnóstico da anomalia possui perímetro encefálico medido, de acordo com a OMS, meninos menor de 31,9 cm e meninas menor de 31,5 cm.⁴¹

A microcefalia secundária caracteriza-se por ser consequência de síndromes, como a síndrome de quebra de Nijmegen (OMIM- 251260), causada por mutação no gene *LIG4* em que há retardo de crescimento, imunodeficiência, predisposição ao câncer, além da condição de “cabeça pequena”, a microcefalia; a síndrome de Galloway-Mowat (OMIM- 251300), uma doença autossômica recessiva neurodegenerativa que se

caracteriza por anormalidades do sistema nervoso central e o aparecimento da microcefalia na infância; a síndrome de Feingold (OMIM-164280), doença autossômica dominante causada por deleção do gene hemizigótico *MIR17HG* no cromossomo 13q31.3, gerando malformação dos membros e esôfago, atresias duodenais, além do retardo mental e microcefalia. Esses são alguns exemplos de síndromes que possuem como característica a microcefalia.

A microcefalia pode ser detectada antes do nascimento ou na primeira infância. São indivíduos que apresentam limitações mentais e muitas vezes físicas. Não há cura, porém, com orientações e acompanhamento médico, a condição de vida desses indivíduos pode ser a melhor possível. Na década de 30, quando o filme "*Freaks*" foi lançado, havia grande preconceito, repulsa e animalização desses indivíduos, restando apenas o trabalho em circos ou em shows de horrores.³⁹

Outra importante entidade nosológica em destaque no meio exibicionista devido à

redução do tamanho de estruturas anatômicas foi a Síndrome de Seckel.

Síndrome de Seckel (Nanismo cabeça de pássaro)

Minnie Woolsey, nascida na Geórgia (EUA) em 1880, é um grande exemplo de indivíduo que conquistou o interesse e o fascínio do público em *freak shows*. Razões para tal interesse Minnie tinha de sobra, relata-se que, além de careca, banguela e quase totalmente cega, ela apresentava as características físicas de portadores da síndrome de Seckel, sendo considerada uma aberração frente à sociedade da época. Não há relatos exatos acerca da data de sua morte, porém alguns indícios predizem que ela vivera por, no mínimo, 80 anos.^{42,43}

Descoberta e retirada do asilo em que vivia por um artista de circo, Woolsey iniciou sua carreira em *freak shows* atuando como "Minnie ha-ha" em que, vestindo-se com traje indiano, dançava frente à multidão repetindo seu o jargão (Figura 7).^{42,43}



Figura 7: (A), (B), Woolsey em suas apresentações.^{42,43}

Em 1932, Minnie participou do filme “*Freaks*” em que dançava sobre uma mesa vestida com um traje de penas e pés de galinha, ficando conhecida, até hoje, como Koo-Koo: a menina pássaro.

A síndrome de Seckel, um tipo raro e heterogêneo de nanismo primordial, foi descrita por Seckel em 1960, que definiu suas características principais com base em 13 relatos literários e dois pacientes estudados pessoalmente.⁴⁴

Os portadores dessa anomalia apresentam crescimento intra-uterino deficiente, nanismo, retardo mental, microcefalia, craniossinostose, fronte ampla, rosto estreito, nariz grande em forma de bico e micrognatia, as quais tornam o rosto assimétrico e com aparência de “cabeça de passaro”.^{45,46}

Síndromes, como o dwarfismo macrocefálico osteodisplásico primordial dos tipos I, II e III (OMIM 210710, 210720 e 210730) compartilham características em comum com a síndrome de Seckel, porém o diagnóstico diferencial pode ser realizado baseado em fundamentos clínicos e radiológicos.⁴⁷

A síndrome de Seckel (SCKL) é uma doença autossômica recessiva⁽⁴⁵⁾, associada a vários loci, como a *SCKL2* (OMIM 606744) que foi mapeada no 18p11.31-q11.2 em uma família iraquiana de consanguíneos.

A *SCKL3* foi mapeada no cromossomo 14q em cinco famílias turcas. Mais recentemente, foi realizada, com a identificação, em parentes de segundo grau, com características faciais notavelmente semelhantes ao fenótipo clínico da síndrome de Seckel de um novo locus em 10q21.2-10q22.1.^{46,48}

Em relação à síndrome de Seckel 1 - *SCKL1* (OMIM 210600), que se localiza no 3q22.1-q24, o mapeamento foi realizado com o estudo de duas famílias consanguíneas paquistanesas. Nesse caso, o *ATR*, gene que regula integridade genômica, controla e coordena a replicação do DNA, entre outras funções, foi apontado como o responsável pela anomalia, uma vez que foi identificada, em um indivíduo afetado, uma linha celular de fibroblastos com danos no DNA defeituoso causada pela função prejudicada do *ATR*.^{46,49} Essa mutação no gene *ATR* afeta profundamente o mecanismo de *splicing*, resultando na redução de produção das proteínas, fato que gera as desordens características dessa anomalia.⁴⁵

A despeito das deformidades, a expectativa de vida na Síndrome de Seckel não era tão prejudicada como em determinados quadros que cursavam com déficits em estruturas não somente anatômicas, mas funcionais. Deformidades grosseiras e resistência à insulina são variáveis presentes no Leprechaunism.

Síndrome de Donohue (Leprechaunism)

A popularidade dos *freak shows* com a reunião de multidões que desejavam conhecer pessoas e animais com anomalias fenotípicas se baseou nas características físicas bizarras apresentadas por cada atração. Portadores da síndrome de Donohue (Figura 8), por possuírem seus corpos extremamente afetados, foram objeto de muito interesse.

A Síndrome de Donohue ou Leprechaunism (OMIM 246200) é uma anomalia rara - cerca de um em um milhão de nascimentos - caracterizada por grave retardo no crescimento intra-uterino e pós-natal, diminuição de tecido subcutâneo, da massa muscular, dismorfia facial - face de gnomo, olhos proeminentes, narinas engrossadas e largas, lábios grossos, orelhas

grandes. Outros fenótipos e reações metabólicas também são comuns, como ginecomastia, macropênis, genitais externos femininos virilizados, hipoglicemia de jejum, hiperglicemia pós-prandial, bem como hiperinsulinismo.^{52,53}

O Leprechaunism é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene do receptor de insulina (*INSR*, OMIM 147670) no cromossomo 19p13.2, as quais levam à ausência quase total de receptor funcional na superfície celular com decorrente resistência à insulina e alteração na sinalização celular.^{53,54} É considerada a síndrome mais severa entre as demais associadas à resistência à insulina relacionadas a mutações no gene do seu receptor.⁵⁵



Figura 8: (A), (B), (C), Crianças com Síndrome de Donohue.^{50,51}

A resistência à insulina causa a diminuição de seu efeito biológico que é fundamental para a manutenção do equilíbrio metabólico por atuar em diferentes tecidos como nos músculos, fígado e tecido adiposo. Dessa forma, quantidades de insulina acima do normal são necessárias para manter

homeostase, sendo que o referido desequilíbrio gera os fenótipos apresentados pelos portadores de Donohue.⁵³

A referida síndrome apresenta baixa expectativa de vida e a morte geralmente ocorre durante o primeiro ano de vida, com

raros casos em que pacientes podem sobreviver por mais que dez anos.^{52,53,56}

Nem todos os quadros presentes nos *freak shows* apresentavam alterações notáveis ao nascimento. Um desses fenótipos é o “Homem esqueleto”, que podem manifestar após anos de vida, mas ainda assim permite autonomia e capacidade funcional aos portadores.

O homem esqueleto

No mundo dos *freak shows*, as diferenças extremas também chamavam atenção. Peter Robinson (Figura 9), conhecido como “The human skeleton” ou “The living skeleton” por pesar incríveis 26 quilos, é um desses casos. Foi ator de cinema, teatro, gaitista e artista, atuando por muito tempo no circo de carnaval Ringling Bros nos Estados Unidos. Ele se tornou muito conhecido por seu papel no filme *Freaks* (1932), já mencionado acima.⁵⁷⁻⁵⁹

Filho de pais com ascendência Canadense. Peter nasceu em Chicopee, Massachusetts, Estados Unidos (embora algumas fontes relatem Springfield, Massachusetts, como o local de seu nascimento), em 08 de abril de 1874, tendo infância e aparência normal até início da adolescência, quando o seu peso começou a cair vertiginosamente. Peter morreu em 1947.

A maior curiosidade relacionada ao artista é que, em 1924, quando tinha 45 anos, Peter se casou com sua companheira (também artista de circo) Baby Bunny Smith que, ao 23 anos de idade, pesava nada menos que 211 quilos, um contraste que impressionava os espectadores.⁵⁷⁻⁵⁹

Relata-se que a maioria dos casamentos entre pessoas extremamente magras e gordas eram invenções fraudulentas para chamar mais atenção do público, apesar dessas especulações, Baby Bunny Smith e Peter tiveram dois filhos.⁵⁷⁻⁵⁹



Figura 9: (A) Peter Robison, o homem esqueleto⁵⁷ (B) Peter Robison no circo⁵⁹ e (C) Peter Robison e sua esposa^{57,60} (B) Peter Robison no circo e (C) Peter Robison e sua esposa.

Acredita-se que a explicação para a extrema magreza e baixo peso de Peter Robinson é a síndrome de Berardinelli-Seip, mais comumente chamada de Lipodistrofia Congênita Generalizada (CGL – OMIM 608594), rara doença autossômica recessiva que se caracteriza pela ausência de quase total de tecido adiposo e resistência grave à insulina.⁶¹

Referida síndrome pode se manifestar desde o nascimento – detectável no parto –, ou tardiamente, na primeira infância e adolescência, como ocorreu no caso do Homem Esqueleto.^{54,61}

Além de lipodistrofia, hiperinsulinemia grave, hipertrigliceridemia (que pode causar pancreatite aguda),

intolerância à glicose, diabetes mellitus, hepatoesplenomegalia, níveis séricos baixos de leptina e adiponectina, hipertrofia cardíaca e retardo mental leve são características que podem ser associadas.^{54,61,62}

Há na literatura atual a descrição de 04 tipos de Lipodistrofia Congênita Generalizada, as quais cursam com fenótipos e clínica bastante semelhantes, distinguindo-se pelos genes e locus em que se manifestam, conforme descrito abaixo (Tabela 3).

A lipodistrofia conferia ao portador um quadro generalizado de déficit de um tecido específico, diferentemente da agenesia sacral – outra atração famosa nos eventos em questão, mas que cursava com a ausência focal de estruturas.

Tipo	OMIM	Localização	Gene/Locus
1 (CGL1)	#608594	9q34.3	<i>AGPAT2</i>
2 (CGL2)	#2697000	11q12.3	<i>BSCL2</i>
3 (CGL3)	#612526	7q31.2	<i>CAV1</i>
4 (CGL4)	#613327	17q21.2	<i>PTRF</i>

Tabela 3: Variáveis genéticas associadas à Lipodistrofia Congênita Generalizada.

Agenesia Sacral

Agenesia sacral ou síndrome da regressão caudal é caracterizada pela ausência de todo ou de parte do sacro e denota malformações derivadas da região caudal do embrião, ou seja, do sistema urogenital, do

intestino posterior, da coluna vertebral, da medula espinhal e dos membros inferiores (pernas e pés).⁶³

Na forma autossômica dominante, há a agenesia parcial do sacro, geralmente, envolvendo vértebras sacrais S2 - S5, com a

primeira vértebra sacral intacta (sacro em forma de foice) e inclui como características associadas à malformação anorretal e malformação pré-sacral em massa, as quais, juntas, têm sido definidas como a síndrome de Currarino (OMIM 176450), que provavelmente é causada por mutação no gene *homeobox HLXB9*, com localização 7q36.3.⁶³

A ausência de membros e extrema capacidade de executar normalmente as tarefas diárias impressionava as pessoas. Nesse sentido, Johnny Eck (figura 10) é um ícone, portador de agenesia sacral, com tronco encurtado, pernas e pés subdesenvolvidos - ficavam escondidos sob a roupa -, se destacou nos *freak shows*.⁶⁴

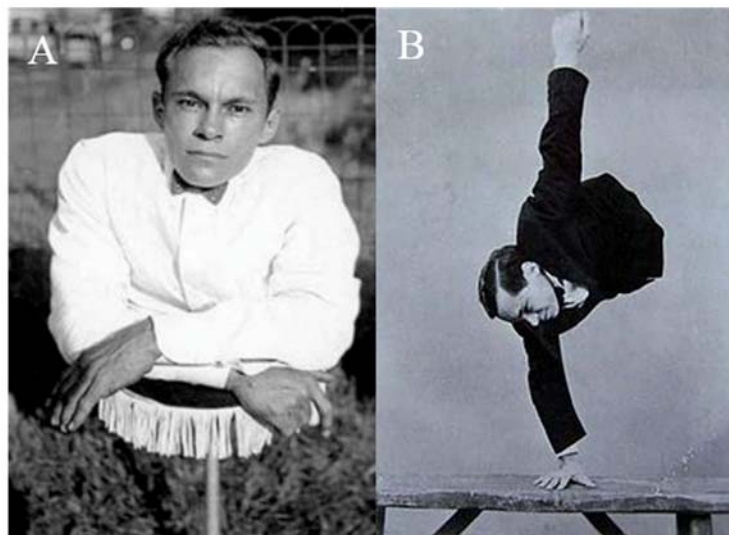


Figura 10: (A) Johnny Eck, um portador de agenesia sacral que se destacou nos *freak shows*(64) e (B) Sua famosa acrobacia *handstand*⁶⁴ e (B) Sua famosa acrobacia *handstand*.

Eck nasceu em Baltimore, Maryland, em 27 de agosto de 1911, juntamente com seu irmão gêmeo Robert - gêmeo idêntico, porém fisicamente normal -,⁵⁹ contrariou as expectativas e viveu de forma saudável por 79 anos, falecendo em janeiro de 1991 por um ataque cardíaco enquanto dormia.⁶⁴

No circo Eck, era conhecido por suas impressionantes acrobacias como seu famoso *handstand* de um braço só (figura 10.B),

malabarismos e treinamento de animais. Também era corredor e, por essa característica, recebeu nomes como "O corredor Sem-Pernas" e "O homem mais notável no mundo".⁴²

Em 1932, após ter sido abordado por um caçador de talentos da MGM Studios durante uma atuação em Montreal, Eck apareceu como "*Half-Boy*" no filme *Freaks*, (1932) Atuou também como criatura

pássaro ou "Pássaro Gooney " em três filmes do Tarzan, nos anos de 1932, 1936 e 1941.⁶⁴

Em meio a tantas características talentosas, Johnny Eck também foi ilusionista, hipnotizador e pintor de telas⁶⁴, porém seu maior talento foi nunca ter vergonha de sua aparência e superar o rótulo deficiente que lhe foi atribuído no momento do nascimento.⁴²

Atualmente, podemos encontrar vários exemplos de pessoas que, assim como Eck, superaram os limites de suas deficiências

físicas e se destacaram, tais como Boddy Martin (figura 11.A), também portador de agenesia sacral e jogador de futebol americano, e Nicholas James Vujicic (figura 11.B), palestrante motivacional, portador da síndrome tetra-amelia (OMIM 273395), uma anomalia rara que se caracteriza pela ausência completa dos quatro membros, causada por mutação homozigótica no gene *WNT3* do cromossomo 17q21.^{65,66}

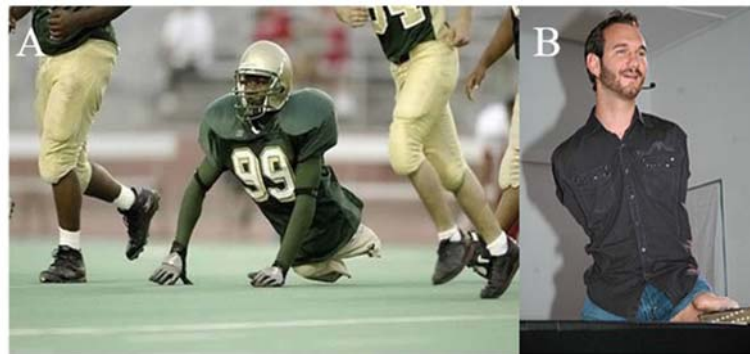


Figura 11: (A) Boddy Martin, jogador de futebol americano⁶⁷ e (B) Nicholas James Vujicic^{65,67} e (B) Nicholas James Vujicic.

Considerações finais

É evidente que durante o complexo desenvolvimento humano, ainda não completamente compreendido, eventos anômalos podem ocorrer, resultando em indivíduos com aparência atípica. Muitas vezes, tais fenômenos são imprevisíveis e podem ainda culminar em grandes dificuldades para aqueles que portam o fenótipo. Quando associados à curiosidade, misticismo, fascínio e até mesmo repulsa expressos por diversas populações ao longo

da história, surgiu o grande mercado dos *freak shows*.

Nos últimos séculos, o franco desenvolvimento científico-tecnológico permitiu que hoje sejam conhecidas as bases fisiopatológicas de diversos quadros que outrora foram incógnitas. Embora ainda existam fenótipos historicamente associados aos *freak shows* que não foram elucidados, são poucos aqueles que não foram propostas hipóteses sobre seus diagnósticos diferenciais, corroborando que os portadores dessas

anomalias são acima de tudo, pessoas. Dessa forma, observa-se que a desmistificação desses indivíduos envolve preceitos de humanização, ética e respeito perante à sociedade.

Referências

1. Futuyma DJ. *Biologia Evolutiva*. 2ª. Ribeirão Preto - SP: SGB; 1993.
2. Durbach N. “Skinless Wonders”: Body worlds and the victorian freak show. *J Hist Med Allied Sci*. 2014;69(1):38–67.
3. Pettit FY. Freaks in Late Nineteenth-Century British Media and Medicine. 2012;(February):1–242.
4. Souza VL De. Monstros : do freak show às leituras artísticas. :1–10.
5. Assistant S, Studies G, Studies A, Her PVII, Zittlau A, Studies A, et al. Exploring the Cultural History of Continental European Freak Shows and “Enfreakment .” Publishing CS, editor. 2012.
6. Huntley C, Hodder A, Ramachandran M. Clinical and historical aspects of the Elephant Man: Exploring the facts and the myths. *Gene. Elsevier B.V.*; 2015;555(1):63–5.
7. Hopkins A, Treves F, Hurt J, Merrick J. Reflexões em torno do filme “ o homem elefante .” 2011;5(2):201–11.
8. Legendre CM, Charpentier-Cote C, Drouin R, Bouffard C. Neurofibromatosis type 1: persisting misidentification of the “elephant man” disease. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2011;24(1):112–4.
9. Seward GR. The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed. *Bmj*. 1986;293(6559):1435–1435.
10. Ph D, Finn EM, Peters K, Turner J, Jennifer L, Ph D, et al. A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(7):611–9.
11. Cohen MM. Proteus syndrome: An update. *Am J Med Genet - Semin Med Genet*. 2005;137 C(1):38–52.
12. Cohen MM. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet*. 2013;(1):111–9.
13. Sene LS, Sales P de O, Chojniak R. Síndrome de Proteus: relato de caso. *Rev assoc med bras*. 2013;15(4):38.
14. Júnior Cohen MM. Further diagnostic thoughts about the elephant man. *Am J Med Genet*. 1988;29:777–82.
15. Bomford A. Unlocking the secrets of the Elephant Man. BBC Radio 4’s PM programme.
16. Behind the Glamor of the Circus. 1973;63(1):2016.
17. Grahame R, Beighton P. EHLERS-DANLOS SYNDROME * NoC. 1969;
18. Ehlers-danlos D, Danlos TE. Caracterización del síndrome de Ehlers-Danlos tipo III. 2013;17(3).
19. Christophersen C, Adams JE. Ehlers-Danlos Syndrome. *J Hand Surg Am*.

- American Society for Surgery of the Hand; 2014;39(12):2542–4.
20. Ehlers-danlos S De. Classical Ehlers-Danlos syndrome : clinical , Histological and ultrastructural aspects. 2011;164–7.
21. Richards AJ, Martin S, Nicholls AC, Harrison JB, Pope FM, Burrows NP, et al. A single base mutation in COL5A2 Ehlers-Danlos syndrome type II causes. 1998;846–8.
22. Superti-furga A, Steinmann B, Ramirez F, Byers PH. Molecular defects of type III procollagen in Ehlers-Danlos syndrome type IV *. 1989;104–8.
23. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. 2008;(1908):32–5.
24. Browne, J. & Messenger S. Victorian spectacle : Julia Pastrana , the bearded and hairy female. 2003;27:155–9.
25. Pavone P et al. Congenital generalized hypertrichosis : the skin as a clue to complex malformation syndromes. Ital J Pediatr. 2015;1–8.
26. Destefano GM et al. Mutations in the Cholesterol Transporter Gene ABCA5 Are Associated with Excessive Hair Overgrowth. 2014;10.
27. Chen, W., Ring, J. & Happle R. Congenital generalized hypertrichosis terminalis: A proposed classification and a plea to avoid the ambiguous term “ambras syndrome.” Eur J Dermatology. 2015;25:223–227.
28. Schirmer L. Do you know this phenomenon? MMW Fortschr Med. 2013;155(17).
29. Smith M, Conrad C, Deiss WP. Myositis Ossificans Progressiva. 1966;
30. Man S, Report AC, Man S, Presentation C. Stone Man: A Case Report 1 2. 2013;10(1):37–40.
31. Kaplan FS. HHS Public Access. 2015;528(1):7–11.
32. Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. 2015;1–6.
33. Miao J, Zhang C, Wu S, Peng Z. Genetic abnormalities in Fibrodysplasia. 2012;213–9.
34. Kartal-kaess M, Shore EM, Xu M, Schwering L, Uhl M. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): watch the great toes ! 2010;1417–21.
35. Petrie KA, Lee WH, Bullock AN, Pointon JJ, Smith R, Graham RG, et al. Novel Mutations in ACVR1 Result in Atypical Features in Two Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Patients. 2009;4(3):2–5.
36. Martin H. Chang and Eng Bunker, “The Original Siamese Twins”: Living, Dying, and Continuing under the Spectator’s Gaze. J Am Cult. 2011;34(4):372–91.
37. Moore, Keith Persaud T. embriologia clínica. oitava edi. Rio de janeiro; 2008.
38. Sandro A, Souza R De. Gêmeos unidos.

2007;35:183–90.

7c9097f60a2c6019d37af634ecf

39. Revista Medicina Cine [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: <http://revistamedicinacine.usal.es/es/volumenes/79-vol4/num220/1049-freaks-1932-dysmorphisms-solidarity-and-revenge-html>
40. Bond J, Roberts E, Springell K, Lizarraga SB, Lizarraga S, Scott S, et al. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. *Nat Genet.* 2005;37(4):353–5.
41. Portal Brasil Governo Brasileiro [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22553-brasil-adota-recomendacao-da-oms-e-reduz-medida-para-microcefalia>
42. The human marvels [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://www.thehumanmarvels.com/>
43. Altered Dimensions - Koo Koo [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://alterreddimensions.net/2012/minnie-woolsey-koo-koo-the-bird-girl>
44. Majewski F, Goecke T. Studies of microcephalic primordial dwarfism I: Approach to a delineation of the Seckel syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1982;12(1):7–21. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0020053315&partnerID=40&md5=e6a977c9097f60a2c6019d37af634ecf>
45. O’Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG, Jeggo PA, Goodship JA. A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(4):497–501.
46. Casper AM, Durkin SG, Arlt MF, Glover TW. Chromosomal instability at common fragile sites in Seckel syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004;75(4):654–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1182052&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Goodship J, Gill H, Carter J, Jackson A, Splitt M, Wright M. Autozygosity mapping of a seckel syndrome locus to chromosome 3q22. 1-q24. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2000;67(2):498–503. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707626603>
48. Shaheen R, Faqueh E, Ansari S, Abdel-Salam G, Al-Hassnan ZN, Al-Shidi T, et al. Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. *Genome Res.* 2014;24(2):291–9.
49. Tanaka A, Weinel S, Nagy N, O’Driscoll M, Lai-Cheong JE, Kulp-Shorten CL, et al. Germline mutation in ATR in autosomal- dominant oropharyngeal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. The American Society of

- Human Genetics; 2012;90(3):511–7.
Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.01.007>
50. Koklu E, Ariguloglu EA, Koklu S. Leprechaunism (Donohue syndrome): report of a case in a newborn. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;27(3–4):207–8. Available from:
<http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2014.27.issue-3-4/jpem-2013-0341/jpem-2013-0341.xml>
51. hinsdale86.org [Internet]. [cited 2016 Jul 6]. Available from:
<https://www.hinsdale86.org/staff/kgabric/Disease10/DonohueSyndrome.SharplesOchoa/>
52. Kaplowitz PB, Dercole AJ. Fibroblasts from a Patient with Leprechaunism Are Resistant to Epidermal Growth-Factor (Egf) as Well as Insulin. *Pediatr Res* [Internet]. 1981;15(12):1545. Available from: <Go to ISI>://A1981MS44000061
53. Vincent-Desplanques D, Faivre-Defrance F, Wémeau JL, Vantyghem MC. Syndromes d'insulinorésistance extrême génétiquement déterminés. *La Rev Médecine Interne* [Internet]. 2005;26(11):866–73. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866305001748>
54. Elsas LJ, Longo N, Langley S, Griffin LD, Shuster RC. Molecular genetics of severe insulin resistance. *Yale J Biol Med*. 1989;62(5):533–47.
55. Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H, Tükel T, Yuksel-Apak M, D'Haens E, et al. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4251–7.
56. Genet M. A syndrome of insulin resistance resembling leprechaunism in five sibs of consanguineous parents. 1993;470–5.
57. travsd.wordpress [Internet]. [cited 2016 Jul 7]. Available from:
<https://travsd.wordpress.com/2014/04/06/peter-robinson-the-human-skeleton/>
58. Nickell J. The Secret Of The Sideshows [Internet]. Lexington (Kc, Usa): The University Press of Kentucky; 2005. 102 p. Available from:
https://books.google.com.br/books?id=sACcmMWM6t4C&pg=PA101&lpg=PA101&dq=Peter+Robinson+the+human+skeleton&source=bl&ots=vZR6Tw0h6p&sig=V8ilxtZjkYTilgYJI1zNnffrheo&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwisoZvr0N_NAhWETJAKHV0xB8cQ6AEIbDAO#v=snippet&q=Pete+Robinson&f=false
59. Classichorror [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from:
<http://www.classichorror.free-online.co.uk/freaksnattxt.htm>
60. images.askmen.com - 30-true-stores-of-

- side-show-performers [Internet]. [cited 2016 Jul 7]. Available from: <http://images.askmen.com/entertainment/galleries/30-true-stores-of-side-show-performers-141279795458.jpg>
61. Garg A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(12):1220–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra025261>
62. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O’Rahilly S, et al. Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4840–7.
63. Lynch S a, Wang Y, Strachan T, Burn J, Lindsay S. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 2000;37(8):561–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/article-render.fcgi?artid=1734652&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. The human marvels [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://www.thehumanmarvels.com/johnny-eck-the-half-man/>
65. Insbright [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <https://www.insbright.com/inspiring-nick-vujicic-biography/>
66. Niemann S, Zhao C, Pascu F, Stahl U, Aulepp U, Niswander L, et al. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004;74(3):558–63. Available from: [/pmc/articles/PMC1182269/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC1182269/?report=abstract)
67. Hypescience [Internet]. [cited 2016 Jul 7]. Available from: <http://hypescience.com/10-pessoas-incriveis-que-nao-tem-pernas/>