

MUERTE SÚBITA POR MALFORMACIÓN INTESTINAL EN UN SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

*Elena Sánchez-Sabaté^a, Enrique De Francisco Enciso^b, Pilar Molina Aguilar,
Cristina de la Presentación Blasco^d*

Fechas de recepción y aceptación: 21 de marzo de 2011, 27 de abril de 2011

Resumen: El síndrome de Cornelia de Lange (SCDL) es una enfermedad rara que cursa esencialmente con malformaciones múltiples, restricción del crecimiento intrauterino y retraso del desarrollo posnatal, rasgos faciales típicos y retraso mental. Su incidencia en España se calcula en 0,97 por 10.000 nacidos vivos. Se clasifica en tres tipos en función de su severidad. Su diagnóstico es esencialmente clínico. La mayoría de los casos son esporádicos pero se han descrito distintas mutaciones que afectan a genes como el NIPBL, SMC1A y SMC3. Entre las principales causas de muerte se encuentran las relacionadas con las malformaciones gastrointestinales. Se presenta un caso clínico de una niña de tres años que falleció como consecuencia de un infarto intestinal en el seno de una rotación intestinal inversa como parte de un SCDL.

Palabras clave: síndrome de Cornelia de Lange, retraso del desarrollo, rotación intestinal inversa, autopsia infantil.

Abstract: Cornelia de Lange syndrome (CDLS) is a rare disorder that presents primarily with multiple malformations, intrauterine growth restriction and postnatal developmental delay, typical facial features and mental retardation. Its incidence in Spain

^a Doctora en Medicina. Médico Forense. Instituto de Medicina Legal de Valencia.

^b Doctor en Medicina. Médico Forense. Jefe del Servicio de Ordenación y Archivo. Instituto de Medicina Legal de Valencia.

^c Doctora en Medicina. Facultativo Superior del Servicio de Patología. Instituto de Medicina Legal de Valencia.

^d Doctora en Medicina. Médico Forense del Servicio de Patología. Instituto de Medicina Legal de Valencia.
E-mail: presentación_cri@gva.es.



is estimated at 0.97 per 10,000 live births. It is classified into three types according to their severity. Its diagnosis is clinical. Most cases are sporadic but different mutations that affect some genes as *NIPBL*, *SMC1A* and *SMC3* have been described. Among the leading causes of death are those related to gastrointestinal malformations. We report a case of a three year old girl who died as a result of intestinal infarction in the heart of a reversed intestinal rotation as part of an SCDL.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, developmental delay, reversed intestinal rotation, infant autopsy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange (SCDL) es un raro trastorno malformativo múltiple caracterizado por retraso del crecimiento de inicio intrauterino que se extiende al periodo postnatal, facies peculiar y retraso mental.

En 1933 la pediatra holandesa Cornelia de Lange describió dos casos de niñas, no relacionadas entre sí, que presentaban retraso mental y alteraciones morfológicas similares, bajo la designación de *tipus degenerativus amstelodamensis*, y sugirió que estas manifestaciones se deberían corresponder con un nuevo síndrome malformativo (1) que en la actualidad se conoce como síndrome de Cornelia de Lange. Sin embargo, ya en 1916 Brachmann había publicado un caso similar (2), describiendo la autopsia de un niño con severo retraso del crecimiento, hirsutismo y defectos en los miembros superiores, por lo que también se conoce a este raro síndrome con el nombre de Brachmann-de Lange. Además de Brachmann y de Lange, se atribuye al anatomista alemán Vrolik la descripción del primer caso en el siglo XVIII (3).

Clínica del síndrome de Cornelia de Lange

Se dice que el síndrome de Cornelia de Lange es tan característico que, cuando se ha visto un caso, el siguiente puede reconocerse inmediatamente por su fenotipo sorprendentemente similar.

Las características faciales son los signos más frecuentes y reconocibles: microcefalia o microbraquicefalia (98%), cejas confluentes (sinofridia) (99%), pestañas largas y abundantes (99%), línea de implantación baja del cabello tanto anterior como posterior (92%), nariz pequeña de puente deprimido (83%) y con anteversión de los orificios nasales (88%), labio superior fino en forma de uve invertida que da un aspecto de más-



cara lúgubre, paladar ojival (86%) o hendido (20%). También son frecuentes las orejas de implantación baja y en rotación posterior, filtro largo (aumento de la distancia entre la nariz y el labio superior), retromicrognatia y cuello corto (4). La piel puede mostrar, además de un marcado hirsutismo, más frecuente y abundante en los individuos de pelo oscuro, cutis marmorata y cianosis perioral, nevus pigmentarios e hipoplasia mamilar y del ombligo.

Las extremidades, sobre todo las superiores, pueden mostrar malformaciones, unilaterales o bilaterales, que pueden ser muy graves e incapacitantes como amelia (ausencia total de uno o varios miembros), focomelia (ausencia de los segmentos medio y proximal de las extremidades, de manera que manos y/o pies se insertan en la cintura escapular y/o pelviana), micromelia (acortamiento de las extremidades) y oligodactilia (falta de formación de uno o más dedos), o ser malformaciones menores como clinodactilia (desviaciones de los dedos en el plano transversal), sindactilia (fusión de dos o más dedos entre sí) (5). El pequeño tamaño de manos y pies es prácticamente constante. También son frecuentes las anomalías dermatoglíficas como el surco único de flexión en el 5.º dedo, patrón tenar, aumento de incidencia de bucles radiales digitales en dedos distintos del 2.º, hipoplasia hipotenar con imagen de displasia arrosariada como signo de inmadurez, trirradio axial en posición media o distal, bucle de apertura distal o posición oblicua en 4.º espacio interdigital. Se ha descrito una correlación entre el patrón de las crestas epidérmicas y la supervivencia (6); parece que el síndrome es menos severo en pacientes con un patrón relativamente normal en sus crestas.

Con frecuencia se encuentran malformaciones genitales como criptorquidia, hipospadias e hipogenitalismo externo en los varones o útero bicorne e hipogenitalismo externo e interno en la niña.

También son comunes las manifestaciones oculares y auditivas. En un 50% de casos sufren miopía severa, blefaritis crónica, nistagmus, ptosis, epífora, microcornea o estrabismo (7). La sordera, de grado variable, aparece en el 20%, puede ser de causa neurosensorial y su tratamiento debe ser precoz, ya que puede condicionar el retraso del desarrollo del lenguaje; también son frecuentes la atresia del conducto auditivo externo y las otitis (8).

A nivel osteoarticular puede encontrarse limitación de la movilidad del codo por hipoplasia y luxación dorsal de la cabeza del radio, dislocación o displasia de cadera, escoliosis o acortamiento del tendón de Aquiles.

Habitualmente hay malposición de los dientes.

El examen post mortem de los pacientes revela malformaciones congénitas de los órganos internos que incluyen:



- Defectos cardíacos hasta el 25% de los casos, con una gran variedad: comunicación interauricular, comunicación interventricular, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot.
- Alteraciones pulmonares: hipoplasia pulmonar, dificultades respiratorias y para alimentarse en el periodo neonatal y la infancia (71%) que afectan al buen desarrollo y crecimiento del paciente.
- Alteraciones gastrointestinales, incluyendo reflujo gastroesofágico (90%) que provocan en muchos casos esófago de Barret, estenosis pilórica (3%), hernia diafragmática congénita, duplicaciones intestinales y malrotación intestinal que predisponen a la aparición de vólvulos y obstrucciones intestinales (10%).
- Alteraciones renales, sobre todo hipoplasia renal, cambios microcíticos en el riñón y reflujo vesicoureteral.
- Alteraciones neurológicas como ataques epilépticos en el 20% de los casos (4). Se ha demostrado la presencia de neuronas ectópicas en la sustancia blanca de recién nacidos.

Son patologías asociadas en el seno del SCDL la dificultad para la alimentación en el periodo de recién nacido y lactante y la patología respiratoria en el 25% de los casos, alguna vez como resultado del reflujo. El llanto es característicamente débil, interrumpido y de tono bajo.

Uno de los eventos importantes en el SCDL es el sorprendente retraso en la maduración de la estructura y la función de la mayoría de los órganos y sistemas. Está descrito que el 33% nacen prematuramente (9) y el retraso de crecimiento intrauterino es evidente en la mayoría de los niños (68%). El peso medio en el nacimiento es de 2,22 kg en los varones y 2,14 kg en las mujeres (10). En la edad adulta la altura media es de 156 cm en los hombres y 131 cm en las mujeres, con un peso medio de 47,6 kg en los hombres y 30,5 kg en las mujeres.

La mayoría de los individuos tienen un retraso mental de leve a moderado, con cocientes intelectuales entre 30 y 85 (media de 53). Los pacientes con cocientes intelectuales mayores son los que tienen mayor peso al nacer y mayor perímetro craneal. Es manifiesto el retraso del desarrollo psicomotor en la mayoría de las habilidades y, muy particularmente, en el desarrollo del lenguaje (11): aproximadamente, la mitad de los pacientes de 4 años de edad o mayores combinan dos o más palabras en una frase, un tercio carecen de vocabulario o utilizan solo una o dos palabras y solo el 4% tienen un lenguaje normal o algo por debajo de lo normal; los niños que tienen los mayores defectos en el desarrollo del lenguaje son, en la mayoría de los casos, los que tienen mayor retraso de crecimiento o intrauterino, alteraciones auditivas y malformaciones de los miembros superiores. Su retraso mental condiciona, además, pobres interacciones sociales, severos



retrasos motores y alteraciones comportamentales como hiperactividad, automutilaciones, trastornos del sueño, comportamiento estereotipado y repetitivo, poca expresividad facial de las emociones, y un perfil de personalidad rígido con una rutina estructurada y con dificultades para aceptar los cambios en dicha rutina.

Clasificación

La expresión de todas estas características es variable en los distintos individuos, por lo cual Van Allen y colaboradores (12) propusieron en 1993 un sistema de clasificación para esta enfermedad sobre la base de los criterios diagnósticos propuestos por Preus y Rex en 1983 (13). Sugirieron clasificar a los pacientes según la severidad de los hallazgos en tipo I o clásico y tipo II o leve. En la forma clásica o tipo I del SCDL, los pacientes presentan restricción de crecimiento intrauterino, retardo psicomotor moderado a profundo y malformaciones mayores que producen discapacidades severas o la muerte. En el tipo II o forma leve, las características faciales y anomalías esqueléticas menores son similares a las del tipo I; sin embargo, las malformaciones principales están ausentes o son corregibles quirúrgicamente y los problemas funcionales se expresan sólo parcialmente, con un retraso psicomotor leve a limítrofe y una restricción del crecimiento pre y posnatal menos severa. Se ha descrito que en los casos leves, los rasgos faciales pueden desarrollarse durante los primeros 2-4 años de vida, mientras que en los casos severos están siempre presentes en el nacimiento. Como consecuencia, en algunos casos, y aunque su desarrollo esté retardado con respecto a otros niños, el SCDL leve puede pasar sin diagnosticarse hasta que no se han desarrollado las características clásicas. El patrón craneofacial (microbraquicefalia) es similar en ambos grupos, pero las dimensiones del tipo leve se aproximan más a la normalidad.

Se ha descrito un tercer tipo de SCDL, el tipo III o fenocopia, que muestra una gran variabilidad clínica, con rasgos faciales similares pero con expresión parcial. Algunos autores han propuesto dentro de la clasificación considerar el SCDL tipo III para los casos donde haya antecedentes con exposición a agentes teratógenos, delección del ADN mitocondrial o anomalías cromosómicas (12).

Epidemiología

La estimación de la prevalencia global del SCDL es difícil porque los casos más leves suponen un porcentaje desconocido. Un estudio poblacional de la forma clásica del SCDL usando la base de datos EUROCAT (*European Surveillance of Congenital*



Anomalies) estableció la prevalencia de la forma clásica en 1,24 casos por 10.000 nacimientos y la prevalencia del conjunto de casos en 1,6-2,2 casos por 10.000 nacimientos (14). Se estima que, en España, la prevalencia es de 0,97 por 10.000 nacidos vivos (15). No tiene predilección racial (16) y tiene un predominio muy ligero en el sexo femenino (1,3:1).

Etiología

Aunque la etiología del SCDL es desconocida, inicialmente se describió concordancia en gemelos monozigotos, así como afectación de hermanos, lo que llevó a considerar la posibilidad de una herencia autosómica dominante (17). No se ha descubierto ninguna causa medioambiental.

En el 2004, dos grupos independientes de investigadores descubrieron un gen cuya mutación es responsable del síndrome. Se trata del gen NIPBL, el homólogo humano del gen Nipped-B de la *Drosophila melanogaster* (18,19), localizado en la región 5p13-14 del cromosoma 5. Se identificaron todo tipo de mutaciones. NIPBL codifica para una proteína encargada de mantener la cohesión de las proteínas de la cromátide. Los autores llamaron a esta proteína delangina. Los individuos con SCDL tienen uno o varios trastornos del desarrollo que resultan de una defectuosa expresión de esta proteína multifuncional con varios papeles en la cohesión de cromátides hermanas, la condensación de los cromosomas y la reparación del ADN bicatenario (20). Las mutaciones heterocigóticas en NIPBL se han identificado en aproximadamente el 50% de los sujetos con SCDL (21).

En el 2006 fue encontrado un segundo gen, SMC1A, en la región Xp11.2 del cromosoma X (22) y un tercer gen en el 2007, el gen SMC3, en la región 10q25 del cromosoma 10 (23). Ambos genes, como en el caso de NIPBL, están implicados en la cohesión cromosómica, la segregación coordinada de las cromátides hermanas y la regulación de los genes durante el desarrollo. Estos dos últimos genes parecen correlacionarse con una forma más suave del síndrome. SMC1A y SMC3 presentan mutaciones en el 5 y el 1% de los casos de SCDL, respectivamente (23).

Como resultado de estos hallazgos, el SCDL se ha clasificado en una nueva categoría de enfermedades genéticas humanas denominadas cohesinopatías. La herencia es autosómica dominante en las familias con mutaciones en NIPBL y SMC3 y dominante ligada a X en las familias con mutaciones en SMC1A.

La correlación entre genotipo y fenotipo sugiere que los individuos con una mutación identificable en NIPBL tienen un fenotipo más severo que en los casos en los que no hay mutación. Lo mismo ocurre en los casos con mutaciones en los genes SMC1A



y SMC3 en los que, consistentemente, aparece un fenotipo moderado, con ausencia de defectos severos en las extremidades u otras anomalías estructurales.

El diagnóstico de este síndrome es fundamentalmente clínico; se basa en el reconocimiento de los rasgos fenotípicos faciales característicos, restricción del crecimiento intrauterino, anormalidades en las extremidades, retardo del desarrollo posnatal y retardo mental.

El pronóstico del SCDL es malo o reservado. La muerte temprana es habitual en estos pacientes. Un subgrupo de niños con el fenotipo clásico nacen muertos o mueren poco tiempo después del nacimiento por la severidad de las malformaciones. Aproximadamente dos tercios de las muertes ocurren durante el primer año de la vida o durante los dos siguientes, sobre todo como consecuencia de las enfermedades gastrointestinales en pacientes con la forma severa de la enfermedad (24). Entre las causas más frecuentes de muerte se cuentan la hernia diafragmática en la primera infancia y la neumonía por aspiración y el vólvulo en edades más avanzadas. Las cardiopatías congénitas y la apnea son otras causas comunes de muerte. Actualmente, en ausencia de problemas cardíacos, hernia diafragmática o acortamiento severo de los miembros, es esperable que un porcentaje importante de pacientes vivan hasta bien entrada su edad adulta y, en este caso, pueden sufrir mala adaptación social por el retraso mental, los posibles defectos sensoriales (sordera) y las alteraciones morfológicas.

El tratamiento es sintomático. Es necesario el consejo genético. El riesgo de recurrencia puede estar entre el 1 y el 3%.

En este trabajo se presenta un caso de autopsia de una niña en estudio por sospecha de SCDL con un fenotipo leve o tipo II, sin confirmación genética, que fallece de forma súbita por una malformación intestinal subclínica no diagnosticada.

AUTOPSIA JUDICIAL

Se trata del cadáver de una niña de 3 años y ocho meses de edad que fallece de forma súbita, con antecedentes clínicos de sospecha de SCDL y estenosis valvular pulmonar.

El día de su fallecimiento se encontraba durmiendo en el sofá y cayó de éste con signos de dificultad respiratoria, por lo que el padre llamó a los servicios de urgencias procediendo él mismo a realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar, según las indicaciones recibidas por vía telefónica por parte de dichos servicios y hasta su llegada.

La autopsia se realizó de forma protocolizada teniendo la información previa aportada por la diligencia de levantamiento del cadáver, por la apertura de todas las cavidades corporales y tomando las muestras biológicas necesarias para la realización de estudios complementarios.



Examen externo

El cadáver de la niña, de constitución normosómica, pesaba 15 kg y tenía una talla de 99 cm, con un perímetro cefálico de 52 cm, perímetro torácico de 52 cm y perímetro abdominal de 50 cm.

Su aspecto externo presentaba múltiples características identificativas peculiares: microcefalia, implantación baja del cabello que era abundante, oscuro y rizado, pabellones auriculares de implantación baja, hirsutismo generalizado (figura 1) y facies típica con cejas gruesas y pobladas, pestañas muy largas, nariz pequeña con el puente ancho y deprimido y anteversión de las narinas, labios finos en uve invertida, filtro aumentado, dientes separados y micrognatia.

Además, podían observarse dos pequeñas erosiones superficiales en orificio nasal izquierdo y labio superior derecho, dos equímosis en región submandibular, múltiples equímosis en región torácica y abdominal anterior y punturas en las flexuras de ambos codos.

Los fenómenos cadavéricos hallados fueron rigidez instaurada y vencible, livideces posteriores no fijadas, deshidratación labial y corneal con la presencia de mancha de Sommer-Larcher.

Previamente a la apertura del cadáver se realizó el estudio radioscópico de éste, en el que no se apreció ninguna lesión traumática ni cuerpo extraño radiopaco.

Examen interno

A la eversión del cuero cabelludo se apreciaron en este múltiples infiltrados hemorrágicos y tras la apertura de la bóveda craneal se encontró un infiltrado hemorrágico intradural en duramadre occipital. No se encontraron otras lesiones patológicas ni traumáticas en partes óseas ni en encéfalo.

A la apertura de la cavidad torácica se observaron en la grasa subcutánea toracoabdominal múltiples infiltrados hemorrágicos, continuación en profundidad de los descritos en el examen externo y un infiltrado hemorrágico en la cúpula derecha del diafragma. Existía también un hemotórax bilateral y un infiltrado hemorrágico en el mediastino. Se remitió el corazón para su estudio histopatológico.

En la cavidad abdominal se observó la existencia de un hemoperitoneo. El hígado presentaba una solución de continuidad en el lóbulo izquierdo próxima al ligamento falciforme. El bazo tenía hemorragias petequiales. Se procedió a la resección de la práctica totalidad del tubo digestivo, desde el esófago hasta el recto, apreciándose la presencia de una brida de 3,5 cm que se extendía desde yeyuno a región subpancreática y estrangulo-



laba las asas intestinales, produciendo necrosis parietal hemorrágica a nivel del duodeno que se extendía hasta la porción media del yeyuno, compatible con infarto intestinal (figura 2). Al igual que el resto de los órganos, se incluyó todo el bloque digestivo para su estudio histopatológico posterior.

Estudios complementarios

Los estudios toxicológico y microbiológico fueron negativos.

El estudio histopatológico diagnosticó en el corazón una hipertrofia ventricular bilateral (90 g de peso) y displasia valvular pulmonar con estenosis (figura 3), y en el tubo digestivo la presencia de la brida y el infarto intestinal descritos macroscópicamente, que histológicamente se visualizaba como una necrosis hemorrágica transparietal, con reacción inflamatoria inicial en lámina propia. Además se evidenciaban hemorragias y laceración hepática perimortales.

DISCUSIÓN

El SCDL es una alteración genética rara que provoca anomalías severas del desarrollo. Afecta tanto al desarrollo físico como intelectual del niño.

En el caso que se describe, los rasgos externos son compatibles con un SCDL, particularmente la facies característica, incluyendo microcefalia, implantación baja del cabello, pabellones auriculares de implantación baja, hirsutismo generalizado, cejas gruesas y pobladas, pestañas muy largas, nariz pequeña con el puente ancho y deprimido y anteversión de los orificios nasales, labios en uve invertida, filtro aumentado, dientes separados y micrognatia.

Sin embargo, no se encontraron malformaciones severas de los miembros. Tampoco presentaba retraso en su desarrollo físico con respecto a su edad. Sin embargo, sí presentaba, aparentemente, retraso en su desarrollo psicomotor y, de hecho, acudía a un centro de educación especial y a terapias de estimulación, a pesar de lo cual tenía dificultades para deambular, y solo era capaz de usar monosílabos y bisílabos para comunicarse (se carece de información respecto a su cociente intelectual).

Una vez realizada la apertura del cadáver también pudieron evidenciarse malformaciones orgánicas propias de este síndrome, como la displasia valvular pulmonar con estenosis y la rotación intestinal inversa.

La malrotación intestinal es la rotación anormal del intestino debido a defectos anatómicos por interrupción de cualquier estadio de la rotación normal del intestino. El



desarrollo normal del intestino se produce en tres etapas diferentes: primero se produce una herniación umbilical fisiológica que comienza en la sexta semana de gestación. El intestino medio, irrigado por la arteria mesentérica superior, se elonga y protruye en el saco vitelino. Mientras tanto, el asa del intestino medio normalmente rota 90° en sentido antihorario, alrededor del eje de la arteria mesentérica superior, dejando el duodeno posterior al colon transversal. En una segunda etapa, la hernia fisiológica regresa a la cavidad abdominal en la décima semana. Allí el intestino gira otros 180° en sentido antihorario, completando una rotación neta de 270°, que coloca al duodeno por detrás de la arteria mesentérica superior. Por último, el ciego y el colon ascendente migran al flanco derecho y el colon descendente se fija en la gotera paracólica izquierda (25). La rotación inversa de intestino medio se produce por un fallo en la segunda etapa: el mesenterio del intestino delgado forma una fijación estrecha al peritoneo parietal posterior y el colon transversal pasa a través del túnel retroarterial, posicionándose detrás de los vasos mesentéricos superiores mientras que el duodeno pasa delante girando 90° en sentido horario. El intestino puede aparentar estar en su posición correcta, pero la adecuada observación demuestra que su colocación está invertida con respecto a los planos anterior y posterior. La rotación invertida fue descrita por primera vez por Truesdale en un caso de autopsia en 1935 (26) y es la más infrecuente de todas las malrotaciones intestinales con un 2-4% de casos, siendo dos veces más frecuente en la mujer que en el hombre. Son además casos de difícil diagnóstico. La mayoría de las alteraciones de la rotación intestinal se suelen diagnosticar en la población pediátrica haciéndose clínicamente evidentes en el primer mes de vida en el 75% de los casos, y en el primer año en alrededor del 90%, sobre todo por un cuadro de obstrucción intestinal. Sin embargo, la rotación invertida no suele manifestarse hasta la edad adulta y puede hacerlo por un cuadro de obstrucción, por un vólvulo o por una necrosis intestinal (25). En el caso que se comenta, la presencia de una brida ha producido una estrangulación de las asas intestinales con infarto y necrosis intestinal que han sido la causa de la muerte.

El hallazgo de lesiones traumáticas se explica en el caso de los infiltrados hemorrágicos en cuero cabelludo por la presencia de convulsiones agónicas pre mortem y, en el caso de las equimosis distribuidas irregularmente por la superficie del tórax y del abdomen por las maniobras de reanimación cardiopulmonar, ya que reproducen la impronta de la mano durante estas, confirmando este hallazgo el diagnóstico histológico de perimortales. Igualmente resultan compatibles con dichas maniobras la presencia de hemotórax, los infiltrados de mediastino y musculatura intercostal y la laceración hepática con hemoperitoneo.

Las autopsias médico-legales se definen como un conjunto de técnicas que se aplican sobre el cadáver con el objeto de establecer las causas, tanto directas como indirectas, que han conducido a la muerte y circunstancias que han concurrido en ésta. La finalidad



primaria de la autopsia judicial es investigar todas las lesiones o alteraciones anatomo-patológicas que esclarezcan la causa de la muerte en un caso objeto de investigación judicial, y esto no sólo afecta a las muertes de origen violento, sino también a algunas muertes naturales que, por ocurrir de forma súbita e inesperada, entran en la categoría de muertes sospechosas de criminalidad. En este caso, la autopsia no sólo establece el carácter natural de ésta sino que además aportará información relevante para el estudio de ciertas enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico e incluso preventivo. Todo esto hace que la autopsia médico-legal en las muertes naturales no deba ser infravalorada ni considerada una herramienta científica más.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Lange C. Sur un type nouveau de degeneration (typus amstelodamensis). Arch Med Enfants. 1933; 36: 713-9.
2. Brachmann W. Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormalitäten. Jahr Kinderheilkunde. 1916; 84: 225-35.
3. Oostrá RJ, Baljet B, Hennekam RCM. Brachmann-de Lange syndrome 'Avant la Lettre'. Am J Med Genet 1994; 52: 267-8.
4. Ruiz de la Cuesta-Martín C, Abio-Alberó S, García-Bodega O, Rite-Gracia S, López-Pisón J, Vera-Cristóbal F et al. Síndrome de Cornelia de Lange Neonatal. Rev Neurol. 2004; 38: 1027-31.
5. Ireland M. Cornelia de Lange syndrome: clinical features, common complications and long term prognosis. Curr Paediatr. 1996; 6: 69-73.
6. Schuster DS, Strue AM, Johnson SA. Cutaneous manifestations of Cornelia de Lange syndrome. Arch Dermatol. 1966; 93: 707.
7. Nallasamy S, Kherani F, Yaeger D, McCallum J, Kaur M, Devoto M et al. Ophthalmologic Findings in Cornelia de Lange Syndrome. A Genotype-Phenotype Correlation Study. Arch Ophthalmol. 2006; 124: 552-7.
8. Hunter AGW, Collins JS, Deardorff MA, Krantz ID. Detailed Assessment of the Ear in Cornelia de Lange Syndrome: Comparison with a Control Sample Using the New Dysmorphology Guidelines. Am J Med Genet A. 2009; 149A(10): 2181-92.
9. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. De Lange syndrome: A clinical review of 310 individuals. Am J Med Genet. 1993; 47: 940-6.
10. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in the Brachmann-de Lange syndrome. Am J Med Genet. 1993; 47: 1042-9.



11. Badoe EV. Classical Cornelia de Lange syndrome. *Ghana Med J.* 2006; 40: 148-50.
12. Van Allen MI, Filippi G, Siegel-Bartelt J, Yong SL, McGillivray B, Zuker RM et al. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system. *Am J Med Genet.* 1993; 47: 947-58.
13. Preus M, Rex AP. Definition and diagnosis of the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet.* 1983; 16: 301-12.
14. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E et al. EUROCAT Working Group. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(1): 51-9.
15. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Félix V, Jiménez N, Gómez-Ullate J, López JA et al. Síndrome de Brachmann de Lange en nuestro medio: Características clínicas y epidemiológicas. *An Esp Pediatr.* 1998; 48: 293-8.
16. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet.* 1993; 47: 940-6.
17. Kozma C. Autosomal dominant inheritance of Brachman-de Lange syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 66: 445-8.
18. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nature Genet.* 2004; 36: 631-5.
19. Tonkin T, Wang J, Lisgo S, Bamshad J, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nature Genet.* 2004; 36: 636-41.
20. Rollins RA, Korom M, Aulner N, Martens A, Dorsett D. *Drosophila* nipped-B protein supports sister chromatid cohesion and opposes the stromalin/Scc3 cohesion factor to facilitate long-range activation of the cut gene. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 3100-11.
21. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariano A. et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 610-23.
22. Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat. Genet.* 2006; 38: 528-30.
23. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 485-94.



24. Beck B, Fenger K. Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1985; 74: 765-9.
25. Lilleyman A, Levy R, Sillar R. Reversed intestinal rotation: report of two cases and review of the published reports. *ANZ J Surg.* 2006; 76: 947-9.
26. Truesdale PE. Retroposition of the transverse colon. *JAMA.* 1935; 104: 1697-700.

FIGURA 1. Hirsutismo generalizado



FIGURA 2. Brida desde yeyuno a región subpancreática y necrosis parietal hemorrágica duodenal



FIGURA 3. Displasia valvular pulmonar con estenosis



