

Síndrome de Brachmann de Lange en nuestro medio: Características clínicas y epidemiológicas

M.L. Martínez-Frías¹, E. Bermejo², V. Félix³, N. Jiménez⁴, J. Gómez-Ullate⁵, J.A. López⁶, P. Aparicio⁷, A. Ayala⁸, J.M. Gairi⁹, E. Galán¹⁰, M.E. Suárez¹¹, A. Peñas¹², J.M. de Tapia¹³, C. Nieto¹⁴, E. de la Serna⁵

Resumen. Introducción: Presentamos el estudio de las características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Brachmann-de Lange en nuestro medio.

Material y métodos: En este trabajo presentamos el análisis de los 13 casos de niños con el síndrome identificados entre 24.696 niños con defectos congénitos registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) desde abril de 1976 a junio de 1996.

Resultados: La estimación mínima de la prevalencia en nuestro medio es de 0,97 por 100.000 nacidos vivos. Hemos confirmado epidemiológicamente el retraso del crecimiento intrauterino que presentan, y hemos observado que las edades parentales tienden a ser relativamente jóvenes. Se constata una amplia expresividad clínica del síndrome. El 100% de nuestros casos tienen reducciones de extremidades, y les siguen en frecuencia las alteraciones craneofaciales (84,62%), de la distribución del pelo (76,92%) y de genitales (69,23%). La afectación de extremidades es predominantemente superior, y destacamos la existencia de un caso con hernia diafragmática. Subrayamos la importancia del diagnóstico diferencial con el síndrome de Fryns.

Conclusiones: Los casos que hemos observado corresponden a las formas más severas del síndrome, por lo que la frecuencia es una estimación mínima. Sin embargo, parece ser que las formas leves son más frecuentes y se destaca la cara, especialmente la forma de las cejas, como anomalía que nos puede ayudar en el diagnóstico.

An Esp Pediatr 1998;48:293-298.

Palabras clave: Síndrome de Brachmann-de Lange; Síndrome de Cornelia de Lange; Síndrome de de Lange; Epidemiología.

BRACHMANN-DE LANGE SYNDROME IN OUR POPULATION: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Abstract. Introduction: We present the study of the clinical and

¹ECEMC y Departamento de Farmacología, ²ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. ³Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen de la Salud», Toledo. ⁴Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General, Segovia. ⁵Servicio de Neonatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez, Lorca. ⁷Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe, Burgos. ⁸Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁹Servicio de Pediatría, Instituto Dexeus, Barcelona. ¹⁰Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil Infanta Cristina, Badajoz. ¹¹Servicio de Pediatría, Hospital «San Agustín», Avilés. ¹²Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen del Castillo», Yecla. ¹³Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Puerto Real. ¹⁴Servicio de Pediatría, Hospital General, Segovia.

Correspondencia: M.L. Martínez-Frías. ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.
Recibido: Junio 1997
Aceptado: Enero 1998

epidemiological characteristics of Brachmann-de Lange syndrome in our population.

Patients and methods: In this study we present the analysis of 13 cases of Brachmann-de Lange syndrome identified among 24,696 infants with congenital defects registered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) between April 1976 and June 1996.

Results: The minimum estimation of the prevalence in our population is 0.97 per 100,000 live births. We have epidemiologically confirmed the presence of intrauterine growth retardation and have observed that parental ages tend to be relatively young. We have observed a wide range of clinical expression of this syndrome. One hundred percent of our cases have limb reduction defects, followed in frequency by craniofacial alterations (84.62%), abnormal hair distribution (76.92%) and genital defects (69.23%). Upper limbs are predominantly affected and one case of diaphragmatic hernia is worth mentioning. We underline the importance of the differential diagnosis with Fryns' syndrome.

Conclusions: The cases studied correspond to the most severe form of the syndrome, reason for which the prevalence is a minimal estimate. However, the mild forms of the syndrome are more frequent and it is important to consider that the face, especially the form of the eyebrow, could be a good guide for the diagnosis of mild forms of the syndrome.

Key words: Brachmann-de Lange Syndrome. Cornelia de Lange Syndrome. de Lange Syndrome. Epidemiology.

Introducción

En 1933, Cornelia de Lange⁽¹⁾ describió dos niñas con un síndrome de retraso mental, retraso del crecimiento, anomalías por reducción de extremidades y alteraciones faciales. Desde entonces, otros muchos casos han sido descritos con el nombre de síndrome de Cornelia de Lange. No obstante, en 1964 Opitz y cols.⁽²⁾ descubren que el síndrome había sido completamente descrito por Brachmann en 1916, es decir, 17 años antes de que fuera publicado el trabajo de Cornelia de Lange, y propusieron la denominación de síndrome de Brachmann-de Lange.

Aunque la mayoría de los casos con este síndrome son esporádicos, se han descrito casos familiares y en gemelos⁽³⁻¹¹⁾, con consanguinidad entre los padres⁽¹²⁾, y con anomalías cromosómicas⁽¹³⁻¹⁵⁾. Se han descrito algunos aspectos epidemiológicos en ciertas series⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, y se ha estimado que el síndrome tiene una frecuencia con un rango que va desde tan baja como de un 0,6 por 100.000 nacimientos en Dinamarca⁽¹⁹⁾ a tan frecuente como de 1 por cada 10.000 nacimientos en EE.UU.⁽²⁰⁾.

Tabla I Características de los niños con síndrome de Brachmann-de Lange y de sus padres

	Número	Media	D.E.	p <
Peso al nacimiento				
Brachmann-de Lange	13	1.639,6	422,0	
Niños controles sanos	23.747	3.312,4	477,0	0,001
Edad gestacional				
Brachmann-de Lange	13	36,2	2,12	
Niños controles sanos	22.448	39,4	1,78	0,001
Edad materna				
Brachmann-de Lange	13	24,9	4,66	No
Niños controles sanos	23.776	27,5	5,34	significativa
Edad paterna				
Brachmann-de Lange	11	28,7	5,10	No
Niños controles sanos	23.282	30,4	5,74	significativa
Número de embarazos				
Brachmann-de Lange	13	2,15	0,80	No
Niños controles sanos	23.724	2,05	1,29	significativa

D.E. = Desviación estándar

Presentamos el análisis clínico-epidemiológico de los 13 casos de niños con síndrome de Brachmann-de Lange, identificados sobre un total de 24.696 niños malformados registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos^(21,22). El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Esto significa que por cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores, se selecciona un control sano que es el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente malformaciones. Todos los niños nacidos en 75 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas, son examinados por pediatras que, interesados por el problema de los defectos congénitos, colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos especiales (que son comunes para todos) y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados durante los tres primeros días de vida y se seleccionan como casos aquéllos que presenten algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso se selecciona su control, para el que se recogen los mismos datos que para los casos. Los pediatras o bien los ginecólogos que también participan en el estudio, en-

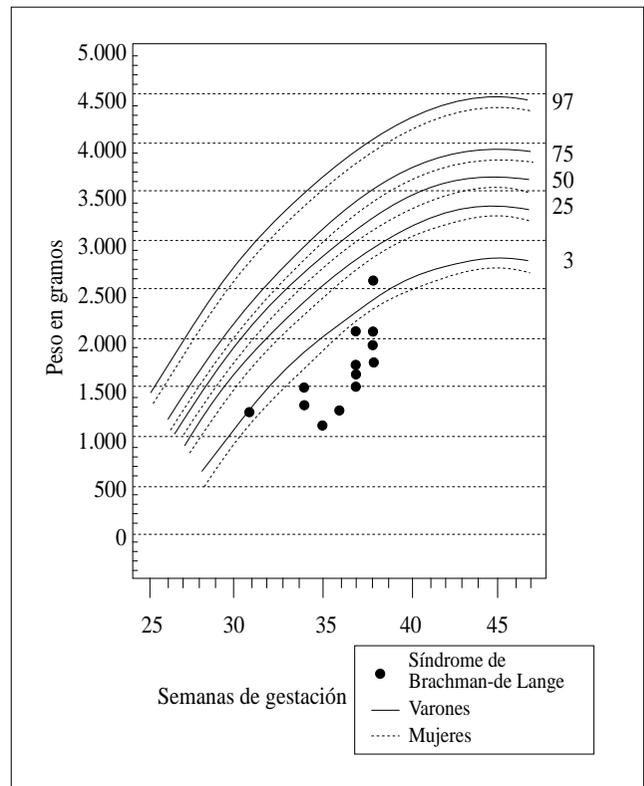


Figura 1. Percentiles de peso/edad gestacional para varones y mujeres.

trevisitan a las madres de los casos y controles para obtener información sobre la historia obstétrica y familiar, exposiciones durante el embarazo, etc. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en el hospital distribuidos por sexo^(21,22).

El presente trabajo, que abarca el período comprendido entre abril de 1976 y junio de 1996, corresponde a un total de 1.333.879 recién nacidos vivos consecutivos, de los que 24.696 se seleccionaron como casos por presentar defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida. La misma información que para los casos se recogió también para otros tantos controles.

Resultados

Hemos observado 13 casos sobre 1.333.879 recién nacidos vivos, lo que nos da una frecuencia de 0,97 por cada 100.000 nacidos vivos (o bien, 1 por cada 102.606).

En la tabla I mostramos los valores de ciertas características de los niños con el síndrome y de sus padres. Así, podemos observar que la media del peso al nacimiento es muy inferior en los casos con síndrome de Brachmann-de Lange que en los controles, siendo las diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0,001$). Lo mismo se observa para la edad gestacional, que está acortada en los niños con el síndrome un promedio de 3,2 semanas ($p < 0,001$). En la figura 1 con los percentiles de peso en nuestra población de controles⁽²³⁾, podemos observar que

Tabla II Comparación de nuestros resultados con trabajos de la literatura

Autores	Edad materna	Edad paterna	Edad gestación	Peso	Razón sexos M/F
Filippi, 1989 ⁽¹⁶⁾	24,4	28,2	37,2	2.148	1,14
Berg y cols., 1970 ⁽²⁴⁾	27,3	30,1	?	?	?
Hawley y cols., 1985 ⁽¹⁷⁾	25,3	27,1	?	?	0,6
Leroy y cols., 1993 ⁽¹⁸⁾	?	?	38,9	2.300	0,76
Presente estudio	24,9	28,7	36,2	1.640	0,86

todos los casos menos uno se encuentran por debajo del percentil 3; es decir, que aunque el promedio de edad gestacional es más corto que en los controles, el bajo peso no es debido al acortamiento de la edad gestacional, sino que presentan retraso del crecimiento intrauterino en prácticamente todas las edades gestacionales de los casos. Por otra parte, aunque las edades de los padres (Tabla I) de los niños con el síndrome muestran un valor promedio menor que las de los padres de niños sanos, las diferencias no llegan a alcanzar valor de significación estadística posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra. Por último, la media de embarazos anteriores de las madres de los casos es igual que la media de las madres de los controles.

En la tabla II mostramos la comparación de nuestros resultados con los obtenidos por otros autores. Es llamativa la concordancia del valor de las medias de las edades de los padres, que son relativamente jóvenes en dos de los estudios revisados. Aunque sólo en dos de los trabajos se ofrece la media del peso, éste es también bajo, aunque superior al nuestro. En todos los trabajos^(17,18,24), menos en el de Filippi⁽¹⁶⁾, existen más niñas que varones afectados.

En la figura 2 representamos la frecuencia de los diferentes tipos de sistemas y estructuras afectadas. Es llamativo que el 100% de los casos que hemos diagnosticado de síndrome de Brachmann-de Lange tenían reducciones de extremidades. La afectación craneofacial es la segunda en frecuencia, observándose en el 84,62% de los casos, seguida de alteraciones del pelo (hipertricosis y sinofridia) descritas en el 76,92% de los casos y de anomalías genitales que se observaron en el 69,23% de los niños con el síndrome.

En la tabla III mostramos de forma más detallada los distintos tipos de defectos congénitos observados en los niños con el síndrome de Brachmann-de Lange, apreciándose la importante diversidad en la manifestación clínica del síndrome. De todos los tipos de defectos, el más frecuente es la microcefalia que era manifiesta al nacimiento en el 61,54% de los niños con el síndrome. El siguiente defecto en frecuencia corresponde a la ausencia/hipoplasia de cúbito, que se observó en el 46,15% de los niños con síndrome de Brachmann-de Lange. Es llamativo que este defecto del cúbito se presentó con una frecuencia que es 6 veces superior a la observada para la afectación similar del radio. También se apreció la hipertricosis y la sinofridia con

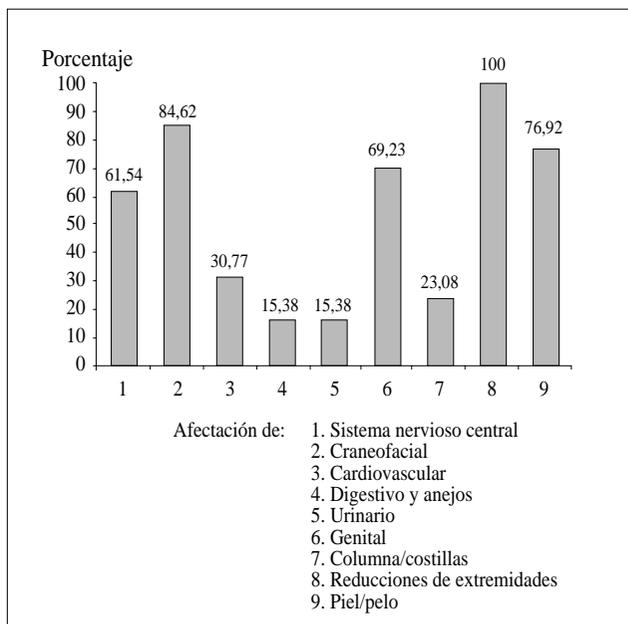


Figura 2. Sistemas y estructuras afectadas en los niños con síndrome de Brachmann-de Lange.

una frecuencia de 46,15% respectivamente. Es importante resaltar que, junto a la gran variedad de defectos congénitos que puede presentar este síndrome, la cara es muy similar en todos los afectados (Fig. 3), e indistinguible de la de otras series y casos publicados.

Discusión

El síndrome de Brachmann-de Lange tiene en nuestros datos una frecuencia baja, y aunque es 10 veces menos frecuente que la ofrecida por Opitz para EE.UU.⁽²⁰⁾ está dentro del rango de la observada entre los trabajos publicados, ya que la menor cifra publicada de la que tenemos conocimiento es la de 0,6 por 100.000 nacimientos en Dinamarca⁽¹⁹⁾. Estas variaciones podrían estar producidas por problemas en el diagnóstico, sobre todo de las formas más leves del síndrome⁽²⁵⁻²⁸⁾, que pueden dificultar su reconocimiento, y que según algunos estudios son relativamente frecuentes⁽²⁹⁾. Si atendemos a la gran disminución del peso medio que observamos en nuestros casos, y que es inferior al de otras series^(16,18), podemos considerar que es indicativo de que se han diagnosticado sólo las formas más severas del síndrome. Esto explicaría la baja frecuencia con la que hemos observado este síndrome en nuestros datos, que al corresponder sólo a las formas graves, representa una estimación mínima de la frecuencia al nacimiento.

En cuanto a la manifestación clínica, podemos observar (Tabla III) que el síndrome está constituido por un cuadro polimalformativo que presenta una gran expresividad. En nuestros datos, el 100% de los casos presentaba reducciones de extremidades. Sin embargo, Jackson y cols.⁽²⁹⁾ en una serie de 310 pacientes con el síndrome, observan reducciones de extremidades en sólo el 27% de los casos. Esto pone de manifiesto nuevamente, que

Tabla III Tipos de defectos congénitos detectados en los niños con síndrome de Brachmann-de Lange¹

Defectos congénitos	Nº/Total casos	%
SNC		
Microcefalia	8/13	61,54
Cráneo		
Suturas craneales dehiscentes	2/13	15,38
Orofacial		
Fisura del paladar	1/13	7,69
Hipertelorismo	2/13	15,38
Blefarofimosis	2/13	15,38
Microrretrognatia	4/13	30,77
Corazón	4/13	30,77
Urinario		
Agnesia renal unilateral	1/13	7,69
Riñón en herradura	1/13	7,69
Genitales		
Hipospadias	1/13	7,69
Hipoplasia de pene	5/13	38,46
Criptorquidia	3/13	23,08
Agnesia/hipoplasia de escroto	2/13	15,38
Hipertrofia de clítoris	1/13	7,69
Hipoplasia de labios mayores	3/13	23,08
Columna y costillas		
Vértebras supernumerarias	1/13	7,69
Costillas supernumerarias	1/13	7,69
Fusión de costillas	1/13	7,69
Extremidades		
Ausencia/hipoplasia de falanges de manos	5/13	38,46
Ausencia de dedos en manos	7/13	53,85
Ausencia/hipoplasia de pulgar	3/13	23,08
Mano en pinza	1/13	7,69
Ausencia de mano	1/13	7,69
Acortamiento de mano	4/13	30,77
Ausencia/hipoplasia de metacarpianos	6/13	46,15
Ausencia/hipoplasia de cúbito	6/13	46,15
Cúbito bífido	1/13	7,69
Ausencia/hipoplasia de radio	1/13	7,69
Hipoplasia de cúbito y radio	1/13	7,69
Sinostosis radio-cubital	1/13	7,69
Ausencia de dedos de pies	1/13	7,69
Acortamiento de pies	5/13	38,46
Contracturas de miembros	4/13	30,77
Sindactilia	4/13	30,77
Otros		
Ausencia/hipoplasia de lengua	1/13	7,69
Linfedema	1/13	7,69
Cutis marmorata telangiectásico	1/13	7,69
Hipertriosis	6/13	46,15
Sinofridia	6/13	46,15
Tricomegalia	3/13	23,08
Piel sobrante en el cuello	4/13	30,77
Hernia diafragmática	1/13	7,69
Agnesia/hipoplasia de timo	1/13	7,69
Hipoplasia glándulas suprarrenales	1/13	7,69

¹En esta tabla, un mismo niño puede tener varios de los defectos congénitos especificados en la misma.



Figura 3. Aspecto de la cara de nueve de los 13 casos que estudiamos de niños con síndrome de Brachmann-de Lange. Es de destacar la gran similitud entre todos ellos, siendo la forma de las cejas uno de los rasgos más característicos, junto con la sinofridia e hipertriosis.

debemos tener un importante subregistro de las formas menos severas del síndrome. Por el contrario, esos mismos autores encuentran que en el 98% de los casos existía sinofridia y que las características faciales, incluyendo la hipertriosis, son las más útiles para el diagnóstico del síndrome. En nuestros datos, sólo en el 46,15% se describió la sinofridia y con similar proporción la hipertriosis, sin embargo, cuando consideramos globalmente una u otra, estas alteraciones del pelo se especificaron en el 76,92% de los casos. No obstante, el hecho de que no se describieran esos aspectos en los casos en los que no dispusimos de fotografías de la cara, no quiere decir que no existieran, por lo que debemos considerar que esos porcentajes son también estimaciones mínimas.

La amplia expresividad clínica del síndrome de Brachmann-de Lange es muy manifiesta. Prácticamente todos los sistemas pueden verse afectados de diferentes formas. Este amplio espectro de manifestación ha sido previamente observado por otros autores^(20,30-32). Por consiguiente, la mayoría de los defectos congénitos identificados en nuestros casos, han sido también des-

critos en otras series. Se ha llegado a sugerir⁽³¹⁾ la existencia de dos tipos diferentes de síndrome de Brachmann-de Lange, en función a su manifestación clínica. No obstante, esto no ha sido confirmado por otros autores⁽¹⁸⁾. Nos parece interesante destacar la existencia de hernia diafragmática en el 7,69% de nuestros casos. Este defecto ha sido previamente observado por otros autores^(29,30,32-38), y se considera que es un rasgo no demasiado infrecuente del síndrome. De hecho, Manouvrier y cols.⁽³⁶⁾ han sugerido que la detección ecográfica de hernia diafragmática y/o retraso del crecimiento intrauterino y/o defectos de extremidades, obliga a hacer una búsqueda detallada de otros defectos incluyendo el perfil típico, para poder diagnosticar o descartar el síndrome. Por otra parte, creemos que no es extraño observar este defecto en un cuadro que presenta reducciones de extremidades, ya que éstas se asocian con hernia diafragmática, puesto que constituyen un defecto de la zona de desarrollo primaria como ha sido recientemente demostrado por nosotros⁽³⁹⁾. En este sentido, es importante realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Fryns, que es un síndrome polimalformativo que incluye hernia diafragmática. No debemos olvidar que algunos casos de síndrome de Brachmann-de Lange pueden tener como defectos de extremidades sólo hipoplasia de falanges y uñas, lo que junto con la presencia de una hernia diafragmática y otros defectos congénitos, podría hacer pensar en el síndrome de Fryns. En estos casos, el aspecto de la cara permitirá realizar el diagnóstico correcto de síndrome de Brachmann-de Lange.

Entre los trabajos consultados no hemos encontrado ninguna referencia sobre la existencia de agenesia renal que observamos en forma unilateral en uno de los 13 casos (7,69%). Nuevamente, creemos que este defecto puede ser el resultado de la afectación de la zona de desarrollo acrorrenal, por lo que no es extraño que se presente en un cuadro clínico en el que se aprecian defectos de extremidades, tanto superiores como inferiores. Hemos observado que la afectación de extremidades es predominantemente superior, hecho que ya ha sido descrito en otros trabajos. Merece ser subrayada la frecuente afectación del cúbito que observamos en nuestros datos y que no ha sido descrito en otras series.

Como hemos podido observar, junto al retraso del crecimiento intrauterino, constante en todos los estudios, identificamos una media de edades parentales muy jóvenes, aunque al compararlas con las de los controles no se lleguen a alcanzar niveles de significación estadística, posiblemente debido al pequeño tamaño de la muestra. En este sentido, es llamativo que en los trabajos en los que se han analizado las edades de los padres (Tabla II), también se observan medias de edades paternas jóvenes y de la misma magnitud, aunque provengan de poblaciones diferentes. No obstante, el significado de la posible relación del síndrome de Brachmann-de Lange con edades jóvenes de los padres es, por ahora, desconocido.

La causa del síndrome de Brachmann-de Lange es desconocida. La mayoría de los casos son esporádicos, sin embargo, se han descrito casos familiares y en gemelos⁽³⁻¹¹⁾, con consanguinidad entre los padres⁽¹²⁾, y con anomalías cromosómicas⁽¹³⁻¹⁵⁾. Se

ha tratado de localizar el síndrome en el brazo largo del cromosoma 3; sin embargo, los resultados no son concluyentes por lo que aún no existen marcadores genéticos para este síndrome.

Finalmente, queremos destacar que en un niño polimalformato con retraso del crecimiento intrauterino, el aspecto de la cara nos dará la clave para el diagnóstico de este síndrome que, por otra parte, muestra una gran expresión de afectación clínica.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

Bibliografía

- De Lange C. Sur un type nouveau de degeneration (Typus Amstelodamensis). *Arch Med Enf* 1933; **36**:713-718.
- Opitz JM, Segal AT, Lehrke R, Nadler H. Letter to the editor: Brachmann-de Lange syndrome. *Lancet* 1964; **2**:1019.
- Beratis NG, Hsu LYF, Hirschhorn K. Familial de Lange syndrome. Report of three cases in a sibship. *Clin Genet* 1971; **24**:627-631.
- Carakushansky G, Berthier C. The de Lange syndrome in one of twins. *J Med Genet* 1976; **13**:404-406.
- Fryns JP, Dereymaeker AM, Hoefnagels M, D'Hondt F, Mertens G, van den Berghe H. The Brachmann-de Lange syndrome in two siblings of normal parents. *Clin Genet* 1987; **31**:413-415.
- Die-Smulders C, Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Theunissen P. Exclusively maternal transmission of autosomal dominant Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **52**:363.
- Chodirker BN, Chudley AE. Male-to-male transmission of mild Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **52**:331-333.
- Krajewska-Walasek M, Chrzanowska K, Tylki-Szymanska A, Bialecka M. A further report of Brachmann-de Lange syndrome in two sibs with normal parents. *Clin Genet* 1995; **47**:324-327.
- Robinson LK, Wolfsberg E, Jones KL. Brachmann-de Lange syndrome: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1985; **22**:109-115.
- Kumar D, Blank CE, Griffiths BL. Cornelia de Lange syndrome in several members of the same family. *J Med Genet* 1985; **22**:296-300.
- Feingold M, Lin AE. Familial Brachmann-de Lange syndrome: Further evidence for autosomal dominant inheritance and review of the literature. *Am J Med Genet* 1993; **47**:1064-1067.
- Preus M, Rex AP. Definition and diagnosis of the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1983; **16**:301-312.
- Holder SE, Grimsley LM, Palmer RW, Butler LJ, Baraitser M. Partial trisomy 3q causing mild Cornelia de Lange phenotype. *J Med Genet* 1994; **31**:150-152.
- Beck B, Mikkelsen M. Chromosomes in the Cornelia de Lange syndrome. *Hum Genet* 1981; **59**:271-276.
- Ireland M, English C, Cross I, Houlby WT, Burn J. A de novo translocation t(3;17)(q26.3;q23.1) in a child with Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet* 1991; **28**:639-640.
- Filippi G. The Lange syndrome. Report of 15 cases. *Clin Genet* 1989; **35**:343-363.
- Hawley PP, Jackson LG, Kurnit DM. Sixty-four patients with Brachmann-de Lange syndrome: A survey. *Am J Med Genet* 1985; **20**:453-459.

- 18 Leroy JG, Persijn J, Van de Weghe V, Van Hecke R, Oostra A, De Bie S, Craen M. On the variability of the Brachmann-de Lange syndrome in seven patients. *Am J Med Genet* 1993; **47**:983-991.
- 19 Beck B. Epidemiology of Cornelia de Lange syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1976; **65**:631-638.
- 20 Opitz JM. Editorial comment: the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1985; **22**:89-102.
- 21 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 22 Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez Pinilla E. Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:276-280.
- 23 Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gayá Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:12-15.
- 24 Berg JM, McCreary BD, Ridler MAC, Smith GF. The Lange syndrome. New York, Pergamon Press, 1970. Citado por Filippi, 1989.
- 25 Greenberg F, Robinson LK. Mild Brachmann-de Lange syndrome: Changes of phenotype with age. *Am J Med Genet* 1989; **32**:90-92.
- 26 Bay C, Mauk J, Radcliffe J, Kaplan P. Mild Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype, and characteristic behaviors in a six-year-old boy. *Am J Med Genet* 1993; **47**:965-968.
- 27 Moeschler JB, Graham JM. Mild Brachmann-de Lange syndrome. Phenotypic and developmental characteristics of mildly affected individuals. *Am J Med Genet* 1993; **47**:969-976.
- 28 Saul RA, Rogers RC, Phelan MC, Stevenson RE. Brachmann-de Lange syndrome: Diagnostic difficulties posed by the mild phenotype. *Am J Med Genet* 1993; **47**:999-1002.
- 29 Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. De lange syndrome: A clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993; **47**:940-946.
- 30 Selicorni A, Lalatta F, Livini E, Briscioli V, Piguzzi T, Bagozzi DC, Mastroiacovo P, Zampino G, Gaeta G, Pugliese A, Cerutti-Mainaroli P, Guala A, Zelante L, Stabile M, Belli S, Franceschini P, Gianotti A, Scarano G. Variability of the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **47**:977-982.
- 31 Van Allen MI, Filippi G, Siegel-Bartelt J, Yong SL, McGillivray B, Zuker RM, Smith CR, Magee JF, Ritchie S, Toi A, Reynolds JF. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: A proposed classification system. *Am J Med Genet* 1993; **47**:947-958.
- 32 Ireland M, Donnai D, Burn J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1993; **47**:959-964.
- 33 Cunniff C, Curry CJR, Carey JC, Graham JM, Williams CA, Stengel-Rutkowski S, Lüttgen S, Meinecke P. Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Gen* 1993; **47**:1018-1021.
- 34 Jelsema RD, Isada NB, Kazzi NJ, Sargent K, Harrison MR, Johnson MP, Evans MI. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia not amenable to prenatal or neonatal repair: Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **47**:1022-1023.
- 35 Pankau R, Jänig U. Diaphragmatic defect in Brachmann-de Lange syndrome: A further observation. *Am J Med Genet* 1993; **47**:1024-1025.
- 36 Manouvrier S, Espinasse M, Vaast P, Boute O, Farre I, Dupont F, Puech F, Gosselin B, Farriaux JP. Brachmann-de Lange syndrome: Pre- and postnatal findings. *Am J Med Genet* 1996; **62**:268-273.
- 37 Russell JD, Isada NB, Kazzi NJ, Sargent K, Harrison MR, Johnson MP, Evans MI. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia not amenable to prenatal or neonatal repair: Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **47**:1022-1023.
- 38 Kousseff BJ, Newkirk P, Root AW. Brachmann-de Lange syndrome, 1994 Update. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; **148**:749-755.
- 39 Martínez-Frías ML. Epidemiological analysis of the association of congenital diaphragmatic hernia with upper-limb deficiencies: A primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet* 1996; **62**:68-70.