

Pediatría práctica

Espectro clínico y etiológico del síndrome de Möbius[#]

Clinical and etiological spectrum of Möbius syndrome

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi*

El término disgenesia troncoencefálica fue propuesto por Roig Quilis para designar a la disfunción congénita de pares craneales, tono muscular y otras estructuras troncoencefálicas, debidas a lesiones o anomalías prenatales localizadas en el tallo cerebral. De acuerdo a este enfoque pueden clasificarse en: genéticamente determinadas, que pueden presentarse de forma aislada o como parte de un síndrome polimalformativo más extenso, y adquiridas, debidas a lesiones destructivas y disruptivas prenatales de naturaleza vascular. Según la extensión de la lesión y del territorio vascular involucrado puede ocurrir desde la muerte intrauterina hasta la afectación de algunos pares craneales. Cuando no existen otras malformaciones se describen en función de la extensión de la lesión como: síndrome o secuencia de Möbius, Cogan y Pierre Robin.¹ En el presente artículo se realiza una revisión de los aspectos etiológicos y clínicos del síndrome de Möbius.

El síndrome de Möbius (OMIM 157900) es una alteración congénita infrecuente caracterizada por parálisis del nervio facial, que puede ser completa o parcial, unilateral o bilateral, y que produce facies inexpresiva. Otros nervios afectados pueden ser: el motor ocular externo² y el motor ocular común, asociados a estrabismo; el glosofaríngeo y el neumogástrico, que ocasionan disfagia; y el hipogloso, que produce alteraciones linguales.³ Estas lesiones son producto de la hipoplasia o aplasia bilateral de los respectivos núcleos del tallo cerebral.⁴ Las malformaciones en los miembros y el dimorfismo facial pueden ser

frecuentes y, en algunos casos, puede evidenciarse leve retardo mental. Este síndrome se presenta generalmente como un caso aislado, pero se han comunicado casos clínicos de recurrencia familiar con patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X.²

Numerosas teorías han intentado explicar la etiopatogenia de este síndrome, desde procesos genéticamente determinados hasta alteraciones adquiridas en el período gestacional, pero ninguna explica la variabilidad de la sintomatología, ni la disparidad de hallazgos anatomopatológicos. El cuadro sólo puede explicarse si se entiende como un síndrome de "mal desarrollo" del rombencéfalo.¹

La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado al síndrome de Möbius y a malformaciones en las extremidades, y la disrupción vascular ha sido propuesta como el mecanismo de acción teratógena. Un estudio de casos y controles, multicéntrico, realizado en Brasil para comparar la frecuencia del uso prenatal de misoprostol en madres de niños con defectos de disrupción vascular y un grupo control en el que se diagnosticaron otros tipos de defectos, obtuvo resultados interesantes. La exposición prenatal se identificó en 34,4% de niños con diagnóstico de disrupción vascular, respecto de sólo 4,3% en el grupo control, porcentajes que resultaron estadísticamente significativos.⁵ Otro estudio realizado en siete centros de ese mismo país incluyeron a 96 pacientes con síndrome de Möbius e igual número de paciente con defectos de cierre del tubo neural; 49% de las madres de

* Profesor Instructor de Genética Médica. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. República Bolivariana de Venezuela.

Correspondencia: francocammarata@yahoo.it

[#] Paul Julius Möbius (1853-1907). Neurólogo alemán cuyo apellido suele escribirse erróneamente "Moebius" por influencia de la bibliografía en lengua inglesa.

niños con síndrome de Möbius usaron misoprostol durante el primer trimestre de embarazo y sólo lo hizo el 3% de las madres de niños con defectos de cierre del tubo neural. Esta droga se empleó inicialmente para tratar las úlceras gastrointestinales, pero se ha utilizado para inducir abortos, con frecuencia realizados sin indicación o supervisión médica, por lo que se han comunicado casos de malformaciones graves después de intentos fallidos de aborto con esta medicación.⁶

Von Graafe fue el primero en describir un caso de diplejía facial en 1880. Möbius comunicó la asociación de diplejía con otras malformaciones, como: múltiples neuropatías craneales, retraso mental, alteraciones endocrinológicas, deformidad músculo-esquelética y defectos cardiovasculares. Handerson amplió la definición e incluyó pacientes con parálisis facial unilateral congénita.³ Bustamante y col.⁷ estudiaron 2.860 pacientes pediátricos con parálisis facial, 12 (0,41%) de los cuales presentaron síndrome de Möbius. Este grupo planteó la necesidad de un diagnóstico temprano dado que el grado de atrofia muscular, la degeneración axonal y la fibrosis resultante, repercuten sobre el pronóstico.⁸ Martí-Herrero y col.⁹ comunicaron tres casos en familiares con diferentes sintomatologías, dos hermanos y el padre, este último diagnosticado en la edad adulta. Estos autores concluyen que la expresividad clínica variable en estos pacientes se debió a la evolución crónica del síndrome. Existen otras entidades que pueden presentarse con debilidad facial congénita y deben ser excluidas antes de asumir el diagnóstico de síndrome de Möbius, entre ellas, algunas miopatías congénitas, la distrofia muscular congénita, la forma infantil del síndrome fascioescapulohumeral, el síndrome de Leigh y la delección 22q11.2.¹⁰

Las manifestaciones oculares, las otorrinolaringológicas y el componente intelectual fueron evaluados de forma prospectiva en 16 pacientes con síndrome de Möbius, 12 (75%) de los cuales presentaron esotropía. La limitación para la abducción y aducción ocular se evidenció en 30 (93,8%) y 21 (65,6%) de los ojos, respectivamente. El vicio de refracción más frecuente fue el astigmatismo hiperóptico en 13 (40,6%) de ellos. El lagofthalmos se presentó en 11 (68,8%) y el epicanto bilateral en 12 (75%). Las alteraciones en los nervios craneales incluyeron parálisis del facial en todos los pacientes, hipogloso en 13, y glossofaríngeo y neumogástrico en tres casos cada uno. La valoración sobre las habilidades intelectuales mostró algún grado de retardo mental en 75% de los pacientes. El defecto más común en los miembros inferiores fue el pie

equino varo en 7 (43,8%).¹¹ De Serpa Pinto y col.¹² comunicaron hallazgos orales en 12 pacientes, entre ellos: debilidad facial, labio superior hipoplásico, microstomía, desviación de la comisura labial, hipoplasia de la mandíbula, paladar ojival, y lengua fisurada y atrófica.

Lo anteriormente expuesto ha determinado múltiples implicaciones respecto del cuidado anestésico. Ames y col.¹³ revisaron 111 informes de 46 pacientes con síndrome de Möbius, para relacionar la técnica anestésica y sus posibles complicaciones. La intubación endotraqueal no presentó inconvenientes cuando se ensayó en 76 de 106 casos; fue constantemente difícil en siete pacientes y no pudo ser realizada en uno. Se concluyó que la intubación endotraqueal puede verse dificultada en estos pacientes, pero su uso no se restringe mientras el procedimiento sea planificado.

El síndrome de Poland (OMIM 173800) es una alteración congénita infrecuente que se caracteriza por ausencia unilateral parcial o total del músculo pectoral mayor y simbraquidactilia ipsolateral.¹⁴ La combinación del síndrome de Möbius-Poland es para algunos autores un síndrome independiente y para otros una variación del mismo cuadro.¹⁵ Recientemente, se comunicó un caso de síndrome de Möbius-Poland que presentó parálisis del nervio facial bilateral, oftalmoplejía externa, ausencia de músculo pectoral mayor derecho, anomalías en mano contralateral y pie ipsolateral; este paciente constituye el primer caso con este tipo de anomalías.

Las alteraciones cardiovasculares son infrecuentes; Suvarna y col.³ comunican la asociación de síndrome de Möbius con conexión anómala venosa pulmonar total, que no se ha descrito anteriormente. Previamente, hubo sólo tres informes de cardiopatías congénitas asociadas a este síndrome: dos defectos septales ventriculares, uno de ellos asociado a dextrocardia, y un caso con transposición de grandes vasos.¹⁷⁻¹⁹ Por otra parte, se han comunicado dos casos de síndrome de Möbius-Poland con dextrocardia.^{20,21}

Otra forma de presentación del síndrome de Möbius es la asociada a hipogonadismo hipogonadotrófico (se han comunicado sólo seis casos).²² Dissaneevate y col.²³ comunicaron una serie de 16 pacientes con síndrome de Kallmann, con hallazgos clínicos variados (entre ellos se mencionó al síndrome de Möbius). Rubinstein y col.²⁴ comunican el caso de una recién nacida que presentó síndrome de Möbius, con afectación del III, IV y VI pares craneales, que posteriormente desarrolló neuropatía periférica progresiva, con un patrón de herencia autosómico dominante que afectaba a tres miem-

bros de la familia; además, la paciente presentó hipogonadismo hipogonadotrófico y anosmia.

Ocasionalmente, se han comunicado alteraciones cromosómicas, tanto numéricas (se incluye un caso de síndrome de Klinefelter) como estructurales, en pacientes con síndrome de Möbius.²⁵⁻²⁹ Estos hallazgos sugieren una heterogeneidad de locus en este síndrome; se han estudiado una serie de loci (MBS1, MBS2, MBS3, PGT, GATA2, ERG2) y recientemente PLEXIN-D1, como posibles causantes del síndrome de Möbius.³⁰⁻³³ Sin embargo, ningún gen estudiado hasta el momento se ha asociado como responsable del síndrome de Möbius.

Esta ausencia de mutaciones que indiquen el origen de la enfermedad, justifica la investigación de nuevos genes que puedan explicar la etiología genética del síndrome. Estos estudios son bastante difíciles de realizar por la presentación esporádica del síndrome, y los casos familiares son infrecuentes. Por otra parte, la variada presentación clínica hace difícil reunir en un trabajo de revisión la suma de los aspectos clínicos individuales publicados en la literatura. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Roig Quilis M. Disgenesia Troncoencefálica: los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *An Pediatr* 2005; 62:346-351.
- Van Der Zwaag B, Verzijl HT, Beltran-Valero De Bernabe D, et al. Mutation analysis in the candidate Möbius syndrome genes PGT and GATA2 on chromosome 3 and EGR2 on chromosome 10. *J Med Genet* 2002; 39:e30.
- Suvarna J, Bagnawar M, Deshmukh CT. Moebius syndrome with total anomalous pulmonary venous connection. *Indian J Pediatr* 2006; 73:427-429.
- Bonanni P, Guerrini R. Segmental facial myoclonus in Moebius syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:1021-1024.
- Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95:302-306.
- Pastuszek AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1881-1885.
- Bustamante A, Pane C, Tonix R, Orozco H. Parálisis facial congénita: un problema para el otorrinolaringólogo. *An Soc Mex Otorrinolaringol* 1986; 31:60-64.
- Ochoa-Urdangarin LA, Garrido-Pérez R, Rodríguez-Castellanos N, et al. Moebius-Poland syndrome. *Rev Neurol* 2002; 34:999-1000.
- Martí-Herrero M, Cabrera-López JC, Toledo L, et al. Moebius syndrome. Three different forms of presentation. *Rev Neurol* 1998; 27:975-978.
- López-Laso E, Pérez Navero JL, Marín Rodríguez C, et al. Möbius syndrome and an apparently life-threatening event. *An Pediatr* 2005; 62:373-377.
- Cronemberger MF, de Castro Moreira JB, Brunoni D, Mendonca TS, et al. Ocular and clinical manifestations of Möbius' syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38:156-162.
- De Serpa Pinto MV, De Magalhaes MH, Nunes FD. Moebius syndrome with oral involvement. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12:446-449.
- Ames WA, Shichor TM, Speakman M, et al. Anesthetic management of children with Moebius sequence. *Can J Anaesth* 2005; 52:837-844.
- Legbo JN. Poland's syndrome: report of a variant. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:97-99.
- Domingos AC, Lopes SL, Almeida SM, et al. Poland-Moebius syndrome: a case with oral anomalies. *Oral Dis* 2004; 10:404-407.
- Cetin II, Aktas D, Tuncbilek E. Ipsilateral foot and contralateral hand anomalies in a patient with Poland-Moebius syndrome. *Eur J Med Genet* 2005; 48:183-187.
- Deda G, Caksen H, Atalay S. Möbius syndrome associated with ventricular septal defect. *Indian J Pediatr* 2001; 68:455-6.
- Raroque HG Jr, Hershewe GL, Snyder RD. Möbius syndrome and transposition of the great vessels. *Neurology* 1988; 38:1894-1895.
- Caravella L, Rogers GL. Dextrocardia and ventricular septal defect in the Möbius syndrome. *Ann Ophthalmol* 1978; 10:572-575.
- Bosch-Banyeras JM, Zuasnarab A, Puig A, et al. Poland-Möbius syndrome associated with dextrocardia. *J Med Genet* 1984; 21:70-71.
- Donahue SP, Wenger SL, Steele MW, Gorin MB. Broad-spectrum Möbius syndrome associated with a 1;11 chromosome translocation. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993; 14:17-21.
- Jennings JE, Costigan C, Reardon W. Moebius sequence and hypogonadotrophic hypogonadism. *Am J Med Genet A* 2003; 123:107-110.
- Dissanevate P, Warne GL, Zacharin MR. Clinical evaluation in isolated hypogonadotrophic hypogonadism (Kallmann syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:631-638.
- Rubinstein AE, Lovelace RE, Behrens MM, Weisberg LA. Moebius syndrome in Kallmann syndrome. *Arch Neurol* 1975; 32:480-482.
- Yeh PC, Kipp MA. A case of Moebius syndrome in association with Klinefelter syndrome. *Ophthalmic Genet* 2002; 23:185-189.
- Kersey JP, Vivian AJ, Reid E. A report of paracentric inversion of chromosome 8 in Moebius syndrome. *Ophthalmic Genet* 2006; 27:29-31.
- Hedges DW, Jeppson KG, Burns C. Twenty-year behavioral follow-up of a 1;13 chromosomal translocation and Möbius syndrome presenting with poor impulse control, exhibitionism, and aggression. *Compr Psychiatry* 2003; 44:462-465.
- Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet* 1991; 28:413-414.
- Ziter FA, Wiser WC, Robinson A. Three-generation pedigree of a Möbius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol* 1977; 34:437-442.
- Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, et al. Localization of a gene for Möbius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1367-1371.
- Verzijl HT, van den Helm B, Veldman B, et al. A second gene for autosomal dominant Möbius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Hum Genet* 1999; 65:752-756.
- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Möbius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 1997; 51:122-123.
- van der Zwaag B, Verzijl HT, Wichers KH, et al. Sequence analysis of the PLEXIN-D1 gene in Möbius syndrome patients. *Pediatr Neurol* 2004; 31:114-118.