

## Síndrome de Moebius: Genopatía vs efecto teratogénico

### Moebius Syndrome. Genophaty vs teratogenic effect

Cecilia Fernández-Ponce<sup>1</sup>, Enio Hernández<sup>1</sup>, Carlos Silvera-Redondo<sup>1</sup>,  
Beatriz Jiménez<sup>2</sup>, Eder Quintero<sup>2</sup>, Álvaro Idrovo<sup>2</sup>, Manneh Ray<sup>2</sup>

#### Resumen

*El Síndrome de Moebius (MBS) es una enfermedad rara, caracterizada principalmente por parálisis facial y frecuentemente acompañada de alteraciones oculares asociadas al compromiso del VI nervio craneal. Además es frecuente encontrar anomalías orofaciales y de miembros en estos pacientes.*

*En este artículo se presenta un paciente masculino de nueve meses con el cuadro clínico de Síndrome de Moebius en el cual se discuten los aspectos genéticos y medioambientales asociados a esta patología. Desde la introducción del misoprostol y su uso inadecuado como agente abortivo, se ha observado un incremento en la frecuencia de recién nacidos con Síndrome de Moebius asociados al uso de este medicamento. Al día de hoy, tanto el factor genético como el factor medioambiental se encuentran asociados al Síndrome de Moebius. Finalmente, es importante alertar a la comunidad médica y a la población en general acerca del riesgo teratogénico del misoprostol y de la importancia del consejo genético cuando nace un paciente con Síndrome de Moebius.*

**Palabras claves:** Síndrome Moebius, parálisis facial, malformación congénita / SALUD UNINORTE. Barranquilla (Col.) 2006; 22 (2): 182-187

#### Abstract

*Moebius syndrome is a rare disorder mainly characterized by a facial paralysis and ocular anomalies involving the sixth cranial nerve. In addition malformations of orofacial structures and limbs are frequently founded.*

*In this case, a nine months old boy with Moebius syndrome is presented, clinical findings are described and genetic or environmental aspects are discussed. Since the use of Misoprostol for abortion without medical indication the number of newborn with Moebius syndrome has increased in the population. Nowadays, either genetic or environmental factors are associated with Moebius syndrome. However, it is necessary to alert general and medical community about the risk of teratogenic effects of Misoprostol drug and about the genetic counselling utility when there is a newborn with Moebius syndrome.*

**Palabras claves:** Moebius syndrome, facial paralysis, congenital malformation / SALUD UNINORTE. Barranquilla (Col.) 2006; 22 (2): 182-187

Fecha de recepción: 15 de agosto de 2006  
Fecha de aceptación: 14 de septiembre de 2006

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Departamento de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia). [csilvera@uninorte.edu.co](mailto:csilvera@uninorte.edu.co)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Moebius (MBS) es una enfermedad genética rara, descrita inicialmente por von Graefe y Moebius en 1880 y 1888 respectivamente (1). Se caracteriza por una parálisis de los pares craneales sexto y séptimo que conlleva a una parálisis facial y una alteración de la abducción ocular. Además, en el MBS se pueden afectar otros pares craneales y asociarse a malformaciones orofaciales, defectos de reducción en miembros, defectos esqueléticos y retraso mental. La etiología y patogenia del Síndrome de Moebius se encuentra establecida entre un origen genético (locus 13q12.2), asociado a herencia autosómica dominante, autosómica recesiva e inclusive casos con herencia ligada al X recesiva y, de otra parte, a un origen vascular isquémico asociado a un factor poligénico y/o a una interacción con agentes teratogénicos. En los últimos años, con el advenimiento del medicamento *misoprostol*, cuyo uso se ha extendido en la población como agente abortivo, se han descrito una serie de casos con Síndrome de Moebius asociados al uso de este medicamento (1,2,3,4,5).

Por otra parte, el MBS puede encontrarse asociado y/o relacionado con otras enfermedades como el síndrome de la hipogenesia oromandibular-miembro, la enfermedad de Poland, y signos como neuropatía periférica e hipogonadismo hipogonadotrópico (5,6).

En este trabajo se presenta el estudio clínico-genético de un paciente con características clínicas del Síndrome de Moebius.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente masculino de nueve meses de edad, hijo de padres jóvenes, sanos, sin antecedentes de consanguinidad ni endogamia y sin exposición a teratógenos, quien es remitido a la consulta de genética por presentar micrognatia y pie equino varo. El examen clínico mostró braquicefalia, frente amplia, ptosis palpebral bilateral, comisuras labiales hacia abajo, micrognatia leve, pabellones auriculares rotados y alargados hacia atrás. Se evidenció ausencia de mímica facial, estrabismo convergente y dificultad para alimentarse (figura 1). En mano izquierda presenta desviación de la tercera falange del dedo índice, y en miembros inferiores pie equino varo bilateral (figuras 2 y 3). Los estudios paraclínicos mostraron un cariotipo 46,XY sin anomalías estructurales asociadas.

## DISCUSIÓN

El Síndrome de Moebius se caracteriza por parálisis facial congénita, no progresiva, generalmente bilateral, frecuentemente acompañada por parálisis del VI nervio craneal, lo cual da origen a limitación de la abducción, estrabismo convergente y apariencia facial asimétrica y poco expresiva. Otros nervios craneales pueden estar comprometidos uni o bilateralmente, entre ellos el III, VIII, IX, X, XI, lo cual origina ptosis palpebral, estrabismo divergente, alteraciones de la sensibilidad en los territorios inervados por el trigémino, alteración en la succión, disfagia y disfonía. Además, estos pacientes también pueden presentar dismorfismos faciales tales

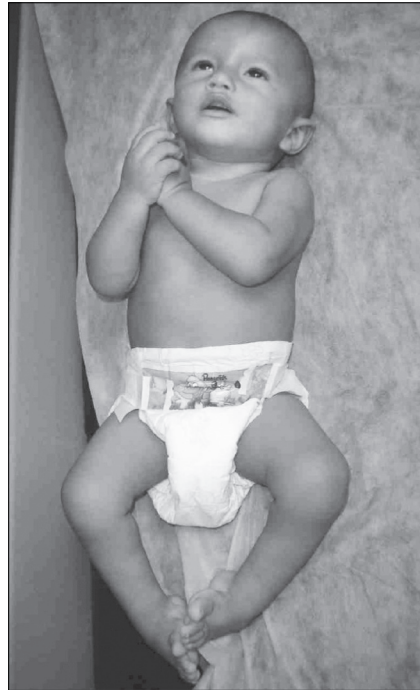
como micrognatia, pliegues epicánticos prominentes y anomalías en los oídos. Un número significativo de casos se acompaña de deficiencia mental, lo cual sugiere una afectación más difusa del sistema nervioso. Suelen estar presentes malformaciones en extremidades que incluyen sindactilia, braquidactilia, ectrodactilia y talipes equinovarus. Se han descrito también anomalías en dientes, cardíacas y afectación de los centros generadores del impulso respiratorio que se localizan junto al núcleo del VI par craneal (2,3,4,5). El paciente descrito en este artículo presenta el espectro clínico del Síndrome de Moebius y desviación de la tercera falange del dedo índice en mano izquierda, una anomalía no mencionada anteriormente en este síndrome (figura 2).



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**

Diferentes complicaciones funcionales que comprometen la vida de los pacientes con MBS han sido estudiadas. Lin KJ y colaboradores estudiaron un paciente afectado por MBS que presentó alteraciones cardíacas, criptorquidia bilateral y murió a los 45 días de nacido por apnea (6); varios grupos de investigación han descrito niños afectados con MBS que presentan falla respiratoria central, por lo cual requieren ventilación asistida permanente. En estos pacientes, la Tomografía Axial Computarizada muestra pequeñas calcificaciones en el tegmento del tronco encefálico, y la Resonancia Magnética muestra alteración en la intensidad de la señal en esta región, por lo que estos estudios pueden ayudar a identificar a pacientes con MBS que tienen riesgo de apnea (2,8). El paciente estudiado en este artículo no presenta antecedentes de episodios de apnea.

La etiología de este síndrome permanece en estudio; está influenciada por factores genéticos y ambientales. Se proponen como orígenes básicos: Un defecto primario metamérico en el tegmento del tronco encefálico o un proceso isquémico originado por una interrupción del flujo sanguíneo en el tronco encefálico y otras estructuras durante el desarrollo fetal. Estas alteraciones podrían ser consecuencia de defectos genéticos o factores ambientales relacionados con el desarrollo de anomalías en los procesos de neurogénesis, crecimiento axonal o angiogénesis (3,5,9).

Con relación al aspecto genético de este síndrome, debido a que aunque usualmente ocurre en forma esporádica, se ha reportado una recurrencia familiar, los patrones de herencia observados en familias afectadas son heterogéneos, incluyen herencia autosómica recesiva, autosómica dominante y ligada al X. Se han realizado estudios citogenéticos y de análisis de ligamiento y se ha encontrado varios genes relacionados en varias familias, lo que demuestra la heterogeneidad genética de esta

condición. La reducida penetrancia sugiere que algunos de los casos esporádicos podrían ser familiares. Varios genes han sido estudiados. Ziter y colaboradores en 1977 identificaron una translocación recíproca de 13q12.2 en 3 generaciones de una familia con MBS (10); por estos hallazgos se sugiere una asociación de este gen a MBS (MBS1); posteriormente, Verzij y colaboradores mostraron la heterogeneidad genética de esta patología al identificar, a partir del análisis de ligamiento en dos familias alemanas afectadas que presentaban un patrón de herencia autosómico dominante con reducida penetrancia, dos locus génicos asociados a MBS en los cromosomas 3q21-22 (MBS2) y 10q21 (MBS3) (2,8). Por otra parte, Donahue y colaboradores identificaron una translocación en un paciente con MBS en t(1;11)(p22;p13)(8,11), y posteriormente Nishikawa y colaboradores confirmaron la asociación del locus 1p22 con MBS (MBS4) al encontrar una translocación t(1;2)(p22.3;q21.1) en otro paciente con MBS(9,13).

Otro factor etiológico estudiado es la isquemia fetal transitoria; cualquier alteración que interrumpa el flujo sanguíneo de la placenta al feto podría originar aplasia o hipoplasia de los núcleos de los nervios craneales. En este sentido, el uso de misoprostol como elemento abortivo produce contracciones uterinas que ocasionan disrupción vascular del feto, incluyendo isquemia del tallo cerebral e incluso disrupción vascular de miembros, lo cual produce reducción de los mismos (4,14,15,16). Debido a la relación existente entre el MBS y el uso de prostaglandinas, se realizó un análisis del gen PGT (SLC21A2), pero sólo se reportó un polimorfismo del exón 9, por lo que se sugiere que el gen PGT no está relacionado con el MBS (9). Varios casos de MBS y de otras malformaciones en niños, descritos en la literatura, han sido asociados a casos de intentos fallidos de aborto con el uso de misoprostol sin indicación, ni supervisión médica, que parecen ser frecuentes en nuestra población, por lo que es necesario alertar a la comunidad médica y a la población en general acerca de los riesgos teratogénicos de este medicamento (14,15).

A causa de la alta heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de los niños afectados, así como en la etiología, el pronóstico y el riesgo de recurrencia intrafamiliar, otros autores proponen la clasificación de este síndrome como una secuencia malformativa que se puede presentar aislada o formando parte de cuadros poli-malformativos (17). Por lo mencionada anteriormente acerca de la heterogeneidad clínica y etiológica en este síndrome, es necesario realizar estudios complementarios de ligamiento para definir un locus específico y determinar si en las familias existe penetrancia reducida en los casos de herencia autosómica dominante. Es importante también ampliar el conocimiento de los efectos vasculares ocasionados por el misoprostol y su asociación a MBS.

Finalmente, en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes se requiere un equipo multidisciplinario que brinde al paciente y a su familia un completo servicio médico, odontológico, consejería genética y rehabilitación psicosocial (18). En relación con el desarrollo psicosocial, Meyerson y colaboradores estudiaron 18 adultos afectados de MBS con edades entre 29 a 70 años. Su objetivo fue analizar los factores que les permitieron adquirir éxitos profesionales y personales, y encontraron como principales fuentes de éxito el apoyo familiar, la confianza en ellos mismos, el humor, las destrezas especiales, la determinación y el trabajo en equipo, por lo que

es importante en estos pacientes reconocer y reforzar estos factores desde que son niños para que en el transcurso de su vida logren aumentar la expectativa de éxitos a nivel profesional y personal (19).

## Referencias

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Catálogo de V.A. McKusick Baltimore University.
2. López, E.; Pérez, J.; Marín, C.; Camino, R.; Ibarra, I.; Velasco, M. Síndrome de Möbius y episodio aparentemente letal. *Anales de Pediatría* 2005; 62(4):373.
3. Verzijl, H.; Van den Helm, B.; Veldman, B.; Hamel, B.; Kuyt, L.; Padberg, G. *et al.* A Second Gene for Autosomal Dominant Möbius Syndrome Is Localized to Chromosome 10q, in a Dutch Family. *Am J Hum Genet* 1999; 65:752-6.
4. Marti, M.; Cabrera, J.C.; Toledo, L.; Perez, V.; Bonnet, D. Moebius syndrome. Three different forms of presentation. *Rev Neurol* 1998; 27(160):975-8.
5. Fontenelle, L.; Prufer, A.; Fontana, R.; Síndrome de Moebius. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001; 59(3B).
6. Jennings, J.E.; Costigan, C.; Reardon, W. Moebius sequence and hypogonadotrophic hypogonadism. *Am J Med Genet A* 2003; 123(1):107-10.
7. Lin, K.J.; Wang, W.N. Moebius syndrome: report of case. *ASDC J Dent Child* 1997; 64(1):64-7.
8. Igarashi, M.; Rose, D.F.; Storgion, S.A. Moebius syndrome and central respiratory dysfunction. *Pediatr Neurol* 1997; 16(3):237-40.
9. Van der Zwagg, B.; Verzijl, H.; Beltrán, 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-e30.
10. Ziter, F.A.; Wiser, W.C.; Robinson, A. Three-generation pedigree of a Mobius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol* 1977; 34:437-42.
11. Slee, J.J.; Smart, R.D.; Viljoen, D.L. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet* 1991; 28:413-14.
12. Donahue, S.P.; Wenger, S.L.; Steele, M.W.; Gorin, M.B. Broad-spectrum Mobius syndrome associated with a 1;11 chromosome translocation. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993; 14:17-21.
13. Nishikawa, M.; Ichiyama, T.; Hayashi, T.; Furukawa, S. Mobius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 1997; 51:122-3.
14. Sánchez, O.; Guerra, D. Moebius syndrome due to the use of misoprostol. Case report. *Invest Clin* 2003; 44(2):147-53.
15. Vargas, F.R.; Schuler, L.; Brunoni, D. *et al.* Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95(4):302-6.
16. Goldberg, A.; Greengerg, M.; Darney, P. Misoprostol and Pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
17. Martínez, M.L. Anomalía de Moebius y el concepto de secuencia malformativa: Importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2003; 5:4-10.
18. Shashikiran, N.D.; Subba, V.V.; Patil, R. "Moebius syndrome": a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2004; 22(3):96-9.
19. Meyerson, M.D. *et al.* Resiliency and success in adults with Moebius syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38(3):231-5.