

# Síndrome de Moebius: ¿misoprostol como teratógeno?

E. Moliner Calderón, P. Gómez González<sup>1</sup>, L. Fernández Liarte, G. Ginovart Galiana, M.J. García Borau  
Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma  
de Barcelona. Barcelona. <sup>1</sup>Hospital «Joan XXIII». Tarragona

## Resumen

El síndrome de Moebius (SM) es una alteración congénita poco frecuente, caracterizada por la parálisis del nervio facial y del motor ocular externo, asociada a otras malformaciones craneofaciales y musculoesqueléticas. Su etiología no está clara, aunque en su aparición se asocian algunos agentes teratógenos, como el misoprostol. El mecanismo etiopatogénico se explicaría por la disrupción vascular secundaria al efecto vasoconstrictor del fármaco, en el territorio troncoencefálico.

A continuación se describe el caso de un recién nacido afectado de SM, cuya madre usó misoprostol con fines abortivos durante el primer trimestre de la gestación. En los últimos años se ha documentado un número cada vez mayor de casos de SM asociados a esta práctica.

## Palabras clave

Síndrome de Moebius, misoprostol

## Abstract

*Title:* Möbius syndrome: misoprostol as a teratogenic?

The Möbius syndrome (Moebius syndrome) is an infrequent congenital disorder characterized by facial and abducens nerve palsy as well as the external ocular motor palsy. It is associated with other craniofacial and orthopedic anomalies. Its etiology is still unclear, although in its appearance teratogenic agents such as misoprostol have been related. Misoprostol's etiopathogenic mechanism would be explained due to a secondary vascular disruption due to the vasoconstrictor effect of the medication, in the level of the area of the brain stem.

Here we report a newborn with the Möbius syndrome whose mother had used misoprostol as an abortive during the first trimester of pregnancy. There has been a large number of Möbius syndrome associated with the use of misoprostol due to abortion attempt during the last years.

## Keywords

Möbius syndrome, misoprostol

## Introducción

El síndrome de Moebius (SM) se describe como una alteración congénita poco frecuente, con una prevalencia que varía entre el 0,002 y el 0,0002%, según las series<sup>1</sup>. El diagnóstico es clínico y se caracteriza por la parálisis de los pares craneales VI y VII, asociada a malformaciones craneofaciales y musculoesqueléticas.

El mecanismo etiológico se desconoce y su aparición clínica suele corresponder a pacientes aislados. Se han comunicado casos de recurrencia familiar con patrones de herencia autosómica recesiva, dominante y ligado al cromosoma X. Asociados a esta anomalía se describen algunos agentes teratógenos como responsables de su aparición, como el alcohol, la cocaína, la talidomida y el misoprostol. Entre el 34 y el 49% de las mujeres con hijos afectados de SM admitieron haber tomado misoprostol en las primeras semanas de gestación, según los estudios realizados por González et al.<sup>2</sup>. Esta sustancia provoca una disminución transitoria del flujo sanguíneo en las arterias subclavia y basilar, que dará lugar a una disrupción vascular en el troncoencefalo.

A continuación, se describe el caso clínico de un recién nacido con SM y antecedente materno de administración de misoprostol.

## Caso clínico

Recién nacido de una primera gestación de 38 semanas de una mujer sana de 21 años de edad, originaria de Europa del Este y fumadora de 20 cigarrillos al día. Su grupo sanguíneo es A, Rh positivo. El embarazo estaba escasamente controlado. Las serologías maternas eran negativas para los virus de la hepatitis B y C, toxoplasma, virus de la inmunodeficiencia humana y lúes. Presentaba inmunidad frente a la rubeola. Los cultivos rectovaginales para el estreptococo del grupo B fueron negativos, así como el sedimento de orina del tercer trimestre. El test de O'Sullivan estaba alterado. Las ecografías prenatales eran normales hasta el tercer trimestre, en el que se detectó un retraso del crecimiento con un decalaje de menos 5 semanas. Se decidió finalizar la gestación mediante cesárea.

Nació un niño de sexo masculino, de 1.820 g de peso, una talla de 42,5 cm y un perímetro craneal de 31,5 cm. El test de Apgar era

Fecha de recepción: 23/05/10. Fecha de aceptación: 15/06/10.

Este trabajo ha sido presentado en dos congresos: IX Reunión de Pediatres de Lengua Catalana. Barcelona, mayo de 2006. P. Gómez, E. Moliner. Síndrome de Moebius: a propòsit d'un cas. XXIII Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Valencia, septiembre de 2009. L. Fernández, E. Moliner. Síndrome de Moebius.

**Correspondencia:** E. Moliner Calderón. Camí de Sant Cugat a Papiol, 145. 08195 Sant Cugat del Vallès (Barcelona). Correo electrónico: emoliner@santpau.cat



**Figura 1.** *Facies amímica. Parálisis de la mirada en aducción*

de 9/10/10. En la exploración física destacaban los siguientes hallazgos: hipoprecimiento armónico, fenotipo peculiar con hipertelorismo, raíz nasal ancha, parálisis de la mirada en aducción, facies amímica (parálisis facial derecha) y úvula desviada hacia la derecha (glossofaríngeo). Presentaba hipotonía, deformación en equino varo del pie derecho y soplo cardíaco I/VI (figuras 1 y 2).

El caso se orientó clínicamente como SM y se realizó una ecografía transfontanelar, en la que se observaba una asimetría interhemisférica con ventriculomegalia del ventrículo lateral izquierdo. Se practicó una resonancia magnética troncoencefálica, en la que no se apreciaron otras alteraciones que las ya visualizadas por ultrasonografía.

Los potenciales evocados auditivos y visuales eran normales y la ecocardiografía mostraba una estenosis de la rama pulmonar izquierda sin repercusión hemodinámica. La ecografía abdominal y el cariotipo eran normales.

Al tercer día de vida el recién nacido presentó una sepsis por *Enterobacter cloacae*, que se trató con ceftazidima i.v. con resolución del cuadro clínico. Se dio de alta a los 20 días de vida con un peso de 2.290 g.

El paciente reingresó en el hospital al mes y medio de vida, por vómitos y fallo de medro. Seguía lactancia con fórmula adaptada, con un peso de 2.090 g. En la exploración física destacaba un aspecto distrófico, palidez de la piel y las mucosas, y soplo cardíaco II-III/VI. La determinación de hemoglobina puso de manifiesto una anemia moderada con patrón de ferropenia. Se practicó una prueba de radioalergoabsorción a proteínas de leche de vaca, que resultó negativa, y se realizó una pH-metría, que mostró un reflujo gastroesofágico moderado. Se inició tratamiento con hierro, eritropoyetina subcutánea y procinéticos, con buena evolución clínica del paciente. Se le dio de alta a su domicilio a los 2 meses de vida, con una curva ponderal ascendente.

Tras interrogar de nuevo a la madre, ésta admitió el intento de aborto fallido mediante el uso de misoprostol en el primer trimestre de gestación.



**Figura 2.** *Pies en equinovaro*

En cuanto al desarrollo psicomotor, el paciente presentaba un retraso madurativo con adquisición de la sedestación a los 12 meses de vida y de la marcha a los 20 meses. Tiene un carácter introvertido y se relaciona poco con otros niños, mostrando rasgos de comportamiento de tipo autista.

## Discusión

El SM es una enfermedad caracterizada por parálisis facial (VII par craneal) y del motor ocular externo (VI par craneal), no progresivas y presentes desde el nacimiento. En 1892, esta combinación de falta de expresión facial y parálisis de la mirada exterior de los ojos llevó al profesor P.J. Moebius a describir este síndrome.

La afectación de los nervios facial y motor ocular externo generalmente suele ser bilateral y puede asociarse a parálisis de otros pares craneales: hipogloso (XII), motor ocular común (III), gastroparesia por afectación del vago (X), disfagia por afectación del glossofaríngeo (IX) e hipoacusia neurosensorial (VIII) por lesión del nervio acústico. Otras alteraciones frecuentes en el SM incluyen malformaciones del macizo facial, como hipertelorismo, fisura palatina e hipoplasia mandibular, que condiciona la aparición de microrretrognatia. También se han descrito malformaciones musculoesqueléticas en las extremidades y el tórax; entre ellas, las más comunes son los pies en equino varo, la artrogriposis de cadera, la sindactilia y la camptodactilia de las manos. Puede asociarse a agenesia o hipoplasia de los músculos pectorales, condición conocida como síndrome de Moebius-Poland.

El retraso mental se presenta con una incidencia del 15% en los niños con SM, pero algunos estudios refieren alteraciones intelectuales en el 75% de los casos de SM asociados a misoprostol como teratógeno<sup>2</sup>. Es frecuente su asociación con alteraciones en la conducta de tipo autista (en un 50% de los pacientes)<sup>3</sup>.

Se han descrito malformaciones cardíacas asociadas a este síndrome, como drenaje venoso anómalo, defectos septales y transposición de grandes arterias.

La afectación variable de los pares craneales conlleva que no todos los pacientes se afecten de manera simétrica y completa, por lo que existen múltiples presentaciones clínicas.

El diagnóstico es clínico y la sintomatología no es progresiva. La mayoría de casos presentan una buena calidad de vida. En las formas complejas y graves existen importantes limitaciones motoras y psicológicas que empeoran el pronóstico de estos pacientes.

La alimentación en los primeros meses puede presentar dificultades, ya que a menudo la disfagia, la gastroparesia y el reflujo gastroesofágico provocan una desnutrición secundaria.

Se han descrito alteraciones del patrón respiratorio, como taquipnea, hipoventilación de origen central y apneas, relacionados con la afectación del centro respiratorio bulbar<sup>4-6</sup>.

Su etiología es probablemente multifactorial. La mayoría de los casos se presentan de forma aislada en una familia, por lo que es poco probable que su aparición no tenga una base genética clara. No obstante, se han descrito casos clínicos de recurrencia familiar con diferentes patrones de herencia (recesiva, dominante y ligada al cromosoma X), con expresividad variable y penetrancia incompleta. Se han comunicado diferentes alteraciones cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, en pacientes afectados de SM, lo que sugiere una heterogeneidad de *locus* en esta enfermedad. Sin embargo, ninguno de los genes estudiados en la actualidad se asocia a SM como responsable único de su aparición.

Los factores ambientales que inciden al inicio de la gestación, especialmente en las primeras 8 semanas del periodo embrionario, se asocian al desarrollo de esta secuencia malformativa. Algunas sustancias con este efecto teratógeno son: alcohol, cocaína, talidomida y misoprostol.

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, comercializado para la prevención y el tratamiento de la úlcera gástrica. Se utiliza también en la práctica obstétrica y ginecológica como inductor del parto, por su acción uterotónica y su capacidad para madurar el cuello uterino. Sin embargo, se utiliza sin indicación ni supervisión médica con fines abortivos en algunos países de Latinoamérica<sup>7,8</sup> y de Europa del Este. Aunque no existen estadísticas al respecto en nuestro país, se presume que también podría usarse para tal fin, dada su facilidad de adquisición. Pese a ser un fármaco eficaz para finalizar la gestación, en un 15% de mujeres no se consigue el aborto y, de continuar su embarazo, implica un riesgo elevado de desarrollar malformaciones fetales.

La primera publicación que relacionaba la exposición intraútero a misoprostol con un posible efecto teratógeno es de González et al., de 1993<sup>9</sup>, que asociaba el SM y los defectos de reducción en las extremidades. La asociación con estas dos

patologías ha sido confirmada en trabajos posteriores<sup>2,10,11</sup>. También se han descrito otras malformaciones, como el patrón dismórfico facial, el labio leporino, el paladar hendido, el onfalocelo y la gastrosquisis<sup>12-14</sup>.

En un estudio multicéntrico de casos y controles, realizado en Brasil, se refirió una *odds ratio* 30 veces mayor de anomalías atribuibles a una disrupción vascular entre los recién nacidos expuestos prenatalmente a misoprostol frente a los no expuestos<sup>16</sup>.

El mecanismo teratógeno del misoprostol probablemente corresponde al fenómeno de disrupción vascular. Esta sustancia provoca un efecto de constricción uterina, que da lugar a una disminución transitoria del flujo sanguíneo fetal. Esta reducción del flujo sanguíneo en determinadas áreas irrigadas por la arteria basilar (troncoencefálico) es responsable de la afectación isquémica de los pares craneales. El momento crítico para provocar esta malformación comprende el periodo embrionario situado entre la semana 4 y 8 de gestación<sup>16</sup>. La afectación de las extremidades se explicaría por tres posibles mecanismos: a) disminución del flujo fetoplacentario; b) oligoamnios secundario a una rotura del amnios como consecuencia de las contracciones uterinas, y c) lesión isquémica neurológica, que daría lugar a una disminución de los movimientos fetales con resultado de artrogriposis del feto.

Otros fármacos y sustancias con efectos vasculares se han asociado a la aparición de anomalías atribuibles a una disrupción vascular<sup>17-19</sup>. Entre ellos el alcohol, la cocaína, la ergotamina y la talidomina, relacionados con una patología de probable origen isquémico, como los síndromes de Poland, Cogan y Pierre-Robin, los defectos del tubo neural, la artrogriposis y las facomelias<sup>20,21</sup>.

## Conclusiones

El caso clínico presentado aparece como un SM con amplia afectación clínica. No difiere del resto de casos publicados en la literatura médica, aunque nos lleva a reflexionar sobre la importancia de la historia clínica y la necesidad de realizar una anamnesis dirigida. Numerosos casos registrados de SM sugieren una fuerte asociación entre el uso de misoprostol como agente abortivo y su efecto teratógeno durante el desarrollo embrionario. Se trata de un fármaco cada vez más utilizado con fines abortivos en mujeres con un nivel socioeconómico bajo. El misoprostol debe tenerse en cuenta como un posible responsable de patologías congénitas, cuya etiología incluye fenómenos de disrupción vascular o isquémicos. ■

## Bibliografía

1. Kuklik M. Poland-Moebius syndrome and disruption spectrum affecting the face and extremities: a review paper presentation of five cases. *Acta Chirurg Plastica*. 2000; 42: 95-103.
2. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, et al. Congenital anomalies in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet*. 1999; 353: 843-844.

3. Briegel W, Schimek M, Kamp-Becker I, et al. Autism spectrum disorders in children and adolescents with Moebius sequence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 18(8): 515-519.
4. Nunes ML, Friedrich MA, Loch LF. Association of misoprostol, Moebius syndrome and congenital central alveolar hypoventilation, case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57(1): 88-91.
5. Hamaguchi H. Moebius syndrome: continuous tachypnea verified by a polygraphic study. *Neuropediatrics*. 1993; 24(6): 319-323.
6. Igarashi M. Moebius syndrome and central respiratory dysfunction. *Pediatr Neurol*. 1999; 16(3): 237-240.
7. Costa SH. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993; 341: 1.258-1.261.
8. Coelho HL. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet*. 1993; 341: 1.261-1.263.
9. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, et al. Limb deficiency with or without Moebius sequence in seven brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993; 47: 59-64.
10. Sánchez O. Moebius syndrome due to the use of misoprostol, case report. *Invest Clin*. 2003; 44(2): 147-153.
11. Pastuszak AL. Use of misoprostol during pregnancy and Moebius syndrome in infants. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1.881-1.885.
12. Genest DR, Di Salvo D, Rosenblatt MJ, et al. Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clin Dysmorphol*. 1999; 8: 53-58.
13. Castilla EE, Orioli IM. Teratogenicity of misoprostol: data from the Latin-American Collaborative Study of congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet*. 1994; 51: 161-162.
14. Schuler L. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 1999; 13: 147-151.
15. 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(4): 302-306.
16. Lipson AH, Webster WS, Brown-Woodman PD, Osborn RA. Moebius syndrome: animal model-human correlations and evidence for a brainstem vascular etiology. *Teratology*. 1989; 40(4): 339-350.
17. Kankirawatana P, Tennison MB, D'Cruz O, et al. Moebius syndrome in infant exposed to cocaine in utero. *Pediatr Neurol*. 1993; 9: 71-72.
18. Lipson AH, Gillerot Y, Tannenber AEG, et al. Two cases of maternal antenatal splenic rupture and hypotension associated with Moebius syndrome and cerebral palsy in offspring: further evidence for an utero placental vascular aetiology for the Moebius syndrome and some cases of cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 1996; 155: 800-804.
19. Courtens W, Vamos E, Hainaut M, et al. Moebius syndrome in an infant exposed in utero to benzodiazepines. *J Pediatr*. 1992; 121(5): 833-834.
20. Sierra Santos L, González Rodríguez MP. Síndrome de Poland: descripción de dos casos familiares. *An Pediatr*. 2008; 69(1): 49-51.
21. Roig Quilis M. Disgenesia troncocefálica: los síndromes de Moebius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *An Pediatr*. 2005; 62(4): 346-351.