

Síndrome de Moebius: diagnóstico neonatal

V. Etayo Etayo, I. Garralda Torres, M.E. Yoldi Petri, T. Durá Travé

Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital «Virgen del Camino». Pamplona (Navarra)

Resumen

El síndrome de Moebius es un trastorno congénito caracterizado por la asociación de parálisis facial y afectación de la musculatura oculomotora secundaria a la agenesia de los pares craneales VII y VI. Pueden estar implicados otros pares craneales y/o asociarse otras malformaciones como consecuencia de una disrupción en la morfogénesis troncoencefálica durante el periodo embrionario, presumiblemente de carácter vascular. Se presenta un caso de síndrome de Moebius diagnosticado durante el periodo neonatal, realizando una revisión de sus características clínicas y evolutivas.

Palabras clave

Síndrome de Moebius, parálisis de pares craneales

Abstract

Title: Moebius syndrome: neonatal diagnosis

Moebius syndrome is a congenital disorder characterized by the association of facial paralysis and involvement of the oculomotor muscles, secondary to the agenesis of cranial nerves VII and VI. Other cranial nerves can be implicated and/or it can be associated with other malformations as a consequence of a disruption of brainstem morphogenesis, presumably of vascular nature, during the embryonic period. We present a case of Moebius syndrome diagnosed during the neonatal period, reviewing the clinical features and its course.

Keywords

Moebius syndrome, cranial nerve paralysis

Introducción

El síndrome de Moebius es un trastorno poco habitual¹, que fue descrito por primera vez en 1892 y se caracteriza por la asociación de parálisis facial, generalmente bilateral, y la afectación de la musculatura oculomotora, sobre todo del recto externo, secundaria a una agenesia de los núcleos de los pares craneales VII y VI, respectivamente. Se trata de una anomalía congénita no progresiva, y afecta por igual a ambos sexos.

Las manifestaciones clínicas son muy variables², debido a que pueden estar implicados otros pares craneales y a la asociación con otras malformaciones. Por ejemplo, puede observarse con relativa frecuencia atrofia parcial o total y fibrilaciones linguales por afectación del nervio hipogloso (par XII), incoordinación velopalatina y parálisis del abductor de la laringe por afectación del nervio glossofaríngeo (par IX) y sordera neurosensorial por afectación del nervio estatoacústico (par VIII); en cambio, la afectación de los pares craneales III, IV y V es poco común. También pueden darse malformaciones orofaciales (microrretrognatia, paladar ojival, fisura palatina, etc.), malformaciones musculoesqueléticas distales (manos y/o pies), aplasia unilateral del pectoral mayor, la asociación denominada síndrome de Poland-Moebius, y signos piramidales como la expresión de una afectación difusa del sistema nervioso central. En menor proporción, estos pacientes presentan retraso del desarrollo psicomotor y/o retraso mental, trastornos de conducta y/o espectro autista, así como cardiopatías congénitas y anomalías genitales.

Exponemos un nuevo caso de síndrome de Moebius diagnosticado durante el periodo neonatal, realizando una revisión de sus características clínicas y evolutivas para facilitar su sospecha diagnóstica precoz.

Caso clínico

Recién nacido, de sexo femenino, que ingresa en la unidad neonatal por presentar un llanto anómalo y dificultades para la alimentación.

El bebé es producto de un primer embarazo bien controlado y que cursó sin incidencias. Parto a término y eutócico, con líquido amniótico meconial. El Apgar al primer y quinto minuto de vida fue de 4 y 9, respectivamente. La paciente no tenía antecedentes familiares de interés.

En la exploración física presenta un peso de 2.980 g (p25), una talla de 50 cm (p50-75) y un perímetro craneal de 34 cm (p50). Muestra una facies peculiar: poco expresiva, con ausencia de mímica facial con el llanto, así como imposibilidad de cierre ocular bilateral (figura 1). La boca es pequeña, los labios finos y con poca movilidad, y la lengua normal. Mirada fija, con parálisis de la abducción bilateral (figura 2). Tórax normoconformado y auscultación cardiopulmonar normal. El abdomen y los genitales femeninos son normales, y tampoco muestra alteraciones en las extremidades. Presenta un buen tono muscular, con buena reactividad a estímulos, y reflejos normales.



Figura 1. Facies «inmóvil» con el llanto (imposibilidad de cierre ocular bilateral)



Figura 2. Mirada fija, con parálisis de la abducción bilateral

Como estudios complementarios, se efectúa una analítica sanguínea (hemograma, bioquímica, creatinfosfocinasas), que no muestra alteraciones de interés, y una radiografía de tórax, una ecografía cerebral y una resonancia magnética cerebral, que son normales. En la exploración oftalmológica se constata la parálisis del VI par bilateral, siendo el fondo de ojo normal. El estudio electrofisiológico revela potenciales evocados auditivos y visuales normales, pero un reflejo trigémino-facial alterado con afectación completa del nervio facial bilateral: ausencia de parpadeo al estimular el trigémino y falta de respuesta a nivel de *orbicular oculis* y *orbicular oris* al estimular el nervio facial bilateral. Se realiza un estudio genético que evidencia un cariotipo normal, así como la negatividad del gen *DMPK* (19q13.2-13.3) de la distrofia miotónica.

En cuanto a la evolución de la paciente, cabe destacar que tuvo algunos problemas deglutorios durante el primer mes de vida que se fueron resolviendo de forma paulatina, hasta mostrar posteriormente una buena tolerancia oral y ganancia ponderal. En el seguimiento evolutivo neuropediátrico, se ha constatado (edad actual: 6 meses) un desarrollo psicomotor adecuado para su edad; no obstante, la paciente ha iniciado un programa de atención temprana.

Discusión

El síndrome de Moebius no suele presentar dificultades diagnósticas, aunque en el periodo neonatal puede pasar desapercibido¹⁻³. Los signos clínicos más característicos, como ocurría en nuestra paciente, consisten en una escasa o nula expresividad facial, incluso con el llanto y la sonrisa (secundaria a la agenesia del núcleo del VII par craneal), y una parálisis de la abducción oculomotora, secundaria a la agenesia del núcleo del VI par craneal. Ocasionalmente, puede observarse una oftalmoplejía por asociación de agenesia de los núcleos de los pares craneales VI y III.

Una proporción considerable de pacientes presentan dificultades para la alimentación durante el periodo neonatal y primeros meses de vida, con un alto riesgo de aspiraciones bronquiales⁴, generalmente en relación con la implicación de los pares craneales VII, XII y IX o con la asociación de malformaciones orofaciales. Asimismo, pueden sufrir una disfunción respiratoria primaria, manifestada por procesos respiratorios recurrentes y/o apneas, por afectación de los centros generadores del impulso respiratorio, ubicados muy próximos a los núcleos de los pares craneales VI y VII³. En el caso de nuestra paciente, las dificultades para la alimentación fueron transito-

rias y se resolvieron de manera espontánea, y hasta el momento no ha presentado patología respiratoria significativa.

Diferentes estudios⁴⁻⁷ han constatado una elevada prevalencia de discapacidades motoras, retraso mental y/o trastorno del desarrollo (espectro autista) en niños diagnosticados de síndrome de Moebius. Por tanto, sería conveniente detectar y diagnosticar de forma precoz, si es posible en el periodo neonatal, a estos pacientes e integrarlos en un programa de atención temprana, tal como se hizo en este caso, a fin de prevenir o subsanar las consecuencias negativas que pudieran derivarse en el desarrollo infantil.

En la fisiopatología del síndrome de Moebius se han propuesto factores genéticos y/o vasculares. Por un lado, aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito casos de herencia autosómica recesiva o dominante y ligada al sexo^{8,9}; algunos autores incluso lo relacionan con una deleción en el cromosoma 13¹⁰. Por otro lado, se ha considerado que una hipotética interrupción de la circulación sanguínea en el territorio de la arteria basilar y/o subclavia durante el periodo embrionario precoz ocasionaría una isquemia del tronco del encéfalo que afectaría, en número e intensidad variables, a los núcleos de los pares craneales¹¹⁻¹⁴. La asociación de malformaciones múltiples y la disfunción congénita de pares craneales a consecuencia de una disrupción en la morfogénesis troncoencefálica en el periodo embrionario, presumiblemente de carácter vascular, ha hecho considerar a los pacientes diagnosticados de síndrome de Moebius, de Pierre Robin y de Cogan como variables clínicas de una secuencia malformativa o «disgenesia troncoencefálica»^{15,16}. Por último, cabe considerar la potencialidad teratogénica de algunos fármacos y/o drogas, como la ergotamina¹⁷, el misoprostol¹⁸ y la cocaína¹⁹, cuyo consumo durante el primer trimestre del embarazo podría explicar la disrupción vascular mencionada y, por tanto, originar esta secuencia malformativa.

Los estudios de neuroimagen son poco reveladores. La mayoría de pacientes con síndrome de Moebius tienen una TAC craneal normal; sin embargo, se han descrito calcificaciones troncoencefálicas, dilatación de cavidades ventriculares y región preóptica, atrofia cortical de predominio anterior y ensanchamiento de espacios subaracnoideos y cisterna interpeduncular^{1,20}. Sobre la RMN craneal existen pocas referencias, habiéndose descrito hipoplasia de tronco y/o cerebelo, ausencia del núcleo de los pares craneales VI, VII y VIII, y atrofia corticosubcortical o de tronco con aumento de las cisternas interpedunculares¹. Los hallazgos anatomopatológicos son limitados por el número de casos; no obstante, se han descrito agenesias o hipoplasias de los núcleos de los pares craneales, atrofias de los núcleos de los nervios craneales secundarias a afectación de nervio periférico, necrosis de los núcleos de los pares craneales y/o focales del tronco del encéfalo y afectación muscular primaria sin alteraciones del tronco ni de los nervios craneales³.

Los estudios neurofisiológicos son determinantes para el diagnóstico, pues confirman la localización y extensión de la

lesión. La afectación generalmente es bilateral, pero también existen casos de afectación unilateral que obligan a realizar el diagnóstico diferencial con la parálisis facial obstétrica, aunque la afectación de otros pares craneales y los hallazgos neurofisiológicos permiten diferenciar ambos procesos. En la parálisis facial congénita hereditaria²¹, un cuadro autosómico dominante, los estudios neurofisiológicos no constatan signos de degeneración neuronal o necrosis, ni hipoplasia de tronco y de vías largas, no existiendo tampoco afectación de otros pares craneales. También conviene tener en cuenta algunas miopatías congénitas, la distrofia muscular congénita, la forma infantil del síndrome facioescapulohumeral y la deleción del cromosoma 22q11.2, entre otras³.

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Moebius es muy variable, ya que depende de los pares craneales implicados y del cuadro polimalformativo asociado. En los pacientes con afectación exclusivamente facial y oculomotora, el pronóstico funcional es bueno; algunos casos de afectación más severa serían susceptibles de cirugía maxilofacial²². La corrección del estrabismo suele ser necesaria en casi todos los casos. Obviamente, cuando la afectación de pares craneales es múltiple y se asocian malformaciones, el pronóstico es más incierto, y requiere una valoración multidisciplinaria. No obstante, en cualquier caso, es conveniente la detección precoz de la enfermedad, a fin de integrar al paciente en un programa de atención temprana que permita prevenir y, en su caso, tratar las discapacidades que pudieran derivarse del síndrome. ■

Bibliografía

- Martí-Herrero M, Cabrera-López JC, Toledo L, Pérez-Candela V, Bonnet D. Síndrome de Moebius. Tres formas diferentes de presentación. *Rev Neurol*. 1998; 27(160): 975-978.
- Fons Estupiñá MC, Poo P, Colomer J, Campistol J. Secuencia de Moebius: hallazgos clinicoradiológicos. *Rev Neurol*. 2007; 44(10): 583-588.
- López-Laso E, Pérez Navero JL, Marín Rodríguez C, Camino León R, Ibarra de la Rosa I, Velasco Jabalquinto MJ. Síndrome de Möbius y episodio aparentemente letal. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(4): 373-377.
- Verzijl HT, Van der Zwaag B, Cruysberg J, Padberg GW. Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology*. 2003; 61: 327-333.
- Briegel W. Neuropsychiatric findings of Möbius sequence, a review. *Clin Genet*. 2006; 70: 91-97.
- Verzijl HT, Van Es N, Berger HJ, Padberg GW, Van Spaendonck KP. Cognitive evaluation in adult patients with Möbius syndrome. *J Neurol*. 2005; 252: 202-207.
- Gillberg C, Steffenburg S. Autistic behaviour in Moebius syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1989; 78: 314-316.
- Criado GR, Aytes AP. Möbius sequence, hypogonadism, cerebral and skeletal malformations in two brothers. *Am J Med Genet*. 1999; 86: 492-496.
- Journel H, Roussey M, Le Marec B. MCA/MR syndrome with oligodactyly and Möbius anomaly in first cousins: new syndrome or familial facial-slim disruption sequence? *Am J Med Genet*. 1989; 34: 506-510.

10. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1991; 28: 413-414.
11. Govaert P, Van Haesebrouck P, De Praeter C, Frankel U, Leroy J. Moebius sequence and prenatal brain stem ischemia. *Pediatrics.* 1989; 84: 570-573.
12. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular aetiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet.* 1986; 23: 903-918.
13. D'Cruz OF, Swisher CN, Jaraden S, Tang T, Konkol RJ. Möbius syndrome: evidence for a vascular etiology. *J Child Neurol.* 1993; 8: 260-265.
14. Sarnat HB. Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An aetiology of central hypoventilation, dysfagia, Moebius syndrome and micrognathia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004; 8: 71-87.
15. Roig Quilis M. Disgenesia troncocefálica: los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62(4): 346-351.
16. Martínez-Frías ML. Anomalía de Möbius y el concepto de secuencia malformativa: importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2003; 5: 4-10.
17. Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Moebius sequence; additional clinical observation. *J Child Neurol.* 2004; 19: 398.
18. Cavalcante Barbosa R, Bezerra Nogueira M, Giacheti CM. Síndrome de Moebius relacionada ao uso do misoprostol (Cytotec®) como abortivo. *RBPS.* 2005; (3): 140-144.
19. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Moebius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol.* 2005; 32: 285-287.
20. Dooley JM, Stewart WA, Hayden JD, Therrien A. Brainstem calcification in Möbius syndrome. *Pediatr Neurol.* 2004; 30: 39-41.
21. Verzijl HT, Van der Zwaag B, Lammens M, Ten Donkelaar HJ, Padberg GW. The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs Möbius syndrome. *Neurology.* 2005; 22(64): 649-653.
22. Braye F, Souchere B, Franc C, Friedel M. Moebius syndrome; therapeutic proposals from 2 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1996; 97: 332-337.