

11216 2
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Pediatría S.S.

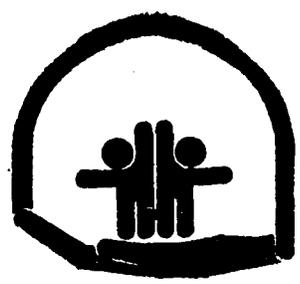
VARIABILIDAD CLINICA DEL SINDROME DE MOEBIUS

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
ESPECIALIDAD EN GENETICA MEDICA

presenta

MONICA GENOVEVA CARDONA RODRIGUEZ



INP

México, D. F.

1988
1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, S. S.

* VARIABILIDAD CLINICA DEL SINDROME DE MOEBIUS *

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD
EN GENETICA MEDICA PRESENTA



MONICA GENOVEVA CARDONA RODRIGUEZ.

Alessandra Carnevale

Vo.Bo. DRA. ALESSANDRA CARNEVALE C.
Profesor Titular del Curso y Tutor

[Signature]

Vo.Bo. DR. JORGE MAZA VALLEJOS
Jefe del Departamento de
Enseñanza e Pre y Posgrado

Vo.Bo. DR. EFRAIN SHOR PINSKER
Subdirector General de
Enseñanza e Investigación

[Signature]



Con amor para mis padres y
hermanos, por estar cerca
de mí en cada uno de mis
logros.

Con respeto y agradecimiento
para todas mis maestras del
I.N.P., a quienes siempre
recordaré con cariño.

Para Carlos, quien ha
sabido ser un buen
compañero y amigo.

I N D I C E

	página
Introducción.....	1
Material y métodos.....	2
Resultados.....	3
Discusión.....	7
Conclusión.....	16
Bibliografía.....	17

INTRODUCCION:

Después de la primera descripción hecha por Graeffe en 1880,

Möebius en 1892 hizo la revisión de algunos casos y definió claramente los datos clínicos del síndrome que lleva su nombre. Se le llama también diplejia facial congénita ó agenesia nuclear, y es un problema congénito, no progresivo, que se caracteriza por parálisis frecuentemente bilateral del VI y VII pares craneales, ptosis palpebral, micrognatia, hipotrofia ó atrofía de la lengua, problemas en la succión, alteraciones músculo-esqueléticas como el pie equino varo en un tercio de los casos (1), retraso mental en el 15% (1) y afección de otros pares craneales (1). Se le ha encontrado también asociado a otros síndromes como el Poland (2,3,4,5,6), Klippel - Feil (7), Kallmann (8), a algunas enfermedades sistémicas (9, 10,11) y a ciertas malformaciones (12,13,14,15).

Con respecto a la etiología y por los hallazgos de necropsia, se piensa que el defecto primario es ectodérmico con afección de núcleos, tallo cerebral y nervios periféricos, - con una alteración muscular secundaria.

Hasta el momento, no se conoce su frecuencia en la población general, ni se ha establecido algún tipo específico de herencia.

Se le ha considerado de ocurrencia esporádica, aunque existen descripciones de familias en las que se han observado patrones de herencia autosómica dominante o recesiva (16,17, 18,19).

El objetivo del presente estudio fue analizar en 51 casos diagnosticados como Síndrome de Möebius procedentes de la consulta del Servicio de Genética del Instituto Nacional de -
Pediatria:

- a) La variabilidad clínica del Síndrome.
- b) Las malformaciones congénitas más frecuentemente -
asociadas.
- c) El patrón de herencia.

MATERIAL Y METODOS:

1.- Se obtuvieron los registros de los pacientes con -
diagnóstico de Síndrome de Möebius, vistos en la consulta de -
Genética.

2.- Se revisó cada expediente, y se analizaron las si-
guientes variables: edad, sexo, motivo de consulta, persona-
que hizo el diagnóstico, edad de los padres, antecedentes pre-
natales, manifestaciones clínicas, crecimiento y desarrollo y
malformaciones asociadas. En todos los casos se analizó el -
árbol genealógico.

RESULTADOS:

El total de los casos analizados fue de 51; de los cua-
les, 24 fueron del sexo femenino y 27 del masculino.

El rango de edad de los pacientes fue de 17 días a 14-
años, con un promedio de dos años seis meses; llamó la aten-
ción que de los 33 casos diagnosticados antes del año de edad
21 niños eran del sexo masculino (cuadro I).

C U A D R O I

Edad Diagnóstico	Femenino	%	Masculino	%	Total
0 - 1 año	12	50.0	21	77.8	33
1 - 5 años	7	29.2	5	18.5	12
5 - 10 años	2	8.3	1	3.7	3
10 - 15 años	3	12.5	0	0.0	3
	<u>24</u>	<u>100.0</u>	<u>27</u>	<u>100.0</u>	<u>51</u>

C U A D R O II

ANTECEDENTES PRENATALES EN 51 PACIENTES CON SINDROME DE MOEBIUS

A n t e c e d e n t e	No.	%
Abortos previos	13	25.4
Ingesta de medicamentos	13	25.4
Amenaza de aborto	9	17.6
Enfermedades maternas	5	9.8
Embarazo gemelar	1	1.9

No se observó consanguinidad en ninguno de los casos, ni se encontró en el análisis del árbol genealógico algún familiar igualmente afectado.

En el 66% de los pacientes el diagnóstico lo hizo el genetista, en 25% el pediatra y en 7% otros especialistas.

Con respecto a los antecedentes prenatales (cuadro II) encontramos que en 25.4% de las madres se habían presentado abortos en embarazos previos y un 25.4% había ingerido medicamentos del tipo de los analgésicos, antiparasitarios, tranquilizantes menores e hipoglicemiantes orales.

En la mayoría de los casos, el motivo de la consulta fueron los problemas en las extremidades y la facies inexpressiva y en segundo término quedó el estrabismo.

Las principales manifestaciones clínicas de nuestros pacientes aparecen en el (cuadro III) y figs. 1 y 2. Como puede observarse, la parálisis facial bilateral, la parálisis del VI par, el retraso psicomotor y el pie bott uni ó bilateral fueron los hallazgos más frecuentes.

En cuanto a crecimiento y desarrollo, en el 37.2% de los casos hubo hipotrofia postnatal y el 72.5% cursó con retraso psicomotor de moderado a severo.

Otras alteraciones menos comunes se muestran en el (cuadro III) y cabe hacer notar la presencia de crisis convulsivas en 13.7% de los pacientes estudiados.

Por último, los síndromes que se encontraron asociados fueron el Poland en 7.8%, Pierre Robin en 5.8% y artrogriposis múltiple congénita en 1.9% de los casos.

C U A D R O III

MANIFESTACIONES CLINICAS EN 51 PACIENTES CON SINDROME DE MOEBIUS

Manifestación	No.	%
<u>GENERALES:</u>		
Retraso psicomotor	37	72.5
Hipotrofia postnatal	19	37.2
<u>FACIALES:</u>		
Parálisis facial bilateral	39	76.5
Parálisis facial unilateral	12	23.5
Estrabismo convergente bilateral	37	72.5
Epicanto	13	25.4
Alteraciones de la lengua	12	23.5
Micrognatia	10	19.6
Agenesia de pabellón auricular y conducto auditivo externo	1	1.9
<u>EXTREMIDADES SUPERIORES:</u>		
Sindactilia	6	11.6
Braquidactilia	1	1.9
Agenesia de mano	1	1.9
Afalangia	1	1.9
Hipoplasia de pulgar	1	1.9
<u>EXTREMIDADES INFERIORES:</u>		
Pie bott bilateral	22	43.1
Pie bott unilateral	9	17.6
Luxación congénita de cadera	6	11.7
Sindactilia	4	7.8
Braquidactilia	2	3.9
Agenesia de dedos	1	1.9
<u>OTRAS:</u>		
Convulsiones	7	13.7
Hidrocele	3	5.8
Alteraciones cardiovasculares	2	3.9
Hernias	2	3.9
Afección de otros pares craneales	1	1.9
Gastrosquisis	1	1.9
Estenosis congénita del píloro	1	1.9
Criptorquidia	1	1.9



Fig. 1. Paciente con Síndrome de Hæbicus.
Nótese la facies inexpressiva,
borramiento de los surcos naso
genianos y epicanio bilateral.

DISCUSION:

En lo publicado hasta el momento, no se ha mencionado que el Síndrome de Möebius se presente con predominio en algún sexo (16,17,19,20), ésto coincide con lo observado en nuestra revisión.

Sin embargo, nos llamó la atención que en el sexo masculino el diagnóstico se hizo más tempranamente, ya que en 21 de los 27 niños (77.7%) el diagnóstico fue hecho antes del año de edad, lo cual difiere de lo encontrado en el sexo femenino. Lo anterior podría explicarse probablemente por la idiosincracia en nuestro país en donde se ha observado que existe más atención hacia los niños que hacia las niñas; en ellas el diagnóstico se hizo en edades posteriores y en algunas hacia la adolescencia, probablemente por los efectos estéticos secundarios a esta alteración.

En lo que respecta a la herencia, nuestros resultados no apoyan algún tipo de transmisión familiar por las siguientes razones:

a) La edad promedio de los progenitores fue de 30 años para los padres y 26 para las madres, lo cual no difiere de lo encontrado por Carnevale y Cols. (22) en un estudio de 3,000 niños hospitalizados en el Instituto.

b) No hubo consanguinidad entre los padres.

c) Ni otros familiares afectados.

A pesar de que la mayoría de los casos son esporádicos, existen algunas publicaciones (13,16,17) en donde los autores proponen, por el estudio de algunas familias, patrones de herencia autosómica dominante ó recesiva.

Hanissian (23) es el único que ha descrito el síndrome de Mœbius en gemelos monocigóticos, pero en contraste en -- nuestro único caso gemelar, había discordancia ya que el otro gemelo era normal. A la luz de estos datos, es posible que -- en algunos casos el síndrome de Mœbius sea debido a una mutación génica, dominante ó recesiva, pero para fines de asesoramiento genético, cuando no existan antecedentes, se puede considerar esporádico con un riesgo de recurrencia igual al resto de la población.

En la mayoría de nuestros pacientes, el motivo de la - consulta fueron la facies inexpresiva y las alteraciones en - extremidades inferiores, lo cual coincide con lo observado - por algunos autores (16,19,20).

Llama la atención que a pesar de que el 70% de los pa- cientes cursaba con retraso psicomotor y el 13% con crisis - convulsivas, ése no fue el motivo de consulta.

Con respecto a los antecedentes prenatales, existen so lo dos publicaciones (4,15) en las que se menciona que las ma dres de los afectados tenían el antecedente de aborto en emba razos previos; en nuestra revisión este antecedente se presen tó en 25.4% de los casos, sin embargo no se puede saber si - tiene alguna relación con la ocurrencia del síndrome.

En cuanto al uso durante el embarazo de algún medica-- mento que pudiera favorecer la aparición de esta anomalía, solamente existe un caso publicado por Elsayh (24) que presen tó datos clínicos del síndrome y el antecedente de ingesta de talidomida por la madre; sin embargo, ni en la literatura ni-- en nuestro estudio parece observarse una asociación con algún medicamento específico.

Con respecto al desarrollo psicomotor, el 72.5% de - nuestros pacientes presentó retraso, que en algunos casos fue catalogado de moderado a severo.

Otros autores (19,20,25) informan de un 50%, 25% y -- 9.8% de casos con retraso psicomotor y nosotros concordamos - con Pierson (25) en la teoría de que debido a las alteracio-- nes físicas, falta de expresión y dificultades en la comunica ción, estos niños se consideran débiles mentales y tal vez - por ello, no reciben un estímulo adecuado que les permita de-- sarrollarse normalmente. En consecuencia, en estos casos es-- recomendable una evaluación psicológica cuidadosa, una adecua-- da motivación de los padres y programas de estimulación que - desarrollen sus capacidades psicomotoras.

Lo que lleva al diagnóstico en este problema son las - alteraciones faciales, que es lo primero que llama la aten---

ción y que son resultado de la parálisis del VI y VII pares craneales, como ya se mencionó anteriormente. Todos nuestros casos presentaron parálisis facial más frecuentemente bilateral, lo que coincide con los hallazgos de algunos autores (19, 20, 25).

Con respecto a la parálisis del VI par, el 72% encontrado en nuestra revisión es similar a lo publicado (19, 20).

En un estudio familiar, Becker Christensen (16) menciona que a pesar de que la parálisis facial es un signo cardinal de este problema 9 de 15 pacientes presentaron parálisis que solo se manifestaba al reír ó al llorar, por lo cual se considera importante revisar cuidadosamente a los familiares para buscar en ellos anormalidades poco evidentes.

En relación a las alteraciones en extremidades, Richards (26) menciona que éstas, cuando acompañan a la parálisis del VI y VII pares craneales, son hallazgos fundamentales para hacer el diagnóstico del síndrome.

Se ha observado que las alteraciones de extremidades inferiores son más frecuentes que en las superiores.

En nuestra revisión, el 19.3% de los pacientes presentó algún tipo de alteración de miembros superiores, dato muy similar a lo observado por Henderson (20) y la sindactilia, hallazgo referido como el más frecuente (19,21,25) se observó en un 11.6%.

En relación a las alteraciones de miembros inferiores - el pie equino varo es la anormalidad más común que algunos autores (19,20,25) han observado en un 25 a 33% de sus casos, lo que representa la mitad de lo encontrado en nuestro estudio (60.7%). Pensamos que este porcentaje se pudo haber incrementado debido a que nuestra muestra se seleccionó por esta malformación, que fue el motivo de la consulta al Instituto.

En algunas ocasiones la afección de otros pares craneales puede formar parte del cuadro clínico del síndrome (2,16). Solo en uno de nuestros 51 casos se presentó afección del III, IX y XII pares.

En ninguna de las publicaciones se menciona la presencia ocasional de crisis convulsivas, que se manifestaron en 13.7% de nuestros casos; es posible que este dato se relacione con la teoría neurológica sobre la etiología del síndrome.



Fig. 2. Paciente con Síndrome de Mœbius. Se observa la facies característica y pie bott unilateral.



Agregadas al problema de base, se encontraron algunas otras alteraciones que podrían ser de tipo coincidental tales como: hernias, gastrosquisis, estenosis congénita del píloro, hidrocele, criptorquidia y algunas alteraciones cardiovasculares leves.

Como ya se mencionó, el síndrome de Mœbius se puede asociar a otros síndromes, como son: el Poland, Klippel Feil, Pierre Robin, artrogriposis múltiple congénita (2,3,27).

De éstas, la asociación con el síndrome de Poland es la más frecuente (2,3,4,5,6) y se ha tratado de encontrarle una explicación de tipo embriológica (3).

La agenesia de músculos pectorales, lingual, extraocular y facial, asociado a la deformidad esquelética de sinbraquidactilia sería el resultado de un defecto mesodérmico intrauterino que dificulta el desarrollo de dichas estructuras y que está originado por un factor que actúa entre los días 24 y 32 de la gestación (15,21,28).

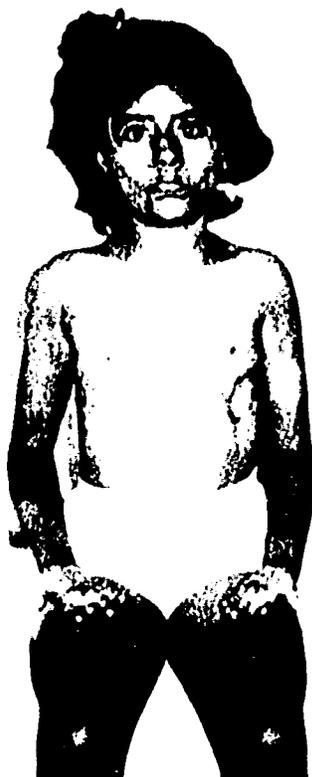
En relación a otras asociaciones, se han descrito casos con el síndrome de Kallmann, en donde además de los datos clínicos de Mœbius, el paciente presenta hipogonadismo hipogonadotrófico y anosmia congénita (8) y la asociación con hipoglosia, hipodactilia con anquilosis temporomandibular (15).

En nuestra revisión se encontraron algunas asociaciones como son: síndrome de Poland en 7.8% de los casos; Pierre Robin 5.8% y artrogriposis múltiple congénita en 1.9% (3).

En relación a la etiopatogenia, existen dos teorías, la neurológica y la muscular que tratan de dar una explicación a las manifestaciones del síndrome.



Fig. 3. Paciente con asociación Mœbius-Poland. Se observa la facies inexpresiva, la hipoplasia de pectoral mayor izquierdo y simbraquidactilia en mano izquierda.



Los autores que apoyan la teoría neurológica (4,21) mencionan que la aplasia nuclear ó supranuclear que se ha encontrado en necropsias, es resultado de una disfunción del sistema nervioso central debida probablemente al aumento de la presión intraventricular que se presenta durante la flexión aguda del cerebro en etapa fetal.

Con respecto a la teoría del origen muscular, se ha mencionado que existe una disgenesia branquial, con defecto en el desarrollo del primero y segundo arcos branquiales de donde derivan los músculos faciales y rectos externos, con una atrofia secundaria de nervios craneales.

La diferenciación de los núcleos craneales y los arcos-branquiales, se lleva a cabo entre la cuarta y quinta semanas de gestación, período en que las yemas de los miembros comienzan a ser reconocibles y alcanzan su diferenciación hacia la sexta y séptima semanas, así una agresión en este período embrionario produciría una amplia gama de malformaciones orofaciales y en extremidades superiores, por lo que se ha sugerido que algunos síndromes como la peromelia-micrognatia, S. de Hanhart, S. de Charlie M., S. de Poland y el mismo síndrome de Möebius, no sean entidades clínicas diferentes, sino que forman parte de un espectro de malformaciones con un origen común (15,21,28).

Nuestros resultados sugieren las siguientes conclusiones:

- 1.- No existe predominio de algún sexo.
- 2.- Las manifestaciones clínicas más comunes son: la parálisis facial bilateral, la parálisis del VI par, el pie bott uni ó bilateral y el retraso psicomotor.
- 3.- Por la frecuencia con la cual se observan malformaciones y síndromes asociados es recomendable la exploración física-intencionada, complementada con los exámenes de gabinete - necesarios en cada caso.
- 4.- Debido a que el retraso psicomotor es frecuente, es importante que estos niños estén en programas de estimulación temprana.
- 5.- A pesar de que existen publicaciones de familias con algún patrón específico de herencia, la mayoría de los casos se deben de considerar como esporádicos y de esta forma impartir el asesoramiento genético.

R E F E R E N C I A S

- (1) Smith. Recognizable Patterns of Human Malformation. Third Edition. Edit. Saunders.
- (2) Sugarman G, Herbert H. Moebius syndrome with Poland's anomaly. J. Med. Genet. 1973; 10:192-95.
- (3) Gadoth N, Biedner B, Torok G. Möbius syndrome and Poland anomaly, case report and review of the literature. J. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1979; 16:374-6.
- (4) Parker D, Mitchell P, Holmes G. Moebius-Poland. J. Med. Genet. 1981; 18:317-20.
- (5) Fontaine G. Poland - Nobius - syndrome. A propos. of 2 cases. Arch. Fr. Pediatr. 1984; 41:351.
- (6) Hopper KD, Haas DK, Rice MM. Poland-Moebius syndrome evaluation by computerized tomography. South. Med. J. 1985; 78:523-7.
- (7) Evans. PR. Nuclear agenesis. Moebius syndrome. Arch. of Dis. Childh. 1955; 30,237-43.
- (8) Rubinstein A, Lovelace R, Behrens M, Weisberg L. Moebius syndrome in Kallmann syndrome. Arch. Neurol. 1975; 32:480-2.
- (9) Abid F. Moebius syndrome, peripheral neuropathy and hypogonadotrophic hypogonadism. J. Neurol Sci. 1978; 32:309-15.
- (10) Enger RJ, Congenital facial diplegia (Mobius syndrome) and Diabetes insipidus, case report. Milit Med. 1979; 144:117-20.

- (11) Koide Y, Yamashita N, Kurusu T. Association of isolated adrenocorticotropin deficiency with a variety of neurosomatic abnormalities in congenital facial diplegia (Moebius syndrome). *Endocrinol JPN.* 1983; 30:499-507.
- (12) Jorgenson RJ. Moebius syndrome, ectrodactyly, hypoplasia of tongue and pectoral muscles. *Birth Defects.* 1971; 7:283-4.
- (13) Battin J. Paralysie oculo-faciale avec anomalies osseuses et nanisme un aspect particulier du syndrome de Moebius. *J. Genét. Hum.* 1974; 22:199-204.
- (14) Caravella L. Dextrocardia and ventricular septal defects in the Moebius syndrome. *Ann. Ophtalmol.* 1978; 10:572-5.
- (15) Campistol J, Molina V, González A. Hypoglossia-hypodactylia. A propos. of a case associated with Moebius syndrome and temporomandibular ankylosis. *Pediatric.* 1980; 35:257-60.
- (16) Becker-Christensen, Hanst. Lund. A family with Moebius syndrome. *J. Pediatr.* 1974; 84:115-17.
- (17) Cyril Legum, Victor Godel, Pinhas Nemet. Heterogeneity and pleiotropism in the Moebius syndrome. *Clin. Genet.* 1981; 20:254-259.
- (18) Van der Wiel H.J. Hereditary Facial Paralysis. *Acta Genet. Statis Med.* 1957; 7:348.
- (19) Baraitser M. Genetics in Moebius syndrome. *J. Med. Genet.* 1977; 14:415-17.
- (20) Henderson J.L. The congenital facial diplegia syndrome. Clinical features, pathology and etiology. A review of sixty cases. *Brain* 1939; 62:381.

- (21) Gary L. Rogers, George F. Hatch, Irene Gray.
Mobius syndrome and limb abnormalities.
J. Pediatr. Ophthalmol. 1977; 14:134-8.
- (22) Carnevale A, Hernández M, Reyes R. The frequency and economic burden of genetic disease in a pediatric hospital in México City.
Am. J. Med. Genet. 1985; 20:665-675.
- (23) Hanissian ASF, Fuste W, T Hayes and JM Duncan. Mobius syndrome in twins.
J. Dis. Child. 1970; 120:472-75.
- (24) Nabil I, Elsayh MD. Moebius syndrome associated with the mother taking thalidomide during gestation.
Plastic and Reconstructive Surgery. 1973; 51:93-5.
- (25) Pierson M, Tridon P, Andre J.M. Syndrome de Moebius associe a des malformations des extremités. A propos de cinq observations.
J. Genet. Hum. 1974; Vol. 22. 4:329-340.
- (26) Richards RN. The Moebius syndrome.
J. Bone Joint Surgery. 1953; 35:437-444.
- (27) Michael A. Salmon. Developmental Defects and Syndromes First Ed. HM + M Publishers. 1978.
- (28) Herrmann J., Pallister P.D., Gilbert E.F. Studies of malformation syndromes of man XXXXIB: nosologic studies in the Hanhart and Moebius syndromes.
Eur. J. Pediatr. 1976; 122:19-55.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**