

SÍNDROME DE MOEBIUS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO.

MOEBIUS SYNDROME: REVIEW OF THE LITERATURE AND CASE REPORT.

João Rafael Argenta **SABBAG**¹, Thiago Silva **YOSHIDA**¹, Taijih Tedeski Costa Petters **SARDAGNA**²,
Jorge Luis **NOVAK FILHO**² e Hayanna Mayra **DIANIN**².

Rev. Méd. Paraná/1461

Sabbag JRA, Yoshida TS, Sardagna TTCP, Novak Filho JL, Dianin HM. Síndrome de Moebius: revisão de literatura e relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):62-66.

RESUMO - A Síndrome de Moebius (SM) é distúrbio neurológico raro e não-progressivo com paralisia dos VI e VII pares cranianos associada a outras manifestações. A incidência é de 1:50.000 nascimentos. Este trabalho apresenta um caso de SM do Serviço de Neurologia do HUEC. Descrição do caso: mulher, 38 anos, branca, primogênita, gestação indesejada, tentativa de aborto com substância desconhecida. Relata 3 episódios de convulsão não investigados ou tratados. Exame físico: BEG, IMC 21, hipomímica facial, lábios entreabertos, sialorreia, arcada dentária alterada, palato ogival, língua geográfica e micrognatia. No exame neurológico: 20 pontos no mini exame do estado mental, paralisia facial bilateral, convergência e nistagmo de acomodação ambos à esquerda, limitação de campo visual com diminuição da acuidade visual (20/40 da tabela de Snellen), sem reflexo corneano bilateral, com sinal de Babinski bilateral, os testes index dedo e index nariz e oposição dos dedos se demonstraram alterados à esquerda.

DESCRITORES - Síndrome de Möbius, Relatos de Casos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Moebius (SM) é um distúrbio neurológico-genético que afeta principalmente os músculos da face e da motricidade ocular^{1,2}. Foi descrito pela primeira vez em 1880 por Alfred Graefe e Saemisch e alguns anos depois, em 1892, pelo neurologista alemão Paul Julius Moebius¹.

É uma doença rara, não progressiva³, sem predominância de sexo⁴ e que na maioria dos casos ocorre de forma esporádica podendo haver recorrência familiar^{5,6}. O gene responsável pela síndrome ainda não foi determinado, porém há evidências de que ele se localize no cromossomo 13 ou próximo a sua banda q12.2⁷. Em 1977 Ziter e colaboradores levantaram a hipótese da translocação entre o braço curto do cromossomo 1 e o braço longo do 13. Em 1989 Dotti e colaboradores sugeriram uma possível herança dominante⁸.

A estimativa de incidência é de 1:10.000 a 1:50.000 nascimentos. Recentemente tem se repor-

tado um aumento de casos que pode ser associado aos efeitos teratogênicos do misoprostol, o qual se popularizou nos últimos anos⁹.

Sua origem permanece desconhecida, porém sabe-se que há fatores genéticos e fatores ambientais envolvidos. Estudos neurorradiológicos e patológicos apontam que a SM é determinada por uma desordem no desenvolvimento do tronco cerebral decorrente de lesão por isquemia fetal transitória entre a sexta e oitava semana gestacional. Tal isquemia poderia ser desencadeada por anomalias cromossômicas, exposição a talidomida, cocaína, benzodiazepínicos, álcool e misoprostol. A redução de fluxo sanguíneo para o feto seria responsável por alterações em componentes neuronais, musculares, morfofuncionais na base do crânio e no esqueleto facial^{3, 10, 11}.

Visto que ainda não há marcadores genéticos para a SM, seu diagnóstico é baseado nos dados clínicos. Apesar da obrigatoriedade de paralisia congênita de origem central dos nervos VI e VII^{3,12} pode haver variação fenotípica do comprometimento dos

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Médico Neurologista do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

2 - Acadêmico de Medicina na Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

pares cranianos III, V, IX e X¹³.

As repercussões clínicas se apresentam em diferentes combinações, dentre elas estão o estrabismo divergente e a ptose palpebral³. Geralmente, os músculos retos laterais estão paralisados ou fortemente contraturados com consequente exotropia e torcicolo compensador¹². Os achados oculomotores podem ser classificados em 4 padrões: paralisia bilateral do olhar horizontal, paralisia bilateral do olhar horizontal com deficiência no alcance vertical, abdução prejudicada e alcance oculomotor total. Pacientes com um dos três primeiros critérios são compatíveis com o diagnóstico de SM².

Também pode apresentar surdez e déficit de sensibilidade nos territórios inervados pelo trigêmeo³. No acometimento do nervo vago pode haver disgenesia da musculatura lingual, atrofia da língua, disfonia e disfagia¹².

Outras manifestações da doença incluem anomalias ósseas e musculares frequentemente situadas na porção distal das extremidades como pé torto equino varo, hipomelia, anomalias em dedos (sindactilia e/ou polidactilia) e ausência do músculo trapézio^{5,6,12}. De forma menos comum, podem existir micrognatia, defeitos nos dentes, problemas cardíacos e disfunção respiratória central³.

Pode estar associada à Síndrome de Poland, que envolve deficiência dos músculos peitoral maior e menor, parte do músculo serrátil, sindactilia ipsilateral e hipoplasia da mão¹².

Todas estas alterações resultam em uma fâcies característica. Pela paralisia facial bilateral o paciente apresenta aspecto de máscara e sem mímica. A ausência do fechamento dos olhos e da boca sugere um sinal clínico denominado sinal de Bell¹².

Por conta destas características, especialmente na presença de sialorreia, muitos pacientes com SM são erroneamente classificados como portadores de deficiência mental. A deficiência mental é observada em apenas 10-15% dos casos. Um estudo recente holandês, usando o teste de inteligência Groninger relata não haver diferença no coeficiente de inteligência ou atenção entre a população normal e portadores da SM¹⁴. Por mais que não sejam capazes de se expressarem através da mímica as pessoas com SM não possuem dificuldades em expor suas emoções. Há um grande número de portadores que são psicologicamente estáveis e apresentam sucesso profissional¹⁵.

Esta síndrome não possui cura e sua conduta deve ser multidisciplinar e atender às necessidades do paciente de acordo com a gravidade e o tipo das malformações presentes. Os maiores problemas que podem ameaçar a vida de um paciente com SM são a disfagia e a aspiração. A fim de evitar a aspiração torna-se importante o papel do nutricionista e do fonoaudiólogo. O primeiro atua de forma a instituir uma dieta especial, por vezes pastosa e de consistência média. O segundo é necessário para o melhor controle da fala e do ato

de comer¹⁴. A conduta oftalmológica deve ser dirigida para o estrabismo, correção de ametropias e desvio ocular, prevenção da ceratopatia de exposição e outras possíveis deficiências visuais¹⁵. Deve ser considerado também acompanhamento ortopédico e fisioterápico precocemente para melhorar a qualidade de vida na vigência de anomalias osteomusculares¹⁶.

CASO

Mulher adulta, branca, nascida em 01/03/1979, natural de Curitiba (Paraná), atendida no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Evangélico, pela primeira vez em 19/09/2016. Desde o nascimento é acompanhada no ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de Curitiba. Tem duas irmãs, por parte de mãe, saudáveis e nega outros casos semelhantes na família. Primogênita, gestação não programada com tentativa de aborto através de medicação caseira não identificada. Nasceu de parto cesárea, a termo, com 2.880 g de peso, comprimento de 47 cm, perímetro cefálico de 39 cm, APGAR 7 e 9, com icterícia neonatal fisiológica e pés tortos congênitos. Ficou internada na UTI do Hospital das Clínicas de Curitiba durante onze dias e, após a alta não recebeu aleitamento materno, apenas solução preparada em mamadeira. Aos quatro anos de idade foi realizada cirurgia corretiva ortopédica dos pés tortos congênitos. Passou a maior parte da infância criada pela avó materna e não há informações a respeito do progenitor. Ao longo desses 37 anos de vida teve três episódios de convulsão, o último com 33 anos, sendo que nenhum desses foi investigado ou tratado. A paciente frequentou escola regular até os 10 anos e escola especial até os 18 anos. Não sabe ler ou escrever. Possui habilidade motora fina. Alimenta-se por via oral sem dificuldades ou disfagias. Apresenta disartria com limitação da fluência da fala. Possui hábitos gastrointestinais normais. Nega alterações no sono, roncos ou engasgos noturnos. Tem, em média, 5 infecções de vias aéreas ao ano e não fez ou está em uso de nenhuma medicação de uso contínuo.

Ao exame físico observa-se uma mulher em bom estado geral, de estatura mediana e emagrecida, 1,61cm e 56kg, IMC 21. Perímetro cefálico de 54,5 cm. Em dimídio direito antebraço medindo 20 cm, braço 23 cm, coxa 39 cm, panturrilha 25,5 cm e tornozelo 15,5 cm. Em dimídio esquerdo antebraço medindo 20 cm, braço 22,5 cm, coxa 42,5 cm, panturrilha 24,5 cm e tornozelo 16 cm. Não foram observadas alterações numerárias de dedos ou nas ausculta cardíaca e pulmonar.

Apresentava hipomímica facial com lábios entreatbertos, sialorreia, arcada dentária alterada, palato ogival, língua geográfica e micrognatia (FIGURA 1).

FIGURA 1 – A.FÁSCIAS COM HIPOMIMIA, DEVIDO AO COMPROMETIMENTO DO VII PAR CRANIANO.



B. ALTERAÇÕES DENTÁRIAS E LÁBIOS ENTREABERTOS.



Nos testes de estado mental a paciente totalizou 20 pontos no mini exame do estado mental e 6 pontos no teste do relógio. Nenhum tipo de distúrbio comportamental foi observado durante as entrevistas, a paciente reagiu bem e ativamente às avaliações.

Na avaliação neurológica dos pares cranianos foi encontrada paralisia facial bilateral, convergência e nistagmo de acomodação ambos à esquerda. Apresentou limitação de campo visual com diminuição da acuidade visual, sendo capaz de distinguir as letras até a 5ª linha ou 20/40 da tabela de Snellen. Na avaliação do trigê-

meo apresentou ausência bilateral do reflexo corneano. Não apresentou comprometimento das pálpebras ou presença de estrabismo.

Em relação a amplitude de movimento não houve alterações. Quanto ao tônus e a força muscular no tronco estavam normais, porém notou-se uma hipotonia dos músculos do pescoço. Nos membros superiores, a força muscular foi classificada em grau 4 simétrica, e os reflexos profundos bicipital, tripectral e estilorrádial em grau 1. Nos membros inferiores a força muscular foi classificada em grau 5, com exceção do pé direito que apresentou grau 4, e os reflexos profundos patelar e aquileu em grau 1.

O sinal de Babinski foi encontrado bilateralmente. Os testes index dedo, index nariz e oposição dos dedos se demonstraram alterados à esquerda e não apresentou disartria, disfagia ou disdiadocinesia. A paciente demonstrou preservação da estereognosia, grafoestesia e propriocepção. As provas de Lasègue, Kernig e Brudzinski foram negativos. Não foram observadas alterações quanto à sensibilidade dolorosa, tátil, térmica ou vibratória.

O teste de Romberg se mostrou positivo, porém não foi possível distingui-lo da ausência de equilíbrio estático em virtude da anormalidade dos pés, pé varo bilateral (FIGURA 2) e encurtamento médio de 2,2 cm na medida calcâneo esquerdo e piso, que resultou também em uma marcha anserina. O equilíbrio ativo estava preservado permitindo locomoção autônoma da paciente, ou seja, sem auxílio de órteses ou de terceiros.

FIGURA 2 – ALTERAÇÕES NOS PÉS BILATERALMENTE E PÉS EM EQUINO VARO BILATERAL.



Na ultrassonografia de abdômen total, realizado em junho de 2016, não foram encontradas alterações ecográficas visíveis.

Na tomografia computadorizada de crânio, realizada em junho de 2016, parênquima cerebral com densidade normal. Sulcos da convexidade, cisuras e cisternas sem alterações. Ausência de calcificação patológica. Dilatação leve dos cornos occipitais dos ventrículos laterais.

Ao exame do cariótipo com bandeamento de sangue periférico pelo método da cultura padrão temporá-

ria de linfócitos, realizado em agosto de 2016, encontrou-se cariótipo feminino normal (46,XX) não havendo nenhuma anormalidade cromossômica numérica ou estrutural em uma resolução de 400 bandas. Porém o exame não detecta pequenas deleções bem como mosaicismos de baixa frequência e rearranjo genético. Sendo que a descrição do cariótipo é feita seguindo o ISCN2013 (*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* de 2013).

Na escanometria de membros inferiores, realizada em maio de 2017, constatou-se que o membro inferior direito é 1,6 cm menor que o esquerdo. Sendo o segmento superior direito medindo 44,0 cm e o esquerdo medindo 44,8 cm. O segmento inferior direito com 36,0 cm e o esquerdo com 37,1 cm. Totalizando à direita 80,3 cm e à esquerda 81,9 cm.

Ao eletrocardiograma, realizado em julho de 2017, ritmo sinusal e 79 batimentos por minuto. Sem sinal de sobrecarga cardíaca ou dano ao miocárdio.

Atualmente a paciente frequenta regularmente consultas ambulatoriais no Hospital das Clínicas onde recebe assistência para reabilitação oral e motora.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Moebius é uma síndrome rara³, de incidência global ainda não determinada⁵, sem domínio de sexo^{17,18}. A sua etiologia ainda não está completamente esclarecida e, apesar da forte teoria da origem vascular, nenhuma hipótese abrange todos as características da mesma¹⁹. Embora existam famílias com mais de um caso relatado³ e alguns autores atribuem a herança genética autossômica dominante^{5,18,20,21} a maioria é esporádica²².

A paciente deste estudo se encaixa no perfil esporádico da SM uma vez que seu cariótipo é normal (46,XX) e não apresenta na família casos da mesma síndrome ou semelhantes em parentescos maternos ou paternos de até segundo grau. De etiologia mais provável a isquemia vascular transitória do tronco cerebral durante o período gestacional já que há histórico de tentativa de aborto através de medicação caseira com complicações no parto e um exame de cariótipo sem anormalidades.

Uma das características principais da SM é a paralisia facial bilateral incompleta ou completa²³ associada a alterações na língua, dentes, palato²⁴, dedos, orelhas, mandíbula entre outros pares cranianos^{17,22,25}. A paciente em questão apresentou paralisia completa do VII par, associada a alterações características descritas na literatura, tais como palato ogival, diminuição numérica e alterações dentárias, além de micrognatia e alterações musculoesqueléticas nos pés. Não apresentou alterações relacionadas a síndrome de Poland. A compreensão da fala estava preservada, contudo a comunicação é pouco prejudicada devido a disartria²⁰. Não possui alterações corneanas ou conjuntivais, como em outros casos^{17,26}. Os músculos da mastigação, ao contrário da maioria dos casos descritos, não estavam afetados²⁷.

Quanto ao estado mental, esta não demonstrou indícios de comprometimento ou retardo mental, concordando com estudos que comprovam que a grande maioria dos portadores da SM²⁵ não possuem diminuição da inteligência^{5, 28, 29,30}.

O diagnóstico da SM é essencialmente clínico, possuindo fácies característica e alterações anatômicas extremamente visíveis diante de um exame físico minucioso, podendo ser realizado logo nos primeiros meses de vida. Exames complementares podem ser solicitados para melhor descrição e investigação dos achados.

Não existe tratamento para a SM, apenas as prevenções como aconselhamento genético e cuidados especiais com os portadores através de acompanhamento multidisciplinar^{17, 31}.

CONCLUSÃO

O caso apresentado evidencia múltiplas características da síndrome de Moebius já descritas na literatura e a paciente já se encontra em acompanhamento multidisciplinar para melhor qualidade de vida. Embora a Síndrome de Moebius seja um conjunto de anomalias raras e infrequente, de apresentação diversa, seus relatos e revisões têm sido cada vez mais frequente. No entanto, medidas preventivas e instruções sobre o acompanhamento dos pacientes e orientações aos familiares ainda precisam ser enfatizadas a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da SM.

Sabbag JRA, Yoshida TS, Sardagna TTCP, Novak Filho JL, Dianin HM. Moebius syndrome: review of the literature and case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):62-66.

ABSTRACT - Moebius Syndrome (MS) is a rare and non-progressive neurological disorder with paralysis of VI and VII cranial nerves associated with other manifestations. The incidence is 1:50,000 births. This paper presents a case of MS from the HUEC Neurology Service. Case Description: woman, 38 years old, white, first-born, unwanted gestation, abortion attempt with unknown substance. Reports 3 seizure episodes not investigated or treated. Physical examination: Good General Condition, BMI 21, facial hypomimicry, parted lips, sialorrhoea, altered dental arch, oval palate, geographic tongue and micrognathia. Neurological exam: 20 points in the MEEM, bilateral facial mimic paralysis, convergence and nystagmus of accommodation both left, visual field limitation with decreased visual acuity (20/40 of the Snellen table), without bilateral corneal reflex, with bilateral Babinski's sign, finger-to-nose and finger opposition test were shown altered on the left.

KEYWORDS - Moebius Syndrome, Case Report.**REFERÊNCIAS**

1. Simonsz H. Historical perspective: first description of the Moebius syndrome. Strabismus [serial on the Internet]. (2008, Jan), [cited October 13, 2016]; 16(1): 3. Available from: MEDLINE Complete.
2. Rucker J, Webb B, Frempong T, Gaspar H, Naidich T, Jabs E. Characterization of ocular motor deficits in congenital facial weakness: Moebius and related syndromes. Brain: A Journal Of Neurology [serial on the Internet]. (2014, Apr), [cited October 14, 2016]; 137(4): 1068-1079. Available from: CINAHL with Full Text.
3. Rizos M, Negrón RJ, Serman N. Moebius syndrome with dental involvement: a case report and literature review. Cleft Palate Craniofacial J. 1998;35(3):262-68.
4. Méndez J, Lee D. Diplejia facial congênita. Pediatría. 1981;13(3): 604-7.
5. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, van Reen M, Leunissen JA, Hamel BC, Jansen C, Mariman EC, Frants RR, Padberg GW. Localization of a gene for Moebius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. Hum Mol Genet. 1996; 5(9): 1367-71. Disponível em <http://hmg.oxfordjournals.org/content/vol5/issue9/index.dtl>.
6. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. [online] [consultado em 1 mar. 2005];
7. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. J Med Genet. 1991; 28(6): 413-4.
8. Scabora SMB, Assis FA, Ferreira HS, Martha BM. Misoprostol and teratogenesis in neonates. Braz. J. Pharm. Sci. 2009 Sep; 45(3): 417-422.
9. Villela CMCD, Miryam M. Aborto e misoprostol: usos médicos, práticas de saúde e controvérsia científica. Ciênc. saúde coletiva 2012 July 17(7): 1777-1784.
10. Ortega A, Marques-Dias M, Santos M, Castro T, Gallottini M. Oral motor assessment in individuals with Moebius syndrome. Journal Of Oral Pathology & Medicine: Official Publication Of The International Association Of Oral Pathologists And The American Academy Of Oral Pathology
11. Sforza C, Grandi G, Pisoni L, Di Blasio C, Gandolfini M, Ferrario V. Soft tissue facial morphometry in subjects with Moebius syndrome. European Journal Of Oral Sciences [serial on the Internet]. (2009, Dec).
12. Ramos MAT, et al. Síndrome de Moebius associada a artrogrípse: relato de caso e revisão da literatura. Arq. Bras. Oftalmol. 2001 Nov; 64(6): 576-579.
13. Lahorgue NM, et al. Association of misoprostol, moebius syndrome and congenital central alveolar hypoventilation: case report. Arq. Neuro-Psiquiatr. 1999 Mar; 57(1): 88-91.
14. Pradhan A, Gryst M. Atraumatic restorative technique: case report on dental management of a patient with Moebius syndrome. Australian Dental Journal. (2015, June); 60(2): 255-259.
15. Rives Bogart K, Matsumoto D. Facial mimicry is not necessary to recognize emotion: Facial expression recognition by people with Moebius syndrome. Social Neuroscience 2010; 5(2): 241-251.
16. Ferreira SLP, et al. Achados oftalmológicos em 28 crianças portadoras da seqüência de Moebius. Arq. Bras. Oftalmol. 2004 Aug; 67(4): 591-595.
17. Haslam RHA, Lowry RB. Diplegia, congenital facial. In: Buyse ML, ed. Birth Defects Encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services, Dover, MA: Blackwell Scientific Publications; 1990
18. Thoene JG, Smith DC, eds. Genetic diseases and dysmorphic syndromes. In: Physicians' Guide to Rare Diseases. Montavale, NJ: Dowden Publishing Company; 1992
19. Bouwes Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. Am J Med Genet 1986;23:903-918
20. Brett E. Paediatric Neurology. New York: Churchill Livingstone; 1983. Cohen SR, Thompson JW. Variants of Moebius syndrome and central neurologic impairment—Lindeman procedure in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 1987;96:93-100
21. Ziter FA, Wiser WC, Robinson A. Three-generation pedigree of a Moebius syndrome variant with chromosomal translocation. Arch Neurol 1977;34: 437-442
22. MacDermot KD, Winter RM, Taylor D, Baraitser M. Oculofacial bulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the "Moebius spectrum of defects." J Med Genet 1990;27:18-26.
23. Keane JR. Paralisia bilateral do sétimo nervo: análise de 43 casos e revisão da literatura. Neurologia. 1994; 44(7): 1198-202.
24. Becker-Christensen F, Lund HT. A family with Moebius syndrome. J Pediatr 1974;84:115-117
25. Rubin LR. The Moebius syndrome: bilateral facial diplegia. Clin Plast Surg 1976;3:625-636
26. Baraitser M. Genetics of Moebius syndrome. J Med Genet 1977;14:415-417
27. Wedgwood DL. Moebius syndrome. J Can Dent Assoc 1978;9:417-420.
28. Kumar D. Moebius syndrome. J Med Genet 1990 Feb; 27(2):122-6
29. Lin KJ, Wang WN. Moebius syndrome: report of case. ASDC J Dent Child 1997 Jan-Feb; 64(1):64-7.
30. Jones KL. Moebius sequence, sixth and seventh nerve palsy. In: Jones KL, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988
31. Puckett CL, Beg SA. Facial reanimation in Moebius syndrome. South Med J 1978;71:1498-1501