

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores etiológicos relacionados al pronóstico de la epilepsia en niños con síndrome de Möebius

Dra. Enoé Cruz-Martínez, Dr. Edil Escobar-Mendoza, Dr. Feliciano Santana-García, Dr. Marco Urrutia-Ruiz, Dr. Eduardo Barragán-Pérez, Dr. Rubén Espinoza-Montero, Dr. Mariel Pérez-Ramírez, Dr. Juan Hernández-Aguilar, Dra. Marisela Hernández-Hernández, Dr. Saúl Garza-Morales

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. El síndrome de Möebius (SM) es una enfermedad congénita, sin etiología determinada, multifactorial, se considera rara y se caracteriza por la afección del VI y VII pares craneales o sus núcleos, es unilateral o bilateral, teniendo como manifestación clínica diplejía facial con limitación de la mirada lateral. Se describe en literatura más reciente la afección de otros pares craneales. Hasta 90% de los casos tienen inteligencia normal. **Objetivo:** determinar las características de las crisis convulsivas de los pacientes con SM y epilepsia.

Material y métodos. Estudio descriptivo, analítico y retrolectivo, en el cual se revisaron los casos registrados con diagnóstico de SM en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período de 1994-2004, analizando las diferentes variables y revisando las causas de la epilepsia en estos pacientes.

Resultados. De 31 pacientes con SM, se encontraron 8 con epilepsia (25.8%): 2 casos (6.4%) con epilepsia parcial, 4 (12.9%) con epilepsia generalizada, 1 caso (3.22%) con crisis febriles *plus* y 1 caso (3.22%) con espasmos infantil. En 7 de los 8 casos de epilepsia, el EEG fue anormal, así como la neuroimagen donde se observaron múltiples anormalidades.

Conclusiones. La epilepsia en pacientes con SM depende más de la asociación de éste con otras enfermedades que del síndrome en sí, por lo cual el riesgo de epilepsia en estos pacientes está asociado a la etiología acompañante del SM.

Palabras clave. Síndrome de Möebius; epilepsia.

Solicitud de sobretiros: Dra. Enoé Cruz Martínez, Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 30-06-2006.

Fecha de aprobación: 30-11-2006.

Introducción

El síndrome de Möebius (SM) fue descrito por primera vez en 1880 por von Graefe y Saemisch, y de una forma más completa en 1888 por Möebius quien en 1892 reportó 43 pacientes con parálisis facial congénita y adquirida, de los cuales sólo seis casos presentaron parálisis facial bilateral con afección del VI par craneal. Posteriormente, diversos autores han hecho contribuciones al conocimiento de la enfermedad, describiendo una serie de malformaciones asociadas. Es conocido también como aplasia nuclear congénita, diplegia facial congénita, aplasia nuclear infantil o parálisis oculofacial congénita. Las manifestaciones clínicas usualmente descritas son la parálisis facial con imposibilidad de la abducción ocular (uni o bilateral). El retardo mental se presenta sólo en 10% de los pacientes.

El SM representa una entidad rara e interesante, con una incidencia reportada de 1/150 000 nacidos vivos, sin que esto disminuya la importancia de su reconocimiento.¹ Su etiología es multifactorial y no bien definida. Afecta por igual a hombres y mujeres. Los hallazgos histopatológicos son la agenesia nuclear, lesiones de encefalomalacia con focos de necrosis en el tallo cerebral, hipoplasia de las neuronas, ausencia o hipoplasia del tronco nervioso y de los músculos faciales. Dentro de las causas se ha propuesto la regresión prematura de la arteria trigeminal, lo cual retarda la formación de las arterias vertebrales o de su ramificación, la arteria basilar. Se asocia a una forma de transmisión autosómica dominante, localizándose en el cromosoma 10q, 3q21-q22.^{2,3} Sin embargo, esta asociación se observa en un grupo pequeño de pacientes, por lo que hoy se considera que tiene un alto predominio de mutaciones de novo, o probablemente múltiples factores causales que impactan sobre la formación de los núcleos centrales del facial.

Existen otras teorías con alteración en la embriogénesis: en la teoría mesodérmica, se propone alteración inicial en el desarrollo de la muscula-

tura, con afección secundaria del desarrollo del sistema nervioso central, a diferencia de la teoría ectodérmica, donde se propone una alteración en la formación de los núcleos motores de los nervios craneales, con las anomalías musculares de forma secundaria.^{1,4,5}

En 50% de los pacientes se presentan múltiples hallazgos como deformidad de las extremidades (sindactilia, polidactilia y contracturas articulares), otras malformaciones que no son constantes (epicantos, hipoplasia de mandíbula, paladar ojival, hendiduras palatinas, anomalías auriculares o luxación congénita de cadera) (Fig. 1). Hay manifestaciones raras que incluyen defectos cardíacos, urinarios e hipogonadismo. El SM no es progresivo y se puede observar como acompañante en entidades tan diversas como enfermedades degenerativas, enfermedades del músculo (distrofias), síndrome de Poland (hipoplasia de pectoral mayor, sindactilia) y síndrome de Goldenher.

Entre otras causas del SM se ha mencionado a las alteraciones perinatales (asfixia perinatal). En el canal de parto, la compresión de la arteria vertebral en el curso de la rotación o la hiperexten-



Figura 1. Síndrome de Möebius, observe los epicantos, estrabismo convergente.

sión de la cabeza del neonato pueden causar lesiones circulatorias en el tallo cerebral. Además, las ramas de la arteria basilar son vulnerables en períodos de hipotensión *in utero*, lo cual explica que infartos en este territorio, en el segmento del puente y médula oblongada, dañen al núcleo del VI y VII pares craneales.⁶ Se reporta en la literatura el caso de un neonato de término, que presentó síndrome de Poland con SM, con calcificaciones en tallo cerebral y antecedente de que la madre fue consumidora de cocaína, proponiendo como causa las alteraciones vasculares descritas para esta droga.⁷

En cuanto a clasificación, actualmente se considera el SM clásico y el asociado a otras anomalías. El primero representa 60% de los casos. Para los restantes se han reportado otros pares craneales asociados como el hipogloso (30%), el trigémino (8%), el oculomotor común y el glosofaríngeo en menor porcentaje.^{1,4,5}

El diagnóstico es clínico y debe diferenciarse de otra enfermedad que produzca parálisis facial como los traumatismos obstétricos (secundarios a la aplicación de fórceps), parálisis pseudobulbar, distrofia miotónica, fracturas de la base del cráneo, enfermedades infecciosas como otitis media, mastoiditis, herpes zoster, mononucleosis infecciosa, neoplasias, enfermedad de Hodgkin, síndrome de Guillain-Barré, etc.⁷

El tratamiento para estos pacientes es multidisciplinario, enfocado sobre todo a cuidar laceraciones corneales, dificultades en la deglución y alimentación; cirugía reconstructiva en párpados y labio superior, según la gravedad de estos signos.⁸

En las descripciones originales del SM, no se menciona que presenten crisis convulsivas. Existen muchos estudios de las asociaciones del SM con otros síndromes genéticos, con malformaciones en otros aparatos y sistemas, pero no hay estudios ni descripciones de pacientes con SM que además presentan crisis convulsivas, lo cual motivó a la realización de este trabajo.⁹

Material y métodos

Se trató de un estudio descriptivo, analítico y retrolectivo, en el cual se revisaron los casos registrados con diagnóstico de SM en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período de 1994-2004. Se utilizó hoja de captura de datos, tomando en cuenta: edad, sexo, antecedentes de importancia tanto familiares como perinatales, enfermedades asociadas, tratamiento de la epilepsia y estudios realizados como electroencefalograma, potenciales auditivos, estudios de neuroimagen (resonancia magnética, tomografía o ultrasonido transfontanelar).

Resultados

De los 31 pacientes con SM, se encontraron sólo ocho pacientes con epilepsia: dos de los casos presentaron epilepsia parcial, cuatro manifestaron epilepsia generalizada, un caso presentó espasmos infantil, un caso tuvo el antecedente de crisis febriles, desarrollando posteriormente epilepsia generalizada, por lo cual se consideró como crisis febriles *plus* (Fig. 2).

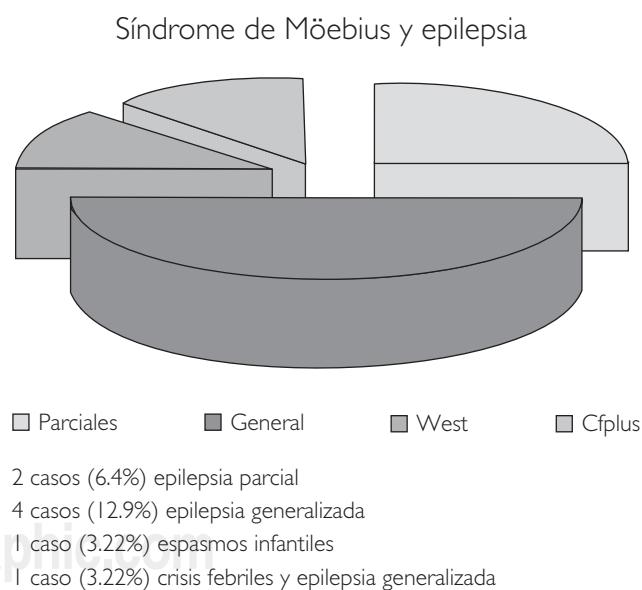


Figura 2. Resultados de los pacientes que tuvieron SM y epilepsia. Se muestra el tipo de crisis que manifestaron.

De los pacientes que presentaron crisis convulsivas, sin tener diagnóstico de epilepsia se encontró: un caso con crisis febres y dos casos con crisis neonatales (Fig. 3).

Finalmente, dos pacientes tuvieron espasmo del sollozo.

De los antecedentes de importancia se encontró que 10 niños tuvieron asfixia perinatal, un caso antecedente de aplicación de fórceps, y un caso presentó ictericia multifactorial.

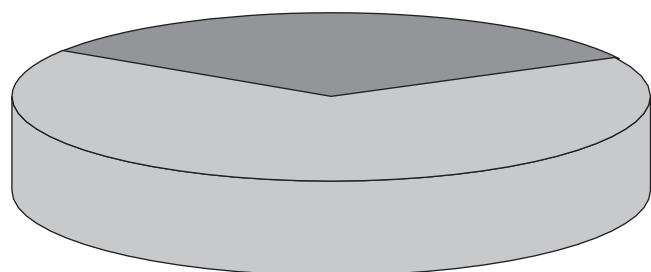
Las manifestaciones y síndromes asociados se mencionan en el cuadro 1.

De los ocho pacientes con epilepsia, en siete de ellos se encontró por lo menos un EEG anormal, ya sea por actividad epiléptica o por disfunción en la actividad cerebral.

Las anormalidades encontradas en los estudios de neuroimagen se refieren en el cuadro 2.

Como tratamiento, en dos casos se dio manejo con monoterapia con fenobarbital a dosis de 4-6 mg/kg/día, cuatro casos fueron tratados con ácido valproico a dosis de 30-40 mg/kg/día. Solo dos niños recibieron politerapia: fenitoína 5 mg/kg/día + carbamacepina a 25 mg/kg/día, o bien, fenobarbital a 3 mg/kg/día + fenitoína 5 mg/kg/día.

Síndrome de Möebius y otro tipo de crisis



1 caso (3.22%) con crisis febres
2 casos (6.4%) con crisis neonatales

Figura 3. Se muestran los pacientes que tuvieron otro tipo de crisis como las febres y neonatales.

Discusión

La epilepsia se presentó en 8 de 31 pacientes con SM, lo que representa 25.6% de los casos.

Las crisis que predominaron fueron las generalizadas; sin embargo, dada la etiología que se sospecha, es decir, que la epilepsia sea sintomática, se supone que la mayoría tuvieron un inicio parcial con generalización secundaria y que no fueron reconocidas por el médico ni los padres, y por lo tanto no hubo registro en los expedientes.

Cuadro 1. Manifestaciones y síndromes asociados

Manifestaciones asociadas	Casos
Hidrocefalia	2
Microcefalia	4
Plagiocefalia	1
Cardiopatía	4
Hipotiroidismo	2
Hemihipertrofia facial	1
Síndrome de primer y segundo arco branquial	1
Criotorquidia	3
Hernia inguinal	2
Incontinencia pigmenti	1
Síndrome dismórfico	4
Síndrome de Wilderman	1
Hemangioma facial	1
Síndrome de Poland	2
Hipoacusia	5
Sordera profunda	4
Estrabismo	7
Pie equinovaro	11
Sindactilia	2
Braquidactilia	2
Braquiasindactilia	2

Cuadro 2. Anormalidades en el estudio de neuroimagen

Alteraciones	Casos
Disgenesia cerebral	1
Infartos frontales y occipital izquierdo	1
Dilatación ventricular asimétrica	1
Atrofia cortical	1

Por los antecedentes y las asociaciones con otras entidades encontradas, podemos plantear que la epilepsia de los pacientes con SM es sintomática y que depende de la comorbilidad y no del síndrome en sí. Esto basado en que la totalidad de los pacientes con epilepsia tenían una alteración neurológica asociada a una enfermedad cerebral, además que la etiología del SM no incluye alteraciones o daños asociados a la corteza cerebral, origen de la epilepsia. El SM clásico no se presenta con epilepsia y hasta 90% tienen una inteligencia normal.

El pronóstico de la epilepsia de los pacientes con SM no se modifica respecto al de aquellos ni-

ños con epilepsia sin SM. Esto es muy importante, debido a que tanto el tratamiento como la evolución en estos pacientes no dependen del SM, sino de la enfermedad asociada.

Por tanto, ante un paciente con SM y crisis epilépticas, lo primero que se debe determinar es qué otras anomalías y comorbilidad presenta. Estamos obligados a investigar la etiología de la epilepsia, que no se explica por el SM. Esto establecerá el pronóstico y el inicio oportuno del tratamiento que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

ETIOLOGICAL FACTORS RELATED TO PROGNOSIS OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH MÖEBIUS SYNDROME

Introduction. Möebius syndrome (MS) is a rare congenital disease of multifactorial etiology; VI and VII cranial nerves or their nucleus are involved in its clinical presentation, with facial diplegia and inability to abduct the eyes beyond the midline; other cranial nerves are also involved. As far as 90% of patients have normal intelligence. **Objective:** to describe the characteristics of seizure in children with MS and epilepsy.

Material and methods. A descriptive retrospective study of children with MS attended in the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez from 1994 to 2004. Clinical characteristics of seizures were determined.

Results. Thirty one patients with MS were analyzed; of these, 8 had epilepsy (25.8%), 2 cases (6.4%) partial epilepsy, 4 cases (12.9%) generalized epilepsy; one case (3.22%) with epilepsy *plus* and 1 case (3.22%) with infantile spasms. In 7 of 8 cases of epilepsy, the EEG was abnormal and there were multiple abnormalities in neuroimaging.

Conclusion. Epilepsy in children with MS is probably determined by other associated diseases, it is not the result of MS itself.

Key words. Möebius syndrome; congenital disease; epilepsy.

Referencias

- I. Puvabanditsin MD, Garrow, MD, Augustin MD, et al. Poland-Möebius syndrome and cocaine abuse: A relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol.* 2005; 32 (4).
2. Prieto MD, Almario MD, Guzmán MD, et al. Síndrome de Möebius Unilateral. Hospital Militar Central, Colombia. 2000.
3. Kumar MD. Möebius syndrome. *J Med Genet.* 1990; 27: 122-7.

4. Towfighi MD, Marks MD, Palmer MD, et al. Möebius syndrome: Neuropathologic observations. *Acta Neuropathol.* 1979; 48: 11-7.
5. Helm MD, Veldman MD. A second gene for autosomal dominant Möebius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Med Genet.* 1999; 65 (3):752-6.
6. Caviness MD, Brown, MD. Myoclonus; current concepts and recent advances. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (10).
7. Villafranca, MD, Castillo, MD, Garcés MD, et al. Möebius syndrome. *Rev Chil Cirug.* 2003; 55 (1): 75-80.
8. Coiffman MD, Cantina MD. Síndrome de Möebius. *Cirugía plástica reconstructiva.* México: Masson- Salvat; 1994; 1321-5.
9. Menkes MD, Sarnat MD. Möebius syndrome. 7th ed *Child Neurology;* 2006. p. 348-9.