

CASO CLÍNICO

Síndrome Moebius en el Hospital Apoyo Iquitos. Posible Causa por Exposición a Misoprostol. Reporte de un Caso.

Moebius Syndrome in the Hospital Apoyo Iquitos. Possible Cause by Exposure to Misoprostol. Report of one Case.

Hermann Silva Delgado¹, Javier Villaverde Montoya².

RESUMEN

Describimos una recién nacida afectada con Síndrome Moebius, cuya madre usó Misoprostol a las 9 semanas de la gestación con fines abortivos, ingiriendo dos tabletas vía bucal (400ug) y aplicándose vaginalmente tres tabletas (600ug) sin provocar el aborto. Se describe el perfil clínico de un paciente y su evolución hasta el alta. Además se comparan las diferencias clínicas presentadas en nuestro paciente con los casos descritos en la literatura. Se postulan varias hipótesis respecto a la etiopatogenia del Síndrome y su probable asociación al uso de Misoprostol (Citotec®) con fines abortivos en el primer trimestre de la gestación. El Misoprostol ha sido descrito como responsable de disrupción vascular, secundaria a sus efectos uterotónicos y alteración del flujo sanguíneo fetal, que deriva en hipoxia y hemorragia.

Palabras claves: Misoprostol, Síndrome Moebius.

SUMMARY

We describe a newborn patient affected with Moebius Syndrome whose mother used Misoprostol for abortive purpose at the ninth week of pregnancy, by taking two tablets (400ug) through the oral tract and applying three tablets (600ug) in the vagina without cause miscarriage. It is describe the clinical profile of a patient as well as his evolution up to the discharge day. Also, clinical findings in our patient are compared with cases described in literature. Several hypotheses are postulated concerning the Syndrome's ethiopathogenesis and its probable association with the use of Misoprostol (Citotec®) during the first trimester of pregnancy with abortive purpose. Misoprostol has been described as responsible of vascular disruption, secondary to its uterus tonic effects with alteration of fetal blood flow which causes hypoxia and hemorrhage.

Keywords: Misoprostol, Moebius Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Moebius (MIM 157900) antes llamado Secuencia de Moebius, es una anomalía congénita infrecuente, asociada a parálisis de los pares VI y VII, generalmente bilateral, lo que conlleva a un cierre incompleto de los párpados, estrabismo convergente, ausencia de movimientos de los músculos de la expresión facial y escurrimiento permanente de saliva. Fue descrita por Von

Graefe en 1880 e identificada como una entidad nosológica con características clínicas clásicas por el neurólogo Paul Julius Moebius en 1888, asignándose el epónimo correspondiente. En la actualidad, al síndrome se le vincula el compromiso de otros pares craneales, principalmente el V, IX, X y XII, causando trastornos de la deglución, reflujo gastroesofágico, hipoglosia, dificultades para succionar, regurgitación gástrica y dificultades para el vaciamiento gástrico; se han descrito casos con compromiso de hasta siete pares craneales y otros que afectan sólo el VIII y XI con paresia facial izquierda, parálisis unilateral del VI y VIII par, con estenosis severa del conducto auditivo interno, compatible con una aplasia o hipoplasia del nervio vestibulococlear, además de la presencia de deformidades del tórax, escoliosis, hipoplasia pectoral y de extremidades como el pie equino varo, según lo reportado por Lora et. al.¹. Villafranca refiere además, agenesia de músculos pectorales y glándulas mamarias (Síndrome Poland MIM 1738000), asociada a luxación congénita de cadera². Villagra-Sanjurjo describe un caso con agenesia de músculo pectoral derecho, braquisindactilia en extremidad superior derecha e hipoplasia de segundo dedo de mano izquierda³. Entre las anomalías orofaciales se observa microtia, micrognatia, paladar hendido, paladar ojival, microftalmia y finalmente retardo mental^{4, 5, 23}. Roig Quilis, propone una denominación de carácter

1. Médico Pediatra. Servicio de neonatología del hospital Apoyo Iquitos. Facultad de Medicina Universidad Nacional Peruana.

Correo electrónico: silvahermann@hotmail.com

2. Médico Pediatra. Servicio de Pediatría del Hospital Apoyo Iquitos. Ricibido: 1 de Agosto del 2013. Aceptado: 30 de Enero del 2104

anatómico funcional al síndrome descrito, como disgenesia del tronco encefálico⁶. Cammarata-Scalisi afirma que el cuadro sólo puede explicarse si se entiende como un síndrome de “mal desarrollo” del rombencéfalo⁷.

No está claro por completo la etiología y patogénesis del Síndrome, sin embargo se han propuesto dos causas: una genética y otra isquémica. La causa genética de este Síndrome se encuentra a nivel del cromosoma 13q12. 2-3 y se hereda con un patrón autosómico dominante⁸, pero también se han reportado casos con herencia autosómico recesiva o ligado al cromosoma X⁶, o de aparición esporádica y otras debidas a anomalías cromosómicas¹⁰. Además la teratogenicidad de ciertos medicamentos o tóxicos durante la gestación, tales como alcohol, cocaína, talidomida, ergotamina y el misoprostol son propuestos como un factor importante^{8, 9}. Con respecto a la segunda causa, la hipótesis más aceptada es la disrupción morfogénica de las arterias basilar o vertebral en la 17^{ava} semana de gestación, que llevaría a la involución de los núcleos de los pares craneales VI y VII, y a la aparición de calcificaciones en el piso del cuarto ventrículo⁵. El resultado de esta serie de sucesos es lo que se conoce como disgenesia del tallo cerebrell⁵.

El Misoprostol medicamento sintético, análogo a la prostaglandina E1, genera un efecto vasoconstrictor, que resulta en isquemia transitoria fetal, afectando principalmente los núcleos de los nervios craneales *abducens* y facial, como uno de los factores que podría influir en la presentación de Síndrome Moebius. La FDA reconoce al Misoprostol como útil en el tratamiento de la úlcera péptica y en la prevención de lesiones gastrointestinales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos. Lo clasifica en la categoría X, según el riesgo de inducción de toxicidad sobre la gestación. Sin embargo también es aceptada como droga útero-tónica, útil en la maduración del cuello uterino y de uso en obstetricia. Las contracciones uterinas intensas y prolongadas que causa, generarían una restricción del crecimiento y del movimiento fetal. Este medicamento es utilizado sin las restricciones debidas (receta médica), por la facilidad de ser adquirido en el mercado nacional y en otros países de Latinoamérica como Paraguay y Brasil y en algunos países europeos incluso. En algunos países su uso está legalizado para el aborto. El mecanismo de acción teratogénico del Misoprostol estaría asociado a su efecto de

disrupción vascular, secundaria a sus efectos úterotónicos, con alteración del flujo sanguíneo fetal, que deriva en hipoxia y hemorragia^{11, 12}.

Si la exposición tóxica del Misoprostol ocurre entre las cinco y medio a siete y medio semanas de gestación, contadas a partir del último día de la menstruación (FUM), se considera el período de mayor sensibilidad para que ocurran las anomalías congénitas de mayor severidad a nivel de las extremidades. Para la afectación del sistema nervioso central, el período de mayor sensibilidad se extiende desde la quinta semana hasta la decimoctava semana posterior a la FUM. Si la exposición ocurre entre las siete y medio y nueve y medio semanas posteriores a la FUM, dicho periodo es considerado de menor sensibilidad y se asocia a anomalías congénitas menos severas, como defectos de los dedos de las manos, equinovaro o anomalías cardíacas²⁴.

En el presente estudio, documentamos el caso de un neonato de sexo femenino que muestra las características clínicas del Síndrome Moebius, en quien podría haber influido la ingesta materna de Misoprostol - en el primer trimestre del embarazo- con fines abortivos. La niña nació con parálisis facial y alteración en miembros inferiores.

DESCRIPCIÓN DEL PACIENTE

El Servicio de Neonatología del Hospital Apoyo Iquitos, el 6 de mayo del 2013, recibe una recién nacida, con un peso de 2,820g (percentil 50-90), talla de 45,5cms (percentil 10-50) y PC de 31.5cms (percentil 10-50), con APGAR 8 y 9 al minuto y cinco minutos respectivamente y de 36 semanas de gestación por test de Capurro.

La madre de 30 años en su tercera gestación, con historia familiar de un hijo de 4 años portador de cardiopatía congénita cianótica tipo Tetralogía de Fallot y un aborto, es natural y procedente del distrito de Iquitos. El padre de 43 años, natural de Iquitos, no es consanguíneo y ambos con nivel de instrucción secundaria completa. La madre es ama de casa y el padre se dedica al comercio ambulatorio. No refirieron antecedentes patológicos familiares (Figura 1: Genograma). La gestación no planificada fue rechazada por los padres; la madre decide abortar a las 9 semanas de gestación e ingiere Misoprostol dos tabletas y se aplica tres tabletas intravaginalmente. El embarazo prosiguió sin mayores complicaciones, reportando infección urinaria en el segundo trimestre y flujo vaginal durante toda la gestación.

La gestante tuvo seis controles prenatales en el centro de salud de Iquitos, donde se le practican dos ecografías reportadas como normales.

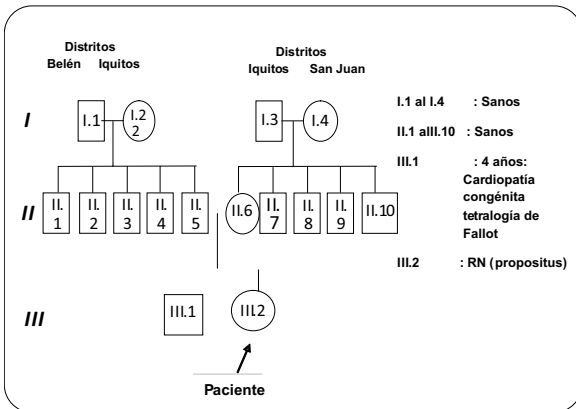


Figura 1. Genograma: Mostrando la historia familiar y el *propositus* con Síndrome Moebius.

Examen Físico: llama la atención el llanto sordo y monótono, con la boca entreabierta, se observa parálisis facial bilateral y ausencia de mímica facial (Foto 1), sin embargo, puede cerrar parcialmente los ojos cuando duerme. Al nacimiento muestra dificultad para deglutir y se alimenta por sonda orogástrica, también se observa sialorrea moderada. Sus ojos abiertos no muestran expresividad emocional (Foto 2). Inicialmente es alimentado por sonda orogástrica (Foto 3) y recién a los 14 días muestra reflejo de succión y posteriormente se alimenta por succión directa. El examen de tórax y pulmones fueron normales. Desde el nacimiento muestra baja saturación de oxígeno, entre 70 a 86% y que no mejora con la administración de oxígeno. El estudio ecocardiográfico reportó leve derrame pericárdico, atresia tricúspide con persistencia del ductus arterioso. En abdomen no se palpó visceromegalia. Las extremidades superiores normales y las inferiores mostraban pie equino varo bilateral (Foto 4). La ecografía transfontanelar reveló ventrículos laterales asimétricos y con leve dilatación. A partir de los 14 días de edad se alimenta por succión directa y se le coloca primeros yesos de corrección del pie equino varo y sale de alta a los 16 días de nacida.



Foto 1: Parálisis facial bilateral.



Foto 2: Mirada fija y rostro de "careta" inexpressivo.



Foto 3: A los 8 días de edad. Recibe leche materna por sonda orogástrica.



Foto 4: Pie equino varo bilateral.



Foto 5: Micrognatia.

Las fotografías de la paciente se muestran con autorización de la madre.

DISCUSIÓN

Nuestra paciente presentaba parálisis facial, lo que se evidenciaba cuando lloraba, entreabría la boca y emitía un llanto sordo y monótono, que más parecía un ronquido. Cuando dormía ocluía parcialmente los párpados. La paciente, al nacimiento presentó dificultad para deglutir, requiriendo ser alimentada por sonda orogástrica, razón por la cual se sospechó Síndrome Moebius. Este síndrome suele asociarse a alteraciones cráneo-buco-faciales como paladar ojival, xerostomía¹³, mordida abierta, cierre inadecuado de la boca por hipoplasia mandibular¹⁴, implantación baja de orejas¹⁵ y micrognatia¹, esta última característica presente en la paciente (Foto 5).

La paciente presentó baja saturación de oxígeno desde el nacimiento y el estudio ecocardiográfico reveló leve derrame pericárdico, atresia tricúspide con persistencia del ductus arterioso a diferencia de lo encontrado por otros autores. Cammarata-Scalisi, describe el tipo de alteraciones cardiacas que se asocian al Síndrome Moebius como son la conexión anómala venosa pulmonar total, defectos septales ventriculares, asociados o no a dextrocardia y transposición de grandes vasos⁷.

Las anomalías de las extremidades son frecuentes en el Síndrome Moebius. Perez Aytes describe que los pies zambos es la malformación esquelética más frecuentemente asociada al Síndrome Moebius (casi un 25% lo tienen) y pueden causar trastornos en la marcha¹⁰. Nosotros encontramos pie equino en nuestra paciente (Foto 4). No encontramos, sindactilia, amputación congénita y presencia de dedos rudimentarios, tanto en miembros inferiores como en superiores^{5,16} como en otros estudios.

Debemos plantear el diagnóstico diferencial del Síndrome Moebius, con la Distrofia

Muscular Miotónica Congénita o enfermedad de Steiner (DMM), la cual se asocia a hipotonía generalizada en el recién nacido, quien no muestra movilidad espontánea; además, presenta insuficiencia respiratoria desde el nacimiento, requiriendo asistencia ventilatoria, signos clínicos no presentes en nuestra paciente; también se describe debilidad de los músculos faciales, nuestra paciente presentaba parálisis facial central y si bien inicialmente no succionaba, pasados los 14 días, se alimentaba por succión directa, lo que no sucede en la DMM, en quienes persiste la dificultad en la alimentación por varios meses. La mortalidad de la DMM congénita es de 16%²¹.

Otra patología necesaria en el diagnóstico diferencial es el Síndrome de Carey Fineman Ziter (MIM 254940), en el cual se describe secuencia de Moebius asociada a secuencia de Robin y miopatía. Presentan dificultad respiratoria al nacimiento, requiriendo asistencia ventilatoria. Se describe además períodos de apnea recurrente, características no presentes en nuestra paciente. Presentan además, hipotonía generalizada e hipoplasia muscular²².

Se sostiene que la ingestión de Misoprostol durante la gestación se ha asociado al Síndrome Moebius y a malformaciones en las extremidades, esto debido a disrupción vascular transitoria de las arterias subclavias o vertebrales o sus ramas, que limitan el aporte sanguíneo embrionario en la fase temprana, como el mecanismo de acción teratógena^{7, 17}.

Vargas y colaboradores reportó un estudio de casos y controles, multicéntrico, llevado a cabo en Brasil, donde compara la frecuencia del uso de Misoprostol en gestantes, cuyos productos presentaron defectos de disrupción vascular y un grupo control en el que se diagnosticaron otros tipos de defectos. La exposición prenatal se identificó en 34,4% de niños con diagnóstico de disrupción vascular, respecto de sólo 4,3% en el grupo control, resultados estadísticamente significativos¹⁹.

Goldberg y colaboradores en una revisión del tema sobre Misoprostol y gestación, reportaron un estudio colaborativo de malformaciones congénitas en Latinoamérica, con un incremento de las anomalías congénitas de las extremidades, defectos de los miembros por bridas congénitas, artrogriposis, hidrocefalia, holoprosencefalia y extrofia de la vejiga, pero no Síndrome Moebius

en gestantes expuestas a Misoprostol in utero²⁰.

En el caso de nuestro paciente habría que considerar lo siguiente, tenemos que tener en cuenta que a las 9 semanas de gestación empieza el período fetal, donde la teratogenicidad es menor que en el período embrionario (momento de la ingesta del fármaco). Si uno de los mecanismos del Misoprostol es causar disrupción del flujo sanguíneo con la subsiguiente dificultad de crecimiento de órganos en el feto y considerando que los mayores daños ocurren entre la quinta y séptima (período embrionario), la posibilidad que haya sido afectado el paciente por el fármaco no es directa o poco probable (ver estudio citado de Golberg). La evidencia nos lleva a pesar que el Síndrome Moebius se produjo más temprano, es decir tuvo un origen genético, en vez de teratogénico. Lo que parece es que en un Síndrome Moebius ya establecido, el misoprostol pudo haber causado daños adicionales por falta de irrigación a los tejidos (puesto que en relación

a lo manifestado en la introducción, los daños son menores después de la séptima semana), por lo tanto, no se puede concluir que haya sido debido a la acción del Misoprostol como causa primaria.

CONCLUSIONES

El presente caso es una neonata nacida en Iquitos, que cumple con los criterios clínicos de Síndrome o Secuencia de Moebius, si bien es cierto, hay una asociación entre el Síndrome de Moebius y la ingesta de Misoprostol, no podemos concluir en nuestra paciente, que haya sido la causa, debido a que la ingesta del fármaco fue a partir de la novena semana. Recomendamos tener presente que la prescripción o el uso indebido de éste fármaco durante el primer trimestre de embarazo es riesgoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. José Gabriel Lora F. y Jean Pierre Certain Yepes. Síndrome de Mobius con compromiso del VIII Par Craneal: a propósito de un caso. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2009; 37(1):48-51
2. Jorge Villafranca A, Paulo Castillo D, Mario Garcés S, Eduardo Villalón F, Edith Grez L, Alejandra Díaz G. Síndrome de Moebius. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2003; 55 (1):75-80.
3. Tania Villagra-Sanjurjo, Dra. Iris Violeta Vizzuett-López. : Síndrome Möbius-Poland: Presentación de un caso. *Rev Mex Oftalmol*; Septiembre-Octubre 2009; 83(5):314-317.
4. VIII Congreso Nacional e Internacional de Odontopediatría: Estela Novoa, Catalina Martínez, Claudia Espinoza, Jimena Montenegro, José Hassi. Manifestaciones orales del Síndrome de Mobius asociado a Poland: descripción de un caso clínico. Hospital Dr. Luis Calco Mackenna. Universidad de Chile. *Revista de la Sociedad Chilena de Odontopediatría* 2010; 25(2):27.
5. Ricardo Poveda J. : Secuencia de Moebius en anestesiología. *Rev Chil Anest*, 2012; 41: 140-143.
6. M Roig Quilis. Disgenesia tronco encefálica: los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4): 346-351
7. Francisco Cammarata-Scalisi. : Espectro clínico y etiológico del síndrome de Möbius. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(5):444-446.
8. Govaert P, Vanhaesebrouck P, De Praeter C, et al. Moebius sequence and prenatal brainstem ischemia. *Pediatrics* 1989; 84: 570-573.
9. Cecilia Fernández-Ponce, Enio Hernández, Carlos Silvera-Redondo, Beatriz Jiménez, Eder Quintero, Álvaro Idrovo, Manneh Ray. : Síndrome de Moebius: Genopatía vs efecto teratogénico. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col)* 2006; 22 (2): 182-187.
10. A Pérez Aytés. : Síndrome de Moebius. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:80-84.
11. V. Etayo Etayo, I. Garralda Torres, M. E. Yoldi Petri, T. Durá Travé. : Síndrome de Moebius: diagnóstico neonatal. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(10): 513-516.
12. Pastuszek AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Moebius syndrome in infants. *N Engl J Med*. 1998; 338:1881-1885.
13. Catalina Martínez, Claudia Espinoza, Jimena Montenegro, José Hassi. Manifestaciones orales del síndrome de Mobius asociado a Poland: descripción de un caso clínico. *Rev. Soc. Chil. Odontopediatría*. 2010; Vol. 25(2): 27.
14. Cándida Aleyda Carrillo Hernández, Héctor Flores Romo Chávez. : Síndrome de Moebius. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2010;15(4):261-265.
15. Beatriz Milet L, Ximena Alegría P. : Síndrome de Moebius. *Rev. Obstet. Ginecol. - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. 2006; 1 (3): 215-216.
16. Andrea Osorio O., Juan Guillermo Rodríguez A. , Oscar Pizarro R., Axel Paredes V., Susana Aguilera P. Embriopatías asociadas al uso de misoprostol. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72 (5):346-351.
17. Vieira Ventura B., Tiller Miller M., Danda1 D., Carta A., Teixeira Brandt C., Oliveira Ventura L., Profile of ocular and systemic characteristics in Möbius sequence patients from Brazil and Italy. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(3):202-6.
18. MINSA. Hospital Apoyo Iquitos. Reporte Estadístico año 2011.
19. 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; 95:302-306.
20. Goldberg A., L., Greenberg M., Arney P. : Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med*, 2001; 344(1):38-47.
21. Aviña Fierro J. A., Hernández Aviña D.A. : Síndrome de Steinert neonatal: distrofia miotónica tipo 1 congénita. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(1): 33-36.
22. Tanchi P.P.D., Edmonds L.K., Guan Koh T., H., H. : Carey-Fineman-Ziter syndrome: a spectrum of presentations. *Case Rep. Perinat. Med*. 2012; 1(1-2): 99-102.
23. Figueiredo MC, Faustino-Silva DD, Bez AS, Rincón DPC.: Manifestaciones orales del síndrome de Mobius asociado a Poland: descripción de un caso clínico. *Avances en Odontostomatología* 2009; 25 (4):179-183.
24. Sitruk-Ware R., Davey A., Sakiz E.: Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. *The LANCET* 1998; 352: 323.