



Bir doğuştan kranial disinnervasyon bozukluğu: Moebius sendromu

A congenital cranial dysinnervation disorder: Möbius' syndrome

Hatice Mutlu Albayrak¹, Nuriye Tarakçı², Hüseyin Altunhan², Rahmi Örs², Hüseyin Çaksen³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Cite this article as: Mutlu Albayrak H, Tarakçı N, Altunhan H, Örs R, Çaksen H. A congenital cranial dysinnervation disorder: Möbius' syndrome. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 165-8.

Öz

Moebius sendromu, diğer adıyla Moebius sekansı, doğuştan yüz ve göz sinirlerinde felç ile belirgin, ilerleyici olmayan bir kranial disinnervasyon bozukluğudur. Emmede zayıflık ve yüz felci nedeniyle izlenen, in vitro dölleme ile oluşan gebelik sonucu doğan, beş günlük kız hastaya iki taraflı pitoz ve dışa bakış kısıtlılığı, dilde sola kayma, dismorfik yüz görünümü, sol el parmak ve tırnaklarında hipoplazi bulguları ile birlikte Moebius sendromu tanısı konuldu. Bu sendroma üç, dört, beş, dokuz, 10 ve 12 gibi ek kranial sinir tutulumu, kol ve bacak gelişim anomalileri de eşlik edebilir. Etiolojide bir çok etmen öne sürülmekle beraber yardımcı üreme tekniklerine bağlı nadir olgular bildirilmiştir. Hastalarda beslenme güçlüğü ve aspirasyon sorunları süt çocukluğu döneminde karşılaşılan başlıca sorunlardır. Yüz felci ile doğan yenidoğan diğer kranial sinirler bakımından da ayrıntılı muayene edilmeli, ayrıca tanıda Moebius sendromu ile birlikte diğer kranial disinnervasyon bozuklukları göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Doğuştan yüz felci, Moebius sendromu, yardımcı üreme teknikleri

Abstract

Möbius' syndrome, also known as Möbius' sequence, is a nonprogressive cranial dysinnervation disorder characterized by congenital facial and abducens nerve paralysis. Here, we report a 5-day-old girl who was conceived after in vitro fertilization with poor suck and facial paralysis. She had bilaterally ptosis and lateral gaze limitation, left-sided deviation of the tongue, dysmorphic face, hypoplastic fingers and finger nails on the left hand, and was diagnosed as having Möbius' syndrome. Involvement of other cranial nerves such as three, four, five, nine, 9 and 12, and limb malformations may accompany this syndrome. However, several factors have been proposed for the etiology, some rare cases have also been reported with artificial reproductive technologies. Feeding difficulties and aspiration are the main problems encountered in infancy. The other cranial nerves should be examined further in newborns who present with congenital facial palsy, and other cranial dysinnervation disorders should be considered in the differential diagnosis.

Key words: Artificial reproductive technologies, congenital facial paralysis, Möbius' syndrome

Giriş

Moebius sendromu (MS; %157 900), diğer adıyla Moebius sekansı, doğuştan yüz ve göz sinirlerinde felç ile belirgin, ilerleyici olmayan bir hastalıktır ve doğuştan kranial disinnervation bozuklukları (DKDB) arasında yer alır. Doğuştan kranial disinnervation bozuklukları bir ile birden fazla kranial sinirin doğuştan, ilerleyici olmayan sporadik ya da ailesel nedenli gelişim

bozukluğu ya da tamamen yokluğundan kaynaklanır. Kas disinnervasyon bozukluğu birincil ya da ikincildir. Duane retraksiyon bozukluğu, ekstraokuler kasların doğuştan fibrozisi, horizontal bakış felci, doğuştan pitoz ve doğuştan yüz felci DKDB içinde yer alan diğer bozukluklardır.

Yedinci ve altıncı sinir MS'de en sıklıkla etkilenen kranial sinirler olup; bazı hastalarda üç, dört, beş, dokuz,

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hatice Mutlu Albayrak E-posta / E-mail: haticemutlu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13.03.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 28.03.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2931

10 ve 12. kranial sinir tutulumu da birlikte görülebilir. Yutma bozukluğu, kranial biçim bozukluğu, kol ve bacak anomalileri, pektoralis minor kasının hipoplazisi (Poland anomalisi), zihinsel yetersizlik de birlikte görülebilir (1). Bu hastalarda beslenme güçlüğü ve aspirasyon sorunları süt çocukluğu döneminde karşılaşılan başlıca sorunlardır. İlerleyen yaşla beraber ifadesiz yüz ve konuşma bozukluğu sosyal uyumda zorluk yaratan diğer sorunlardır.

Olguların büyük bir çoğunluğu sporadik olmakla beraber, otozomal baskın, çekinik ve X'e bağlı çekinik kalıtım gösteren olgular da bildirilmiştir. Kromozom 1 ve 13'de gösterilmiş sitogenetik bozukluklar vardır (2). Şimdiye kadar bu sendroma ait özgün bir gen bölgesi tanımlanmamıştır. Bununla beraber ek göz hareket bozukluğunun eşlik ettiği MS olgularında ekstraoküler kasların doğuştan fibrozisi tip 1'de tanımlanmış KIF21A geninde mutasyon bildirilmiştir (3). Tıbbi yazında yardımcı üreme tekniklerinden intrasitoplazmik sperm enjeksiyonuna (ICSI) bağlı bir MS olgusu, bir tane de Moebius sekansını içeren Hanhart sendromlu bir olgu bildirim yapılmıştır (4, 5). İn vitro dölleme yöntemi ile oluşturulan gebelik sonucunda doğan olgumuzda MS ile in vitro dölleme arasında olabilecek etiyolojik ilişkiye dikkat çekmek amacıyla olguyu sunduk.

Olgu

Beş günlük kız bebek Çocuk Genetik Polikliniği'ne yüz felç ve hipotonisite nedeniyle danışıldı. Hasta 30 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden birinci canlı doğanı olarak, 38 haftalık sezaryen ile doğurtuldu. Annebaba arasında akrabalık bağı yoktu. Annenin in vitro dölleme yöntemi ile hamile kaldığı öğrenildi. Emmesinin zayıf olması, hipotonisitesi ve yüz felci nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'ne yatırıldı. Vücut ağırlığı 3 100 g (50P), boyu 49 cm (50P), baş çevresi 36 cm (50P) idi. Fizik bakışında; maske yüz görünümü ile birlikte iki taraflı pitoz, epikantus, iki taraflı dışa bakış kısıtlılığı, basık burun kökü, antevort burun delikleri, ince üst dudak, aşağı dönük ağız köşeleri, mikrognati vardı ve sağda labiyal oluk silik, ağlarken ağız köşesi sola kayıyor idi (Resim 1). Dil sola kayıyor ve kıvrılıyordu (Resim 2). Sol ikinci, üçüncü ve dördüncü el parmaklarında kalem ucu görünümü vardı ve tırnaklar hipoplazik idi (Resim 3). Hasta hipotonik ancak derin tendon refleksleri canlı idi. Moro refleksi alınıyordu. Kol ve bacaklarda yakalama refleksi mevcut idi. Emme refleksi zayıf idi. Hastada yutma bozukluğu ve dil felcine bağlı emme güçlüğü olduğundan beslenme sondası yardımı ile beslenmekte idi. Tüm bulguları değerlendirilerek hastaya MS tanısı konuldu. Hastanın



Resim 1. Olgunun içe şaşılığı ve sağ yüz felci, dismorfik yüz görünümü

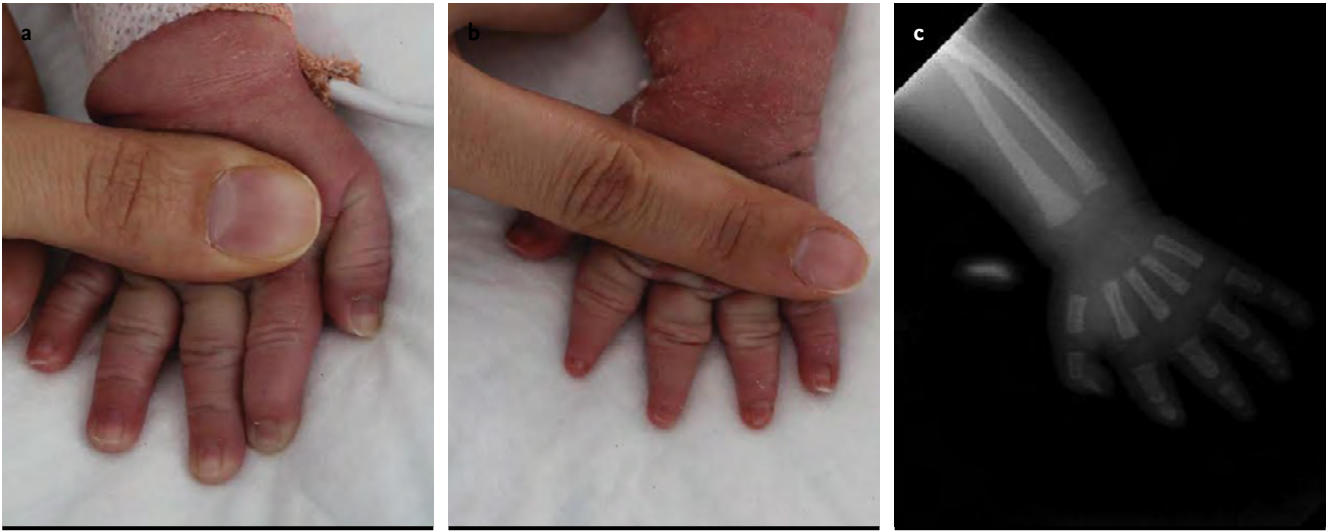


Resim 2. Olgunun tek taraflı dil felci

işitme testi normal idi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve kontrastlı temporal kemiğe yönelik MRG'de beyin parankimi ve kranial sinirlerde patolojik bulguya rastlanmadı. Karyotip analizi 46, XX olarak sonuçlandı. Hastanın izlemlerinde üçüncü ayda yutma bozukluğu devam ediyor ve aile ağız kenarından salya akışından yakınıyordu. Aileden hasta bilgilerinin bilimsel ortamda paylaşılması için yazılı onam alındı.

Tartışma

Moebius sendromu, doğuştan, ilerleyici olmayan tipik yüz ve abduzens sinir felci birlikteliği olarak tanımlanır. Yedinci ve altıncı sinir en sık etkilenen kranial sinirlerdir, bununla beraber bazen gözden kaçırılabilir da orofarengial tutulum (glossofarengial ve hipoglossal sinir felcine ikincil) çoğunlukla MS'ye eşlik eder (6). Biz tek taraflı yüz felci ve iki taraflı abduzens felci bulguları olan bir MS olgusu bildirdik. Hastamızda yedinci ve altıncı sinir felcine ek olarak dil felci, yutma bozukluğu olduğundan eşlik eden 9,10 ve 12. sinir tutulumu da olduğu düşünüldü.



Resim 3. a-c. Normal görünümdeki sağ el (a), Sol el parmaklarındaki kalem ucu görünümü (b), Parmak kemik uçları hipoplazinin görüldüğü sol el ön-arka röntgenogramı (c)

Moebius sendromlu hastaların klinik bulguları değişiklik göstermektedir. Moebius sendromunda ağız ve yüz şekil bozuklukları, otizm, bilişsel gerilik, kol ve bacak kusurları, Klippel Feil anomalisi, Poland sendromu ve epilepsi de görülebilir (7). Bizim hastamızda ek anomali olarak yüzde şekil bozuklukları (burun kökü basık, burun delikleri antevert, üst dudak ince, aşağı dönük ağız köşeleri, iki taraflı epikantus ve mikrognati) vardı ve sol el distal falanksları ve tırnakları hipoplazik idi.

Etiolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da MS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen bir takım hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar; 1) Santral beyin çekirdeklerinin yokluğu ya da hipoplazisi (en sık tip), 2) Santral beyin çekirdeklerinin yıkıcı dejenerasyonu, 3) Periferik sinir tutulumu ve miyopati. Bazı çalışmalarda ilk trimesterde beyin sapının hipoksik/iskemik hasarının, fetal vasküler yetersizlik ya da teratojen (misoprostol) maruziyetine ikincil rombensefalik gelişim bozukluklarının bu sendroma yol açabileceği gösterilmiştir (8). Bununla beraber Jacob ve ark. (9) çalışmasında tek taraflı MS'li iki olguda da MRG anormalliği bildirilmemiştir. Bizim olgumuzun MRG'de herhangi bir beyin sapı gelişim bozukluğu, yapısal beyin anomalisi ve venöz anomali gösterilemedi.

Tüp bebek tedavisinde dölleme için kullanılan başlıca iki teknik vardır, birincisi in vitro dölleme yani klasik tüp bebek uygulaması, ikincisi ICSI uygulamasıdır. Yardımcı üreme yöntemleriyle gebe kalan annelerin bebeklerinde bir takım major ya da minör anomalilerin normal yollarla gebe kalan gruba göre daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır (2). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemi ile ilişkili olarak daha önce bir MS ve bir tane

de Hanhart sendromu (MS ilişkili sendrom) olgusu bildirilmiştir (4, 5). Son yıllarda yapılan çalışmalar in vitro döllemeye bağlı genel doğuştan anomali riskinde artış olmadığı yönünde olsa da bazı özel durumlarda (imprinting bozuklukları ve bazı nadir hastalıklar) artmış risk bildirilmiştir (10). Biz tıbbi yazında in vitro döllemeye bağlı bildirilen MS'li olgu bildirisine rastlamadık. İn vitro dölleme gebelik-Moebius sendromu ilişkisinden bahsetmek bir olgu ile yetersiz görülmekle beraber geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

Moebius sendromlu hastaların izlem ve tedavisini içeren bir çalışmada yüz felcinin emme işlevleri üzerine etkisinin az olduğu, erken emme paterninde dil hareketlerinin daha önemli olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu sendromda dil felcinin eşlik ettiği olgularda emme ve yutma bozukluğu vardır. Yüz ve dil felcinin birlikte olduğu olgularda konuşma bozukluğu da önemli bir sorundur. Yüz ve dil kaslarını güçlendirmek amaçlı hastalara duyu-motor uyarılar uygulanmakta, belirli yutma ve konuşma terapileri verilmekte, yüz egzersizleri önerilmekte ve bir takım yardımcı dengeleme mekanizmaları öğretilmektedir. Belirtiler yaşla beraber azalmaya eğilimlidir.

Sonuç olarak, MS, etiopatogenezinde göre kliniği değişiklik göstermekle beraber temel olarak bir DKDB'dir ve geniş bir klinik çeşitliliğe sahiptir. Doğuştan altı ve yedinci sinir felci beklenen bulgusu olmakla beraber, diğer kranial sinirlerin felci de eşlik edebilir. Sendromun erken tanısı ve ek bulgularının saptanarak komplikasyonlara yönelik alınacak tedbir ve tedaviler ile hastaların yaşam koşulları iyileştirilebilir. Etiolojide yardımcı üreme teknikleri ile doğum öyküsü de dikkatle sorgulanmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.M.A., R.Ö.; Tasarım - H.M.A., H.Ç.; Denetleme - R.Ö., H.Ç.; Kaynaklar - H.M.A., N.T.; Malzemeler - N.T., H.A.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - H.M.A., N.T.; Analiz ya/ya da Yorum - H.M.A., H.A.; Literatür Taraması - H.M.A., N.T.; Yazıyı Yazan - H.M.A., N.T.; Eleştirel İnceleme - R.Ö., H.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.M.A., R.Ö.; Design - H.M.A., H.Ç.; Supervision - R.Ö., H.Ç.; Resources - H.M.A., N.T.; Materials - N.T., H.A.; Data Collection and/or Processing - H.M.A., N.T.; Analysis and/or Interpretation - H.M.A., H.A.; Literature Search - H.M.A., N.T.; Writing Manuscript - H.M.A., N.T.; Critical Review - R.Ö., H.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Parker DL, Mitchell PR, Holmes GL. Poland-Möbius syndrome. *J Med Genet* 1981; 18: 317-20. [\[CrossRef\]](#)
2. Zenteno JC, López M, Vera C, Méndez JP, Kofman-Alfaro S. Two SRY-negative XX male brothers without genital ambiguity. *Hum Genet* 1997; 100: 606-10. [\[CrossRef\]](#)
3. Traboulsi EI. Congenital cranial dysinnervation disorders and more. *J AAPOS* 2007; 11: 215-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Agarwal P, Loh SK, Lim SB, et al. Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study. *BJOG* 2005; 112: 1376-83. [\[CrossRef\]](#)
5. Sanchez-Albisua I, Borell-Kost S, Mau-Holzmann UA, Licht P, Krägeloh-Mann I. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 129-34. [\[CrossRef\]](#)
6. Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 327-33. [\[CrossRef\]](#)
7. Johansson M, Wentz E, Fernell E, Strömmland K, Miller MT, Gillberg C. Autistic spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 338-45. [\[CrossRef\]](#)
8. Ghabrial R, Versace P, Kourt G, Lipson A, Martin F. Möbius' syndrome: features and etiology. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 304-11; quiz 327-8.
9. Jacob FD, Kanigan A, Richer L, El Hakim H. Unilateral Möbius syndrome: two cases and a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 1228-31. [\[CrossRef\]](#)
10. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 137-43.