

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
EVENTOS PRÉ-NATAIS ASSOCIADOS À
SÍNDROME DE MOEBIUS**

ESTHER MARIA THEREZA GUERREIRO

Prof. Dr. Fernando Regla Vargas

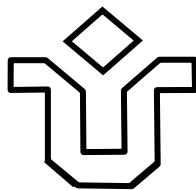
ORIENTADOR

Prof^ª.Dr^ª. Regina Maria Lugarinho da Fonseca

CO-ORIENTADORA

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2006



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2006

616.8 Guerreiro, Esther Maria Thereza

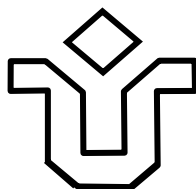
Estudo Clínico e Epidemiológico de Eventos Pré-Natais Associados à Síndrome de Moebius. Rio de Janeiro, 2006.

XII, 100f.

Orientadores: Prof. Dr. Fernando Regla Vargas / Prof^a. Dr^a. Regina Maria Lugarinho da Fonseca.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia, 2006.

1. Síndrome de Moebius. 2. Disrupção vascular. 3. Misoprostol. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. II. Vargas, Fernando Regla. III. Fonseca, Regina Maria Lugarinho da.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
EVENTOS PRÉ-NATAIS ASSOCIADOS À
SÍNDROME DE MOEBIUS**

Por

ESTHER MARIA THEREZA GUERREIRO

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Regla Vargas

Prof. Dr. Luiz Cláudio Thuler

Profa. Dra. Rosa Rita dos Santos Martins

Conceito:.....

Rio de Janeiro, RJ – Brasil, 2006

HOMENAGEM

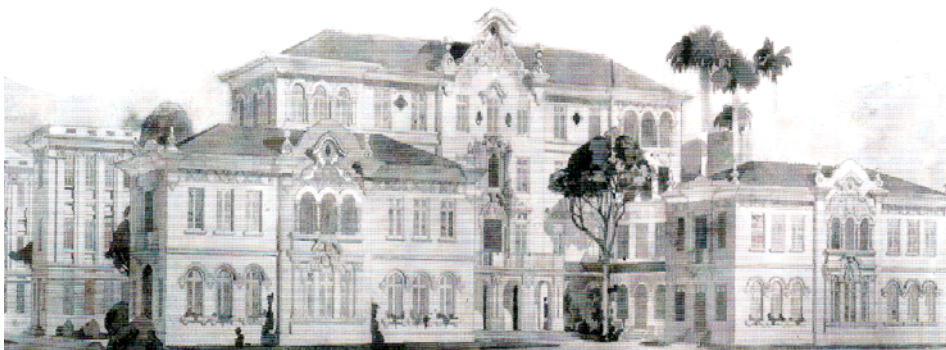
Esta dissertação foi apresentada quando:



A **UNIRIO** – *Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro*
completou 26 anos de criação;



A *Escola de Medicina e Cirurgia*
alcançou 94 anos de existência;



e o *Hospital Universitário Gaffrée e Guinle*
comemorou o seu 76º aniversário de construção.

DEDICO ESTE TRABALHO

A DEUS

AOS MEUS PAIS (IN MEMORIAM)

AO MEU MARIDO

AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. Fernando Regla Vargas, meu orientador, pela formação que me proporcionou durante o período de Mestrado e por ter aprendido tanto com sua convivência.

À Prof. Dra. Regina Maria Lugarinho da Fonseca minha co-orientadora pelo convívio gentil e tão proveitoso na elaboração deste trabalho.

À Prof. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga, com a minha admiração pelo idealismo e pertinácia que sempre demonstrou na criação e coordenação do Curso de Mestrado, onde ministra aulas que constituem um privilégio para quem as assiste.

Aos demais professores do Curso de Mestrado sempre solícitos e dispostos a esclarecer dúvidas e a ajudar.

Ao Prof. Dr. Mário Giordano e aos colegas da Ginecologia pela compreensão que permitiu conciliar minhas atividades neste período difícil de término de trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Basílio de Oliveira, amigo de muitos anos que, por sua gentileza possibilitou a apresentação deste trabalho.

Aos meus colegas de Mestrado pela agradável convivência e ajuda mútua., nestes dois anos.

Aos secretários da Neurologia, Suzana e Eduardo, sempre solícitos e gentis em nosso atendimento.

Aos alunos Cláudio Baptista Schmidt e Joyce Sant'Ana Barros pela colaboração que prestaram neste trabalho.

RESUMO

A síndrome de Moebius é definida pela presença de paralisia do VI e VII pares cranianos, porém outros pares cranianos podem estar comprometidos. É de ocorrência esporádica e etiologia pouco conhecida. Esta síndrome aparentemente está associada a eventos pré-natais de disrupção vascular. Sua ocorrência também está associada à exposição pré-natal ao Misoprostol, o qual supostamente age através de mecanismo de disrupção vascular. No presente trabalho foi realizado um estudo descritivo de uma casuística de 30 pacientes portadores de síndrome de Moebius, com a finalidade de realizar uma caracterização clínica. Além disto, um estudo caso-controle foi desenvolvido para investigar a associação de quatro eventos pré-natais potencialmente disruptivos (sangramento, febre, tentativa de interrupção de gestação e exposição ao Misoprostol) com a ocorrência de síndrome de Moebius. Foi aplicado um questionário padronizado contendo questões relativas a estes quatro eventos. O mesmo questionário foi aplicado a 90 indivíduos controles. Os controles foram definidos com pacientes portadores de doenças genéticas e/ou malformações congênitas não associadas a disrupção vascular. O estudo descritivo mostrou que todos os pacientes portadores de síndrome de Moebius apresentaram paralisia do VI e VII pares cranianos. Os outros pares cranianos mais acometidos foram o XII e o IX. Pé torto esteve presente em 18/30 casos. Defeito de redução de membros estava presente em pacientes (7/30). Em 3 casos houve associação com a seqüência de Poland. Retardo mental foi observado em 1/3 da amostra (10/30), sendo que três destes casos apresentavam também comportamento autístico. A análise cromossômica dos 30 casos não mostrou nenhuma alteração cromossômica. O achado mais comum de neuroimagem foi a presença de leve dilatação ventricular. No estudo caso-controle foram analisadas sete variáveis: sexo, idade materna, idade paterna, sangramento, febre, tentativa de interrupção e exposição ao Misoprostol. Não houve diferença significativa com relação às variáveis: sexo, idade materna, idade paterna e febre. Observou-se uma diferença significativa na análise inicial (Pearson) com relação ao sangramento, porém esta significância desapareceu após realizada a regressão logística. Diferença significativa entre casos e controles foi observada com relação a duas variáveis: tentativa de interrupção de gestação e uso de exposição ao Misoprostol. A diferença mais significativa foi em relação à tentativa de interrupção, com uma OR de 9,47, enquanto a OR de exposição ao Misoprostol foi de 6,16. Estes resultados indicam uma associação forte entre não apenas exposição ao Misoprostol, mas também a tentativa de interrupção de gestação, favorecendo a hipótese da disrupção vascular na etiopatogenia desta síndrome.

ABSTRACT

Moebius syndrome is defined by paralysis of the VI and VIIth cranial nerves, but frequently other cranial nerves are also affected. It is sporadic and the etiology is unknown. It has been associated with vascular disruption defects. It has also been associated with prenatal exposure to Misoprostol, which also seems to act through a vascular disruption mechanism. In the present work a descriptive study of 30 patients with Moebius syndrome was accomplished, in order to have a clinical characterization of the condition. A case-control study was also designed to investigate the association of four potentially disruptive prenatal events with Moebius syndrome: bleeding, fever, failed pregnancy interruption and exposure to Misoprostol. A standardized questionnaire was applied to 30 cases and 90 controls, which were carriers of a genetic disease or congenital malformation not associated with vascular disruption. All patients had VI and VII nerve paralysis. Other commonly affected cranial nerves were XII and IX. Club foot was present in 18/30 cases, and limb reduction defects were observed in 7/30 cases. Poland anomaly was present in three cases (3/30). Mental retardation was observed in 1/3 of cases, and three patients also presented with autistic behaviour. Cytogenetic evaluation was normal in all patients, and the most common finding observed in neuroimaging studies was mild dilatation of lateral ventricles. In the case-control study seven variables were analysed: sex, mother's age, father's age, bleeding, fever, failed interruption of pregnancy and exposure to Misoprostol. No difference was observed for four variables: sex, mother's and father's age and fever. Bleeding initially showed a significant difference in chi-square test (Pearson), but this difference disappeared later in logistic regression. Two variables showed statistically significant differences: failed interruption of pregnancy (OR = 9,47) and exposure to Misoprostol (OR = 6,16). These results indicate a strong association not only with Misoprostol, but also with failed interruption of pregnancy, favouring the idea of an underlying vascular disruption defect in the genesis of this condition.

LISTA DE TABELAS DO ESTUDO DESCRITIVO E CASO CONTROLE

Tabela 1 – Distribuição dos pares cranianos-----	66
Tabela 2 – Principais achados clínicos-----	67
Tabela 3 - Neuroimagem-----	68
Tabela 4 – Cariótipo, Consangüinidade, Antecedentes Familiares-	69
Tabela 5 – Antecedentes Gestacionais-----	70
Tabela 6 –Distribuição das variáveis estudadas nos casos e controles Idade Materna, idade paterna, sexo, sangramento, febre, tentativa de interrupção da gestação, misoprostol.-----	71
Tabela 7-Análise Multivariada de regressão logística-----	72

LISTA DE ABREVIATURAS

O R - Odds ratio

B P E S – Blefarofimose, ptose, epicanto inverso

SOX 14 – Nome de um gene da família (SRY Box) 3q.23

PN – Peso ao nascimento

EN – Estatura ao nascimento

DNPM – Retardo neuro psicomotor

USTF – Ultrassonografia transfontanela

UTI – Unidade de tratamento intensivo

TCC - Tomografia computadorizada do crânio

RNM – Ressonância magnética

NDN – Nada digno de nota

USG – Ultrassonografia

TORSCH – Toxoplasmose, Rubéola, Sífilis, Citomegalovirus,
Herpes

EEG – Eletroencefalograma

VDRL – Veneral Diseases of Research Laboratories

SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRAT

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO -----	1
Aspectos gerais da Síndrome de Moebius	
1.1 - Sinonímia e conceito-----	1
1.2 – Epidemiologia-----	2
2. Quadro Clínico -----	4
2.1– Pares cranianos-----	4
2.2 - Outros defeitos crânio-faciais-----	7
2.3 – Tronco e membros superiores-----	8
2.4 - Membros inferiores-----	10
2.5 - S. N. C. cognição e desenvolvimento.-----	10
2.6 - Outras anomalias associadas-----	12
3. Diagnóstico diferencial -----	13
4. Tratamento -----	14
5. Etiopatogenia -----	16
5.1 – Teoria da disrupção vascular-----	16
5.2 – Teratógenos-----	17
5.2.1 – Hipertermia na gestação-----	19
5.2.2 – Sangramento na gestação-----	19
5.2.3 – Misoprostol-----	20
5,2,4 - Doenças Cromossômicas e Gênicas-----	26
6. Objetivos -----	30
6.1- Objetivos Gerais-----	30
6.2 – Objetivos Específicos-----	30
7. Material e Métodos -----	31
7.1 – Material-----	31
7.2 – Método-----	33
7.2.1 – Estudo descritivo-----	33
7.2.2 - Estudo caso controle-----	33
8. Resultados -----	35
8.1 - Caracterização clínica-----	35
8.2 – Estudo Caso Controle-----	71
9. Discussão -----	73
10. Conclusões -----	80
11. Referências Bibliográficas -----	82
12. Anexos -----	88
12.1 – Manuscrito submetido-----	88
12.2 – Tabulação dos casos e controles-----	97
12.3 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-----	100

1 - INTRODUÇÃO

ASPECTOS GERAIS DA SÍNDROME DE MOEBIUS

1.1- Sinonímia e Conceito

A Síndrome de Moebius, conhecida também como Seqüência de Moebius, Diplegia Facial Congênita, Agenesia Nuclear Congênita, ou Hipoplasia Nuclear Congênita, foi , inicialmente descrita por Von Graefe em 1880, Harlam em 1881 e Chilsom em 1882 (Reed e Grant 1957). Em 1888, o neurologista alemão, Paul Julius Moebius estudou 43 casos de paralisia dos nervos cranianos. Identificou um grupo que apresentava paralisia dos nervos facial e abducente. Desde então, seu nome foi associado a essa condição clínica , que passou a ser designada de “Síndrome de Moebius” (Reed e Grant 1957) .

A definição e o critério de diagnóstico variavam entre os autores: Von Graefe e Moebius consideravam Síndrome de Moebius somente os casos com paralisia facial congênita bilateral, comprometendo o VI e o VII nervos cranianos. (Henderson 1939) ampliou o conceito, incluindo a paralisia facial congênita unilateral.

Hicks (1943) e, posteriormente MacDermot et al (1991) fizeram uma revisão dos casos publicados e enfatizaram que o termo Síndrome de Moebius deve ser restrito à paralisia do VI e VII pares de nervos cranianos em contraposição a outras combinações de defeitos dentro do espectro oro-facial-mandibular-membros.

Os defeitos presentes na Síndrome de Moebius fazem parte do espectro das síndromes de hipogênese oro-mandibular-membros. Neste grupo estão

incluídas a hipoglossia- hipodactilia, a anquiloglossia, a síndrome de Hanhart, entre outras. Todas estas condições são de ocorrência esporádica, e seus achados clínicos são, às vezes, sobrepostos, tornando a classificação nosológica difícil (Gorlin et al, 1990).

Atualmente, a Síndrome de Moebius tem como critério diagnóstico a paresia ou paralisia congênita e não progressiva do VI e VII nervos cranianos, quase sempre, bilateral, o que produz uma aparência facial pouco expressiva e estrabismo convergente ou divergente. (Strömmland et al, 2002)

Freqüentemente outros nervos cranianos podem estar comprometidos, uni ou bilateralmente, como o IX, X, XII. e mais raramente, III, IV e VIII pares (Palmer, 2001).

1. 2- Epidemiologia

Incidência

A síndrome de Moebius é uma doença de ocorrência rara e somente aproximadamente 300 casos foram descritos na literatura inglesa. Sua incidência na Suécia é desconhecida, mas existe relato de aproximadamente 40 pessoas diagnosticadas com a Síndrome (Swedish National Board of Health , 2005). Não há dados exatos sobre a incidência e a prevalência desta Síndrome nos Estados Unidos (Palmer, 2001).

No Brasil também não há dados exatos sobre a incidência e prevalência da doença.

Segundo informação do Dr Laurent Ecochard, responsável pela Organização Moebius – França, a incidência da síndrome de Moebius na

França e Espanha é de 1/100.000 nascimentos e existem, atualmente, 100 casos de Moebius na França.

Mortalidade e morbidade

A síndrome de Moebius pode estar associada a mortalidade e a morbidade ao nascer e na infância. A doença não é progressiva e a aparência do paciente depende da severidade do acometimento dos nervos afetados. Em casos graves a morte no período perinatal é freqüentemente decorrente de problemas respiratórios ou bulbares.

No Hospital for Sick Children (Inglaterra), em 18 anos, de 29 pacientes com a Síndrome de Moebius, oito morreram num período curto após o nascimento. Quatro destas crianças faleceram devido a problemas respiratórios ou bulbares (Palmer, 2001). Uma outra característica da síndrome é a alta incidência da associação de deformidades congênitas. A mais comum delas é o pé torto congênito. Têm sido também descritas deformidades no músculo peitoral (hipoplasia ou agenesia).

Raça

Não é conhecida nenhuma prevalência racial.

Sexo

A maioria dos casos tem sido esporádicos, afetando de forma igual ambos os sexos.

Idade

A Síndrome de Moebius é congênita e a maioria dos casos é diagnosticada ao nascimento ou durante o primeiro ano de vida.

2 - Quadro Clínico

2.1 Pares cranianos comprometidos

Os pares cranianos mais freqüentemente acometidos são o VI (abducente ou motor ocular externo) e o VII (facial), porém outros nervos cranianos podem estar comprometidos.

VI par: o nervo abducente ou motor ocular externo inerva o músculo reto lateral. É o mais longo nervo craniano, sendo, portanto, mais vulnerável por agentes nocivos. Paralisia bilateral deste nervo resulta em deficiência do músculo reto lateral, a qual acarreta incapacidade de realizar abdução ocular, e produz estrabismo convergente.

VII par: o nervo facial apresenta funções motoras, sensitivas, sensoriais e vegetativas. Ele é responsável pela motricidade de toda a musculatura da mímica facial, com exceção do músculo elevador da pálpebra superior. A sensibilidade gustativa dos 2/3 superiores da língua é de responsabilidade do nervo facial (função sensorial), assim como a sensibilidade proprioceptiva dos músculos da mímica e sensibilidade tátil, térmica e dolorosa de parte do pavilhão auditivo, conduto auditivo externo e tímpano (função sensitiva). As funções vegetativas do nervo facial, de natureza secretória, são cumpridas por fibras parasimpáticas que se destinam às glândulas lacrimais e salivares (submaxilar e sublingual). A paralisia facial pode ser supranuclear ou periférica (nuclear ou infranuclear). Na paralisia periférica bilateral a face torna-se imóvel, anímica, com o lábio inferior evertido, ausência de contração do platisma. Os pacientes também podem apresentar lagoftalmia, sinal de Bell pode ser

observado, além de epífora, devido à deficiência do músculo orbicular da pálpebra.

Os outros pares de nervos cranianos também podem ser afetados.

Os dois primeiros pares cranianos o olfatório e o óptico não são verdadeiros nervos, mas sim cordões de substância branca exteriorizados. (Sanvito 1991). Ao contrário dos outros pares cranianos que tem origem no tronco cerebral, os primeiros dois pares cranianos, normalmente não estão comprometidos na síndrome de Moebius. A lesão do nervo olfatório leva o paciente à perda do olfato (anosmia). A lesão do nervo óptico determina a diminuição da acuidade visual, visão periférica ausente, edema de papila, retinopatia, atrofia óptica.

III par: em alguns casos pode-se observar também comprometimento do nervo oculomotor, com ptose palpebral, estrabismo divergente, além de alterações no reflexo fotomotor Alvarenga (1996).

IV par: o nervo troclear ou patético tem como função exclusiva inervar o músculo oblíquo superior do olho. Seu núcleo se situa no pedúnculo cerebral, imediatamente abaixo dos núcleos do terceiro nervo. Atinge a órbita pela fenda esfenoidal. Sua função é abaixador, abductor e rotador interno do globo ocular. Na paralisia do troclear há impossibilidade do doente olhar para baixo e para fora. Frequentemente a paralisia do IV par surge em associação com o III par devido às suas relações de vizinhança.

V par: nervo trigêmeo. Sua origem aparente é na parte lateral da Ponte. É o maior nervo da sensibilidade da face. O nervo trigêmio é de natureza mista, apresentando fibras motoras para os músculos da mastigação e fibras sensitivas para a face e parte do crânio. Este nervo, em determinados pontos de seu trajeto, incorpora fibras vegetativas através de anastomose com outros nervos (funções trópicas e secretoras). As células sensitivas do nervo trigêmio estão situadas no gânglio de Gasser e seus prolongamentos periféricos vão constituir três ramos: oftálmico, maxilar superior e mandibular. A paralisia bilateral deste nervo determina a perda da sensibilidade da córnea, maxilar superior, mandíbula e atrofia do masseter. A paralisia unilateral desvia a mandíbula para o lado doente Alvarenga (1996).

VIII par: nervo vestibulo-coclear. Seus axônios deixam o tronco encefálicos na junção ponto bulbar. São responsáveis pelo equilíbrio e audição. Regulam a função das células ciliadas vestibulares e das células ciliadas cocleares. Seu comprometimento leva à surdez, vertigem, zumbido e nistagmo Alvarenga (1996).

IX par: o nervo glossofaríngeo também apresenta funções motoras, sensitivas, sensoriais e vegetativas. As lesões deste nervo podem determinar disfagia, insuficiência velo-faríngea, além de distúrbios da sensibilidade gustativa no terço posterior da língua. As lesões do nervo glossofaríngeo normalmente não são isoladas, mas associadas a lesões dos nervos vago e espinhal.

X par: o nervo vago possui a mais extensa distribuição entre todos os nervos cranianos, sendo constituído por fibras motoras, sensitivas, e vegetativas. Os indivíduos acometidos por paralisia bilateral do IX e X pares apresentam disfagia importante e abolição do reflexo velopalatino, alterações da voz (disfonias).

XI par: O nervo espinhal é exclusivamente motor, com origem bulbar e medular, e inerva os músculos da laringe, o esternocleidomastoideo e a porção superior do trapézio. O comprometimento do ramo interno do espinhal se confunde com o comprometimento do vago, e origina alterações da fonação e da respiração (voz rouca, bitonal, sussurrada, dispnéia, respiração estridulante). O comprometimento do ramo externo (ou acessório espinhal) determina atrofia do músculo esternocleidomastoideo e da porção superior do trapézio, com déficit na elevação do ombro (trapézio) e rotação da cabeça (esternocleidomastoideo) Alvarenga (1996).

XII par: o hipoglosso é o nervo motor da língua. Nas paralisias bilaterais deste nervo a língua fica imóvel, atrofiada e apresenta fasciculações. Os pacientes apresentam disartria para a articulação de consoantes linguais (L, R,T).

2.2 Outros defeitos crânio-faciais

Micrognatia, microcefalia, microstomia, transtorno da fala em 25% dos casos, transtorno da deglutição, língua pequena ou deformada, com movimentos limitados, anomalias maxilo-mandibulares, palato em ogiva, úvula bífida, alterações dentais, hipodontias ou anodontias em 25% dos casos ,implantação

baixa das orelhas, anomalias anatômicas com deformidades auriculares, geralmente envolvendo o lóbulo da orelha. O nariz pode ter a base alargada e, mais freqüentemente plana Reed (1957). Devido ao fechamento incompleto durante o sono, a córnea e a conjuntiva ficam pouco protegidas e é freqüente a conjuntivite de repetição, ulcerações da córnea, ceratopatias. A oftalmoplegia pode ser parcial ou completa (Amaya et al, 1990; Moreira et al, 2001).

Audição – pode ocorrer um quadro de hipoacusia. A surdez do tipo condutivo é mais comum devido aos fatores predisponentes como a hipotonia da musculatura perioral, o padrão de respiração bucal, a paralisia do palato mole. Condições importantes no mecanismo fisiopatológico da contração da tuba auditiva e regulação pressórica do ouvido médio com alterações na otoscopia e retração e espessamento das membranas timpânicas. Com o passar dos anos, pode observar-se grave retração destas membranas, as quais podem determinar quadros de otite média associados à hipoacusia, com rigidez da cadeia ossicular do ouvido médio. O comprometimento do VIII par nesta anomalia não é freqüente e a restrição auditiva pode ser secundária às alterações primárias estruturais da Síndrome (Martins et al, 2001).

2.3 Tronco e membros superiores

A associação à Síndrome de Poland que se manifesta por defeitos congênitos em tronco e membros superiores, ocorre em 15% dos casos da Síndrome de Moebius (Gorlin et al, 1990;.Legbo 2006).

A Síndrome de Poland, relatada pela primeira vez por Alfred Poland, em 1841, é um defeito muscular congênito caracterizado por agenesia ou

hipoplasia do músculo peitoral maior ou peitoral menor e é acompanhada de alterações nos dedos da mão ipsilateral (sindactilia, fusão congênita de dois ou mais dedos).

Pode ocorrer ausência de falanges e apresenta também anomalias no pé ipsilateral como, hipoplasia ou falta de dedos Çetin (2005). A Síndrome de Poland clássica é unilateral. Karnak et al (1998) relataram um caso de Poland com defeito bilateral do músculo peitoral. Mais recentemente Cetin et al, (2005) relataram um caso de síndrome de Poland no qual o paciente apresentava anomalia da mão contra-lateral ao defeito do músculo peitoral. Por esse motivo, Castilla e Paz (1979) propuseram chamá-la de complexo de Poland. Legbo (2006) relatou uma paciente nigeriana com síndrome de Poland que apresentava trombocitopenia com episódios de sangramento espontâneo ao nível da lesão torácica.

A freqüência da Síndrome está entre 1/20.000 nascimentos a 1/50.000 nascimentos. Ocorre três vezes mais no sexo masculino e 75% dos casos é afetado o lado direito (Cruz 2002).

A etiopatogenia da Síndrome de Poland é desconhecida. A maioria dos casos é esporádica e alguns são familiares, ligados a uma herança genética autossômica dominante. Muitas teorias para explicar a origem da Síndrome têm sido propostas. A mais aceita é a da disrupção vascular. Segundo esta teoria a disrupção vascular seria decorrente de um fluxo sanguíneo deficiente principalmente da artéria subclávia, artéria vertebral e seus ramos, e outras artérias situadas em locais diferentes do embrião teriam seu suprimento sanguíneo diminuído. Isto ocorreria por volta da sexta semana da vida

intrauterina, determinando uma perda parcial de tecido na região peitoral e distal dos membros, prejudicando o desenvolvimento do embrião (Çetin, 2005).

Mãos

Aproximadamente 20% dos portadores de síndrome de Moebius apresentam algum defeito de membros, superiores ou inferiores. Os mais frequentemente observados são: hipoplasia de dígitos, sindactilia ou defeitos de redução mais severos. A artrogripose é um achado comum (Gorlin et al, 1990) .

Pode ocorrer a amputação congênita da mão e uma das mãos ser menor que a outra. Ausência parcial ou agenesia de falange. A sindactilia é comum e a braquidactilia é também relatada frequentemente. A constrição em anel da mão pode ocorrer, assim como contraturas dos dígitos (camptodactilia) . Outras anormalidades em membros superiores, extremamente raras são: ausência ou hipoplasia do rádio e ulna (Gorlin et al , 1990).

2.4 - Membros inferiores

Pé torto do tipo equinovaro , talovalgo ou outra deformidade está presente, em aproximadamente, 1/3 dos casos. Ausência parcial de falanges ou falta de um dedo pode ser observada (Sugarman, 1973; Gorlin et al 1990)

2.5 - Sistema nervoso central, cognição e desenvolvimento.

Aproximadamente, 10 a 20% dos casos acompanham-se de deficiência mental, sugerindo que o envolvimento do sistema nervoso possa ser mais

difuso do que os apontados pelas paralisias dos nervos cranianos. A fragilidade bulbar pode ser média ou severa e achados patológicos com atrofia cerebral, microcalcificações no quarto ventrículo e nos núcleos dos nervos cranianos comprometidos podem ocorrer (Matsunaga et al, 1998).

O desenvolvimento intelectual destas crianças é de difícil avaliação e muitas vezes são consideradas como deficientes mentais. A deficiência mental ocorre em 10 a 20 % dos casos. O desenvolvimento intelectual e os aspectos cognitivos ficam prejudicados pelas próprias limitações estruturais determinadas pela síndrome, ocasionando dificuldade de comunicação, e em consequência levando a um baixo rendimento escolar e desajustes sócio-econômicos (Zuker, 2000).

Verzijl et al (2005) realizaram um estudo sobre a avaliação cognitiva em pacientes adultos com a síndrome de Moebius. O estudo, inicialmente examinou 37 pacientes com a síndrome de Moebius cujas idades variavam de 6 meses a 53 anos. 23 pacientes tinham menos de 17 anos e não podiam realizar os testes. Dos restantes, 2 pacientes não participaram, restando 12 pacientes que satisfaziam os critérios de inclusão e aceitaram participar do trabalho. Os 12 pacientes com idades compreendidas entre 17 e 53 anos, foram avaliados por um teste padrão neuro-psicológico quanto à memória, a atenção e a performance intelectual. Concluiu-se que não há uma diferença significativa na inteligência e disfunção de atenção e memória no grupo de pacientes com síndrome de Moebius do que o observado na população geral holandesa.

A Síndrome de Moebius tem sido associada ao autismo. Alguns autores, como Gilberg e Steffenburg (1989) , observaram esta associação em 30 a 40%

dos casos . Já Verzijl et al (2005) disseram em seu estudo não terem encontrado suporte para essa forte associação.

2.6 - Outras anomalias associadas

Defeitos cardíacos como dextrocardia, ducto arterioso persistente, estenose aórtica foram observados (Sugarman et al, 1973).

A síndrome de Moebius pode estar associada com anosmia e hipogonadismo hipogonadotrófico (síndrome de Kallmann) ou com hipogonadismo hipogonadotrófico somente (Kawai et al, 1990). Foram relatados na literatura 5 casos cujos autores também descreveram a associação acima (Jennings et al, 2003, Olson et al, 1970, Abid et al, 1978, Brackkett et al, 1991, Baraitser e Rudge 1996).

3 - Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Moebius deve ser feito com as seguintes patologias: trombose da artéria basilar, gliomas cerebrais, paralisia cerebral, distrofia muscular congênita, miopatias congênitas, atrofia focal muscular, miopatias metabólicas, miastenia grave, atrofia muscular espinhal, neuropatia tóxica, paralisia isolada do abducente, doenças neuro-musculares, paralisia facial hereditária congênita, neuropatia periférica progressiva, síndrome cardio-facial (paralisia do VII nervo craniano, defeitos cardíacos, anomalias músculo-esqueléticas e defeitos renais), neuropatia periférica progressiva. (Palmer, 2001; Gorlin e Cohen, 1998).

Verzijl et al (2005) revisaram a neuropatologia e concluíram que a paralisia facial hereditária congênita e a síndrome de Moebius são entidades nosológicas diferentes. Verloes et al, (2004) revisaram os raros casos de síndrome de Carey- Fineman- Ziter, que cursa com paralisia de vários pares cranianos, complexo de Pierre-Robin, hipoventilação e heterotopias e calcificações cerebrais, que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da síndrome de Moebius.

4 - Tratamento

Não existe um tratamento curativo para a síndrome de Moebius, mas os sintomas podem ser tratados com base nas necessidades individuais.

No exame e no tratamento, muitos especialistas diferentes estão envolvidos. É importante que o pediatra tenha uma visão geral do problema para coordenar o tratamento. O pediatra, geneticista ou o neurologista pediátrico devem ter uma comunicação com as especialidades envolvidas no tratamento (equipe multidisciplinar).

O tratamento em centro especializado deve iniciar em uma idade precoce da criança. Nestes centros elas vão encontrar fonoaudiólogos, psicólogos e fisioterapeutas especializados em crianças com incapacidade funcional.

O estrabismo pode ser corrigido cirurgicamente, bem como a correção do músculo ocular reto externo que impede a criança de olhar para o lado, tendo para isso de virar a cabeça. Já a impossibilidade de fechar completamente os olhos, levando a problemas de córnea, o tratamento é clínico com lubrificantes e colírios.

No caso de fenda palatina e o conseqüente aumento de risco de infecção auditiva, é necessário contato com o otorrino para prevenir problemas auditivos. A fenda palatina é operada numa fase precoce da vida da criança, pois impede a sucção e a deglutição (Danielsson et al, 2005).

Um programa para exercitar a musculatura oral junto com o fonoaudiólogo para praticar a fala e a comunicação deve ser estabelecido. A higiene bucal é importante para evitar cáries, gengivites e periodontites. As maloclusões devem ser tratadas pelo ortodontista.

Na associação da síndrome de Moebius e autismo e retardo mental o tratamento é dificultado, mas é possível obter-se progresso. Nas formas intermediárias da síndrome os resultados são bem melhores. Existem programas de exercícios para desenvolver os músculos da face e da musculatura peri-oral. O uso de escova elétrica para estímulo da língua facilita o desenvolvimento voluntário da musculatura lingual. O treino da fala, articulação, sílaba e comunicação pode ser feito por brinquedos, jogos e até software desenvolvido para esse fim(Danielsson et al, 2005).

A cirurgia plástica para músculos da face, com implantação de nervo, já foi realizada algumas vezes, mas o número de cirurgias não é suficiente para se formular uma conclusão.

O pé torto deve ser tratado, utilizando-se botas de gesso e, em alguns casos, cirurgia. A fisioterapia é necessária como complementação do tratamento.

As cirurgias para correção da sindactilia e polidactilia também são importantes.

A síndrome de Moebius apresenta uma grande variedade de sintomas e graus de severidade variados. A resposta ao tratamento é também variado. Eles necessitam de suporte das pessoas à sua volta e da sociedade.

5 - Etiopatogenia

Alguns autores, buscando compreender a etiopatogenia, fizeram estudos “post-mortem” de pacientes com a síndrome de Moebius. Towfighi et al, (1979) propuseram uma classificação anátomo-patológica destes pacientes, sem, contudo proporem uma correlação clínica.

Grupo I – Hipoplasia ou atrofia do núcleo do nervo craniano.

Grupo II – Lesão primária em nervos cranianos periféricos.

Grupo III – Necrose focal no núcleo do nervo afetado.

Grupo IV - Miopatia primária sem lesões no sistema nervoso central ou nos nervos cranianos.

Marques Dias et al, (2003) realizaram um estudo neuropatológico em 3 crianças portadores de síndrome de Moebius. Todas as três crianças tinham exposição pré-natal ao misoprostol. O estudo neuropatológico do tronco cerebral evidenciou foco de necrose, calcificação e gliose pós-isquêmica na face dorsal da ponte e bulbo, comprometendo a emergência de alguns pares cranianos especialmente o VI, o VII e o XII.

A síndrome de Moebius não tem uma etiopatogenia bem estabelecida. As teorias da etiopatogenia da síndrome podem ser reunidas em três grupos:

- A. teoria da disrupção vascular
- B. ação de teratógenos
- C. doenças cromossômicas ou gênicas

5.1 - Teoria da disrupção vascular

Bavinck e Weaver (1986) formularam a hipótese da disrupção vascular da artéria subclávia como causa da síndrome de Moebius. Nas possíveis

causas para a interrupção ou redução do fluxo sanguíneo na artéria subclávia e seus ramos inclui: fatores mecânicos tais como edema de vasos sanguíneos, trombo, êmbolo, hemorragia, compressão precoce intra-uterina, atraso na formação ou formação anormal dos vasos sanguíneos, interrupção do fluxo em vasos neoformados por desaparecimento prematuro da luz desses vasos.

O comprometimento vascular em localizações específicas da artéria subclávia por volta da sexta semana de vida intra-uterina prejudicaria o desenvolvimento normal do embrião. A disrupção da parte distal da artéria subclávia na altura da origem da artéria torácica interna, causaria defeitos transversos em membros. Já a interrupção do fluxo da artéria subclávia, na sua parte proximal afetaria além da circulação sanguínea da artéria torácica comprometeria também a circulação da artéria vertebral e poderia levar às anomalias de Poland.

A síndrome de Moebius pode resultar de uma regressão prematura da artéria primitiva trigeminal, pode decorrer também de um atraso na formação da artéria basilar e da artéria vertebral ou obstrução destas duas últimas artérias (Bavinck, e Weaver, 1986).

5.2 - Teratógenos

5.2.1 Hipertermia na gestação

A hipertermia materna como agente teratogênico foi verificada primeiramente em animais e posteriormente em humanos.

Altas temperaturas ou temperaturas com longa duração são freqüente causa de morte e aborto do embrião, podendo ocorrer também defeitos na

embriogênese, dependendo se a exposição ocorreu num período crítico do desenvolvimento do embrião, por volta da sexta semana de vida intra-uterina.

A elevação da temperatura induz a disrupção vascular, resultando em insuficiência microvascular, decorrente de danos no endotélio, com rotura deste, edema peri-vascular e intersticial. Este mecanismo tem sido implicado na patogênese da síndrome de Moebius (Graham et al, 1998). A síndrome de defeitos de redução de membros e defeitos oro-mandibulares e artrogripose, também correlacionada à hipertermia, foi observada e relatada em trabalho publicado por Edwards et al (1995).

Os autores acima citados fizeram uma revisão de casos e confirmaram uma associação entre as doenças febris maternas e os recém-nascidos com problemas do sistema nervoso central. As anormalidades dependem da temperatura materna e do tempo que ela permaneceu elevada (Edwards et al, 1995; Graham et al, 1998)

Uma série de estudos epidemiológicos em humanos e a confirmação experimental em animal sugere que a hipertermia pode causar defeitos no tubo neural. O mecanismo de ação é: a hipertermia determina infarto placentário por disrupção da membrana celular e morte desta célula. Isto ocorrendo durante um período embrionário de fechamento do tubo neural, teremos, como consequência, defeitos na formação do tubo neural. Foi observada a associação da hipertermia aos seguintes defeitos de fechamento do tubo neural: espinha bífida, encefalocele e anencefalia. Entre os estudos de associação da hipertermia no primeiro trimestre e a presença de malformações, os defeitos no tubo neural são os mais observados (Milunsky et al, 1992)

A hipertermia materna ocorrendo em fase mais tardia da embriogênese alteraria a proliferação neuronal, mudanças histológicas do neuroepitélio, cessação da atividade da proliferação normal dessas células, redução mitótica e níveis variáveis de morte celular, resultando em microcefalia.

Webster et al, (1988) fez um estudo, em camundongos, demonstrando que a hipertermia causa danos vasculares e hemorragia no embrião, resultando em hipoplasia de membros, dedos e outros defeitos como em nervos cranianos, artrogripose e hipodactilia, alterando também o crescimento e desenvolvimento do embrião.

5.2.2 - Sangramento na Gestação

O sangramento no primeiro trimestre da gestação, na dependência da intensidade, pode levar a um desequilíbrio circulatório na unidade feto-placentária que vai interferir no desenvolvimento normal do sistema nervoso imaturo. Uma parte das lesões hipóxico-isquêmicas do cérebro são decorrentes de hemorragias durante a gestação. Não havendo a interrupção da gestação, estas lesões podem ocorrer.

O mecanismo fisiopatológico da lesão é devido ao fato de que as células endoteliais do sistema nervoso central têm grande quantidade de mitocôndrias, três a cinco vezes mais que o resto dos capilares do organismo do feto. Este número maior de mitocôndrias significa um alto metabolismo oxidativo e quando não há aporte sanguíneo elas sofrem o processo de necrose (Bastos Morales, 2002).

A hemorragia no primeiro trimestre, como único evento no pré-natal de pacientes com a síndrome de Moebius é observada em trabalhos publicados

na literatura. A morfologia das lesões depende da severidade do sangramento, o tipo de transtorno hemodinâmico gerado e o momento da gestação em que ocorreu.

Reed e Grant (1957) descreveu 7 casos de síndrome de Moebius, nos quais 3 pacientes tiveram sangramento no primeiro trimestre e comprometimento do VI, VII, IX e XII pares cranianos.

Moreira et al, (2001) relataram um caso de síndrome de Moebius e revisaram a literatura. Nos eventos pré-natais a mãe informou ter tido sangramento no primeiro trimestre.

Servin (2003) fez um estudo clínico e análise genética de 3 pacientes com a síndrome de Moebius e verificou 1 caso em que houve a intercorrência de sangramento no primeiro trimestre. Tratava-se de uma gestação desejada, não tendo havido tentativa de interrupção. A análise genética foi normal e concluiu que a possível causa foi uma injúria hipóxico-isquêmica transitória no feto devido a alterações na circulação materno-fetal.

Strömmland et al, (2002) estudaram uma casuística de 25 pacientes portadores de síndrome de Moebius, e encontraram, pelo menos, 7 casos com relato de sangramento no primeiro trimestre.

5.2.3- Misoprostol

O misoprostol é um análogo da prostaglandina E1, comercializado com o nome de Cytotec[®]. Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para ser usado oralmente no tratamento e prevenção de úlceras gástricas e duodenais. O medicamento foi aprovado em mais de 80 países (Philip et al, 2002).

Foram publicados muitos artigos sobre sua utilização e efeito em obstetrícia para amadurecimento cervical, interrupção precoce da gestação, no caso de morte do embrião ou do feto, evitando muitas vezes que a mulher fosse curetada. A partir daí, passou a ser utilizado por muitas mulheres com a intenção de abortar uma gestação indesejável. Não abortando, a gestação prossegue e os efeitos do medicamento sobre o desenvolvimento do feto aumentam o risco de anomalias congênitas (Pastuszak et al, 1998).

O misoprostol foi aprovado no Brasil para tratamento de úlceras gástricas em 1986. A partir daí houve um aumento de sua utilização para indução de aborto, já que no Brasil o aborto é ilegal. Desta maneira, o Brasil passou a ter a maior e melhor documentação casuística do potencial teratogênico do misoprostol (Philip et al, 2002).

O misoprostol é feito em uma preparação oral, em comprimidos de 100 e 200 miligramas. Após a ingestão oral ele é rapidamente absorvido e convertido num metabólito farmacologicamente ativo, o ácido de misoprostol. A concentração plasmática atinge seu ponto máximo 30 minutos após a ingestão e logo inicia um declínio. Sua biodisponibilidade diminui com a ingestão de alimentos ou antiácidos. É metabolizado, primeiramente no fígado e menos de 1% do metabólito ativo é eliminado pela urina (Goldberg, 2001).

Os efeitos adversos são: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, calafrio, tremor e febre. Todos estes efeitos dependem da dose (Goldberg, 2001).

A administração vaginal da preparação oral, aumenta seus efeitos sobre o trato reprodutor e diminui os efeitos adversos sobre o sistema gastrointestinal. Quando os comprimidos são colocados no fórnice posterior da

vagina a concentração plasmática do ácido misoprostol é máxima e alcança seu ponto mais elevado uma a duas horas após e a seguir começa a decrescer.

Em mulheres com indicação de aborto decorrente de morte do embrião ou feto (8^a a 11^a semana de gestação) foi observado: aumento da pressão intra-uterina 8 minutos após a administração oral e 21 minutos após a colocação do comprimido na vagina. A contratilidade uterina aumenta inicialmente, mantendo-se estável 1 hora após a administração oral, enquanto que na administração vaginal a contratilidade uterina aumenta, continuamente, por 4 horas e é significativamente mais intensa.

A eficácia da droga com propósito de induzir aborto no primeiro trimestre é variável. Observa-se 5 a 11% de abortos completos, quando é utilizado 400 mg de misoprostol (Goldberg 2001). Quando são utilizados 800 mg por via vaginal temos 95% de aborto completo (Goldberg, 2001).

As mulheres que não abortam e a gestação prossegue a teratogenicidade da droga atua levando a diferentes malformações.

A Population Council N. York organizou uma reunião de estudos sobre o misoprostol e sua teratogenicidade (Philip et al, 2002). Foi feito um levantamento de casos clínicos no Brasil, Estados Unidos e África do Sul. Descreveram mais de 35 anomalias que se podem categorizar por grupos anatómicos. Os defeitos das extremidades inferiores foram os mais frequentes, seguidos das anomalias do sistema nervoso central, anomalias das extremidade superiores, do sistema esquelético, defeitos nos genitais, olhos e palato. Nos membros inferiores foram observados, por ordem de freqüência o

pé equinovaro, agenesia de falange, sindactilia, hipoplasia e agenesia das unhas, artrogripose, braquidactilia.

No sistema nervoso central os pares de nervos cranianos mais comprometidos foram o VI, VII e XII ,embora houvesse comprometimento de outros pares (II, IV, V, VIII, IX e XI).

Nas anomalias de membros superiores foram verificadas: agenesia de falange e o encurtamento delas, sindactilia, constrição em anel, artrogripose, hipoplasia ou agenesia das unhas, braquidactilia e polidactilia. Ganzalez et al (1998) estudaram 42 crianças portadoras de mal formações cujas mães tinham exposição ao misoprostol no primeiro trimestre. O tipo de lesão mais freqüentemente observado foi pé equinovaro, associado a paralisia dos nervos cranianos mais comumente do V, VI e VII pares cranianos. Esta associação de defeitos foi observada em 17 das 42 crianças estudadas. Outro fenótipo comumente observado nesta casuística foi a artrogripose associada a pé torto, algumas vezes com achados de amioplasia, Este fenótipo foi também observado em 10/42 crianças.

Um dos mecanismos mais aceitos para a teratogenicidade do misoprostol é a disrupção vascular causada por fortes contrações uterinas. Estas fortes contrações provocam redução do fluxo sanguíneo, hipóxia e oclusão vascular no feto. A redução das extremidades dos membros ou alterações como a sindactilia devem-se ao mecanismo acima exposto que, a nível da veia marginal do plexo capilar do feto, nas primeiras etapas do desenvolvimento, determinam morte celular e fusão das membranas dos dedos (sindactilia).

As contrações uterinas provocadas pela medicação levariam o embrião a fletir na área dos pares cranianos, o VI e o VII, determinando uma redução do fluxo sanguíneo na referida área que resultaria em hemorragia e morte das células dos núcleos cranianos (Palmer 2001). Estas contrações uterinas não são necessariamente equivalentes, pois elas atuam sobre receptores uterinos específicos, determinando contrações de intensidades diferentes. Estas contrações causam mudanças variáveis na unidade feto-placentária , pelo que temos resultados teratológicos também variáveis.

Entre os artigos publicados na literatura, em três deles existe uma associação sólida entre a exposição ao misoprostol e a síndrome de Moebius: Pastuszask et al (1998) compararam a freqüência do uso do misoprostol durante o primeiro trimestre da gestação por mães de crianças com Síndrome de Moebius e mães de crianças com defeitos do tubo neural. O estudo foi realizado em 7 hospitais do Brasil, no período de 1990 a 1996. .

Foram selecionadas 96 crianças com a síndrome de Moebius e 96 com defeitos do tubo neural. Entre as mães das 96 crianças com a Síndrome de Moebius, 47 (49%) tinham usado o misoprostol no primeiro trimestre da gestação. Quando comparado com as 96 crianças com defeito do tubo neural, somente 3 (3%) tinham feito uso do misoprostol. Estas mães que usaram misoprostol no primeiro trimestre da gestação apresentavam uma possibilidade 29 vezes maior de terem filhos com a síndrome de Moebius, do que as mães que tinham filhos com defeitos do tubo neural.

Orioli e Castilla (2000) realizaram um estudo caso controle, para verificar se os 15 defeitos congênitos reportados como associados ao uso do misoprostol podiam ser encontrados dentro de um registro epidemiológico de

defeitos congênitos em hospitais da América Latina (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas). A população de casos foi composta de 4.673 recém nascidos malformados. Os controles foram cada criança sem defeitos congênitos, nascidas imediatamente após ao malformado.

Conclusão: O estudo epidemiológico evidenciou uma associação do misoprostol a alguns defeitos congênitos. Dentre os 15 defeitos pesquisados, os quatro ou cinco mais comumente citados na literatura foram os mais observados. São eles: constrição em anel (mãos), defeitos transversos de membros, hidrocefalia e artrogripose. O pé equinovarus apresentou uma frequência igual à da literatura. A holoprosencefalia e extrofia de bexiga, que não são citadas na literatura, apresentaram-se em número significativo. O trabalho concluiu que existe um real efeito teratogênico do misoprostol e que estes defeitos são do tipo de disrupção vascular. Este estudo não detectou associação com casos de síndrome de Moebius, já que este é um estudo baseado em exame clínico de recém-nascidos. Nesta faixa etária a taxa de sub-diagnóstico de síndrome de Moebius é baixa.

Vargas et al, (2000) realizaram um estudo multicêntrico, caso controle, em oito hospitais das regiões sudeste e nordeste do Brasil, sobre a exposição ao misoprostol e defeitos por disrupção vascular. O estudo foi realizado para comparar a frequência do uso do misoprostol no pré-natal entre mães de crianças brasileiras diagnosticadas com defeitos de disrupção vascular e os controles seriam mães de crianças diagnosticadas com outros tipos de defeitos. Foram consideradas 732 crianças e um questionário foi aplicado às suas mães. Destas, 93 crianças foram selecionadas por apresentarem disrupção vascular. Das 639 restantes, foram feitos grupos de 3 controles para

cada caso, perfazendo 239 controles. As crianças foram recrutadas em 8 centros que participaram da pesquisa. A exposição ao misoprostol no pré-natal foi identificada em 32 crianças, diagnosticadas com defeitos decorrentes de disrupção vascular (34,4%) comparada com somente 12 (4,3%) no grupo controle ($P < 0,0000001$). Os dados sugeriram que a exposição ao misoprostol está associada à ocorrência de defeitos por disrupção vascular em recém nascidos. No grupo dos defeitos por disrupção vascular predominou a síndrome de Moebius (29/93), seguida de defeitos de redução transversa de membros (27/93), microssomia hemifacial (16/93), artrogripose (9/93), microtia (9/93), cisto paraencefálico (2/93), hipoglossia hipodactilia (1/93).

Outros agentes teratogênicos são citados pela literatura, não com a frequência do misoprostol. Entre vários merecem ser citados: a cocaína (Puvabanditsin et al, 2005), a ergotamina (Smets et al, 2004), os benzodiazepínicos (Courtens et al, 1992) e o álcool (Miller e Strömmland, 1998).

Quatro crianças portadoras de síndrome de hipogênese oro-mandibular e membros foram identificadas por Firth et al (1991) dentro de uma amostra de 289 crianças, cujas mães haviam feito biópsia de vilosidade coriônica entre 55 a 66 dias de gestação. Strömmland et al (2002) relataram uma criança com síndrome de Moebius cuja mãe havia feito biópsia de vilosidade coriônica na nona semana de gestação.

5.2.4 - Doenças cromossômicas e gênicas

Embora a grande maioria dos casos da síndrome da Moebius seja de ocorrência esporádica, existem alguns relatos de ocorrência familiar, assim

como de anomalias cromossômicas associadas. Diferentes regiões cromossômicas foram associadas com a síndrome de Moebius.

Ziter et al (1977) relataram paralisia do VII par, associada a contraturas nos dedos em sete membros de uma família, afetando três gerações. Além disto, observaram uma translocação balanceada 1;13 que co-segregava com os familiares afetados. Em 1991, Slee et al relataram uma menina com síndrome de Moebius, portadora de deleção da banda 13q 12.2. Borck et al, (2001) relataram um paciente com a síndrome de Moebius e retardo mental que apresentava também um rearranjo cromossômico complexo envolvendo o 7, 8, 11 e 13, com os seguintes pontos de quebra: 7q21.1, 8q21.3, 11p14.3,13q21.2.

Donahue et al (1993) relataram um paciente com síndrome de Moebius e de Poland, palato fendido, dextrocardia e atrofia cerebral e que era portador de uma translocação 1;11 (1p22;11p13). O pai e o irmão deste paciente, ambos fenotipicamente normais, também eram portadores desta translocação. Posteriormente, Nishikawa et al (1997) relataram uma translocação balanceada 1;2 (1p22.3;2q21) em um menino com diplegia facial, ptose e leve retardo mental. Observaram a recorrência do ponto de quebra em 1p22, sugerindo a localização de uma região candidata para a associação com a síndrome de Moebius.

Os fatores genéticos da síndrome de Moebius foram identificados com base em estudos de famílias que apresentavam um de seus membros ou vários membros da mesma família, mas de gerações diferentes.

Kremer et al (1996) realizaram um estudo de ligação em duas famílias holandesas com síndrome de Moebius, ambas com paresia do VII par com

padrão de transmissão autossômico dominante. Em uma das famílias, encontraram ligação com a região 3q21-22. Poucos anos mais tarde Verzijl et al (1999) realizaram estudo de ligação da segunda família holandesa e encontraram associação com o braço longo do cromossomo 10. Os afetados apresentavam paresia do VII par. Estes autores observaram que o padrão de segregação era autossômico dominante com penetrância reduzida.

Larrandaburu et al (1999) relataram uma família cujo paciente era portador de síndrome de Moebius e de Poland, e a tia portadora de síndrome de Poland. O paciente também apresentava polegar trifalângico contralateral ao defeito do músculo peitoral. MacDermot et al (1991) relataram mãe e filho com paralisia do V, VI e VII pares cranianos.

Verzijl et al (2005) realizaram um estudo comparativo dos achados neuropatológicos do tronco cerebral em pacientes com síndrome de Moebius. Os pacientes apresentavam paresia ou paralisia congênita do VII par isolada, a qual pode ter caráter familiar autossômico dominante. Observaram diferentes achados neuropatológicos entre a síndrome de Moebius e a paralisia familiar congênita do VII par. Concluíram que a síndrome de Moebius e a paralisia facial congênita hereditária são entidades diferentes, com patogenias diferentes. Concluíram também que a síndrome de Moebius apresenta uma heterogeneidade genética do ponto de vista etiológico, comprometendo diversos cromossomos, não permitindo identificar uma etiologia genética específica para a síndrome. As pesquisas genéticas são muitas. Wilmore et al, (2000) estudaram um gene candidato denominado SOX 14, o qual está localizado em 3q21, uma das regiões cromossômicas candidatas para a síndrome de Moebius. A região 3q21-q23 também é crítica para a etiologia da

síndrome BPES (blefarofimose, ptose, epicanto inverso). Mutações nos genes SOX genes são responsáveis por uma variedade de doenças genéticas. O estudo do padrão de expressão do gene SOX 14 , por Wilmore et al, (2000) sugere que este gene possa ser candidato para os defeitos de membros na síndrome de Moebius.

6 - OBJETIVOS

6.1 - Objetivos gerais:

6.1.1 Realizar um estudo descritivo de caracterização clínica de uma casuística de pacientes portadores de síndrome de Moebius.

6.1.2 Realizar um estudo de fatores de risco associados ao aparecimento da síndrome de Moebius.

6.2 - Objetivos específicos:

6.2.1 Levantamento de antecedentes familiares, gestacionais, dados clínicos e de exames complementares de uma casuística de pacientes portadores de síndrome de Moebius, com a finalidade de realizar estudo descritivo.

6.2.2 Investigação de possível associação entre síndrome de Moebius e eventos disruptivos pré-natais através de realização de estudo caso-controle, com a finalidade de identificar eventos pré-natais associados com a ocorrência de síndrome de Moebius.

7 – MATERIAL E MÉTODOS

7.1 - Material

Para a realização do estudo descritivo foram incluídos 30 pacientes com a síndrome de Moebius, a qual é definida pela presença de paralisia do VI e VII pares cranianos com ou sem outros pares cranianos comprometidos ou anomalias associadas, sendo 12 acompanhados no Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle, UNIRIO, e 18 no Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida, do Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle (anexo).

Para a realização do estudo caso-controle, foram definidos como casos os 30 pacientes com diagnóstico de síndrome de Moebius, conforme descrito acima. Foram definidos como controles os pacientes acompanhados no Serviço de Genética Médica portadores de doenças genéticas, malformações ou deficiências não devidas a um evento de disrupção vascular. Esta seleção de controles tem por objetivo minimizar o vício de investigação associado à memória materna, já que duas das variáveis investigadas representam exposições ou procedimentos considerados ilegais. Para minimizar este vício, a seleção de controles inclui apenas indivíduos portadores de alguma malformação congênita ou patologia de origem genética. Assim, casos e controles são definidos como:

Definição de caso: paciente com diagnóstico de síndrome de Moebius, conforme definido acima.

Definição de controle: ser portador de alguma malformação congênita e/ou patologia de origem genética não decorrente ou associada a disrupção vascular.

Critérios de exclusão de controle: não podem ser considerados controles indivíduos portadores de algum defeito ou malformação congênitas que possam estar associados a eventos de disrupção vascular. Serão excluídos do grupo controle os indivíduos portadores de:

- síndrome de Moebius
- síndrome de Poland, ou deficiência do peitoral maior isolada
- síndrome de Klippel-Feil
- defeitos da parede corporal: onfalocele, gastrosquise, etc
- hidrocefalia
- defeito de redução de membro de qualquer tipo
- complexo de bridas amnióticas
- atresias intestinais múltiplas
- aplasia ou displasia renal, incluindo policistose
- defeitos multi-viscerais
- lesão cerebral cavitária
- anencefalia
- malformações associadas a gemelaridade: acardio-acéfalo, sirenomelia, siameses.

7.2 - Métodos

7.2.1 – Estudo descritivo

Os dados clínicos e complementares foram coletados através de anamnese, construção do heredograma, exame clínico e exames complementares. Todos os pacientes tiveram avaliação neuropediátrica. Todos os pacientes realizaram ao menos um tipo de exame de neuroimagem (ultrassom transfontanela, tomografia ou ressonância magnética). As informações sobre antecedentes familiares e gestacionais foram coletadas através da aplicação de um questionário padronizado contendo perguntas abertas e semi-abertas sobre antecedentes gestacionais, e, especificamente, sobre quatro eventos pré-natais investigados neste estudo: sangramento vaginal, febre, tentativa de interrupção de gestação e exposição pré-natal ao misoprostol. A partir dos dados coletados foi realizada a tabulação dos pares cranianos comprometidos, achados clínicos mais freqüentemente observados, achados citogenéticos, de neuroimagem e familiares.

7.2.2 - Estudo caso-controle

A investigação de eventos pré-natais potencialmente associados à ocorrência de síndrome de Moebius foi focalizada em quatro eventos: sangramento vaginal, febre, tentativa de interrupção de gravidez e exposição pré-natal ao misoprostol. Uma vez que tentativa de interrupção e uso de misoprostol não são considerados procedimentos legais no Brasil, existe uma tendência das mães de não declararem este evento quando da realização da anamnese. Este fato cria um viés na investigação, dificultando a realização de

estudos epidemiológicos dirigidos a estes eventos. Para minimizar este vício, o desenho do presente estudo define como controles indivíduos que também são atendidos em um Serviço de Genética, desde que não sejam portadores de malformações ou doenças que também são ou possam estar associadas à disrupção vascular. Com isto pretende-se minimizar o vício de memória materna associado ao sub-registro destes eventos. O desenho do questionário também pretende minimizar a ocorrência deste sub-registro, uma vez que o mesmo contém perguntas abertas, semi-abertas e diretas, dirigidas à investigação destes eventos gestacionais.

Foram incluídos no estudo caso-controle, definidos como caso, os 30 pacientes portadores de síndrome de Moebius investigados no estudo descritivo. Os controles foram definidos conforme descrito no item Material. O mesmo questionário aplicado aos casos foi também aplicado a 90 pacientes atendidos no Serviço de Genética do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle, e que preenchem os critérios de definição de controles.

As seguintes variáveis foram analisadas no presente estudo: sexo, idade materna, idade paterna, sangramento vaginal, febre, tentativa de interrupção de gestação e exposição pré-natal ao misoprostol. A análise da variável misoprostol foi realizada com 28 casos, uma vez que dois casos nasceram antes de 1989, ano em que o uso do misoprostol como abortivo começou a tornar-se difundido. A análise das outras variáveis foi realizada com os 30 casos e 90 controles.

A análise foi realizada através do teste t, de Student para variáveis contínuas, e o teste do Qui-quadrado de Pearson para variáveis descontínuas.

Subseqüentemente, os dados encontrados foram relativizados e ajustados através de regressão logística (análise multivariada).

8 - RESULTADOS

8.1 Caracterização clínica.

A seguir encontram-se os resultados das informações clínicas, demográficas e familiares coletadas através da aplicação dos questionários e levantamento dos prontuários. Os principais dados encontram-se tabulados :

Tabela 1 – Distribuição dos pares cranianos comprometidos.

Tabela 2 – Principais achados clínicos associados à síndrome de Moebius.

Tabela 3 – Principais achados de neuroimagem discriminados pelo tipo de exame realizado.

Tabela 4 – Cariótipo, consangüinidade e antecedentes familiares.

Tabela 5 – Antecedentes gestacionais.

8.2 Estudo caso controle.

Tabela 6 – Distribuição das variáveis estudadas nos casos e controles.

Tabela 7 – Análise multivariada de regressão logística.

CASO 1

Sexo: feminino

Data de nascimento: 04/10/04

Consangüinidade : não Idade da mãe : 31 anos Idade do pai : 30 anos.

História familiar: irmão com sindactilia, membro superior, 3º e 4º dedos.

Antecedentes gestacionais: ploidramnia, hipertensão, epistaxe, etilismo. Parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: PN: 2670g. EN: 43 cm. Hidrocefalia, nasceu em apneia, cianótica, micrognatia, com dificuldade de abertura da boca. Rigidez e hipoplasia de mandíbula tentativa de entubação naso e orotraqueal sem sucesso realizada traqueostomia, orelha esquerda mais baixa, hemorragia ocular, pés tortos congênitos. Apresentou crises convulsivas. Tórax com expansibilidade diminuída e entrada de ar ruim. Abdome tenso, sem visceromegalias. Reflexos diminuídos.

Exame clínico e neurológico: Movimentação ocular: estrabismo, desvio dos olhos para cima, não oclusão dos olhos. Reflexo córneo-palpebral diminuído (lagofthalmia) Ausência de reflexo foto motor, midríase. Ausência de mímica facial, crânio de formato irregular. Palato alto, língua pequena e sem movimentação, distúrbios de deglutição, não deglute nem a saliva, foi realizada gastrostomia. A evolução da paciente do segundo dia de nascimento ao sexto mês, quando veio a falecer, foi caracterizada por crises convulsivas e problemas respiratórios.

Outros achados: hipoplasia de laringe, cardiomegalia e ceratite de exposição. Raio X tórax: cardiomegalia. Ecocardiograma: forame oval pérvio.

DNPM: retardo psicomotor, não sustentando a cabeça aos cinco meses de idade.

Músculo peitoral maior e menor: normais, presentes e sem alteração. Mamilos: normais.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: pé torto congênito bilateral.

Neuroimagem: USTF. Sistema ventricular com dilatação dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo.

Cariótipo: 46, XX

CASO 2

Sexo: masculino

Data de nascimento: 19/09/95

História familiar: Mãe e tia nasceram com pés tortos. Não operaram. Corrigiram usando botas. Consangüinidade: não Idade da mãe: 19 anos; Idade do pai: 20 anos
Antecedentes gestacionais: Gestação a termo. Nega febre. Nega sangramento. Nega o uso de misoprostol. Tipo de parto: cesariana
Intercorrências neonatais: PN: 2980 g. EN: 45 cm. Nasceu com circular de cordão, cianótico, mas logo depois não necessitou de oxigênio. Apgar 4-7. Criança com fácies sindrômica, dificuldade de deglutição, pés tortos congênitos. Com 1 dia de nascido foi para a UTI neonatal.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Não faz abdução ocular. Incoordenação da deglutição. Língua pequena com poucas fasciculações e movimento diminuído. Palato alto. Fez gastrostomia.

DNPM: Retardo psicomotor. Autismo Like. Aos 9 anos fala pouco articulado e não tem controle esfinteriano.

Músculo peitoral maior e menor: normais presentes e sem alteração. Mamilos: normais

Membros superiores: Mão esquerda – redução das falanges distais do 2º, 3º, 4º e 5º dedos. Mão direita – normal

Membros inferiores: pé torto congênito bilateral

Outros achados: Raio X de crânio, seios da face e coluna cervical. Crânio de morfologia atípica, turricefalo, hipodesenvolvimento do lobo frontal e abertura de fontanelas e suturas. Velamento do seio maxilar esquerdo. Seios frontais não aerados. Coluna cervical de aspecto radiológico normal. Ecocardiograma normal. Broncoscopia normal

Neuroimagem: TCC normal. RNM: Ventriculos laterais e terceiro ventriculo dilatados e mal formados. Parênquima cerebral, tronco encefálico e cerebelo normais, bem como as demais estruturas.

Cariótipo: 46,XY

CASO 3

Sexo: feminino

Data de nascimento: 01/04/03

História familiar: NDN. Consangüinidade : não. Idade da mãe: 37 anos; Idade do pai: 41 anos.

Antecedentes gestacionais: GAT, sentiu contrações uterinas acompanhadas de dor durante toda a gestação. Fez uso de Escopolamina. Apresentou cefaléia com muita freqüência. Pressão arterial normal. Nega a utilização de meios para interromper a gestação. Não usou misoprostol nem qualquer outra substância. Tipo de parto: normal.

Intercorrências neonatais: PN: 2700 g. EN: 49 cm. Estomatite.

Exame clínico e neurológico: Hipomímia. Paresia facial bilateral, com maior comprometimento no andar inferior da face. Ptose palpebral, estrabismo convergente. Faz abdução ocular parcial bilateral. Palato alto, língua normal. Movimentação da língua preservada. Orelhas em abano na porção superior, ouve bem.

DNPM: atraso motor sem atraso cognitivo aparente.

Músculo peitoral maior e menor presentes e normais.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: Pés tortos congênitos, desvio em metatarso varo, maior desvio à direita.

Outros achados: RX mãos, punhos: normal. Coluna AP e Perfil normais.

USG abdomino-pélvico normal.

Neuroimagem: USTF: aumento dos ventrículos laterais. TCC: normal. RNM: ventrículos laterais aumentados, demais estruturas normais

Cariótipo: 46,XX

CASO 4

Sexo: Feminino

Data de nascimento: 09/03/03

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 26 anos; Idade do pai:42 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo, tabagista, apresentou infecção urinária, anemia e usou misoprostol para interromper a gestação. (2 comp. VO e 2 comp. vag.) Teve sangramento de 1 dia. Tipo de parto: normal.

Intercorrências neonatais: PN: 2770 g. EN: 50 cm. Chorou ao nascer, teve alta com a mãe. Apgar 9/9. Palato alto e estreito. Pequena dificuldade para sugar.

Exame clínico e neurológico: Assimetria facial. Não faz abdução ocular. Dificuldade pequena para deglutir. Deficiência na abdução ocular. Presença de epicanto e hipertelorismo. Paralisia facial maior à direita, face. Movimentação da língua diminuída. Palato alto e estreito. Orelhas em abano simplificadas.

Outros achados: suturas cranianas cavalgadas, frouxidão ligamentar.

DNPM: normal.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais, mamilos normais

Membros superiores : normais

Membros inferiores : Pés planos.

Neuroimagem: USTF: normal. TCC : normal

Cariótipo: 46,XX.

CASO 5

Sexo: Masculino

Data de Nascimento: 10/01/94

História Familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 23 anos; Idade do pai: 27 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Desejou interromper a gestação e tomou duas injeções para “descer a menstruação”. Sangrou uma noite. Nega febre. Nega misoprostol. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 2450 g. EN: 49 cm. Não sugava, não necessitou de oxigênio. Alta com 23 dias. Retornou após dois dias, porque mamava e regurgitava.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Estrabismo convergente. Não faz abdução ocular. Incoordenação da deglutição. Palato alto. Língua pequena, motricidade diminuída. Distúrbio da deglutição, não fez gastrostomia nem traqueostomia. .

DNPM: atraso motor, hipotonia.

Músculo peitoral maior e menor presentes normais, mamilos sem alteração.

Membro superiores sem alterações

Membros inferiores sem alterações

Neuroimagem: USTF normal

Cariótipo : 46,XY

CASO 6

Sexo: Feminino

Data de Nascimento; 20/06/03

História familiar: sem intercorrências. Consangüinidade: não Idade da mãe:21 anos; Idade do pai: 29 anos>

Antecedentes gestacionais: gestação de 33 semanas. Apresentou cólicas durante toda gestação. Nega febre, sangramento e misoprostol . Tentou interromper a gestação, tomando uma “garrafada” para menstruar. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 2345 g. EN: 52 cm. Apgar 4/7. Pneumonia por aspiração, distúrbio de deglutição. Hipertonia de membros superiores. Luxação congênita do quadril. Ficou internada até os 4 meses. Necessitou de traqueostomia.

Exame clínico e neurológico: Face amímica, estrabismo convergente, língua posterior com pouca movimentação. Não tem sucção nem deglutição. Reflexo do vômito abolido. Movimentação ocular: Não fixa o olhar nem acompanha. Paresia ocular. Estrabismo convergente. Movimentação facial: hipotonia dos músculos da face. Movimentação da língua: língua miofasciculada, posicionada para trás, movimentação pequena. Não deglute. Fez gastrostomia e funduplicatura.

DNPM: Retardo psicomotor severo. Hipotonia cervical grande. Hipertonia de membros superiores e tendência de mão em garra. Hipertonia e hiperreflexia de membros inferiores

Músculos peitoral maior e menor: presentes e normais, mamilos sem alteração

Membros superiores: Hipertonia.

Membros inferiores: Pé direito torto. Hipertonia de membros inferiores. Luxação congênita do quadril.

Outros achados: Ecocardiograma normal. USG abdominal normal. Laringoscopia e broncoscopia normais. Oftalmologia: fundo de olho normal e mácula normal.

Neuroimagem: TCC: área hipodensa cortical e subcortical, localizada na região frontal à direita (injúria vascular?) Formação hipodensa extra axial, localizada na fossa temporal esquerda (cisto aracnóide ?). Sistema ventricular supra tentorial proeminente.

Cariótipo: 46,XX

Caso 7

Sexo: Feminino

Data de nascimento; 06/08/00

História familiar sem intercorrências. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 22 anos; idade do pai: 20anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Fez uso entre o primeiro e o segundo mês de misoprostol (4 comprimidos via oral). Não usou a via vaginal para colocação de comprimido. Apresentou sangramento de 1 dia, após a tomada da medicação. Nega febre, cólicas e outras intercorrências. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 2850 g. EN: 49 cm.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial, língua pequena com movimentação preservada, dificuldade de deglutição. Estrabismo convergente, dificuldade de abdução ocular. Presença de epicanto. Micrognatia, língua pequena, não fez gastrostomia.

DNPM: atraso motor leve.

Músculo peitoral maior e menor presentes e normais; mamilos sem alteração.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: normais

Neuroimagem: USTF: discreto aumento dos ventrículos laterais. TCC: normal.

Cariótipo 46,XX

Caso 8

Sexo Masculino

Data de nascimento: 26/02/02

História familiar: prima irmã paterna com diagnóstico de síndrome de Cornelia de Lange. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 29anos; idade do pai: 37 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação de 35 semanas. Teve descolamento parcial de placenta, no segundo mês, com perda de sangue moderada. Gravidez desejada, não tentou interromper a gestação. Tipo de parto: parto cesariana.

Intercorrências neonatais: PN: 2350 g. EN: 46 cm. Dificuldade de sucção, ficou 8 dias internada.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial, estrabismo, micrognatia, palato em ogiva, língua pequena. Movimentação ocular: estrabismo convergente, movimento de abdução diminuído. Presença de epicanto, nariz com base larga, Movimentação da língua: língua pequena. Não tem distúrbio de deglutição. Não fez gastrostomia. Esterno afundado (tórax em sapateiro). Genitália masculina hipoplásica com criptorquidia.

DNPM: Retardo psicomotor severo. Não firma a cabeça bem com 1 ano e 7 meses.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos grandes e normais.

Membros superiores: defeito de redução em membros superiores direito e esquerdo.

Mão direita : dedos hipoplásicos com prega única de flexão no 2º e 5º quirodáctilos. Sindactilia entre o 2º e o 3º dedos e clinodactilia no 5º dedo. Mão esquerda: dedos mais hipoplásicos que na mão direita com clinodactilia dos 2º , 3º e 5º dedos. Prega única no 4º dedo.

Membros inferiores: Agenesia parcial do primeiro dedo, bilateralmente. Pé torto à direita.

Outros achados: Ecocardiograma normal. USG de abdome normal.

Neuroimagem: UTFS normal. TCC: sistema supra tentorial discretamente ectasiado, restante sem alterações.

Cariótipo: 46,XY.

Caso 9

Sexo: feminino

Data de nascimento: 22/06/90

História familiar: a mãe relata um primo com quadro semelhante, menos o pé torto que não tinha, que faleceu com um mês de idade. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 26 anos; idade do pai: 36 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Desejou interromper a gestação e para isso fez uso, no segundo mês de uma injeção IM, cujo nome não sabe e seis comprimidos via oral de misoprostol. Apresentou pequeno sangramento. No quinto mês teve ameaça de parto prematuro, com perda de sangue discreta até o final da gestação. Tipo de parto: vaginal.

Intercorrências neonatais: PN: 2600 g. EN: 45 cm. Apgar 4/6. Tinha trismo, Não sugava. Apresentava dificuldade de deglutir. Hipotônico, com movimentação ativa dos membros. Pé esquerdo torto, estrabismo convergente. Ficou internada 2 meses, sendo alimentada com leite materno por gavagem. Teve alta com 68 dias.

Exame clínico e neurológico: Face amímica. Paralisia do músculo ocular externo. Estrabismo convergente, micrognatia, palato alto sem fendas. Língua hipoplásica. TORSCH negativo. Oftalmologia: fundo de olho e papilas normais. Otorrino: avaliação normal.

DNPM: retardo psicomotor. Sustentou a cabeça com um ano e três meses. Sentou com apoio com 2 anos e 6 meses. Andou com 3 anos. Desde os 4 anos apresenta agitação psicomotora, fazendo uso de Neuroleptil[®] e Haldol[®]. Aos 14 anos desenvolvimento puberal normal. Não fala nada, apenas grita. Comportamento agressivo, com auto e hetero-agressão. Autismo Like

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilo: presentes, hipertelóricos.

Membros superiores normais.

Membros inferiores: pé esquerdo torto, corrigido cirurgicamente.

Neuroimagem: UTF: parênquima cerebral sem alterações apreciáveis, sistema ventricular sem anormalidades. Fossa posterior anatômica. TCC: normal.

Cariótipo : 46,XX.

Caso 10

Sexo: feminino

Data de nascimento: 03/12/97

História familiar: sem intercorrências. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 19 anos; idade do pai 27 anos.

Antecedentes gestacionais: Teve um episódio de febre baixa. Apresentou sangramento simulando menstruação até a 16ª semana. Perdeu líquido amniótico do 5º para o 6º mês. Nega tentativa de interrupção da gestação. Nega o uso de misoprostol. Tipo de parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: PN: 3850 g. EN: 51 cm.

Exame clínico e neurológico: Face amímica. Estrabismo convergente. Diminuição da abdução ocular. Fasciculações de língua. Estrabismo convergente, movimento de abdução ocular diminuído. Não tem distúrbio de deglutição. Oftalmologia: fundo de olho normal.

DNPM: Com 1 ano e 1 mês apresenta bom desenvolvimento psicomotor. Caminha sem apoio. Começando a falar dissílabos.

Músculo peitoral maior e menor: normais e presentes bilateralmente. Mamilos normais.

Membros superiores normais.

Membros inferiores: pé torto congênito bilateral, corrigido cirurgicamente

Neuroimagem. USTF normal

Cariótipo 46,XX

Caso 11

Sexo: masculino

Data de nascimento: 23/10/89

História familiar: Tio materno com paralisia cerebral. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 29 anos. Idade do pai : 31 anos

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Sangramento no primeiro mês durante 3 dias, semelhante à menstruação. Não planejou a gestação. Nega o uso de misoprostol. A tentativa de interrupção da gestação foi feita usando uma ampola IM de Sintocinon® no primeiro trimestre. Teve cólica mas não sangrou. Tipo de parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: PN: 3490 g. EN: 49 cm. Sucção normal.

Exame clínico e neurológico: paralisia facial, com lateralidade esquerda, desvio da rima labial para a direita. Abdução parcial do olho esquerdo. Não fecha o olho esquerdo. Agenesia do peitoral menor à direita (S. de Poland). Não fecha o olho esquerdo. Abdução parcial do olho esquerdo. Paralisia facial esquerda. Desvio da rima labial para a direita. Movimentação da língua normal. Não tem distúrbio da deglutição. Oftalmologia: fundo de olho normal. Otorrino: audição normal. USG abdominal normal.

DNPM: desenvolvimento psicomotor normal. Inteligência normal.

Músculo peitoral maior e menor: agenesia do músculo peitoral à direita.

Membros superiores: sindactilia cutânea mínima 3-4 à direita.

Membros inferiores: normais.

Neuroimagem: USTF normal.

Cariótipo 46,XY

Caso 12

Sexo: masculino

Data de nascimento: 15/02/91

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 22 anos; Idade do pai: 28 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Nega sangramento, nega febre, nega tentativa da interrupção da gestação e nega o uso de Misoprostol.

Intercorrências neonatais: PN: 2870 g. EN: 48 cm. Sucção normal.

Exame clínico e neurológico: paralisia facial, mais acentuada à esquerda. Amimia, micrognatia, palato em ogiva. Língua normal, com movimentação normal. Estrabismo convergente. Não pisca, não fecha completamente os olhos. Abolição do reflexo córneo palpebral, epicanto bilateral. Não tem distúrbio de deglutição. Oftalmologia: dacriocistite

DNPM: normal.

Músculo peitoral maior e menor: normal. Mamilos normais.

Membros superiores: prega única palmar; clinodactilia do 5º dedo bilateralmente.

Membros inferiores: pés tortos.

Neuroimagem: USTF : normal. TCC; leve aumento dos ventrículos laterais.

Cariótipo: 46,XY

Caso 13

Sexo: masculino

Data do nascimento: 17/09/91

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 26 anos. Idade do pai: 25 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Teve contacto com rubéola no 3º mês de gestação. Fez exame de sangue para rubéola cujo resultado foi negativo. Fazia uso desde antes da gestação de misoprostol para tratamento de úlcera gástrica, tomando esta medicação até os primeiros meses da gestação. Teve sangramento no 3º mês de gravidez, durante dois a três dias. Tipo de parto: parto normal

Intercorrências neonatais: PN: 3560 g. EN: 50 cm. Sucção boa.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial, estrabismo convergente, abdução ocular diminuída. Língua normal, movimentação preservada. Não tem distúrbio de deglutição. Outros achados: Ecocardiograma: CIA sem comprometimento hemodinâmico. Oftalmologia: fundo de olho normal, hipermetropia.

DNPM: atraso, andou com 3 anos e 2 meses. Tem dificuldade de articular palavras. Inteligência normal.

Músculo peitoral maior e menor: Presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: hipoplasia das falanges do 2º, 3º, 4º e 5º dedos. Sindactilia do 2º, 3º, 4º e 5º dedos.

Membros inferiores: pé torto bilateral.

Neuroimagem: TCC: normal

Cariótipo: 46,XY

Caso 14

Sexo: feminino

Data de nascimento: 11/03/93

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 28 anos; idade do pai: 26 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Apresentou perda de sangue no primeiro trimestre. Ameaça de abortamento no 5º mês de gestação, ficando internada por 12 dias. Nega tentativa de interrupção da gravidez, nega febre e nega o uso de Misoprostol.

Intercorrências neonatais: PN: 2430 g. EN: 47cm. Grande cisto ovariano (operada com uma semana de vida).

Exame clínico e neurológico: Paralisia facial esquerda, desvio da rima labial para a direita, incoordenação da deglutição, língua com fasciculações e movimentação diminuída, olhar vago, diminuição da abdução ocular (olho esquerdo). Discreto estrabismo convergente olho esquerdo. Dificuldade de deglutição. Fez gastrostomia e funduplicatura. Ecocardiograma normal.

DNPM: atraso, andou aos 2 anos e 6 meses e fala poucos dissílabos.

Músculo Peitoral Maior e Menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros Superiores: aracnodactilia

Membros inferiores: normais

Neuroimagem: TCC: atrofia cortical. Aumento dos ventrículos laterais.

Cariótipo: 46,XX

Caso 15

Sexo: feminino.

Data de nascimento: 14/11/76

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe : 25 anos. Idade do pai 30 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo sem intercorrências. Nega tentativa de interrupção da gestação. Tipo de parto: parto vaginal

Intercorrências neonatais: NDN. PN: 2800 g. EN: 49 cm.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Diminuição da abdução ocular. Sucção normal. Hipoplasia do peitoral esquerdo (Síndrome de Poland). Movimentação ocular: diminuição da abdução ocular. Movimentação facial: face amímica. Movimentação da língua: língua normal, movimentação preservada. Não apresenta distúrbio de deglutição. Cisto de ovário direito. Ecocardiograma normal. UCG abdominal: microcalcificações esplênicas. Síndrome de Poland à esquerda.

DNPM: normal, inteligência normal.

Músculo peitoral maior e menor: hipoplasia do músculo peitoral esquerdo (Síndrome de Poland à esquerda). Mamilos normais. Assimetria de tórax, hipoplasia do peitoral esquerdo

Membros superiores: defeito de redução das falanges distais na mão esquerda do 2º, 3º e 4º dedos.

Membros inferiores: normais

Neuroimagem: TCC: presença de microcefalia. Eletroencefalograma (EEG): normal.

Cariótipo: 46,XX

Caso 16

Sexo: feminino.

Data de nascimento: 10/02/93

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 20 anos; idade do pai: 25 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentou interromper a gestação, fazendo uso de misoprostol. Usou 5 comprimidos ,via oral e 1 comprimido via vaginal, na oitava semana da gestação. Apresentou sangramento de 1 dia, de intensidade moderada, necessitando de internação. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 3490 g. EN: 52 cm. Hidrocefalia, sucção normal. Hemangioma na perna esquerda.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial, estrabismo convergente, diminuição da abdução ocular. Movimentação da língua: língua normal, movimentos preservados, sucção normal. Não apresenta distúrbio de deglutição. Hidrocefalia, feita derivação ventrículo-peritoneal.

DNPM: atraso motor leve a moderado.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: Mão direita : redução das falanges distais do 2º, 3º, 4º e 5º dedos. Mão esquerda: redução das falanges distais do 1º, 2º, 3º e 4º dedos.

Membros inferiores: normais

USTF: dilatação moderada dos ventrículos laterais. Ausência de septo pelúcido. Eletroencefalograma: normal.. TCC: normal.

Cariótipo: 46,XX

Caso 17

Sexo: feminino.

Data de nascimento: 03/08/94

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 26 anos; idade do pai: 30 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentou interromper a gestação, usando 2 comprimidos de misoprostol, via oral e 1 comprimido, via vaginal, na nona semana de gestação. Teve um sangramento de pequena quantidade, não necessitando de internação. Exame sorológico para Sífilis (VDRL) 1/32. USG obstétrica, com 35 semanas mostrou polidramnia., defeito de redução de membros. Tipo de parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: PN: 2070 g; EM: 46 cm. Apgar: 4/9, disfunção respiratória, incoordenação da deglutição, língua pequena, hipertonia, convulsão, sepsis, traqueostomia no 6º dia , gastrostomia no 23º dia.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Língua pequena com movimentação diminuída. Estrabismo, diminuição da abdução ocular. Dificuldade respiratória, fez traqueostomia. Dificuldade de deglutição, fez gastrostomia.

DNPM: atraso motor.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e sem alteração. Mamilos normais.

Membros superiores: redução dos dedos da mão direita e esquerda.

Membros inferiores: normais.

Neuroimagem: USTF: normal.

Cariótipo: 46XX

Caso 18

Sexo: feminino.

Data de nascimento: 20/02/84

História familiar: um primo com polidactilia e uma prima com retardo mental.

Consangüinidade: não. Idade da mãe: 25 anos; idade do pai : 30 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação À termo sem intercorrências. Nega tentativa de interrupção da gestação. Nega uso do misoprostol. Não teve febre nem sangramento.

Tipo de parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: NDN. PN: 2700 g. EN: 48 cm.

Exame clínico e neurológico: Face amímica, olhar vago sem movimentação (oftalmoplegia). Incoordenação da deglutição. Movimentação da língua: língua pequena com fasciculações, movimentação diminuída. Dificuldade de deglutição, porém não fez gastrostomia. Epicanto, fundo de olho normal, oftalmoplegia.

DNPM: atraso motor leve.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros Superiores: Mão direita: hipoplasia do 2º e 3º dedos. Sindactilia do 3º e 4º dedos. Clinodactilia do 5º dedo. Mão esquerda: hipoplasia do 2º e 3º dedos e sindactilia do 3º, 4º e 5º dedos.

Membros Inferiores: normais.

Neuroimagem: TCC: normal.

Cariótipo: 46,XX

Caso 19

Sexo: masculino

Data de nascimento: 02/07/91

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 24 anos; idade do pai: 27 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Não fez pré-natal. Tipo de parto: vaginal.

Intercorrências neonatais: PN 2,750 Kg; EN 48 cm Dificuldade de deglutição,

Exame clínico e neurológico: Paralisia facial à direita, incoordenação da deglutição, fez gastrostomia. Língua assimétrica e sem movimentação. Diminuição da abdução ocular à direita. Alteração do lóbulo e pavilhão auricular à direita.

DNPM: atraso motor.

Músculo peitoral maior e menor: Presentes e normais.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: normais.

Neuroimagem: USTF:normal

Cariótipo : 46,XY

Caso 20

Sexo: feminino

Data de nascimento: 20/11/91.

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 27 anos; Idade do pai: 30 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação de 8 meses. Tentou interromper a gestação, fazendo uso de 4 comprimidos de misoprostol, via oral, aproximadamente na 8ª semana de gestação. Não teve cólica. Não apresentou sangramento, nem teve febre. Tipo de parto: vaginal.

PN: 2340 g. EN: 46 cm.

Intercorrências neonatais: PN: 2340 g. EN: 46 cm. Hidrocefalia, micrognatia, palato fendido em V, com úvula bífida. Dificuldade de sucção. Língua pequena, mobilidade preservada.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Micrognatia. Hidrocefalia, não necessitou derivação. Língua pequena com movimentação preservada. Dificuldade de deglutição. Não necessitou gastrostomia. Estrabismo, abdução ocular deficiente.

DNPM: atraso motor leve.

Músculo peitoral maior e menor; presentes e normais. Mamilos normais.

Membros Superiores: dedos das mãos direita e esquerda fusiformes.

Membros inferiores: pés tortos bilateralmente.

Neuroimagem: TCC: agenesia do corpo caloso, dilatação dos ventrículos laterais.

Cariótipo: 46,XX

Caso 21

Sexo: masculino

Data de Nascimento: 23/08/95.

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 21 anos; Idade do pai: 25 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentou interromper a gestação fazendo uso de misoprostol (2 comprimidos via oral e 2 comprimidos via vaginal) na 8ª semana da gestação. No mesmo dia apresentou sangramento vaginal que durou uma semana. Não necessitou internação. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 2850 g. EN: 49 cm. Dificuldade de sucção, palato fendido.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Estrabismo convergente, dificuldade de abdução ocular, de deglutição. Palato fendido. Língua pequena com movimentação diminuída.

DNPM: atraso motor.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: normais

Membros inferiores: Pé torto bilateral.

Neuroimagem: USTF normal

Cariótipo: 46,XY

Caso 22

Sexo: feminino

Data de nascimento: 15/03/91

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 36 anos; Idade do pai: 36 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentou interromper a gestação, fazendo uso de misoprostol (1 comprimido via oral de 12 em 12 horas no total de 8 comprimidos) na 7ª semana de gestação. Apresentou sangramento de um dia, não precisou internação. Tipo de parto: parto vaginal.

Intercorrências neonatais: PN: 2500 g. EN: 45 cm. Língua pequena, ficou internada 3 meses porque não sugava. Foi utilizada sonda naso-gástrica e após realizada gastrostomia.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Estrabismo convergente. Limitação da abdução ocular. Ausência de sucção e dificuldade de deglutição, fez gastrostomia. Língua pequena, sem fasciculações.

DNPM: Atraso, começando a sustentar a cabeça aos 6 meses. Aos 3 anos, ainda com gastrostomia, começou a pronunciar monossílabos. Operou o pé torto com 3 anos e engatinha sentada.

Músculo peitoral maior e menor. Presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: Mão direita: sindactilite do 1º, 2º e 5º dedos.

Membros inferiores: pé esquerdo torto.

Neuroimagem: TCC: atrofia cortical

Cariótipo: 46,XX

Caso 23

Sexo masculino

Data de nascimento: 03/06/93

História familiar: Um tio materno tem epilepsia. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 18 anos; Idade do pai: 20 anos

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentativa de interrupção da gestação, na 7ª semana, usando misoprostol (3 comprimidos via oral). Apresentou após a tomada da medicação, cólica e sangramento por três dias, não necessitou internação. Tipo de parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: PN: 2400 g. EN: 44 cm. Incoordenação da deglutição.

Ausência de mímica facial. Discreta ptose palpebral. Dificuldade de deglutição, porém não necessitou gastrostomia. Movimentação ocular diminuída. Língua normal. Cabeça turricéfala, hemangioma na frente. Oftalmologia: fundo de olho normal. Ecocardiograma normal.

DNPM: Atraso motor e cognitivo.

Músculo peitoral maior e menor: Presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: Mão direita: clinodactilia do 5º dedo.

Membros inferiores: Pé torto bilateral.

Neuroimagem: UTF: assimetria dos ventrículos laterais, sendo o direito maior que o esquerdo. TCC: discreta dilatação dos ventrículos laterais.

Cariótipo: 46,XY

Caso 24

Sexo: masculino

Data de nascimento: 18/08/93

História familiar: Tio materno tem pé torto congênito. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 23 anos; Idade do pai: 25 anos

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentativa de interrupção da gestação, fazendo uso de misoprostol (1 comprimido, via oral, na 5ª semana). Fez uso também de um chá cujo nome não sabe. Tipo de parto: vaginal

PN: 2850 g. EN: 49 cm

Intercorrências neonatais: NDN. PN: 2850 g. EN: 49 cm

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial, dificuldade de abdução ocular. Não tem distúrbio de deglutição. Pés tortos bilateral. Língua pequena, com movimentos preservados. Não tem incoordenação da deglutição.

DNPM: normal

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: Mão direita normal. Mão esquerda: hipoplasia das falanges dos 2º e 3º dedos. Agenesia da unha do 3º quirodáctilo.

Membros inferiores: Pé torto bilateral.

Neuroimagem: TCC: normal

Cariótipo 46,XY

Caso 25

Sexo: masculino

Data de nascimento: 19/12/94

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 36 anos; Idade do pai: 54 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentativa de interrupção da gestação, fazendo uso de misoprostol (4 comprimidos, via oral, na 8ª semana). Teve cólica e sangramento discreto. Não necessitou de internação. Tipo de parto: parto vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 3050 g. EN: 50 cm. Apgar 6/7.

Exame clínico e neurológico: Estrabismo convergente. Ausência de mímica facial, Dificuldade de abdução ocular. Língua com movimentação preservada, sem fasciculações. Não tem distúrbio de deglutição. Comportamento autístico, retardo mental severo..

DNPM: atraso motor, retardo mental severo.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: Normais.

Membros inferiores: Pé esquerdo torto.

Neuroimagem: TCC: pequena dilatação dos ventrículos laterais. Diminutas calcificações ao redor do 4º ventrículo e lobo frontal direito. USTF normal.

Cariótipo 46,XY

Caso 26

Sexo: feminino

Data de nascimento: 24/09/93

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 24 anos; Idade do pai: 30 anos

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Não tentou interromper a gestação. Nega sangramento, febre e uso de misoprostol. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 2900 g. EN: 49 cm. Hipotonia, dificuldade de sucção.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial à esquerda. Dificuldade de abdução ocular à esquerda. Estrabismo convergente à esquerda, língua pequena com movimentação preservada. Incoordenação da deglutição, não necessitou gastrostomia. Eletrocardiograma normal. Otorrino: perda auditiva neurosensorial acentuada.

DNPM: atraso motor e cognitivo severo. Autismo Like

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: pé torto bilateral.

Neuroimagem: EEG: normal. TCC: atrofia cerebral difusa.

Cariótipo 46,XX

Caso 27

Sexo: masculino

Data de nascimento: 16/03/05

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 31 anos; Idade do pai: 41 anos

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentativa de interrupção da gestação, fazendo uso de misoprostol (2 comprimidos, via oral e 2 comprimidos via vaginal na 7ª semana). Teve cólica e discreto sangramento. Não necessitou de internação. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: PN: 2900 g. EN: 49 cm. Apgar 8/9. Amimia, epicanto diminuição da abdução ocular, língua pequena, com movimentação presente, sucção pobre.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial. Dificuldade de abdução ocular, olhar vago. Língua pequena, movimentação preservada.

DNPM: normal.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: normais

Membros inferiores: Pé torto bilateral.

Neuroimagem: TCC: normal

Cariótipo 46,XY

Caso 28

Sexo: masculino

Data de nascimento: 21/08/95

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 19 anos; Idade do pai: 35 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentativa de interrupção da gestação, fazendo uso de misoprostol (4 comprimidos, via oral, na 6ª semana). Não teve cólica, sangramento de 1 dia, pequena quantidade. Não necessitou de internação. Tipo de parto: cesariana.

Intercorrências neonatais: NDN. PN: 3000 g. EN: 50 cm

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial à direita. Quando chora desvia a rima labial para a esquerda. Diminuição da abdução ocular à direita. Língua pequena com fasciculações. Não tem distúrbio de deglutição.

DNPM: normal.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: Pé torto bilateral.

Neuroimagem: TCC: normal

Cariótipo 46,XY

Caso 29

Sexo: feminino

Data de nascimento: 16/12/04

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 22 anos; Idade do pai: 26 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Sem intercorrências. Nega febre, sangramento ou uso de misoprostol. Tipo de parto: vaginal

Intercorrências neonatais: NDN. PN: 2950 g. EN: 49 cm.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial à direita. Não faz abdução ocular à direita. Língua pequena com movimentação preservada e sem fasciculações. Não tem distúrbio de deglutição.

DNPM: normal.

Músculo peitoral maior e menor: presentes e normais. Mamilos normais.

Membros superiores: normais.

Membros inferiores: normais

Neuroimagem: TCC: normal

Cariótipo 46,XX

Caso 30

Sexo: masculino

Data de nascimento: 18/04/05

História familiar: NDN. Consangüinidade: não. Idade da mãe: 23 anos; Idade do pai: 30 anos.

Antecedentes gestacionais: gestação à termo. Tentativa de interrupção da gestação, fazendo uso de um chá cujo nome não sabe, na 7ª semana de gestação. No terceiro mês já estava fazendo o pré-natal, quando teve sangramento. Não necessitou de internação. Nega o uso do misoprostol. Tipo de parto: vaginal.

Intercorrências neonatais: PN: 2950 g. EN: 49 cm. Sucção normal, deglutição normal.

Exame clínico e neurológico: Ausência de mímica facial bilateralmente. Abdução ocular diminuída. Língua normal, movimentos preservados.

DNPM: atraso motor leve.

Músculo peitoral maior e menor: hipoplasia do músculo peitoral maior à direita.

Mamilos normais.

Membros superiores: sindactilia do 2º, 3º e 4º quirodáctilos.

Membros inferiores: normais.

Neuroimagem: TCC: normal.

Cariótipo 46,XY

Tabela 1. Distribuição dos pares cranianos comprometidos.

Caso	III	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
1		+	+		+	+	+	+
2		+	+		+	+		+
3	+	+	+					
4		+	+ inc.					+
5		+	+					+
6		+	+		+	+		+
7		+	+					+
8		+	+					+
9		+	+					+
10		+	+					+
11		+	+ inc.					
12		+	+					
13		+	+					
14		+	+ inc.		+	+		+
15		+	+					
16		+	+					
17		+	+		+	+	+	+
18		+	+					+
19		+	+ inc.		+	+		+
20		+	+					+
21		+	+					+
22		+	+		+	+		+
23	+	+	+		+			
24		+	+					+
25		+	+					
26		+	+ inc.	+				+
27		+	+					+
28		+	+ inc.					+
29		+	+					+
30		+	+					

Legenda: inc = incompleto, que significa paralisia bilateral, porém comprometendo mais um lado que outro.

Tabela 2: Principais achados clínicos associados à síndrome de Möbius.

CASO	PT	DRM	POLAND	RM	OUTROS
1	BIL			X	forame oval pérvio
2	BIL	MSE		X	
3	PÉ DIR				
4					
5					
6	PÉ DIR			X	Lux. cong quadril
7					
8	PÉ DIR	MS/MI		X	
9	PÉ ESQ			X	
10	BIL		DIR		
11					
12	BIL				
13	BIL				Comunicação inter-auricular (CIA)
14				X	Cisto de ovário, aracnodactilia
15		MSE	ESQ		Cisto de ovário
16		MSE/MSD			Hemangioma MIE
17		MSE/MSD			
18		MSE/MSD			
19					Alteração pavilhão auricular
20	BIL				Palato fendido
21	BIL				Palato fendido
22	PÉ ESQ			X	Sindactilia MSD
23	BIL			X	Hemangioma fronte
24	BIL	MSE/MI			
25	PÉ ESQ			X	
26	BIL			X	
27	BIL				
28	BIL				
29					
30			DIR		Sindactilia MSD

Legenda: BIL = bilateral; DIR = direito; ESQ = esquerdo; MSD = membro superior direito; MSE = membro superior esquerdo; PT = pé torto.

DRM = defeito de redução de membros, RM = retardo mental, Lux. cong. quadril = luxação congênita de quadril.

Tabela 3: Principais achados de neuroimagem discriminados pelo tipo de exame realizado.

CASO	EXAME	RESULTADO
1	USTF	dilatação VL e 3V
2	RNM	VL e 3V dilatados e malformados
3	RNM	dilatação VL
4	TCC	normal
5	USTF	normal
6	TCC	área hipodensa frontal e temporal
7	TCC	normal
8	TCC	Leve dilatação VL
9	TCC	normal
10	USTF	normal
11	USTF	normal
12	TCC	Leve dilatação VL
13	TCC	normal
14	TCC	atrofia cortical, leve dilatação VL
15	TCC	normal
16	TCC	hidrocefalia (DVP), ausência septo pelúcido
17	USTF	normal
18	TCC	normal
19	USTF	normal
20	TCC	agenesia corpo caloso, dilatação VL, hidrocefalia
21	USTF	normal
22	TCC	atrofia cortical
23	TCC	Leve dilatação VL
24	TCC	normal
25	TCC	diminutas calcificações ao redor 4V e lobo frontal direito
26	TCC	atrofia cerebral difusa
27	TCC	normal
28	TCC	normal
29	TCC	normal
30	TCC	normal

Legenda: 3V = terceiro ventrículo; 4V = quarto ventrículo; VL = ventrículos laterais; DVP = derivação ventrículo-peritoneal.. RNM = ressonância magnética.

, Nos casos em que mais de um exame de neuroimagem foi realizado, foi considerado o resultado do exame de maior resolução.

Tabela 4 Cariótipo, Consangüinidade e Antecedentes Familiares.

CASO	CARIÓT.	CONS.	ANTECEDENTES FAMILIARES
1	46,XX		irmão sindactilia 3-4 membro superior
2	46,XY		mãe e tia materna pés tortos
3	46,XX		
4	46,XX		
5	46,XY		
6	46,XX		
7	46,XX		
8	46,XY		prima paterna síndrome Cornelia De Lange
9	46,XX		primo quadro semelhante (?)
10	46,XX		
11	46,XY		tio materno paralisia cerebral
12	46,XY		
13	46,XY		
14	46,XX		
15	46,XX		
16	46,XX		
17	46,XX		
18	46,XX		primo polidactilia, prima retardo mental
19	46,XY		
20	46,XX		
21	46,XY		
22	46,XX		
23	46,XY		tio materno epilepsia
24	46,XY		tio materno pé torto
25	46,XY		
26	46,XX		
27	46,XY		
28	46,XY		
29	46,XX		
30	46,XY		

Legenda: CARIOT. = cariótipo; CONS. = consangüinidade.

Tabela 5: Antecedentes gestacionais.

CASO	SANG	FEBRE	T. INT.	MISO	OUTROS
1	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	polidramnia, HAS
2	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
3	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	usou Buscopan
4	SIM	NÃO	SIM	SIM	
5	SIM	NÃO	SIM	NÃO	injeção IM
6	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	garrafada
7	SIM	NÃO	SIM	SIM	
8	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	DPP
9	SIM	NÃO	SIM	SIM	injeção IM
10	SIM	SIM	NÃO	NÃO	perda LA
11	SIM	NÃO	SIM	NÃO	ocitocina IM
12	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
13	SIM	NÃO	NÃO	SIM	contato rubeola
14	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	
15	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
16	SIM	NÃO	SIM	SIM	
17	SIM	NÃO	SIM	SIM	polihidramnia
18	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
19	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
20	NÃO	NÃO	SIM	SIM	
21	SIM	NÃO	SIM	SIM	
22	SIM	NÃO	SIM	SIM	
23	SIM	NÃO	SIM	SIM	
24	NÃO	NÃO	SIM	SIM	usou chá
25	SIM	NÃO	SIM	SIM	
26	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
27	SIM	NÃO	SIM	SIM	
28	NÃO	NÃO	SIM	SIM	
29	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	
30	SIM	NÃO	SIM	NÃO	usou chá

Legenda: DPP = descolamento prematuro de placenta; IM = intramuscular; LA = líquido amniótico; MISO = misoprostol; SANG = sangramento; T. INT. = tentativa de interrupção.

8.2 . Estudo Caso-Controle

Quatro variáveis representativas de eventos pré-natais potencialmente disruptivos foram utilizadas na análise caso-controle: sangramento, febre, tentativa de interrupção de gestação e uso de misoprostol. Além disto, três variáveis demográficas foram também analisadas: sexo, idade materna e idade paterna.

A análise foi realizada através de teste t de Student para variáveis contínuas, ou teste de Qui-quadrado de Pearson para variáveis descontínuas, conforme indicado. Os resultados obtidos de cada variável foram posteriormente ajustados pelas outras variáveis através de análise multivariada de regressão logística.

Conforme observado na Tabela 6, não existe diferença significativa entre a idade materna dos casos e dos controles, assim como entre a idade paterna.

A comparação com relação ao sexo também mostrou que não há diferença estatisticamente significativa.

O teste do Qui-quadrado de Pearson detectou uma diferença em relação ao sangramento durante a gravidez, que após o ajuste na análise multivariada desaparece.

A febre não apresenta diferença significativa entre casos e controles.

Existe uma diferença altamente significativa em relação à tentativa de interrupção da gestação, já que 60,7% das mães dos casos o fizeram, enquanto apenas 4,4% das mães dos controles. Esta diferença significativa se mantém após o ajuste pelo restante das variáveis na análise multivariada de regressão logística,

Observou-se quanto ao uso do misoprostol uma diferença altamente significativa, já que 50% das mães dos casos utilizaram a medicação, enquanto apenas 2,2% das mães dos controles fizeram o mesmo. Esta diferença significativa se mantém após o ajuste pelo resto das variáveis na análise multivariada de regressão logística.

Tabela 6: Distribuição das variáveis estudadas nos casos e controles

Variável	Casos	Controles	Valor de p.
Idade materna, média	25,46	27,42	0,08
Idade paterna, média	30,64	30,65	0,50
Sexo do paciente, %			
Masculino	14 (50%)	49 (54,4%)	0,681
Feminino	14 (50%)	41 (45,6%)	
Sangramento, %			
SIM	18 (64,3%)	30 (33,3%)	0,004
NÃO	10 (35,7%)	60 (66,7%)	
Febre, %			
SIM	4 (14,29%)	12 (13,33%)	0,89
NÃO	24 (85,71%)	78 (86,67%)	
Tentativa de interrupção da gestação, %			
SIM	17 (60,71%)	4 (4,44%)	< 0,001
NÃO	11 (39,29%)	86 (95,56%)	
Uso do misoprostol, %			
SIM	14 (50%)	2 (2,22%)	< 0,001
NÃO	14 (50%)	88 (97,78%)	

Tabela 7: Análise multivariada de regressão logística.

Esta análise verificou uma diferença significativa entre casos e controles com relação a tentativa de interrupção da gestação com uma OR de 9,47 e uma diferença também significativa com relação à exposição ao misoprostol com uma OR de 6,16. As outras variáveis analisadas não foram significativas.

```

Logit estimates                                     Number of obs   =      112
                                                    LR chi2(7)      =      43.40
                                                    Prob > chi2     =      0.0000
Log likelihood = -41.281791                       Pseudo R2      =      0.3445

```

	Odds Ratio	EP	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	.6722272	.3919506	-0.68	0.496	.2143938	2.107754
sgto	1.197817	.7494849	0.29	0.773	.3513873	4.083146
febre	1.594027	1.32847	0.56	0.576	.3112435	8.163779
tentint	9.472717	8.164325	2.61	0.009	1.749214	51.29869
mis	6.161808	6.648306	1.69	0.092	.7435343	51.06406
edama	.9263196	.0890934	-0.80	0.426	.7671713	1.118483
edapa	1.057469	.0930272	0.64	0.525	.8899916	1.256461

Legenda: EP = erro padrão.

O risco de ter síndrome de Möbius é 9,47 vezes maior quando ocorre exposição a tentativa de interrupção, e 6,16 vezes maior quando ocorre exposição ao misoprostol. Não há diferenças significativas com relação às outras variáveis analisadas.

9. DISCUSSÃO

No presente trabalho foi realizado um estudo clínico e de eventos pré-natais potencialmente disruptivos associados à síndrome de Moebius.

Com relação aos pares cranianos, é importante salientar que a avaliação do comprometimento dos mesmos foi realizada através de exame clínico e neurológico. Por este motivo, foram computados como comprometidos apenas os nervos cranianos cuja alteração apresentou expressão clínica evidente. Desta maneira, por exemplo, o XII par foi considerado comprometido sempre que se observou hipoplasia e/ou movimentação anormal da língua. Da mesma forma, o IX e o X pares foram considerados comprometidos em todos os pacientes nos quais a dificuldade de deglutição foi tão severa que requereu gastrostomia. Todos os 30 pacientes com a síndrome de Moebius tiveram o comprometimento do VI e VII pares cranianos. Em seis casos a paralisia facial, embora bilateral, comprometeu mais um lado que o outro. Há descrição na literatura de casos com comprometimento mais acentuado de um lado que do outro (Henderson 1939; Strömmland et al, 2002; Allen et al, 2005). A seguir o nervo craniano mais afetado foi o XII par. Ocorreu em 21 pacientes dos 30 casos estudados (70%). Revendo a literatura encontramos que o nervo mais afetado em ordem de frequência, após o VI e o VII, é o XII par (Strömmland et al, 2002; Gorlin et al, 1990). Os outros nervos cranianos afetados foram o IX par (8 pacientes em 30 – 26,6%) o X par (7 pacientes em 30 – 23,3%) o III par (2 pacientes em 30 – 6.6%). O XI par (2 pacientes em 30 – 6,6%). O VIII par (1 paciente em 30 – 3,3%). O comprometimento, em ordem de frequência de outros pares cranianos varia na literatura. A ocorrência do VIII par comprometido é rara (Martins et al, 2001). Não existe, nos trabalhos

publicados, um consenso quanto à freqüência do comprometimento de outros nervos cranianos.

O pé torto congênito ocorreu em 18 dos 30 pacientes com Moebius (60%), sendo que em 12 (40%) foi bilateral e em 6 (20%) dos 30 acometeu o lado direito ou o esquerdo. A freqüência do pé torto, nos trabalhos publicados, é menor do que no grupo estudado. Segundo a literatura, aproximadamente 1/3 dos Moebius têm pé torto bilateral (Palmer 2001; Strömmland et al, 2002; Verzijl et al, 2003).

Do grupo de 30 pacientes com a Síndrome de Moebius, sete (23,3%) apresentaram redução de membros, sendo que em cinco casos ocorreu somente em membros superiores e dois casos em membros superiores e inferiores. O resultado obtido não difere da literatura que mostra um comprometimento dos membros em 25% dos casos (Zuker et al, 2000). Já, Verzijl et al, (2003) analisando defeitos de redução de membros e pé torto, encontraram 88% de malformações de extremidades e, se considerarmos a freqüência do pé torto e redução de membros temos 83,3%, mostrando que não diferimos da literatura.

Os pacientes estudados mostraram que a síndrome de Moebius associou-se à síndrome de Poland em 3 pacientes dos 30 casos (10%). O resultado obtido é semelhante aos da literatura, na qual a freqüência é por volta de 11% (Verzijl et al, 2003). Quanto à lateralidade, dois casos comprometeram o lado direito do paciente e um caso o lado esquerdo. O grupo estudado não diferiu dos trabalhos publicados quanto à lateralidade, pois o lado direito é também o mais afetado (Legbo, 2006).

O retardo mental ocorreu em dez pacientes dos 30 (33,3%). A literatura estima a ocorrência de retardo mental variando de 10 a 20% dos casos (Matsunaga et al, 1998; Zuker et al, 2000). Outros estudos estimam essa frequência entre 10 a 50% (Baraitser e Rudge, 1977; Gorlin et al, 1990). Pelo exposto, o resultado obtido é semelhante ao observado na literatura. . Dos pacientes com retardo mental, três tinham traços autistas (10%) . A associação do retardo mental com o autismo é de 5,4% (Verzjil et al, 2005) e Gilberg e Steffenburger (1989) observaram-na em 30 a 40%. Em uma casuística de pacientes com síndrome de Moebius de Recife, Brasil, Bandim et al, (2003) encontraram uma taxa de autismo de 26,1 %. Os resultados, portanto, variam conforme o grupo estudado.

O palato fendido ocorreu em dois pacientes dos 30 casos. Revendo a literatura, verificamos que ele ocorre com uma frequência de 16%, pouco maior do que a encontrada neste trabalho (Strömmland et al, 2002).

Observamos a presença de cisto de ovário em dois pacientes dos 30 casos de Moebius (6,6%). Deve-se salientar que uma das pacientes apresentou um grande cisto de ovário ao nascimento, que requereu ooforectomia. A outra paciente apresentou cisto de ovário pequeno visualizado em um ultrassom abdominal nos primeiros meses de vida.. Não há descrição na literatura para este achado clínico, o que pode representar uma ocorrência fortuita.

A presença do hemangioma foi observada em dois casos, dos 30 casos de Moebius. O hemangioma em Moebius é um achado fortuito, especialmente porque hemangiomas planos são comuns no neonato.

O grupo dos 30 casos de Moebius fez os seguintes exames de neuroimagem: 7 USTF; 21 TCC e 2 RM. As alterações mais comuns observadas foram a leve dilatação dos ventrículos laterais, que ocorreu em oito dos 30 pacientes (26,6%), e a atrofia cortical cerebral, verificada em três dos 30 pacientes (10%). Os resultados obtidos são semelhantes aos trabalhos citados na literatura nos quais 32% dos pacientes com síndrome de Moebius apresentam estas alterações.

As calcificações no assoalho do 4º ventrículo foram observadas em um caso dos 30 pacientes estudados (3,3%). Dooley et al, (2004) observaram uma frequência maior das calcificações. Ele refere uma ocorrência em 71% nos pacientes com Moebius. O resultado diferiu da literatura e a explicação para isto pode residir no fato de que as calcificações sejam mais visualizadas na ressonância magnética, e somente duas crianças do grupo de estudo fizeram a ressonância magnética. A agenesia do corpo caloso ocorreu em um dos 30 pacientes (3,3%). Não encontramos na literatura referência à agenesia do corpo caloso. Fontenelle et al, (2001) e Strömland et al, (2002) citaram em trabalhos publicados sobre a síndrome de Moebius a hipoplasia do corpo caloso ou corpo caloso malformado.

Nenhum dos 30 casos de síndrome de Moebius estudados apresentaram alteração citogenética. Existem na literatura raros casos de doenças cromossômicas, mas na grande maioria a análise citogenética não apresenta alterações (Puvabanditsin et al, 2005).

Não foi observada consangüinidade parental nos 30 casos, o que é consistente com a literatura. Nos antecedentes familiares houve um primo com quadro semelhante a Moebius que faleceu aos 8 meses. Única possível

ocorrência familiar que não teve possibilidade de ser avaliada. Não há relato na literatura de antecedentes familiares de pacientes com a síndrome de Moebius que tenham pés tortos.

O misoprostol foi usado pelas mães de 15 casos de síndrome de Moebius em 30 (50%). A literatura refere a utilização desta substância pelas mães dos casos de síndrome de Moebius, aproximadamente, nesse percentual (Pastuszak et al, 1998).

No estudo caso controle foram analisadas sete variáveis: sexo, idade materna, idade paterna, febre, sangramento, tentativa de interrupção e exposição pré-natal ao misoprostol.

Não houve diferença quanto à incidência no sexo masculino e feminino, entre os casos e os controles. A literatura mostra que a incidência ocorre indiferentemente nos dois sexos. (Palmer, 2001).

A média das idades maternas e paternas dos casos e controles não diferiram significativamente. Na literatura publicada não há citação sobre a idade parental dos pais de portadores dessa síndrome.

A frequência do sangramento entre casos e controles, avaliada pelo teste do Qui-quadrado de Pearson, detectou uma diferença, a qual, após o ajuste na análise multivariada de regressão logística, desapareceu. A literatura faz referência a casos de sangramento vaginal e síndrome de Moebius, citados em trabalhos como o de Strömland et al, (2002), mas não há uma análise estatística para verificar se é significativa.

Não houve uma diferença significativa entre casos e controles com relação à febre. A literatura mostra uma relação da hipertermia materna com

defeitos de fechamento do tubo neural e não com relação à síndrome de Moebius (Milunski et al ,1992; Pastuszak et al, 1998).

O estudo caso controle mostrou uma diferença altamente significativa entre os grupos, já que 60,7% das mães dos Moebius tentaram interromper a gestação, enquanto que apenas 4,4% das mães dos controles fizeram tentativa de interrupção. Esta diferença permaneceu mesmo após o ajuste das variáveis na análise de regressão logística. Não foram encontrados na literatura trabalhos referentes à tentativa de interrupção da gestação, porém Vargas et al, (2000) detectaram uma frequência significativamente maior de tentativa de interrupção em casos associados à disrupção vascular, aí incluída a síndrome de Moebius.

Com relação à exposição ao misoprostol, a análise caso controle mostrou uma diferença altamente significativa, já que 50% das mães dos casos utilizaram o misoprostol, enquanto que apenas 2,2% das mães dos controles usaram o medicamento. Orioli e Castilla, (200) referem, em seu trabalho, ao misoprostol como agente teratogênico mais freqüente na síndrome de Moebius..

Em conjunto, os dados provenientes da análise caso-controle mostram uma associação altamente significativa entre tentativa de interrupção e o uso de misoprostol na síndrome de Moebius. Interessante salientar que o risco relativo para síndrome de Moebius foi mais alto para tentativa de interrupção da gestação do que para o uso do misoprostol. Este fato deve-se a que algumas mães de pacientes com síndrome de Moebius realizaram tentativas de interrupção com outros agentes e não com misoprostol. Isso indica que, possivelmente, o misoprostol não é o único agente disruptivo que ocorre no

pré-natal, associado com a síndrome de Moebius, e fortalece a noção de que, pelo menos, parte dos casos de síndrome de Moebius podem estar associados a eventos pré-natais de disrupção vascular.

10. CONCLUSÕES

As seguintes conclusões são oriundas da caracterização clínica da casuística de 30 pacientes portadores de síndrome de Moebius:

1 – Além do VI e VII pares cranianos, os pares cranianos mais acometidos foram, em ordem decrescente, o XII (21/30) e o IX (8/30), X (7/30), XI (2/30), III (2/30) e VIII (1/30) pares.

2 – Foram observadas as seguintes malformações congênitas, em ordem de frequência: pé torto 18/30, defeitos de redução de membros 7/30 (6 de membros superiores) e anomalias de Poland 3/30.

3 – Retardo mental foi observado em 1/3 dos casos 10/30. Em três destes casos houve associação com quadro clínico de autismo.

4 – O achado mais comumente observado na neuroimagem foi a dilatação leve dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo.

5 – O estudo cromossômico sob bandeamento GTG nos 30 pacientes não mostrou alterações.

As seguintes conclusões são oriundas do estudo caso-controle.

6 – Não houve diferença significativa, quanto ao sexo, febre e a média das idades maternas e paternas entre os casos e controles..

7 – O sangramento teve uma diferença significativa na análise inicial de Pearson, desaparecendo após a regressão logística.

8 – Houve uma diferença significativa entre casos e controles com relação a tentativa de interrupção de gestação, com uma OR de 9,47. e com relação à exposição ao misoprostol com uma OR de 6,16.

- 9** - O risco de ter síndrome de Moebius é 9,47 vezes maior quando ocorre exposição a tentativa de interrupção da gestação e 6,16 vezes maior quando ocorre exposição ao misoprostol.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abid, F. Hall, R. Hudgson, P. Weiser, R. Moebius Syndrome, peripheral neuropathy and hypogonadotropic hypogonadism. *J. Neurol. Sci.* 1978; 35:309-315.

Allen , B. M. Wert M. A. Tatum, S. A. Congenital unilateral multiple cranial neuropathy: An etiology shared with Mobius Syndrome? *International journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2005; September.

Alvarenga, R. M. P. *Neurologia Clínica - Um método de ensino integrado.* 1996; vol 1: 12-30, 122-138, 218-221.

Amaya, L. G. Walker, J. Taylor, D. Moebius Syndrome: A study and report of 18 cases. *Binoc.Vis. Quarterley.* 1990; 5: 119-132.

Bandim, J. M. Ventura, L. O. Miller, M. T. Autism and Mobius Sequence : an exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 181-185.

Baraitser, M. Genetics of Mobius Syndrome. *J. Med. Genet.* 1977; 14: 415-417

Baraitser, M. Rudge, P. Moebius Syndrome an axonal neuropathy and hypogonadism. *Clin. Dismorph.* 1996; 5: 351-355.

Bastos Morales. C. Lesiones hipoxico-isquémicas del sistema nervioso central en el período perinatal. *Revista Española de Patología – Madrid.* 2002; 35: 1-19.

Bavinck, J.N.B. Weaver, D. Subclavian Artery Supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klipel-Feil, and Moebius anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 23:903-918.

Borck, G.Wirth, J. Hardt, T. Tommies, H. Molecular cytogenetic characterization of a complex 46XY (7;8;11;13) chromosome rearrangement in a patient with Moebius Syndrome. *Med. Genet,* 2001; 38:117-120.

Brackett, L.E. Demers, L. M. Mamourian, A. C. Ellenberger, C. Jr. Sauten, R. J. Moebius Sequence in association with hypogonadotropic hypogonadism (case report) *J.Clin.Endocr. Invest.* 1991; 14: 599-607.

Castilla, E. Paz, J. E. Orioli, I. M. Pectoris major muscle defect and Poland Complex. *AM. J. Med. Genet.* 1979; 4: 263-269.

Çetin, I.I. Aktas, D. Tunçbilek, K. Ipse lateral foot and contra lateral hand anomalies in a patient with Poland- Moebius Syndrome. *European Journal of Medical Genetics.* 2005; 48: 183-187.

Courtens, W. Hainaut, M. Moebius Syndrome in infant exposed in utero to benzodiazepines. *J. Pediatric.* 1992; 121: 833-834.

Cruz, A.L. Hernández, I.S. González, E.H. Síndrome de Poland. Revisión del tema y presentación de un caso. *Rev. Mex. Neuroci.* 2002; 3 (4): 220-222.

Danielsson, A. Fernell, E. Johansson, M. Nillen, O. Strömmland, K. Wentz, E. Mobius Syndrome: Rare disease in Sweden. Swedish National Board of Health. 2005.

Dooley, M.J. Stuart M. D. Hayden, D. J. Therrien, A. Brainsten calcification in Mobius Syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2004; 30 39-41.

Donahue, S.P. Wenger, S.L. ; Steele, M. W. Gorin, M. B. Broad –spectrum Moebius Syndrome associated with a 1; 11 chromosome translocation. *Ophthalmic Paediat. Genet* 1993; 14: 17-21.

Edwards, M. J. Shiota, M. S. R. Smith - Walsh, D. A. Hyperthermia and birth defects. *Reprod. Toxicol.* 1995; 9: 411-415.

Firth, H.V. Boyd, P.A. Chamberlain, P. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days gestation. *Lancet* 1991; 337:762-763.

Fontenelle, L. Araújo , A . P. Fontana , R, S. Síndrome de Moebius: Relato de caso. *Arquivo de Neuro-Psiquitr.* 2001; 59: 812-814.

Gilberg, C. Steffenburg, S: Autistic behavior in Mobius Syndrome. *Acta Pediatr. Scand.* 1989; 78: 314-316.

Goldberg, B. A . Greenberg, M. B. Darney, P.D. Misoprostol and pregnancy. *New England Journal of Medicine.* 2001; 344: 38-53.

Gonzalez, C. H. Vargas, S. R. Alvarez Perez, A. B. Marques Dias, M. J. Congenital abnormalities in brazilian children associated with Misoprostol misuse in first trimestre of pregnancy. *Lancet.* 1998; 351: 1624-1627.

Gorlin, R. J. Cohen, M.M. Levin, L. S. Syndromes of the Head and Neck

3 rd. edn. Oxford: Oxford University Press. 1990: 666-672.

Graham, J. M. Jr. Edwards, M. J. Edwards- Marshall, J. Teratogen Update: Gestational Effects of Maternal Hyperthermia Due to Febrile Illnesses and Resultant Patterns of Defects in Humans. *Teratology*. 1998; 58: 209-221.

Henderson, J.L. The congenital facial diplegia syndrome: clinical features pathology and ethiology. A review of sixty one case. *Brain* 1939; 62: 381-403

Hicks, A.M. Congenital paralysis of lateral rotation of eyes with paralysis of muscle of face. *Arch. Ophthalmol.* 1943; 30:38-42.

Jennings, J. E. Costigan, C. Reardon W. Moebius Sequence and Hypogonadotropic Hypogonadism . *Am. J. Med. Genet.* 2003; 123:107-110.

Karnak, F.C. Tanyel, E. Tunçbilek, M. Bilateral Poland anomaly. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 75: 505-507.

Kawai M. Momoe, T. : Syndrome of Moebius Sequence, peripheral neuropathy and hypogonadotropic hypogonadism. *Am. J. Med., Genet.* 1990; 37: 578-582.

Kremer, H. Kuyt, L. P. Van den Helm, B. Van Reen, M. Leunissen, J.A.M. Hamel, D.C.J. Jansen C. Localization of a gene for Moebius Syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch Family. *Hum. Molec. Genet.* 1996; 5 : 1367-1371.

Larrandaburu, M. Schüller, L. Ehlers, J.A. Reis, A.M. Silveira E.L. The Occurrence of Poland and Mobius Syndromes in the same family: further evidence of their genetic component. *Clin. Dysmorphol.* 1999; 8: 93-99.

Laurent Ecochard – Presidente da Associação Moebius França - 13, Rue Mollien – Boulogne. (Comunicação oral. 2006)

Legbo, N.J. *Journal of the National Medical Association.* 2006; 98:97-98.

Marques Dias, M.J. Gonzalez, C.H. Rosenberg, S. Mobius sequence in children exposed in útero to Misoprostol: Neuropathological Study of Three Cases. *Birth Defects Research.* 2003; 67: 1002-1007.

Martins, RHG. Dias N H, Nakanishi, M. Souza, J.C. Seqüência de Moebius: Manifestações clínicas e avaliação auditiva. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2001; 67: 440-446.

Matsunaga, V., Amamoto N. , Kondoh T. A severe case of Mobius Syndrome with calcification on the fourth ventricular floor. J. Human Genet, 1998; 43: 62-64.

Mc Dermot, K. D. Winter R. M. Taylor, D. Baraitser, M. Oculofacial bulbar palsy in mother and son: review of 20 reports of familiar transmission within the Moebius spectrum of defects. J. Med. Genet. 1991; 28: 18-26.

Miller, M. Strömland, K. Gilberg, C. Johansson, M. Nilsson, E. W. The Puzzle of Autism and Ophthalmologic Contribution. Trans. Am. Ophthalmologic Soc. 1998; 96: 369-387.

Milunsky, A.M. Ulcickas, K.J. Rothman, W. Willat, S.S. Maternal heat exposure and neural tube defects. Jama 1992; 268:882-885.

Moreira, A. T. R. Teixeira, S. Ruthes, H. I. Miranda, A. B. Guerra, D. R. Síndrome de Moebius associada a artrogrifose: relato de caso e revisão da literatura. Arq. Bras.Oftalmol. 2001; 64: nº 6 .

Nishikawa, M. Ichiyama, T. Hayashi, T. Furukawa, S. Mobius like syndrome associated with a 1,2 chromosome translocation. Clin. Genet. 1997;51:122-123.

Olson, W. H. Bardin, C. W. Walsh, G. O. Engel W. K. Moebius syndrome: Lower motor neuron involvement and hypogonadotrophic hypogonadism, Neurology 1970; 20: 1002-1008.

Orioli, I. M. Castilla, E. E. Epidemiological assessment of Misoprostol teratogenicity. Br. J. Obstet. Gynecol. 2000; 107: 519-523

Palmer, C. A. Moebius Síndrome. eMedicine Neurology. 2001- publication online. www.emedicine.com/neuro/topic612.htm. Accessed 2005.

Pastuszak, A. L. Shuler, L. Speck Martins, C. E. Coelho, K. E. Cordelho, S. M. Vargas, F. R. Brunoni, D. Schwarz, V. Larrandaburu, M. Safattle, H. Meloni, V. F. Koren, G. Use of Misoprostol during pregnancy and Moebius Syndrome in infants. N. England J. Med. 1998; 338: 1881-1885,

Philip, N. M. Shannon, C. Winikoff, B. Misoprostol y teratogenicidad : Revision de la evidencia. Population Council New York 2002.

Puvabanditsin, S. Garrow, E. Augustin, G. Titapiwatanakul, R. Getachew, R. Poland- Mobius Syndrome and Cocaine Abuse: A Relook at Vascular Etiology . *Pediatr. Neurol.* 2005; 32: 285-287.

Reed, H. Grant, W. Moebius Syndrome. *Br J Ophtal mol.* 1957; 41:731-740

Smets, K. Zecic, A. Willems, J. Ergotamine as a possible cause of Mobius Sequence: Additional clinical observation *J. Child Neurol.* 2004; 19 (5): 398.

Sanvito, W.L. Propedéutica Neurológica Básica, 4ª Ed. Ateneu 1981.

Servin, R. López Lecube, M. Medina, A. Almiron, G. Rott, C. Avaloz, M. R. *Revista de pós-graduação de la VI cátedra de medicina.* 2003; 127: 16-17.

Slee, J. Smart, R. Viljoen, D. Deletion of chromosome 13 in Moebius Syndrome. *J. Med. Genet.* 1991; 28: 413-414.

Strömmland, K. Sjögren, L. Miller, M. Gilberg, C. Wentz, E. Johanson, M. Nylen, O. Danielsson, A. Jacobsson, C. Anderson, J. Fernell, E. Mobius Sequence- a Swedish multidiscipline study. *European Journal of Pediatric Neurology.* 2002; 6: 35-45.

Sugarman, G. L. Star, K. H. H. Moebius Síndrome with Poland's anomaly. *J. Med. Genet.* 1973; 10: 192-196.

Towfighi, J. Marks, K. Palmer, E. Mobius Syndrome. Neuropathologic Observation. *Acta Neuropatol.* 1979; 48 (1): 11-17.

Vargas, F. R. Schuler-Faccini, L. Brunoni, D. Kim, C. Melone, V. F. A. Sugayama, S. M. M. Albano, L. Llerena, J. C. Jr. Almeida, J. C..C. Duarte, A. . Cavalcanti, D. P. Golloni- Bertollo, E. Conte, A. Koren, G. Addis, A. Pré natal Exposure to Misoprostol and Vascular Disruption Defects: A case control study. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 95: 302-306.

Verloes, A. Emonts, P. Dubois, M. Rigo, J. Tenterre, J. Parplesia Arthrogriposis Multiplex of the Lower Extremities after Intrauterine Exposure to Ergotamine. *J. Med. Genet.* 1990; 27: 213-214.

Verzijl, H. T. S. M. Van der Zuag, B. Cruysberb , J. R. M. Padberg, G. W. Moebius Síndrome redefined: A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *J. Neurology.* 2004;61:327-333.

Verzijl, H. T. F. M. Padberg, W. Zwarts, G. The spectrum of Mobius Syndrome: An electrophysiological study. *Brain.* 2005; 128: 1728-1736.

Webster, W. S. Lipson, A. H. Brown-Woodman, P. D. C. Mobius unmasked: Pathogenesis of the Moebius Syndrome an animal model, *Teratology* 1988;38:199.

Wilmore, H. P. Matthijs, J. Smith, S. A. Wilcox-Katrina, M. Sinclair, H. A. B. SOX 14 is a candidate gene for limb defects associated with B. P. E. S. and Mobius Syndrome. *Hum. Genet.* 2000; 106:269-276.

Ziter, F. A. Wiser, W. C. Robinson, A. Three-generation pedigree of a Mobius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch. Neurol.* 1977; 34: 432-442.

Zuker R. M. Rossi, D.A. Carr M. M. Cranial nerve defect in congenital facial palsy . *J. Otol. Rinol. Laringol.* 2000; 26:85-90.

12.1 Anexo: Manuscrito submetido à revista *Pediatric Neurology*

CLINICAL AND PRENATAL FINDINGS IN 30 PATIENTS WITH MÖBIUS SYNDROME

Guerreiro E¹, MD, Lopez Camelo JS², PhD, Llerena Jr JC³, MD, PhD, Fonseca RL^{1,4}, MD, PhD, Vargas FR^{1,4,5}, MD, PhD.

1 – Curso de Pós Graduação Neurologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

2 – Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Buenos Aires, Argentina

3 – Centro de Genética Médica, IFF, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

4 – Unidade de Genética, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brazil

5 – Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil.

Communications should be addressed to:

Dr. Fernando Regla Vargas

Divisão de Genética, INCA

Rua André Cavalcanti, 37, 4 andar

20231-050, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Phone: 55-21-32331460 or 1466

Fax: 55-21-32331423

Keywords: Möbius syndrome, misoprostol, failed attempted abortion.

Abstract

We have collected clinic, prenatal, and cytogenetic data on 30 patients with Möbius syndrome, ages ranging from 1 to 29 years old. Search for potentially teratogenic prenatal events was aimed at four first trimester events: bleeding, fever, failed attempted abortion and exposure to misoprostol. A questionnaire regarding these events was applied to the mothers of 30 patients with Möbius syndrome and to the mothers of 90 control patients. The control group was composed of patients who carry a genetic disease or a congenital malformation whose etiology is not linked to prenatal vascular disruptive events. Failed attempted abortion showed the highest odds ratio (OR 9.47, 95% confidence interval 1.74 – 51.29), followed by exposure to misoprostol

(OR 6.16, 95% confidence interval 0.74 – 51.06). These results indicate that misoprostol is not the only known teratogen associated with the occurrence of Möbius syndrome, and reinforce the idea that prenatal vascular disruption events play an important role in the etiology of this disease.

Introduction

Möbius syndrome is defined by paralysis of the sixth and seventh cranial nerves [1,2]. Frequently other cranial nerves are also affected. Except for rare cases of familial recurrence of VII nerve palsy, the syndrome has been mostly sporadic. A number of chromosomal anomalies have been associated with sporadic and familial cases of Möbius syndrome, although neither of them consistently present in a significant number of cases [3]. Its common association with other sporadic defects like Poland and Klippel-Feil anomalies has led investigators to propose a vascular disruptive event as the basis for the etiology of these disorders [4]. Due to its effect on uterine musculature, prenatal exposure to misoprostol, a synthetic prostaglandin E analogue marketed for the treatment of peptic ulcer, has been significantly associated with the occurrence of Möbius syndrome in countries where elective termination of pregnancy is not legal [5,6,7]. Misoprostol induced contraction of the uterus may originate vascular disruptive events which would lead to a myriad of developmental defects, including Möbius syndrome, which are significantly associated with prenatal misoprostol exposure. In the present work we have collected clinic, prenatal and cytogenetic data from a cohort of 30 patients with Möbius syndrome. Also, a case-control study was designed to investigate the association of Möbius syndrome with four potentially disruptive events occurring in the first trimester of pregnancy: bleeding, fever, failed attempted abortion and exposure to misoprostol. Cases were the 30 patients with

Möbius syndrome. To minimize the bias for maternal recall associated to the “illegal” character of two of the studied variables (failed attempted abortion and exposure to misoprostol), controls were recruited among patients who also carry a genetic disease or a congenital malformation whose etiology and pathogenesis are not linked to prenatal vascular disruption defects. Exclusion criteria for controls were the presence of Möbius or Poland syndromes, abdominal wall defects, multiple intestinal atresia, hydrocephalus, amniotic bands complex, and limb reduction defects, anomalies associated with vascular disruption. Twins and malformations associated with twinning (sirenomelia, acardium-acephalum, conjoined twins) were also excluded from the analysis, because twinning might interfere in the causality of vascular disruption. All patients have been examined by a pediatric neurologist and a clinical geneticist. First trimester bleeding, fever, failed attempted abortion, misoprostol exposure, maternal age, paternal age, and sex were the analysed variables. Statistical analysis was performed with two sample T test for maternal and paternal age analysis, or Pearson chi-square test for the other (non-parametric) variables. A multivariate logistic regression analysis was used and the adjusted odds ratio to control confounder factors was obtained. Two patients (cases 15 and 18) were excluded from the analysis of exposure to misoprostol, because they were born before 1990, when misoprostol was still not widely used as an abortifacient in Brazil.

Results

Table 1 shows clinical data. All patients had bilateral VI and VII nerve paralysis. In six patients facial paralysis was more pronounced on one side of the face. 21/30 patients showed XII nerve paralysis. Other commonly affected cranial nerves

were IX (8/30) and X (7/30). Seven children had severe swallowing problems that required gastrostomia. XI (2/30) and III (2/30) cranial nerve paralysis were also observed. Clubfoot was the most frequent associated anomaly (18/30). Limb reduction defects were present in seven patients. Upper limbs were involved in all seven cases, and lower limbs in two cases. Three patients had Poland anomaly. Mental retardation was present in a third of the sample (10/30). Three mentally retarded patients also had autistic features. Cleft palate was present in two cases. Mild enlargement of lateral ventricles was the most commonly observed anomaly in neuroimaging studies. Cortical atrophy was present in three patients, and corpus callosum agenesis in another patient. Parental consanguinity or familial recurrence was not observed, except one case where the mother also had had clubfoot (case 2). All patients were karyotyped, and no chromosomal anomalies were observed.

Table 2 shows the frequency and odds ratio for the seven studied variables. There was no significant difference among cases and controls for mean maternal and paternal age or sex. Fever was reported by the mothers of 13% of controls and 14% of cases. First trimester bleeding was reported by 64% and 33% of mothers of cases and controls, respectively. This difference, although significant in initial chi-square analysis (8.4787, Pr = 0.004), did not persist after multivariate analysis (OR 1.19, 95% confidence interval 0.35 – 4.08). Failed attempted abortion and misoprostol exposure showed significant differences among cases and controls. The largest difference was observed in failed attempted abortion, because it was reported by 60.7% of cases and only by 4.4% of controls, generating an OR of 9.47 (95% confidence interval 1.74 – 51.29). Prenatal exposure to misoprostol was also significantly different among cases and controls, being reported by 50% of cases and 2.2% of controls, and generating an OR of 6.16 (95% confidence interval 0.74 – 51.06).

Discussion

We have reviewed the clinical findings in a cohort of 30 patients with Möbius syndrome. We have also investigated the association of this disease with four potentially disruptive first trimester events: bleeding, fever, failed attempted abortion and exposure to misoprostol. The evaluation of cranial nerves was clinical, so it might have underestimated cranial nerve lesions not clinically evident. Limb anomalies including club foot and limb reduction defects were the most frequently associated anomalies, being present in 22 of 30 patients. This frequency is similar to that reported by other authors [8]. Mental retardation was observed in one third of the patients, and three of these patients also had autistic findings. The reported rate of mental retardation and/or autistic symptoms in Möbius syndrome varies among different studies [8,9]. Though many patients in our sample presented with mild motor or speech delay, only patients with evident cognitive impairment were considered mentally retarded. Cortical atrophy was present in three patients, all of them mentally retarded. Brainstem calcification was observed in only one case. This is in contrast with the findings of Dooley et al (2004) [10]. Brain imaging evaluation of our patients, however, was incomplete, because MRI studies were performed in only a small fraction of the patients, and in a number of patients ultrasound was the only brain imaging exam performed. Poland anomaly was observed in 10% of patients, in accordance with the literature. The case-control study showed there was a significant difference among cases and controls for two of the seven studied variables: failed attempted abortion and exposure to misoprostol. Exposure to misoprostol (in failed attempted abortions) has been previously associated with the occurrence of Möbius syndrome [7] (Pastuszak et al, 1998). Interestingly, in our study, failed attempted abortion generated a higher odds

ratio than exposure to misoprostol. This is due to the fact that some of the failed attempted abortions in our sample were associated with exposure not to misoprostol, but to other abortifacients reported by the mothers. This result strengthens the notion of an underlying vascular disruption defect in the genesis of this etiologically complex disorder. Although no statistical analysis is possible due to the small sample size, it seems that the general clinical picture of Möbius syndrome patients exposed prenatally to potentially harmful events does not differ from that of Möbius patients not exposed to these events.

References

1. Möbius PJ. Über angeborene doppelseitige Abducens-Facialis-Lähmung. *Münch Med Wschr* 1888, 35:91-94.
2. Verzijl HTFM, Zwaag van der B, Cruysberg JRM et al. Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003, 61:327-333.
3. MacDermot KD, Winter RM, Taylor D et al. Oculofacialbulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the “Möbius spectrum of defects”. *J Med Genet* 1991, 28:18-26.
4. Shepard TH. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet* 1995, 346:780.

5. Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB et al. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Lancet* 1991, 338:56.
6. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA et al. Limb deficiency with or without Moebius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993, 47:59-64.
7. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998, 338:1881-1885.
8. Strömmland K, Sjögren L, Miller M et al. Möbius sequence – a Swedish multidiscipline study. *Eur J Pediatr Neurol* 2002, 6:35-45.
9. Verzijl HTFM, Es van N, Berger HJC et al. Cognitive evaluation in adult patients with Möbius syndrome. *J Neurol* 2005, 252:202-207.
10. Dooley JM, Stewart WA, Hayden JD et al. Brainstem calcification in Möbius syndrome. *Pediatr Neurol* 2004, 30:39-41.

Table 1: Clinical and associated findings in 30 patients with Möbius syndrome.

case	III	VII I	IX	X	XI	XII	cf	lrd	pol	mr	ble	fev	faa	mis	oth
1			+	+	+	+	bil			+		+			
2			+	+		+	bil	lul		+					
3	+														
4						+	r				+	+	+	+	
5						+					+		+		
6			+	+		+	r			+			+		
7						+					+		+	+	
8		+				+	r	bull		+	+				
9						+	l			+	+		+	+	
10						+	bil		r		+	+			
11											+		+		
12							bil					+			
13							bil				+			+	asd
14			+	+		+				+	+				ocy
15								lul	l						
16								bul			+		+	+	
17			+	+	+	+		bul			+		+	+	
18						+		bul							
19			+	+		+									
20						+	bil						+	+	cp
21						+	bil				+		+	+	cp
22			+	+		+	l			+	+		+	+	syn
23	+		+				bil			+	+		+	+	
24						+	bil	lul					+	+	
25							l			+	+		+	+	
26						+	bil			+					
27						+	bil				+		+	+	
28						+	bil						+	+	
29						+									
30									r		+		+	+	syn

Table 1: Legend: asd = atrial septal defect; ble = bleeding; bil = bilateral; bul = bilateral upper limbs; bull = bilateral upper and lower limbs; cf = club foot; cp = cleft palate; faa = failed attempted abortion; fev = fever; l = left; lrd = limb reduction defect; lul = left upper limb; mr = mental retardation; mis = misoprostol; ocy = ovarian cyst; oth = other; pol = Poland anomaly; r = right; syn = syndactyly right hand.

Table 2: Frequencies and odds ratio for sex, parental age, and prenatal events among cases and controls.

	case	control	odds ratio	95% CI
maternal age	25.46	27.42	0.9263	0.7671 – 1.1184
paternal age	30.64	30.65	1.0574	0.8899 – 1.2564
sex (male)	15/30 (50.00%)	49/90 (54.44%)	0.6722	0.2143 – 2.1077
bleeding	18/28 (64.29%)	30/90 (33.33%)	1.1978	0.3513 – 4.0831
fever	4/30 (14.29%)	12/90 (13.33%)	1.5940	0.3112 – 8.1637
faa	17/28 (60.71%)	4/90 (4.44%)	9.4727	1.7492 – 51.2986
misoprostol	14/28 (50.00%)	2/90 (2.22%)	6.1618	0.7435 – 1.0640

Table 2: Legend: CI = confidence interval; faa = failed attempted abortion.

12.2 Anexo: Tabulação dos casos (identificados como 0) e controles (identificados como 1).

CA/CO	SEXO	IDADE	SGTO	FEBRE	TENT		MIS	EDAMA	EDAPA
					INT				
1	0	1	0	1		0	0	31	39
1	1	10	0	0		0	0	19	20
1	0	2	0	0		0	0	37	41
1	0	2	1	1		1	1	26	42
1	1	11	1	0		1	0	23	27
1	0	2	0	0		1	0	26	25
1	0	5	1	0		1	1	22	20
1	1	3	1	0		0	0	29	37
1	0	15	1	0		1	1	26	36
1	0	8	1	1		0	0	19	27
1	1	16	1	0		1	0	29	31
1	1	14	0	1		0	0	22	28
1	1	14	1	0		0	1	26	25
1	0	12	1	0		0	0	28	26
1	0	29	0	0		0	0	25	30
1	0	12	1	0		1	1	20	25
1	0	11	1	0		1	1	26	30
1	0	21	0	0		0	0	25	30
1	1	14	0	0		0	0	24	27
1	0	14	0	0		1	1	27	30
1	1	10	1	0		1	1	21	25
1	0	14	1	0		1	1	36	36
1	1	12	1	0		1	1	18	20
1	1	12	0	0		1	1	23	25
1	1	11	1	0		1	1	36	54
1	0	12	0	0		0	0	24	30
1	1	1	1	0		1	1	31	41
1	1	10	1	0		1	1	19	35
1	0	1	0	0		0	0	22	26
1	1	1	1	0		1	0	23	30
0	0	11	1	0		0	0	30	33
0	0	2	0	0		0	0	33	37
0	1	11	0	0		0	0	24	30
0	1	11	0	0		0	0	36	39
0	1	4	0	0		0	0	30	31
0	0	7	1	0		0	0	28	34
0	0	1	1	0		0	0	29	25
0	1	4	0	0		0	0	28	33
0	0	11	1	0		0	0	18	23
0	0	2	0	0		0	0	30	35
0	1	12	0	0		0	0	25	27
0	0	7	1	0		1	0	24	26
0	1	1	0	0		0	0	30	30

0	1	1	0	0	0	0	18	20
0	1	3	0	1	0	0	35	34
0	1	1	1	0	0	0	22	19
0	0	11	1	0	0	0	29	29
0	0	8	0	1	0	0	23	
0	0	6	1	0	0	0	28	33
0	0	3	0	0	0	0	20	25
0	1	1	0	1	0	0	22	24
0	0	3	0	1	0	0	18	21
0	1	12	0	0	0	0	43	56
0	1	10	1	0	0	0	36	36
0	0	6	0	0	0	0	28	30
0	0	6	1	0	0	0	43	44
0	1	14	1	0	0	0	18	26
0	1	11	0	0	0	0	46	49
0	1	1	0	0	0	0	17	24
0	1	2	1	0	0	0	23	29
0	1	2	0	0	0	0	36	41
0	1	7	0	0	0	0	41	45
0	1	2	0	0	0	0	30	34
0	1	2	1	0	0	0	36	37
0	1	12	1	0	0	0		
0	1	3	0	0	0	0	27	26
0	1	2	0	0	0	0	25	30
0	0	10	0	0	0	0	23	29
0	1	5	0	0	0	0	26	30
0	1	1	0	0	0	0	25	28
0	1	1	1	0	0	0	25	25
0	0	1	0	0	0	0	42	43
0	0	2	0	0	0	0	29	35
0	0	7	0	0	0	0	29	29
0	1	9	1	1	0	0	18	25
0	0	3	1	1	0	0	24	28
0	0	4	0	0	0	0	23	30
0	0	5	0	0	0	0	25	29
0	1	1	1	0	1	1	17	29
0	1	1	0	0	0	0	26	32
0	1	9	0	0	0	0		
0	1	2	0	0	0	0	27	28
0	1	3	0	0	0	0	20	25
0	1	2	1	0	0	0		
0	1	7	0	1	0	0	26	28
0	1	2	0	0	0	0	29	29
0	0	2	0	1	0	0	25	30
0	0	5	0	0	0	0	28	30
0	1	8	1	0	0	0	26	29
0	1	1	0	0	0	0	24	30
0	0	1	0	0	0	0	18	19
0	1	9	0	0	0	0	26	28
0	0	1	1	0	0	0		

0	0	8	0	0	0	0	25	28
0	1	2	0	0	0	0	26	32
0	0	2	0	1	0	0	36	30
0	0	15	1	0	0	0	28	34
0	0	4	0	0	0	0	25	27
0	1	3	1	0	0	0	26	28
0	1	7	0	0	0	0	25	29
0	0	6	0	0	0	0	24	27
0	0	1	0	0	0	0	22	25
0	0	19	0	0	0	0	26	28
0	1	4	0	0	0	0	21	22
0	1	1	1	0	0	0	25	29
0	1	9	0	0	0	0	26	30
0	1	1	0	0	0	0	24	28
0	0	17	1	0	0	0	26	30
0	0	7	0	0	0	0	35	37
0	0	2	0	0	1	0	23	26
0	1	7	1	0	0	0	24	26
0	1	7	0	1	0	0	26	27
0	1	7	1	1	1	1	25	28
0	0	9	0	0	0	0	34	33
0	0	10	1	0	0	0	44	44
0	0	3	0	0	0	0	40	43
0	0	9	1	1	0	0		
0	1	8	0	0	0	0	25	29
0	0	11	0	0	0	0	27	35
0	0	1	1	0	0	0	33	37

12.3 Anexo: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP / Nº 97/ 2005

Rio de Janeiro, 16 de setembro de 2005

Ilma
Profª. Esther Maria Thereza Guerreiro
Disciplina de Ginecologia

Conforme determinação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em sua reunião de 16 de setembro de 2005, o projeto "**Estudo Clínico e Epidemiológico de Eventos Pré-Natais associados à Síndrome de Moebius**" foi aprovado segundo a Resolução 196/96.

Atenciosamente

Marcus Vasconcellos
Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG

c/c. Arquivo da CEP e DECIGE