

СИНДРОМ МЕБИУСА В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

* А.К. Турманбетова, Ж.М. Нукебаева, М.М. Лепесова

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Синдром Мебиуса – редкая патология нервной системы, которая проявляется аномалией строения черепно-мозговых нервов. Впервые патология была описана невропатологом Паулем Мёбиусом и по сей день является плохо изученной аномалией. Существует несколько теории развития данного синдрома, но ни один из них не признан главенствующим. Поэтому синдром Мебиуса рассматривается как мультифакториальный синдром. Точных диагностических критериев этого синдрома не существует, а несоответствие связанных признаков затрудняет определение. В данной статье представлено описание двух клинических случаев этого редкого синдрома, что в свою очередь, поможет практикующему неврологу лучше верифицировать этот синдром.

Ключевые слова: синдром Мебиуса, синдром Мебиуса-Поланда, поражение отводящего нерва, поражение лицевого нерва, аномалия черепно-мозговых нервов.

Введение. Синдром Мебиуса (MBS) – неспецифический симптомокомплекс, отличительным признаком которого является аномалия строения черепно-мозговых нервов, в особенности лицевого и отводящего нервов. Впервые патология была описана невропатологом Паулем Мебиусом в 1888 г. и по сей день является малоизученной аномалией. Было установлено, что существуют некоторые механизмы развития синдрома: аплазия или гипоплазия ядер черепных нервов, их разрушение (самый частый механизм), поражение нервных волокон и миопатия. Этиология и патогенез MBS остаются неясными и противоречивыми с момента первоначальных описаний фон Грефе и Мебиусом, и в течение десяти лет ведутся дебаты о том, имеет ли MBS генетическую этиологию или нет. Было предложено несколько теорий, среди которых в качестве этиологических факторов выступают токсическое воздействие на плод, генетически обусловленные сосудистые ромбенцефальные аномалии развития, но наиболее обоснованной из них является теория транзиторного ишемического или гипоксического инсульта плода [1].

Несмотря на то, что большинство случаев синдрома Мебиуса носит спорадический характер, описаны случаи с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и рецессивным X-сцепленным наследованием. Также были продемонстрированы цитогенетические аномалии в хромосомах 1 и 13. Хотя до настоящего времени не определен ген, ответственный за развитие синдрома, имеются данные что, что у ряда пациентов с MBS были выявлены мутации de novo в генах PLXND1 и REV3L [8]. Однако гены PLXND1 и REV3L совершенно не связаны с миграцией нейронов во время развития заднего мозга и синтезом трансляций ДНК, необходимого для репликации эндогенно поврежденной ДНК [9].

Точных диагностических критериев этого синдрома не существует, а несоответствие связанных признаков

затрудняет определение. Клинически синдром Мёбиуса проявляется неподвижным маскообразным лицом, отсутствием мимических реакций, аномалиями развития нижней челюсти, в том числе нижней микрогнатией, возможно возникающей из-за недостаточной подвижности нижней челюсти на ранних стадиях внутриутробного развития, нарушением глотания при приеме пищи (из-за паралича жевательных и глотательных мышц). Чаще всего поражаются отводящий и лицевой черепные нервы. Иногда страдают и другие черепные нервы: глазодвигательный, блоковый, тройничный, языкоглоточный, блуждающий и подъязычный черепные нервы. В тяжелых случаях у пациентов могут наблюдаться дисфагия, черепно-лицевой дисморфизм, аномалии развития верхних конечностей, гипоплазия большой грудной мышцы (аномалия Поланда) и умственная отсталость. В младенчестве у этих пациентов выявляются трудности с кормлением и аспирация. С возрастом развиваются невыразительность лица и речи, что в свою очередь приводит к затруднениям в социальной адаптации.

По результатам другого исследования, проведенного итальянскими учеными, который включал 50 детей с диагнозом синдрома Мебиуса [9], поражение лицевого нерва (полного/частичного), двустороннего или одностороннего) присутствовало у 96% пациентов, а отводящего нерва у 85%. Два пациента были без нарушения VII нерва, а семь пациентов не имели поражения VI нерва и, таким образом, были классифицированы как мебиусоподобные из-за участия других ЧМН. Дополнительными пораженными ЧМН были числа III-IV в 16%, V в 11%, VIII и X каждый в 8%, XI в 6%, IX, чаще всего частично, в 22% и XII в 48% случаев. Их развитие характеризовалось глобальной задержкой в возрасте одного года, двигательными, эмоциональными и речевыми трудностями в возрасте двух лет, тенденцией к нормализации в возрасте трех лет, но со слабостью координации рук и глаз и достижением средних резуль-

татов в возрасте пяти лет. В целом 90% детей имели нормальный коэффициент развития, тогда как только у 10% проявлялся когнитивный дефицит.

При нейровизуализации обнаруживаются гипоплазия моста/продолговатого мозга, подъязычного выступа, лицевых холмиков и мозжечка. Также сообщалось о кальцинозе отводящих ядер в мосту и об отсутствии средней ножки мозжечка [2; 3; 4; 6; 7].

К. Белл и соавторы провели систематический обзор литературы, в результате которого была собрана серия сложных случаев из 449 человек с синдромом Мебиуса [5], где они представили доказательства для двух групп синдрома Мебиуса:

- Тип 1: проявляются микрогнатия, аномалии конечностей и трудности при кормлении/глотании, которые, как правило, возникают вместе.

- Тип 2: фенотипически разнообразен, но больше связан с рентгенологически выявляемыми неврологическими аномалиями и задержкой развития.

В данной статье представлено описание двух клинических случаев этого редкого синдрома, что в свою очередь поможет практикующему неврологу лучше верифицировать этот синдром.

Клинический случай 1. Ребенок А., мальчик, возраст 8 мес. Жалобы на момент осмотра на задержку развития, отсутствие мимики. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-ой беременности, протекавшей на фоне лечения зубов (с приемом лекарственных средств) на раннем сроке. Роды 2, физиологичные, в сроке 40-41 нед. Период новорожденности – желтуха, судороги в виде заведения глазных яблок вверх. Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом: Эпилепсия (принимают конвулс). Наследственность по эпилепсии, ВПР не отягощена (в семье старший ребенок, девочка, 4 года – здорова). Брак не родственник. Объективно во время осмотра обращает внимание выраженная двусторонняя гипомимия лица (в покое, при плаче), опущенные углы рта (карпий рот), постоянно открытый рот, микрогнатия, эпикант, низкопосаженные ушные раковины. Врожденная аномалия левой кисти в виде недоразвития пястных костей, фаланг, синдактилии II-V пальцев. Монголоидные пятна на ягодицах и пояснице. Отмечается снижение пальцебравого рефлекса. Задержка моторного развития – ребенок не сидит, не ползает, опоры на стопы нет. Мышечная гипотония. Из обследования: заключение ЭЭГ (от 14.09.20 г.): Корковая ритмика в состоянии бодрствования и сна сохранна, умеренно дезорганизована, зональные различия выражены. Физиологические транзиты сна присутствуют. В фоне сна регистрируются единичные острые волны в лобно-центральных отведениях слева. Специфической грубой патологической активности нет. Рентгенография кисти (от 16.09.20 г.) – Синдактилия 2, 3, 4, 5-пальцев (кожная форма). Эктродактилия левой кисти. Цитогенетическое исследование кариотипа ребенка (от 30.06.20 г.) – Кариотип: 46, XY. Хромосомной патологии не обнаружено. Заключение МРТ головного мозга с оценкой перфузии, МРТ – трактографией (от 16.09.20 г.) МР картина энцефалопатии гипоксически – ишемического генеза. Признаки двухстороннего отомастоидита. Заключение

ЭНМГ (от 18.09.20 г.): Снижение амплитуды ответов мимических мышц с обеих сторон. Учитывая вышеуказанные данные было сделано следующее заключение: Наличие симптомов поражения лицевого нерва (маскообразное (гипомимичное) лицо) и сочетание его с аномалией конечности (врожденная аномалия кисти слева – недоразвитие кисти, фаланг пальцев, синдактилия), укладываются в синдром Мебиуса. По данным Telich-Tarriba JE и соавторов, пороки развития верхних конечностей у пациентов с синдромом Мебиуса встречаются в 16.3% случаев [10].

Клинический случай 2. Ребенок Н., девочка, возраст 11 мес. Жалобы на момент осмотра на асимметрию лица, слабость в левой руке. Из анамнеза: ребенок от 3 – ей беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в третьем триместре (предыдущие беременности – роды, 2 ребенка 4 и 5 лет, здоровы). Роды 3, физиологичные, в сроке 38 недель. Вес при рождении 3200 г. Рост 52 см. Период новорожденности – невозможность сосательного движения за счет врожденного пареза мимической мускулатуры. Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом: Парез лицевого нерва. Наследственность не отягощена. Национальность – казахи. Брак не родственник. Фенотипически: Голова округлой формы. Короткая шея. Визуально гипоплазия грудной и трапециевидной мышц с левой стороны. Асимметричное положение сосков (слева сосок расположен ниже). Гипоплазия соска слева. Брахидактилия кистей. Эпикант, узкие глазные щели. Асимметрия лица за счет гипомимии левой половины лица. Относительная нижняя микрогнатия и микроглоссия. В неврологическом статусе: со стороны ЧМН – глазные щели асимметричные (левая глазная щель шире), сходящееся косоглазие, асимметрия лица в покое, угол рта слева опущен. Мышечный тонус в ногах достаточный, в руках умеренно снижен слева. СХР вызываются. Моторное развитие – самостоятельно сидит, ползает по-пластунски, стоит у опоры. Эмоции – крик. На контакт не идет, на осмотр реагирует беспокойством, криком, плачем (без слез). Обследование: заключение ЭНМГ (от 22.10.21 г.) – Признаки нарушения проведения по лицевому нерву слева по аксональному типу: ответы с мимических мышц на осмотре не вызываются. Проводимость нервов верхних конечностей в пределах нормы. Данные, указывающие на поражение лицевого и отводящего нервов и сочетание их с гипоплазией грудной и трапециевидной мышц слева, дают основание сделать заключение, что данный случай является синдромом Мебиуса – Поланда. Так в исследовании проведенным McClure и соавт. у 20% из 44 пациентов с синдромом Мебиуса был диагностирован синдром Поланда [11].

Выводы. Таким образом представленные два клинических случая подчеркивают клиническую гетерогенность проявления синдрома Мебиуса. Учитывая перинатальный анамнез представленных случаев возможно имеет смысл быть в качестве этиологического фактора влияние лекарственных средств и вирусной инфекции в развитии этого синдрома. Необходимо конкретизировать признаки характерные для этого синдрома с целью улучшения верификации этого состояния. Также необ-

ходимы более углубленные исследования в определении роли генетического фактора в этиологии синдрома Мебиуса.

References:

1. Abramson D.L., Cohen M.M. Jr., Mulliken J.B. Möbius syndrome: classification and grading system. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep; 102(4):961-7. doi: 10.1097/00006534-199809040-00004. PMID: 9734409.
2. Vyas S., Prabhakar A., Bhanu K.U., Singh P., Khandelwal N. Möbius syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Oct-Dec; 7(4):596-597. doi: 10.4103/0976-3147.186974. PMID: 27695248; PMCID: PMC5006480.
3. Kim N., Kim J.H., Kim J.S., Hwang J.M. Möbius syndrome: clinico-radiologic correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Nov; 256(11):2219-2223. doi: 10.1007/s00417-018-4089-3. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069750.
4. Ouanounou S., Saigal G., Birchansky S. Möbius syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Feb; 26(2):430-2. PMID: 15709151; PMCID: PMC7974090.
5. Bell C., Nevitt S., McKay V.H., Fattah A.Y. Will the real Moebius syndrome please stand up? A systematic review of the literature and statistical cluster analysis of clinical features. *Am J Med Genet A.* 2019 Feb; 179(2):257-265. doi: 10.1002/ajmg.a.60683. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30556292.
6. Pedraza S., Gámez J., Rovira A., Zamora A., Grive E., Ragner N., Rusalleda J. MRI findings in Möbius syndrome: correlation with clinical features. *Neurology.* 2000 Oct 10; 55(7):1058-60. doi: 10.1212/wnl.55.7.1058. PMID: 11061273.
7. Kuhn M.J., Clark H.B., Morales A., Shekar P.C. Group III Möbius syndrome: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Sep-Oct; 11(5):903-4. PMID: 2120994; PMCID: PMC8334103.
8. Tomas-Roca L., Tsaalbi-Shtylik A., Jansen J.G., Singh M.K., Epstein J.A., Altunoglu U., Verzijl H., Soria L., van Beusekom E., Roscioli T., Iqbal Z., Gilissen C., Hoischen A., de Brouwer APM, Erasmus C., Schubert D., Brunner H., Pérez Aytés A., Marin F., Aroca P., Kayserili H., Carta A., de Wind N., Padberg G.W., van Bokhoven H. De novo mutations in PLXND1 and REV3L cause Möbius syndrome. *Nat Commun.* 2015 Jun 12; 6:7199. doi: 10.1038/ncomms8199. PMID: 26068067; PMCID: PMC4648025.
9. Picciolini O., Porro M., Cattaneo E., Castelletti S., Masera G., Mosca F., Bedeschi MF. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr.* 2016 Jun 3; 42 (1):56. doi: 10.1186/s13052-016-0256-5. PMID: 27260152; PMCID: PMC4893276.
10. Telich-Tarriba J.E., Navarro-Barquin D.F., Verdezoto-Gaibor K., Cardenas-Mejia A. Prevalence of Hand Malformations in Patients with Moebius Syndrome and Their Management. *Hand (N Y).* 2022 Nov; 17 (6):1292-1296. doi: 10.1177/1558944721994265. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33641474; PMCID: PMC9608308.
11. K. McClure, Philip MD.; Kilinc, Eray MD.; Oishi, Scott MD.; I. Riccio, Anthony MD; A. Karol, Lori MD. Mobius Syndrome: A 35 – Year Single Institution Experience. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 37(7): p e446-e449, October/November 2017. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001009.

НЕВРОЛОГ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ МЕБИУС СИНДРОМЫ (клиникалық жағдайлар)

* А.К. Турманбетова, Ж.М. Нукебаева, М.М. Лепесова

«Қазақстан – Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Мебиус синдромы - жүйке жүйесінің сирек кездесетін патологиясы. Ол бас сүйек нервтерінің құрылымындағы аномалиямен көрінеді. Алғаш рет патологияны невропатолог Пол Мебиус сипаттады және бүгінгі күнге дейін нашар түсінілген аномалия болып табылады. Бұл синдромның дамуының бірнеше теориялары бар, бірақ олардың ешқайсысы басым деп танылмайды. Сондықтан Мебиус синдромы көп факторлы синдром ретінде қарастырылады. Бұл синдромның нақты диагностикалық критерийлері жоқ, осы синдромға тән белгілердің нақты айқындалмауы бұл синдромды анықтауды қиындатады. Бұл мақалада осы сирек кездесетін синдромның екі клиникалық жағдайы сипатталады. Бұл өз кезегінде тәжірибеші невропатологқа осы синдромды жақсырақ анықтауға көмектеседі.

Кілт сөздер: Мебиус синдромы, Мебиус-Поланд синдромы, әкетуші нервтертің зақымдануы, бет нервінің зақымдануы, бас сүйек нервтерінің аномалиясы.

MOEBIUS SYNDROME IN THE PRACTICE OF A NEUROLOGIST
(Clinical Cases)

* Arailym Turmanbetova, Zhuldyz Nukebaeva,
Marzhan Lepessova

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

Mobius syndrome is a rare pathology of the nervous system, which is presented by an anomaly in the structure of the cranial nerves. For the first time, the pathology was described by the neurologist Paul Möbius and to this day is a poorly understood anomaly. There are several theories of the development of this syndrome, but none of them is recognized as dominant. Therefore, Mobius syndrome is considered as a multifactorial syndrome. Precise diagnostic criteria for this syndrome do not exist, and the inconsistency of associated features makes identification difficult. This article provides a description of two clinical cases of this rare syndrome, which in turn will help the practicing neurologist to better verify this syndrome.

Key words: Möbius syndrome, Möbius-Poland syndrome, abducens nerve lesion, facial nerve lesion, cranial nerve anomaly.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Турманбетова Арайлым Косаналиевна, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», докторант 1-го года обучения по ОП «Медицина», Казахстан, Алматы. E-mail: arailym.lmn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 25.02.2023.

Принята к публикации: 17.03.2023.

.....
Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Turmanbetova Arailym, NEI «Kazakh-Russian Medical University» doctoral student of the 1st year of study in the educational program "Medicine", Kazakhstan, Almaty. E-mail: arailym.lmn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 25.02.2023.

Accepted for publication: 17.03.2023.