

Möbius Sendromunda Otizm: Eştanı mı, Rastlantı mı?

Autism in Moebius Syndrome: Comorbidity or a Coincidental State?

İbrahim Durukan ¹, Tümer Türkbay ²

¹ Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

² Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

ÖZET

Yaygın gelişimsel bozukluklar, yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren; sosyal ilişkiler, iletişim, davranış ve bilişsel gelişimde gecikme ve sapmayla belirli nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Möbius sendromu, alt ya da üst ekstremitelerde kas ya da kemik malformasyonları ile ilişkili tek ya da çift taraflı yüz ve göz felci ile karakterize bir klinik durumdur. Otizm ile belli bazı tıbbi durumlar arasında nedensel ilişki olabileceği öngörülmüşse de bu sonuca varmak çok kolay değildir. Olgu sunumları ve araştırmalar, Möbius sendromunda otizm eştanısına dikkat çekmektedir. Araştırmalarda Möbius sendromu ile otizm arasında güçlü bir ilişki varlığına vurgu yapılmasına karşın bu ilişki ile ilgili bazı sorular hala yanıtız kalmaya devam etmektedir. Otizmin Möbius Sendromunda tanılı hastalarda sık olduğunu savunan çalışmaların yanında daha az saptandığını bildiren çalışmalar da vardır. Möbius sendromunun klinik özelliklerinin otizm tanısı koymada oluşturduğu güçlükler akılda tutulmalıdır. Geniş olgu serilerinde hem otizm eştanılı Möbius sendromu olgularının uzun dönem takibi bu birlikteliğin bir eştanı durumu mu yoksa sadece rastlantısal bir durum mu olduğunu anlamada önemli gözükmektedir. *Anahar Sözcükler: Möbius Sendromu, Otizm, Eştanı*

ABSTRACT

Pervasive developmental disorders are neuropsychiatric disorders that start in early years of life, last lifelong, and characterized by delay and abnormality in social relationship, communication, behavior and cognitive development. Moebius syndrome is a clinical condition characterized by unilateral or bilateral eye-face palsy associated with muscle or bone malformations in the upper or lower limbs. Most accepted clinical criteria to characterize the sequence are the involvement of the VI and VII cranial nerves. Though some authors suggest a causal relationship between autism and some medical conditions, to draw such result is quite complicated and difficult. Case reports and articles draw attention to the comorbidity of autism in Moebius syndrome. Despite arguments favoring a strong relationship between autism and Moebius syndrome, some questions about this relationship are still left unanswered and controversial. There are some research findings suggesting higher prevalence of autism among patients with Moebius syndrome, however some others did not report an increase in autism prevalence in Moebius syndrome. Clinical features of Moebius syndrome comprise difficulties in making diagnosis of autism. Long term follow-up of larger number of cases are necessary to understand whether the presence of both autism and Moebius

syndrome in a patient represents comorbidity or only a coincidental condition.
 Keywords: Moebius Syndrome, Autism, Comorbidity

(*Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(3):308-317*)
 Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no3/
 Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 18 Mart 2010 / March 18, 2010

Otistik spektrum bozuklukları, yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren; sosyal ilişkiler, iletişim, davranış ve bilişsel gelişimde gecikme ve sapmayla belirli nöropsikiyatrik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Otistik spektrum bozuklukları içinde en çok bilineni olan otizm, sosyalleşme ve iletişim becerileri ile tekrarlayıcı davranış alanlarındaki bozukluklar ile ilgili tanı ölçütlerinden en az 6 tanesinin otuzuncu aydan önce karşılandığı bir klinik tablodur.[1] Otizm, genetik ve diğer organik faktörlerin beyin gelişim ve organizasyonu üzerine olan etkilerine bağlı olan nörogelişimsel bir durumdur.[2]

Otistik olguların bir kısmının, bazı tıbbi durumlarla (tuberoz skleroz, prematürite, gebelikte annenin kızamıkçık geçirmesi vb) ilişkili olduğu gerçeği, bu çocukların gelişimlerinin erken dönemindeki olası anormallikler ile ilgili bazı kanıtları gündeme getirmiştir. Fakat otizm ile belli bazı tıbbi durumlar arasındaki nedensel ilişki karmaşıktır. Gerçekte temel sorun aralarında bir ilişkinin olup olmadığı değil, bu ilişkinin genel popülasyondan fazla olup olmadığıdır. Gilberg ve Coleman [3] bu ilişkinin yaklaşık %25 düzeyinde olduğunu, Rutter [4] ise %10'lar civarında olduğunu belirtmektedir.

Bu gözden geçirme yazısı, Möbius sendromu ile otizm ilişkisini her yönden değerlendirip, ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu makalede Möbius sendromunun olgularında rastlanan otistik bulguların gerçekten bir eştanı durumuna mı işaret ettiği, yoksa bu birlikteliğin rastlantısal bir durum mu olduğu sorusuna yanıt aranmaktadır. Bu amaçla "Moebius syndrome, autism" anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru taranmış, ulaşılan araştırma ve olgu sunumlarından yararlanılarak bu derleme hazırlanmıştır.

Möbius Sendromu

Genel ve Klinik Özellikler

Möbius sendromu, nadir rastlanan, alt ya da üst ekstremitelerde kas ya da kemik malformasyonları ile ilişkili tek ya da çift taraflı yüz ve göz felci ile karakterize ilerleyici olmayan, konjenital bir klinik durumdur. Klinik tabloyu en iyi yansıtan ölçüt 6. ve 7. kafa çiftlerinin tutulumudur.[5] Diğer kafa çiftleri (özellikle 9,10 ve 12.) nadiren de olsa tutulmaktadır. Psikomotor beceriler

ve konuşma gelişiminde gecikme sık rastlanan bir bulgudur. Bu olguların en belirgin fiziksel özelliği maske benzeri yüz görünümünün olmasıdır. Bunun yanında salya akışı, strabismus ve konuşma güçlüğü de sık rastlanan diğer belirtilerdir. Bu belirtiler nedeniyle bu olgulara yanlışlıkla zeka geriliği tanısı konabilmektedir. Günümüzde tanı için gerekli minimal ölçütlerde fikir birliği yoktur. Araştırmacıların bir kısmı tanı için hem konjenital 6. ve 7. sinir felcini hem de iskelet deformitelerinin varlığını gerekli görürken, bir kısmı ise konjenital fasiyal sinir felcini yeterli görmektedir. Tablo.1'de Möbius Sendromunda saptanan genel özellikler verilmiştir.[5]

Tablo 1. Möbius Sendromunda Saptanan Genel Özellikler

1. Maske benzeri yüz ifadesi veya tam ya da kısmi yüz felci,
2. Lateral göz hareketlerinin olmaması,
3. Göz hareketlerini kontrol eden kaslardaki güçsüzlüğe bağlı uykuda gözlerin tam kapanamaması,
4. Yutma ya da emme güçlüğü, ağızda sulanma,
5. Damakta güçsüzlük,
6. Süt dişi ve kalıcı dişlerin eksik olması,
7. Kulak memesi deformiteleri,
8. Göğüs kafesi anomalileri (skolyoz, pektoral hipoplazi, pektoral kasın yokluğu)
9. Ekstremitte anomalileri (yumru ayak, düztabanlık)

Araştırmalarda Möbius sendromu olgularında zeka geriliği görülme sıklığının %0-75 arasında değiştiği, bu olguların çoğunluğunun hafif düzeyde zeka geriliğinin olduğu belirtilmektedir.[6,7] Genel olarak ortalama olarak zeka geriliğinin %10-15 düzeyinde olduğu kabul edilmektedir.[7] Toplumda görülme sıklığı 0.0002-0.002 arasında değişmekte, her iki cinsiyette de eşit oranda görülmektedir. Möbius sendromu, kranial sinir felçleri, ekstremitte anomalileri ve kraniofasial malformasyonlarla karakterize olan ve "oromandibular ekstremitte hipogenezi sendromu" olarak adlandırılan bir sendrom kompleksinin de parçasıdır.[6]

Orofasiyal işlev bozukluklarına bağlı gelişen konuşma güçlüğü, olguların %76-90 kadarında görülebilir. Orofasiyal işlev bozukluklarına bağlı olduğu düşünülen disartri ve bunun yanında maske benzeri yüz, bu olguların iletişim becerilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Dil ve konuşmadaki güçlükler erken dönemde başlanacak konuşma terapisi eğitimi ile azaltılabilmektedir.[7] Ortopedik deformite görülme sıklığının yüksek olduğu Möbius sendromu olgularında, motor gelişim ve koordinasyon ilerleyen yaşlarda bile normal düzeylere ulaşmamaktadır.

Möbius sendromunun genel belirtileri ve özellikle maske benzeri yüz varlığı, bu olguların normal sosyal iletişim ve etkileşim kurmalarını güçleş-

tirmektedir. Bu güçleştirme özgüvende azalma, davranışsal sorunlar ve psikiyatrik bozukluklara yol açabilmektedir. Bu güçlüklerin aynı zamanda yaşla birlikte arttığı bilinmektedir.[7]

Etyolojik Faktörler

Möbius sendromunun etyolojisi ve patogenezi henüz aydınlatılabilmemiş değildir.[8-10] Bu klinik tablodan sorumlu olası nedenler arasında genetik, çevresel faktörler (misoprostol kullanımına bağlı başarısız düşük girişimleri), uzamış membran rüptürü ve korion villuslarından örnek alımı sayılmaktadır.[5] Patogenezele ilgili en çok kabul gören hipotezde; beyin sapına vertebral arterlerce yeterli düzeyde kan akışı sağlanamamasından dolayı primitif subklavian arterlerin ve dallarının hasar gördüğü ve bu nedenle Möbius sendromu belirtilerinin ortaya çıktığını savunulmaktadır.

Möbius sendromu ile ilgili bildirilen prenatal olaylar sıklıkla gebeliğin erken dönemiyle ilişkili komplikasyonlardır. Bunlar annenin gebeliğin ilk üç ayında misoprostol kullanımı, annenin gebeliğin ilk üç ayında ergotamin kullanımı ve koryon villüs biopsisidir.[11-14] Gebelikte talidomid kullanımına bağlı gelişen embriyopati embryogenezin daha erken dönemlerindeki (21-25. günler) teratojenik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Gebelikte benzodiazepinlerin kötüye kullanımı da Möbius sendromu ile ilişkili bulunmuştur.[15]

Briegel ve arkadaşları [7] Möbius sendromu ile ilişkili olabilecek 3 kromozomal alandan söz etmişlerdir. Bununla birlikte Möbius sendromu olgularının çoğunun sporadik olduğu bildirilmektedir. Trabuolsi [16] tek kranial sinir ya da kranial sinir gruplarında anormal gelişime yol açan genetik mutasyonlar olabileceğini, Rizos ve arkadaşları [17] kan bağı olanların evliliklerinde Möbius sendromu ortaya çıkma olasılığının arttığını ancak bu artışın cinsiyet ya da ırkla ilişkili olmadığını belirtmiştir.

Gebeliğin ilk iki ayında misoprostole maruz kalma beyin gelişiminde iskemik olaylara yol açarak Möbius sendromuna yol açabilmektedir. Çünkü nöronlar anoksi gibi çevresel travmalara oldukça duyarlıdır. Misoprostol, gastrik ülser tedavisinde kullanılan prostoglandin E1'in metil ester formudur. Bu farmakolojik etkinliğinin yanında vaginal kanama ve abortusa yol açarak uterin kanamalara yol açabilir. Misoprostol ucuz, kolay ulaşılabilen, oda sıcaklığında stabil kalan bir ilaçtır. Bazı ülkelerde abortus amacıyla kullanımı, popüleritesini artırmıştır. Bazı olgularda ise ilk üç ayda kullanılmasına rağmen gebelik sonlanmamış ve devam etmiştir. Brezilya'da tecavüz ya da ensest ilişkiler ve annenin yaşamının tehlikede olduğu durumlar dışında abortus yasal değildir. Doğu ve Orta Amerika'da misoprostol abortusu indüklemek için sık olarak kullanılmaktadır. Misoprostolün döllemeyi izleyen

5-6. haftalarda (menstrüel periyodun 7-8. haftaları) kullanıldığında embriyonun etkilenmeye daha müsait olduğu düşünülmektedir.[5]

Möbius sendromunda tabloya neden olan hasarın tam olarak ne zamanı olduğu bilinmemektedir. Çalışmalar ilk üç ay içindeki kritik bir zamana (muhtemelen gebeliğin 4-6. haftaları arasına) işaret etmektedir. Möbius sendromunda çoğul organ sistem anomalilerinin birlikte ortaya çıkması, embriyonik yapıların erken gelişim döneminde kritik bir süreç boyunca ortaya çıkan morfogenezdeki bozulmaya işaret ediyor olması dikkate değerdir. Bazı araştırmacılar bu mekanizmanın uterin kasılmaların indüklediği geçici hipoksi ya da anoksinin sonucu olabileceğini savunmaktadırlar.

Beyin sapını etkileyen bir hasar aynı süreçte hem otizm hem de Möbius sendromu gelişimine yol açıyor olabilir. Rodier ve arkadaşları [18] tarafından yapılan bir otopsi çalışmasında saptanan, otistik bir hastadaki fasiyal çekirdeğin yokluğu ve beyin sapının kısalmış olması otizmde patojenik bir mekanizma olarak değerlendirilen nöral tüp gelişimi sürecinde arka beyinde motor kafa çifti sinir çekirdeğini oluşturan bazal tabakanın gelişimindeki kesintiye işaret etmektedir. Bu bulgular nöral gelişim esnasında arka beyinde kesintinin olduğu farede Hoxa-1 gen modelinde bildirilen benzer bir defisitle de karşılaştırılmıştır. Hashimoto ve arkadaşları [19] tarafından yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmasında otistik çocukların beyin sapı ve serebellumlarının kontrol grubuna oranla belirgin derecede küçük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun otistiklerde belirtilen yapıların hacimlerinin zamanla artmasının ilerleyici dejeneratif bir süreçten daha ziyade erken dönem hasarı ve hipoplazi varlığına işaret ettiği savunulmuştur.[19]

Möbius Sendromu ve Otizm Birlikteliği

Olgu sunumları [20-22] ve araştırmalar [5,6,8,23] Möbius sendromunda otizm eştanısına dikkat çekmektedir. Araştırmalarda Möbius sendromu ile otizm arasında güçlü bir ilişki varlığına vurgu yapılmasına karşın bu ilişki ile ilgili bazı sorular hala yanıtsız kalmaya devam etmektedir. Burada en önemli güçlük Möbius sendromu olgularına otizm tanısının konmasında yaşanmaktadır. Kranial sinir felçlerine bağlı olarak tipik yüz ifadesi ve göz temasının oldukça azalmış olması ve hatta bazen ortadan kalkması en önemli sorundur. Ayrıca eşlik eden zeka geriliğine bağlı olduğu düşünülen dil ve konuşma gecikmesi de Möbius sendromu ile otizm arasındaki diğer tanısal güçlüklerdir. Tablo.2'de Möbius sendromu ile otistik spektrum bozukluğu ilişkisini araştıran çalışmalar verilmiştir.

Gillberg ve Steffenburg [23] 17 Möbius sendromu tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada, DSM-III-R tanı ölçütlerine göre tipik otistik belirtileri olan olgu oranını %40 olarak bildirmiştir. Miller ve arkadaşları [24] 25 Möbius sendromu olgusunda yaptıkları araştırmada 6 olguda binişik olarak otizm tanısı koymuşlardır. Otizm tanısı DSM-III-R tanı ölçütlerine dayanarak konmuş, ayrıca olgular Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) ve Aberrant Behavior Checklist (ABC) ile değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Möbius sendromu ile otistik spektrum bozukluğu ilişkisini araştıran çalışmalar

Çalışma	Olgu Sayısı (MS/Toplam)	Tanı Ölçütü	Ölçekler
Gilberg ve Steffenburg [23]	6/17	DSM-III-R	-
Miller ve ark. [24]	6/25	DSM-III-R	CARS, ABC, ADI-R
Johansson ve ark. [6]	10/25	DSM-III-R	CARS, ABC
Bandim ve ark.[5]	7/23	DSM-IV	CARS
Verzjil ve ark. [8]	2/37	DSM-IV	-
Briegel ve ark. [26]	1/27	DSM-IV	ADI-R, ADOS

DSM: Dignostic and Statistical Manual of Mental Disorders, CARS: Childhood Autism Rating Scale
ABC: Autism Behavior Checklist, ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised,
ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule, MS: Möbius sendromu

Bandim ve arkadaşlarınca [5] yapılan bir başka araştırmaya klinik bulgulara dayanarak Möbius sendromu tanısı konan ardışık 28 hasta alınmıştır. Otizm tanısına yönelik psikiyatrik değerlendirme yapılmış ve değerlendirmeye alınan 28 hastadan 23'ü değerlendirmeyi tamamlayabilmiştir. Bu 23 hastanın yaş ortalaması 4.65 yıldır. Otizm tanısı koymak ve otistik belirtilerin varlığı ve şiddetini değerlendirmek için DSM-IV ve CARS kullanılmıştır. Semptomların şiddeti normal, hafif-orta-ağır otizm olarak derecelendirilmiştir. Çalışmaya alınan 23 hastanın 14'ünün (%60.8) annesinde gebeliğin ilk üç ayında misoprostol kullanım öyküsü vardı. Bu 23 hastadan 5 tanesine (%26.1) DSM-IV tanı ölçütlerine göre otizm tanısı konmuş, 2 yaşın altında 2 çocukta ise otistik benzeri davranışlar gösterilmiştir. Bu örnekteki otizm sıklığı, otizmin genel popülasyondaki sıklığından 100 kat daha yüksek saptanmıştır. Bu 7 çocuğun 6 tanesinin CARS' a göre otistik semptom şiddeti ağır düzeyde otizmi karşılaştırılacak düzeydeyken bir tanesi ise orta düzeyde otistik bulgulara sahipti. Orta ve ağır düzeyde otistik belirtilerin yanında bu 7 hastanın hepsine de zeka geriliği eşlik etmekteydi. Möbius sendromu tanısı alan otizm grubu dışındaki çocukların ortalama CARS puanları 18.4,

otistik grup için 40.4 olarak bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Otizm tanısı konan tüm hastaların DSM-IV ve CARS'da değerlendirilen belirtiler üzerindeki gözlemlere dayanarak karşılıklı sosyal etkileşim ve konuşma becerilerinde belirgin düzeyde sorun yaşadıkları ve tekrarlayıcı ve basmakalıp davranışlar sergiledikleri görülmüştür. Otizm tanısı konan 5 hastadan 3 tanesinde ve otizm benzeri davranış sergileyen 2 çocuktan bir tanesi olmak üzere toplam 4 çocukta (%57.1) de annenin gebeliğin ilk üç ayında misoprostol kullanım öyküsü vardı. 23 olgudan DSM-IV tanı ölçütlerine göre otizm tanısı konan 5 çocuğun hepsinde karşılıklı sosyal etkileşimde belirgin düzeyde bozulma, dil becerilerinde otizme özgü sorunlarla, tekrarlayıcı ve basmakalıp davranışlar saptanmıştı.

Rodier ve arkadaşları [18] fertilizasyonu takip eden 11, 12 ya da 21. günlerde 350 mg/kg valproik asite maruz kalan sıçanlarda motor nöron sayısında azalma göstermiştir. Bu ise nöral tüpün kapanma sürecinde otizm için olası bir travma olasılığını akla getirmiştir. Leong ve Ashell [25] embriyonik gelişimin belli bir kritik döneminde beyin sapının az bir kısmının hipoksiye oldukça duyarlı olduğunu savunmuşlardır. Miller ve arkadaşları ise [24] otizmin nedenlerinden az bir kısmının beyin sapının oluşumundan sorumlu hücrelerin erken dönemde travmaya uğramasının olabileceğini vurgulamaktadırlar.

Otizmin etyolojisinde genetik faktörler oldukça önemli bir yere sahip olmasına rağmen bu çalışma bazı alt grupların misoprostolle yapılan başarısız abortus girişimi yapılan gelişen embriyonun nonspesifik geçici hipoksisi ile ilişkilendirebileceği hipotezini desteklemektedir.

Johanson ve arkadaşlarıncı yapılan Möbius sendromu ile otistik spektrum bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştıran toplum temelli çalışmaya Möbius sendromu tanılı yaşları 1 ile 55 arasındaki değişen 25 olgu alınmıştır.[6] Bu olguların 21 tanesi 2 yaş ve üzerindedir. Otistik spektrum bozukluğu alanında tecrübeli bir çocuk nöroloğu tarafından 2 yaşından büyük olgular ABC, CARS ve DSM-III-R ile değerlendirilerek tanı konmuştur. Değerlendirilen 25 olgunun 6'sı otizm tanısı alırken, biri otistik benzeri bulgular (autistic like condition) göstermekte ve 3 tanesi ise otistik özellikler (autistic traits) taşımaktaydı. Bu çalışmayla otizme yol açan hasar/gelişimdeki bozulmanın zamanının tam olarak tanımlanması olası gözükmemektedir. Annelerden bazılarında maternal kanama ve spontan abortusla karakterize olan bazı zedelenmelerin olduğu saptanmıştır. Farklı durumlarda beynin farklı yerlerinde lezyonlara yol açan tekrarlayan olaylar fetusa zarar verebilmektedir. Bu nedenle otizme yol açmış beyin hasarının, gebeliğin Möbius sendromundaki diğer belirtilere yol açan hasardan daha geç bir dönemde olmuş olması olası gözükmemektedir.

Bazı araştırmalarda Möbius sendromu olgularında otizm sıklığı yüksek bildirilmişken bir kısmında ise Möbius sendromu'da otizm eştanı durumunun daha düşük olduğu görülmüştür.[8,26] Verzijl ve arkadaşlarının [8] 37 Möbius sendromu tanılı olguyla yaptıkları araştırmada sadece 2 olguya (%5.4) otizm tanısı konmuştur. Bu iki olguya aynı zamanda zeka geriliği de eşlik etmekteydi. Otizm tanısının nasıl konuğu hakkında araştırmada herhangi bir bilgi verilmemiştir. Bu araştırmada Möbius sendromu ile otizm birlikteliğinden daha çok otizm ile zeka geriliği ilişkisine vurgu yapılmıştır. Briegel ve arkadaşları zeka geriliği olmayan 27 Möbius sendromu tanılı olguda otistik spektrum bozukluğu tanılarını araştırmış, sadece bir olguda (%3.7) otistik spektrum bozukluğu tanısı konmuştur.[26] Bu iki araştırmanın sonuçları Möbius sendromunda önceki araştırmalarda saptanan yüksek otizm birlikteliğinin en azından normal zeka düzeyine sahip olgular için geçerli olmadığına işaret etmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak otistik spektrum bozukluğunun Möbius sendromu tanılı hastalarda sık olduğunu savunan araştırmaların yanında daha az saptandığını bildiren araştırmalar da vardır. Otistik spektrum bozukluğu tanısının farkındalığı, Möbius sendromu olgularının tanı ve tedavisi açısından önemlidir. Farklı çalışmalarda Möbius sendromu olgu serilerinde otistik spektrum bozukluğu sıklılığının farklı bildirilmesi örneklem sayısındaki farklılığa, çalışmanın klinik ya da toplum temelli çalışma olmasıyla ilişkili olabilir. Bu anlamda geniş olgu serilerinde hem Möbius sendromu hem de otistik spektrum bozukluğu tanılı olguların uzun dönem takibi oldukça önemli gözükmektedir. Uzun dönem takiple bu hasta gruplarının hem özgün klinik özellikleri ve seyirle ilişkili olası faktörler daha net ortaya konabilecek hem de otizmin Möbius sendromunda bir eştanı olup olmadığı daha net anlaşılabilir olacaktır. Ayrıca Möbius sendromunun klinik özelliklerinin otistik spektrum bozukluğu tanısı koymada oluşturduğu güçlükler de göz ardı edilmemelidir. Otizmin etyolojisinde genetik faktörlerin oldukça önemli bir yere sahip olmasına karşın bazı alt grupların misoprostolle yapılan başarısız abortus girişimi gibi gelişen embriyonun özgöl olmayan geçici hipoksisi ile ilişkili olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association: Dignostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.

2. Lamb JA, Parr JR, Bailey AJ, Monaco AP. Autism: in search of susceptibility genes. *Neuromolecular Med* 2002; 2:11-28.
3. Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Med Child Neurol* 1996; 38:191-202.
4. Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le Couter A. Autism and known medical conditions: myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35:311-322.
5. Bandim JM, Ventura LO, Miller MT, Almeida HC, Santos Costa AE. Autism and Moebius sequence. An exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:181-185.
6. Johansson M, Wentz E, Fernell E, Strömland K, Miller MT, Gillberg C. Autistic spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:338-345.
7. Briegel W. Neuropsychiatric findings of Möbius sequence. A review. *Clin Genet* 2006; 70: 91-97.
8. Verzijl HTFM, van der Zwaag B, Cruysberg JRM, Padberg GW. Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003; 61:327-333.
9. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. *Syndromes of the Head and Neck* (Oxford Monographs on Medical Genetics No.42). New York, Oxford University Press, 2001.
10. Kumar D. Möbius syndrome. *J Med Genet* 1990; 27:122-126.
11. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:59-64.
12. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1881-1885.
13. Graf WD, Shepard TH. Uterine contraction in the development of Möbius syndrome. *Child Neurol* 1997; 12:225-227.
14. Firth, HV, Boyd PA, Chamberlain, P, MacKenzie IK, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorionic villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991; 337:762-763.
15. Courtens W, Vamos E, Hainaut M, Vergauwen P. Möbius syndrome in an infant exposed in utero to benzodiazepines. *J Pediatr* 1992; 121:833-834.
16. Traboulsi E. Congenital abnormalities of cranial nerve development: Overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movement. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102:373-389.
17. Rizos M, Negrón R, Serman N. Möbius syndrome with dental involvement: A case report and literature review. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35:262-268.
18. Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryology origin for autism: developmental anomalies of cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 1996; 370:247-261.
19. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995; 25:1-18.

-
20. Gillberg C, Winnergard I. Childhood psychosis in a child with Moebius syndrome. *Neuropediatrics* 1984; 15:147-149.
 21. Larrandaburu M, Schuler L, Ehlers JA, Reis AM, Silveira EL. The occurrence of Poland and Poland-Moebius syndromes in the same family: further evidence of a genetic component. *Clin Dysmorphol* 1999; 8:93-99.
 22. Ornitz EM. The functional neuroanatomy of infantile autism. *Int J Neurosci* 1983; 19:85-124.
 23. Gillberg C, Steffenburg S. Autistic behaviour in Moebius syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1989; 99:399-406.
 24. Miller M, Strömland K. The Möbius sequence: a relook. *J AAPOS* 1999; 3:199-208.
 25. Leong S, Ashwell KW. Is there a zone of vascular vulnerability in the fetal, brain stem? *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19:265-275.
 26. Briegel W, Schimek M, Kamp-Becker I, Hofmann C, Schwab KO. Autism spectrum disorders in children and adolescents with Moebius sequence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18:515-519.