

Secuencia de Moebius: reporte de cinco casos y revisión de literatura

ERIKA DEL CARMEN OCHOA CORREA,^a CAROLINA PALLARES TRUJILLO,^b MÓNICA AGUINAGA RÍOS,^c
BRAULIO A. RÍOS FLORES,^d JORGE M. IBARRA-PUIG,^e DORA GILDA MAYÉN MOLINA^f

RESUMEN

Introducción: La Secuencia de Moebius es una patología congénita caracterizada por diplejía facial, parálisis del VI y VII par uni o bilateral, que puede coexistir con lesiones de otros pares craneales y malformaciones en extremidades.

Material y métodos: Se describen las características clínicas de cinco casos con Secuencia de Moebius atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Resultados: Caso 1: masculino, hipoactivo, diplejía facial, endotropía bilateral, sensibilidad conservada, succión, movilidad lingual y fuerza conservadas, nauseoso débil, cocleopalpebral presente, pie equino izquierdo; Caso 2: masculino, activo, diplejía facial, endotropía bilateral, cocleopalpebral ausente, pie equino bilateral; Caso 3: masculino, hipoactivo, diplejía facial, endotropía bilateral, succión y lengua normales, cocleopalpebral presente, pie equino bilateral; Caso 4: masculino reactivo, diplejía facial, endotropía bilateral, boca en carpa, succión débil, micrognatia, pie equino bilateral; Caso 5: femenino, hipoactivo, braquicefalia, diplejía facial, endotropía bilateral, puente nasal plano, boca en carpa, succión débil, micrognatia, pie equino varo izquierdo.

Conclusiones: La Secuencia de Moebius es una entidad rara cuya etiología no es clara, existen dos teorías una genética y una isquémica. Se presentó una serie de cinco casos con Secuencia de Moebius en los cuales la constante es la diplejía facial y parálisis de abductores oculares y además se encontraron malformaciones musculoesqueléticas, lo que apoya la teoría de afección de nervios periféricos, además de la degeneración de los nervios craneales.

PALABRAS GUÍA: Moebius, diplejía facial, neonato.

^a *Pediatra Neonatóloga. Diplomado de Genética de la Reproducción y Perinatal.*

^b *Pediatra. Médico en Diplomado Neurología Neonatal.*

^c *Médico Adscrito del Departamento de Genética.*

^d *Neurólogo Pediatra. Médico Adscrito al Departamento de Neurología Perinatal.*

^e *Jefe del Departamento de Neurología Perinatal.*

^f *Jefe del Departamento de Genética. Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".*

Correspondencia:

Dra. Mónica Aguinaga Ríos

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", Torre de Investigación 2º piso.

Montes Urales 800, Col. Lomas de Virreyes. Delegación Miguel Hidalgo, C.P. 11000, México, D.F.

Tel: 01(55) 5520-9900, Ext. 316

Correo electrónico: monicaguinaga@yahoo.com.mx

Recibido: 23 de enero de 2008.

Aceptado: 25 de febrero de 2008.



INTRODUCCIÓN

La Secuencia de Moebius es una patología congénita poco frecuente caracterizada por parálisis del nervio facial uni o bilateral, acompañada de incapacidad para la abducción ocular, presente desde el nacimiento. Fue descrito en un inicio por Von Graefe en 1880,¹ el síndrome fue revisado y redefinido por Moebius entre 1888 y 1892.² En 1939 Henderson modificó la definición e incluyó pacientes con parálisis facial unilateral.³ Las anomalías musculoesqueléticas ocurren en un tercio de los casos y pueden comprender: sindactilia, braquidactilia, ectrodactilia, pie equino varo y, menos frecuente, anomalía de Poland.^{1,3,4} La patogenia aún es desconocida.

En la actualidad se han postulado para su explicación dos teorías: genética e isquémica.^{5,6} En la teoría genética, Kremer⁷ y Verzijl⁵ propusieron la presencia de un gene para la secuencia de Moebius, localizado en el cromosoma 13q12.2-q13 (MBS1). También se han encontrado *loci* en el cromosoma 3q21-q22 (MBS2) y en el cromosoma 10q21.3-q22 (MBS3) por estudios de ligamiento.³ Desde 1921 se han descrito casos familiares con diferentes patrones de herencia.^{5,8-10}

En la teoría isquémica se sugiere la aparición de una disrupción en el flujo sanguíneo. Existe una fuerte asociación con el uso prenatal de misoprostol, como generador de un evento isquémico en el cerebro embrionario durante las etapas tempranas de la gestación.¹¹⁻¹⁶

Actualmente se están intentando correcciones quirúrgicas en donde se pretende extender axones hasta los músculos faciales y revascularizarlos con microcirugía.¹⁷ El pronóstico de estos pacientes depende del tipo de afectación y las mayores secuelas y la probabilidad de supervivencia de los pacientes con secuencia de Moebius está determinada por la intensidad del trastorno de deglución, la función ventilatoria y el reflujo gastroesofágico, a los que se pueden sumar alteraciones del ritmo cardíaco. En este trabajo se describen las características clínicas de cinco pacientes con secuencia de Moebius.

PRESENTACIÓN DE CASOS

• **Caso 1.** Producto masculino de la gesta 3, de madre de 21 años, con *Lupus* discoide inactivo,

obtenido por parto eutócico a término, calificado con Apgar 8/9, con 36 semanas de gestación por Capurro, peso al nacimiento de 2,470 g. Paciente hipoactivo, no establece contacto con el medio de manera adecuada, fontanela anterior normotensa, boca en carpa, diplejía facial, endotropía persistente bilateral, sensibilidad facial conservada, succión presente, lengua con movilidad y fuerza adecuada, paladar ojival, reflejos nauseoso débil y cocleopalpebral dudoso, cuello en gota, extremidades con hipotonía, fuerza disminuida, pie equino varo izquierdo, reflejo extensor plantar presente. Potenciales evocados visuales normales. Potenciales evocados auditivos con prolongación de latencia derecha. Ultrasonido transfontanelar normal. A los cuatro meses presenta contacto con el medio, sigue objetos y sonidos, tiene pobre deglución, no utiliza manos, no hay sostén cefálico, persiste la diplejía facial, presenta fasciculaciones linguales, hipotono axial y pie equino izquierdo (Figura 1).

• **Caso 2.** Recién nacido masculino producto de la gesta 3, de madre de 23 años, con aborto previo por causa desconocida. Nace por vía abdominal por falta de progresión de trabajo de parto, calificado con Apgar 8/9, con 38.6 semanas de gestación por Capurro y peso al nacimiento 3,060 g. Paciente activo, reactivo, con fontanela anterior normotensa, diplejía



Figura 1
Fascies dipléjica, con endotropía bilateral



Figura 2
Hipotonía axial, diplejía facial,
pie equino varo bilateral



Figura 3
Endotropía persistente

facial, ojos con endotropía persistente, pupilas normales, paladar íntegro, reflejo coceleopalpebral ausente. Manos empuñadas de forma intermitente, tono y fuerza normal, prensión presente, pie equino varo bilateral. Potenciales evocados auditivos y visuales normales. Velocidad de conducción de nervio facial con lesión axonal bilateral y lesión axonal de nervio trigémino. Ultrasonido transfontanelar normal (Figura 2).

- **Caso 3.** Paciente masculino producto de la gesta 1, de madre de 15 años (aparentemente sana). Nace por parto eutócico a término, calificado con Apgar 3/7, requiere de dos ciclos de presión positiva, tiene 36.4 semanas de gestación por Capurro, peso 2,550 g; se observa hipoactivo, con diplejía facial, puente nasal amplio, endotropía persistente, movimientos de recto superior e inferior conservados, sensibilidad conservada, retromicrognatia, succión y movilidad lingual normal, hipotonía axial, pie equino varo bilateral. Poligráfico con alteración córtico-subcortical generalizada con actividad irritativa de focos múltiples y apnea central. El ultrasonido transfontanelar presenta

imágenes anormales, con dilatación ventricular. En la resonancia magnética cerebral se observa asimetría del sistema ventricular con mayor volumen del lado derecho y ensanchamiento de cisura Silviana y datos sugestivos de leucomalacia con discreta atrofia cortical de predominio derecho, cisterna magna amplia con resto de estructuras de apariencia normal. La evolución es tórpida, con complicaciones respiratorias y fallece a los 55 días de vida extrauterina (Figura 3).

- **Caso 4.** Masculino producto de la gesta 1, de madre de 14 años. Se desconocen antecedentes familiares y exposición a tóxicos. Cuenta 37.8 semanas de gestación por Capurro, con peso al nacimiento 3,080 g, Apgar 9-9, PC 34.5 cm. Presenta diplejía facial, endotropía bilateral persistente, pupilas normales, boca en carpa, succión débil, lengua normal, micrognatia, retrognatia. Extremidades superiores sin alteraciones, inferiores con tono, fuerza y movilidad conservada, pie equino bilateral, reflejos osteotendinosos normales y reflejo extensor plantar. El ultrasonido transfontanelar es normal (Figura 4).





Figura 4
Micro-retrognatia



Figura 5
Boca en carpa

• **Caso 5.** Femenino producto de la gesta 1, de madre de 14 años, se desconocen antecedentes familiares. Se reconoce la exposición a misoprostol durante primer trimestre (ocho tabletas de 200 μ g, vía oral). La edad gestacional es 37.4 semanas por Capurro, peso al nacimiento 2,005 g, Apgar 5/8, PC 31.5 cm. Se observa diplejía facial, endotropía bilateral persistente, pupilas normales, puente nasal plano, nariz rectangular con narinas pequeñas, *filtrum* corto, boca en carpa, paladar ojival, succión débil, lengua normal, micrognatia. Extremidades superiores sin alteraciones, inferiores con tono, fuerza y movilidad conservada, pie equino varo izquierdo, reflejos osteotendinosos normales y reflejo extensor plantar normal. El ultrasonido transfontanelar es normal (Figura 5).

DISCUSIÓN

La Secuencia de Moebius es una patología congénita poco frecuente caracterizada por parálisis del nervio facial uni o bilateral, acompañada de incapacidad para la abducción ocular, presente desde el nacimiento. En la actualidad el espectro comprende: lesiones unilaterales o bilaterales, completas o incompletas, con incapacidad para realizar expresiones faciales o movilidad limitada de los músculos extraoculares externos. En 30% de los casos se presentan malformaciones esqueléticas

asociadas.¹⁸ La diplejía facial se acompaña de parálisis ocular externa hasta en 80% de los casos. La lesión del nervio hipogloso representa el par craneal más afectado (25%), lo cual habitualmente conduce al desarrollo de hipoplasia lingual o presencia de fasciculaciones linguales. Se pueden manifestar deficiencias asociadas con los pares craneales III, IV, V, VIII y IX, que provocan parálisis del paladar blando o de los músculos maseteros, sordera y, en algunos casos, lesión del tracto corticoespinal.¹⁹ Las anomalías musculoesqueléticas ocurren en un tercio de los casos y pueden comprender: sindactilia, braquidactilia, ectrodactilia, pie equino varo y, menos frecuentemente, anomalía de Poland.^{1,4}

Las características clínicas y la evolución de los cinco pacientes presentados se encuentran comprendidas dentro del espectro descrito en la literatura médica revisada. En la mayoría de los pacientes se observó un espectro clínico caracterizado por la presencia de diplejía facial de los músculos faciales superiores e inferiores, ausencia de abducción ocular bilateral, así como alteraciones musculoesqueléticas predominantemente en extremidades inferiores (Tabla 1). De los cinco casos encontrados en este instituto, cuatro son del sexo masculino y uno del femenino, lo que coincide con lo que reporta la literatura en donde la mayor parte de los pacientes son varones,⁵ sin encontrar una explicación

Tabla 1
Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Retraso de crecimiento	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Fontanelas amplias	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Braquicefalia	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Puente nasal plano	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Fisuras palpebrales cortas	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Epicanto	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
Hipertelorismo	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
Hélices sobreplegados	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Parálisis del VI par craneal bilateral	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Parálisis del VII par craneal bilateral	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Micrognatia	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Braquidactilia	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Pie equino varo	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

satisfactoria a este hecho o deberse sólo al número de pacientes estudiados.

En los cinco casos reportados, la parálisis facial fue bilateral, siendo éste el dato pivote para el abordaje de todos los pacientes. En los cinco niños se documentó parálisis de ambos músculos abductores oculares y no se observó ningún caso de afectación unilateral. En uno de los pacientes se detectó disfunción palatina importante que condicionó incapacidad para la alimentación, lo cual orientó a sospechar en la afectación de pares craneales bajos, como el V, IX y XII. En uno de los casos se documentó con el Servicio de Neurofisiología, la afectación del nervio trigémino, lo que coincide con la mayoría de los reportes de casos.^{5,6,20} Las alteraciones musculoesqueléticas en nuestros niños fueron en extremidades inferiores, principalmente pie equino uni y bilateral.

La patogenia de esta enfermedad aún es desconocida. Möbius² consideraba como causal la presencia de lesiones degenerativas o tóxicas que afectaban los núcleos de los pares craneales, aunque algunos autores consideran que se debe a una hipoplasia congénita o agenesia de los núcleos nerviosos.^{4,20} En la actualidad se han postulado dos teorías: genética e isquémica.^{5,6} En la teoría genética, los investigadores

consideran que en algunos pacientes existen condiciones predeterminadas genéticamente, lo cual se apoya en las primeras investigaciones realizadas por Ziter⁸ en un árbol genealógico de tres generaciones, en el que demostró la presencia de una traslocación entre los cromosomas: 1p34 y 13q13. Se ha descrito debilidad facial no traumática con ausencia de afección ocular con un patrón autosómico dominante.^{7,21} A lo largo de los diversos estudios se han determinado otras afecciones genéticas, entre las que se describen delección de 13q12.2.^{22,23} Con estos antecedentes Kremer⁷ y Verzijl⁵ proponen un gen para la secuencia de Moebius, localizado en el cromosoma 13q12.2-q13 (MBS1). Se reconocen actualmente dos *loci* adicionales en diversos árboles genealógicos que sugieren un patrón de herencia autosómico dominante, localizados en el cromosoma 3q21-q22 (MBS2) y en el cromosoma 10q21.3-q22 (MBS3).³ Se ha hecho evidente que mutaciones en los genes *ARIX*, *SALL4*, *K1F21A*, que son importantes en el neurodesarrollo motor y en la integridad de la función normal de los nervios craneales, pueden resultar en alteraciones evidentes de la funcionalidad y movilidad ocular, o bien, en síndromes complejos presentes desde el nacimiento.²⁴ En los cinco pacientes de este



estudio no existen antecedentes familiares y no se realizó cariotipo, por lo que no se puede determinar la presencia de alteraciones cromosómicas. La realización de aCGH puede ser útil y se recomienda realizarla en futuros casos con esta secuencia, ya que aún no existe un gen candidato.

En la teoría disruptiva se ha descrito una fuerte asociación con el uso prenatal de misoprostol durante el primer trimestre del embarazo, como generador de un evento isquémico en el cerebro embrionario durante las etapas tempranas de la gestación.¹¹⁻¹⁶ En nuestros casos se documentó en un paciente un factor etiológico claro como lo fue el uso de misoprostol en el primer trimestre del embarazo, lo que apoya la etiología de disrupción vascular, secundario a las actividades útero tónicas, con alteración del flujo sanguíneo al feto, lo cual deriva en perfusión inadecuada, hipoxia y hemorragia. En un estudio reciente, Puvabanditsin²⁵ describe un paciente con Secuencia de Moebius y asociación de Poland en relación a exposición materna a cocaína durante el primer trimestre de la gestación; el autor sugiere que la exposición a la cocaína genera disrupción vascular fetal. Existen evidencias anatomopatológicas que sugieren una disrupción en el flujo de la arteria basilar o una regresión prematura de las arterias trigeminales primitivas y la disrupción en la arteria subclavia con interrupción del flujo sanguíneo embrionario, lo cual lleva a disminución del flujo sanguíneo al tallo encefálico.^{5,7,19,21,26} En nuestra serie se presentó un paciente hijo de madre con lupus, lo cual sabemos conlleva fenómenos vasculares, que incluso pueden afectar la placenta, pudiendo ser ésta la causa de una disrupción vascular; no obstante, el cuadro lúpico de la madre se encontraba inactivo durante la gestación, lo cual hace menos probable que éste sea un factor causal. En otro de los casos hay antecedentes de un aborto del primer trimestre previo, del cual no se determinó la causa y en los otros dos casos restantes se trata de madres adolescentes, sanas, sin antecedentes de ingesta de medicamentos; se sugiere que en madres adolescentes sea más frecuente la disrupción vascular como en los casos de gastrosquisis.²⁷ La

evaluación genética en los cinco casos no permite apoyar asociación familiar. En esta serie de casos se encontró que todas eran madres jóvenes y tres de ellas eran adolescentes, aunque sólo se pudo comprobar la asociación del fenómeno disruptivo en una de ellas por el uso de misoprostol, no podemos descartar la posibilidad del uso de misoprostol o de otro abortivo en estas madres adolescentes durante el periodo de la organogénesis.

Los estudios de necropsias implican cuatro formas de patología del desarrollo en la génesis de esta enfermedad: hipoplasia o ausencia de los núcleos centrales, alteración del nervio periférico y miopatía;²⁸ sin embargo, en nuestra serie de casos en las dos defunciones no se pudo correlacionar por histopatología, ya que no se autorizaron las necropsias.

Los estudios neuroradiológicos en muchos casos son poco informativos. Ocasionalmente, la tomografía computarizada puede detectar calcificaciones troncoencefálicas. En algunos pacientes y en nuestro caso, la resonancia magnética (RM) ha puesto de manifiesto anomalías del tronco del encéfalo que apoyan el diagnóstico de secuencia de Moebius.²⁹ Los diversos estudios neurofisiológicos de los que se dispone en la actualidad (velocidad de conducción nerviosa, electromiografía, estimulación motora repetitiva, reflejo de parpadeo, potenciales evocados de tronco, potenciales somestésicos, electroencefalograma nocturno con polisomnografía) son difíciles de practicar e interpretar en recién nacidos y lactantes; sin embargo, son importantes debido a la frecuente asociación con otros pares craneales y los efectos de estos como las apneas y problemas de deglución. En la mayoría de los pacientes con secuencia de Moebius estudiados por estos autores se han encontrado, en diferentes combinaciones, alteraciones de alguno de los componentes del reflejo de parpadeo, patrones neurógenos en alguno de los músculos faciales, latencias III-V alargadas en los potenciales de tronco y alteraciones durante el sueño REM en los estudios polisomnográficos.³⁰ La hipotonía, especialmente durante los primeros meses de la vida, puede ser un hallazgo clínico tan llamativo como la afectación

de los pares craneales, hasta el punto que puede inducir a la sospecha de enfermedad neuromuscular. En estos casos, estudios electromiográficos, metabólicos, incluyendo la biopsia muscular, pueden estar indicados para excluir o confirmar esta hipótesis diagnóstica.³¹

El tratamiento de los pacientes con secuencia de Moebius va encaminado a corregir las alteraciones presentes, como lubricación ocular, fisioterapia respiratoria para enseñar a los padres el manejo de secreciones, apoyo para la alimentación con succionadores, en algunos casos, apoyo ortopédico para el manejo de las malformaciones de extremidades, terapia física y más adelante apoyo psicológico para el niño y para los padres. Actualmente se están intentando correcciones quirúrgicas en donde se pretende extender axones hasta los músculos faciales y revascularizarlos con microcirugía.^{17,32}

El pronóstico de estos pacientes depende del tipo de afectación y en el caso de tratarse de procesos disruptivos del tronco del encéfalo y de la magnitud de éstos. Las mayores secuelas y el pronóstico vital de los pacientes con Moebius vienen determinados por la intensidad del trastorno de deglución, la función ventilatoria y la importancia del reflujo gastroesofágico, a los que pueden sumarse alteraciones del ritmo cardiaco. En algunos pacientes se hace precisa la alimentación por gastrostomía y, en estos

casos, es muy importante verificar el grado de reflujo gastroesofágico concomitante.³² En nuestra serie de casos, dos pacientes fallecieron por apneas y en tres pacientes se les realizaron gastrostomías por trastornos en la deglución.

La presencia de retraso mental asociado a secuencia de Moebius se ha reportado entre 10-75% de los casos dependiendo de la serie estudiada.^{19,32} En nuestra observación, dado que nuestros pacientes son lactantes, no se puede considerar este diagnóstico; sin embargo, se observó la presencia de hipotonía y retraso global del desarrollo en los tres pacientes que se mantienen con vida. Durante el desarrollo de estos pacientes se pueden observar datos clínicos de alteración motora, pobre coordinación o datos de disfunción cerebelosa, mismos que hasta el momento se han manifestado como alteraciones posturales en nuestros niños.

Consideramos a los pacientes con Secuencia de Moebius como una patología compleja que no sólo involucra ausencia, hipoplasia o lesión destructiva de nervios craneales, sino una serie de alteraciones del desarrollo que afectan la calidad de vida del individuo y su familia. Estos pacientes deben ser vigilados por un grupo multidisciplinario que incluya pediatras, neurólogos, oftalmólogos, genetistas, ortopedistas, cirujanos plásticos, audiólogos, terapeutas del lenguaje y terapeutas físicos.



ABSTRACT

Introduction: The Moebius sequence is characterized by a congenital facial diplegia, palsy of the VI abducens nerve uni or bilateral accompanied by the involvement of other cranial nerves and limb malformations or deformations.

Objective: To report five cases with Moebius sequence in a period of three years in the Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", Mexico City.

Material and methods: Case 1: male patient with weak cry and complete palsy of the facial muscles, presents bilateral endotropia, poor sucking reflex, normal sensitivity, and left club foot. Case 2: male patient with bilateral facial diplegia, bilateral internal endotropia, bilateral club foot. Case 3: male patient with bilateral involvement of the abducens nerve, bilateral facial palsy and preserved sucking reflex. Case 4: male patient, bilateral facial diplegia, bilateral endotropia, poor sucking reflex, micrognathia, and bilateral club foot. Case 5: female patient with weak cry and complete palsy of the facial muscles, presents bilateral endotropia, poor sucking reflex, normal sensitivity, and left club foot.

Conclusions: Moebius sequence is a rare entity with a not yet clear etiology. There exist two theories, a genetic and a disruptive cause. We present five cases with Moebius sequence with facial diplegia and palsy of the abducens nerves. All patients presented musculoskeletal anomalies, with supports the theory of peripheral nerve involvement as well as degeneration of central brain nuclei.

KEY WORDS: *Moebius, facial diplegia, neonate.*

REFERENCIAS

1. Graefe von A. In: Graefe von A, Saemisch T (eds.). *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*. Leipzig: Engelmann; 1880, p. 60.
2. Möbius PJ. Ueber angeborene doppelseitige Abducens-Facialis-Lähmung. *Munch Med Wschr* 1888; 35: 91-4, 108-11.
3. Henderson JL. The congenital facial diplegia syndrome: clinical features, pathology and etiology. *Brain* 1939; 62: 381-403.
4. Sugarman GI, Strak HH. Möbius syndrome with Poland's anomaly. *J Med Genet* 1973; 10(2): 192-6.
5. Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW. Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 327-33.
6. Legum C, Godel V, Nemet P. Heterogeneity and pleiotropism in the Moebius syndrome. *Clin Genet* 1981; 20: 254-9.
7. Kremer H, Kuyt LP, Helm van den B, et al. Localization of a gene for Möbius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1367-71.
8. Ziter FA, Wiswe WC, Robinson A. Three-generation pedigree of a Möbius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol* 1977; 34: 437-42.
9. Verzijl HTFM, van der Zwaag B, Lammens M, ten Donkelaar HJ, Padberg GW. The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs Moebius syndrome. *Neurol* 2005; 64: 649-53.
10. Wishnick MM, Nelson L, Reich EW, Hubbard L. Moebius syndrome with dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 96.

11. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *N Eng J Med* 1998; 338: 1881-5.
12. Guerra D, Sánchez O. Síndrome de Moebius: fetopatía por misoprostol. Reporte de un paciente. *Rev Invest Clin* 2003; 44: 230-7.
13. Coelho K, Sarmiento M. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with artrogliosis. *Am J Med Genet* 2000; 95: 297-301.
14. Adam M, Manning M. Metotrexate/Misoprostol embryopathy: report of four cases resulting from failed medical abortion. *Am J Med Genet* 2003; 123: 72-8.
15. Da Silva T, Pozzobon F. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 2006; 22: 666-71.
16. Vargas F, Schuler-Faccini L. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: A case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95: 302-306.
17. Harrison JM. Surgical correction of unilateral and bilateral facial palsy. *Postgrad Med J* 2005; 81: 562-7.
18. van der Zwaag Bert, Harriette TFM, Verzijl, et al. Sequence Analysis of the PLEXIN-D1 Gene in Möbius Syndrome Patients. *Pediatr Neurol* 2004; 31(2): 114-8.
19. Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology*. 7a Ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004, p. 334-40.
20. Cohen SR, Thompson JW. Variants of Möbius syndrome and central neurologic impairment. Lindeman procedure in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96(1 Pt 1): 93-100.
21. Verzijl HT, Helm van den B, Veldman B, et al. A second gene for autosomal dominant Möbius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 752-6.
22. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Möbius syndrome. *J Med Genet* 1991; 28: 413-4.
23. NCBI. OMIM 157900 (Online Mendelian Inheritance in Man) John Hopkins University.
24. 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 movements. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 373-90.
25. Bonar BE, Owena RW. Bilateral congenital facial paralysis. *Am J Dis Child* 1999; 38: 1256-72.
26. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 1986; 23: 903-18.
27. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? *Hum Reprod* 2007; 22: 1730-5.
28. Smith S, Jones KL. *Recognizable patterns of human malformation*. 6a Ed. Elsevier; 2006, p. 258-9.
29. Sarnat HB. Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An etiology of central hypoventilation, dysphagia, Möbius syndrome and micrognathia. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 71-87.
30. Roig MQ. Disgenesia troncoencefálica: los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *Rev Esp Neurol* 2005; 62: 346-51.
31. Dufke A, Riethmuller J, Enders H. Severe congenital myopathy with Möbius, Robin and Poland sequences: new aspects of the Carey-Fineman-Ziter syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 127: 294-7.
32. Terzis JK, Noah EM. Möbius-like patients: etiology, diagnosis, and treatment options. *Clin Plastic Surg* 2002; 29: 497-514.

