



ORIGINAL

Manifestaciones oculares y sistémicas del síndrome de Möebius[☆]



A.M. Borbolla Pertierra^{*}, P. Acevedo González, V. Bosch Canto, J.C. Ordaz Favila y J.C. Juárez Echenique

Servicio de Oftalmología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México Distrito Federal, México

Recibido el 23 de junio de 2013; aceptado el 10 de octubre de 2013
Disponble en Internet el 26 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Möebius;
Endotropia;
Parálisis facial;
Agentes abortivos;
Epicanto;
Entropión

Resumen

Introducción: El síndrome de Möebius es una enfermedad caracterizada por lesión en los núcleos del sexto y séptimo nervios craneales, produciendo parálisis facial y limitación a la abducción principalmente. El objetivo es describir los hallazgos oftalmológicos del síndrome de Möebius en niños mexicanos.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo. Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con síndrome de Möebius del Instituto Nacional de Pediatría de México atendidos entre los años 2000 y 2010.

Resultados: Se revisaron 64 expedientes clínicos. Los hallazgos más importantes fueron limitación a la abducción (100%), parálisis facial (100%) endotropia (54%), epicanto (51,5%), entropión (22%) y antecedente de uso de abortivos en la madre durante el primer trimestre de embarazo (28%). Sin embargo, también se presentaron hallazgos atípicos como exotropía e hipertropía.

Conclusiones: El síndrome de Möebius tiene una amplia gama de manifestaciones oftalmológicas que se deben detectar temprano para mejorar su función y estética.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Mobius Syndrome;
Facial palsy;
Esotropia;
Abortion inducing
Agents;
Epicanthus;
Entropion

Eye and systemic manifestations of Mobius syndrome

Abstract

Introduction: Mobius syndrome is characterized by damage in the nucleus of the sixth and seventh cranial nerves, with subsequent facial palsy and abduction limitation of the eyes. The aim of this article is to describe the ophthalmological findings of the Mobius syndrome in Mexican children.

Patients and methods: A cross-sectional, retrospective, observational and descriptive study was conducted. A review was made of the clinical charts of patients with Mobius syndrome who were seen in the National Institute of Pediatrics in Mexico, between the years 2000 and 2010.

[☆] Este trabajo se ha presentado en: 2.º Congreso Mundial de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, Milán, del 7 al 9 de septiembre de 2012. Congreso Mexicano de Oftalmología. Guadalajara, Jalisco, del 9 al 13 de junio de 2013.

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ambp09@gmail.com (A.M. Borbolla Pertierra).

Results: A total of 64 charts were reviewed. The most important findings were eye abduction limitation (100%), facial palsy (100%), esotropia (54%), epicanthus (51.5%), entropion (22%), and history of use of abortion inducers in the mother in the first trimester of pregnancy (28%). We also found exotropia and hypertropia in some cases.

Conclusions: Mobius syndrome has a wide spectrum of ophthalmological manifestations that are important to detect early in order to improve function and esthetics.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las primeras asociaciones de movimientos oculares restringidos con parálisis facial fueron descritas por Von Graefe en 1880¹. Sin embargo fue Möebius, entre 1888 y 1892, quien notó la asociación de la parálisis facial congénita con otras malformaciones²⁻⁷. El síndrome de Möebius es una enfermedad caracterizada por lesión en los núcleos del sexto y séptimo nervios craneales, además de otros pares craneales y vías de interconexión situados en el tronco encefálico produciendo parálisis facial y limitación a la abducción y alteración de las vergencias horizontales principalmente. Al ser un trastorno congénito raro, no es fácil encontrar datos estadísticos respecto a su incidencia.

Su causa aún es desconocida y la mayoría son casos esporádicos. Towfighi et al.⁸ propusieron una clasificación basándose en hallazgos neuropatológicos, sin embargo no ha sido aceptada del todo. Se consideran 2 posibles explicaciones: una causa genética, que implica un trastorno en el desarrollo del tallo cerebral, y una causa isquémica, posiblemente originada por factores tóxicos embrionarios o ambientales que interrumpen el aporte sanguíneo al tallo cerebral durante la embriogénesis temprana⁹⁻¹³.

Los estudios citogenéticos han sugerido 2 locus para la ubicación del síndrome: 1p22 y 13q12.2-q13¹⁴⁻²¹. Los padres sanos de un hijo con síndrome de Möebius tienen pocas probabilidades de tener otro hijo con la misma enfermedad. En cambio, los pacientes afectados con síndrome de Möebius sí pueden heredarlo¹⁹.

La teratogenicidad se ha relacionado con el uso del misoprostol durante etapas tempranas del embarazo^{7,9,14,21-29}. También se ha asociado a infecciones, alcohol, cocaína y talidomida³⁰.

Para Verzij^{9,11} y Roig Quilis³¹ el síndrome debe redefinirse como un trastorno del desarrollo romboencefálico o disgenesia troncoencefálica, que compromete tanto el núcleo motor y los axones, como los tractos longitudinales transversos.

Además del compromiso facial y ocular puede afectar estructuras orofaríngeas, craneofaciales, musculoesqueléticas y neurológicas^{5,11,13,21-40}.

Se encuentran descritos 5 patrones diferentes de estrabismo³⁸: limitación bilateral de la abducción, limitación bilateral de la abducción y aducción, limitación bilateral de la abducción y aducción con retracción en la aducción (tipo Duane), alteraciones asimétricas o unilaterales de la motilidad ocular y limitación del movimiento horizontal y vertical.

Carta et al.³⁹ proponen 3 patrones de estrabismo; patrón A en pacientes en ortoposición debido al daño a las células del núcleo del VI, cuyos axones constituyen el fascículo

longitudinal medial, y hacen sinapsis con el subnúcleo del recto medial contralateral, lo que ocasiona una parálisis de los rectos horizontales y un balance en las fuerzas opositoras dejando el ojo en posición primaria. El patrón B es endotropía, por afección solamente de la porción ventral del núcleo del VI nervio, lo que genera hiperfunción de las neuronas restantes del núcleo que hacen conexión con el subnúcleo del recto medial contralateral. El patrón C es exotropía asociada a alteraciones verticales, por daño rostral que se extiende al mesencéfalo, en la proximidad del centro supranuclear intermedio de los movimientos verticales de los ojos.

En 2007 se llevó a cabo en Bethesda, Maryland, la «Primera Conferencia de Síndrome de Möebius», donde se establecieron los criterios diagnósticos mínimos: «debilidad facial no progresiva congénita uni o bilateral con abducción ocular limitada». Hallazgos adicionales pueden ser la afectación de otros nervios craneales y problemas motores, orofaciales, musculoesqueléticos, sociales y del neurodesarrollo. Algunos autores consideran que el síndrome de Möebius-like es aquel que no cumple los criterios mínimos, sin embargo la diferencia no es del todo clara³⁹.

Por su rareza son pocos los estudios en el mundo que realizan una descripción detallada de los hallazgos oftalmológicos de este síndrome. Para Latinoamérica solo tenemos conocimiento de un estudio similar en Brasil⁴⁰ y el resto corresponde a reportes de casos aislados. El presente estudio pretende brindar un mayor reconocimiento de las manifestaciones oftalmológicas de esta entidad.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes con síndrome de Möebius, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México en los años comprendidos entre el 2000-2010 y diagnosticados según los criterios mínimos de la «Primera Conferencia de Síndrome de Möebius», que son: debilidad facial no progresiva congénita uni o bilateral con abducción ocular limitada.

Incluyó la recolección y análisis de los datos demográficos y antecedentes médicos de los pacientes, reportados por los padres en el momento de su ingreso en la institución.

Se registraron hallazgos sistémicos como pie equino-varo, parálisis facial y retraso psicomotor. Se hizo especial énfasis en los hallazgos oftalmológicos. La agudeza visual reportada utiliza la escala de medición de Snellen; sin embargo, debido a la corta edad de la mayoría de los pacientes en el momento de su ingreso en la institución, se usó la clasificación de agudeza visual basada en la fijación sensorial:

fijación central estable (FCE), fijación central inestable (FCI) y fijación excéntrica (FE). El defecto refractivo presente en los pacientes se clasificó en 3 grupos: miopía simple, hipermetropía simple y astigmatismo.

El estrabismo fue clasificado de acuerdo a su orientación (ortotropía, endotropía, exotropía, hipertropía e hipotropía), y su magnitud en dioptrías prismáticas (DP). Las limitaciones en las ducciones se registraron según en el recorrido que logró el globo ocular alejándose de una línea imaginaria vertical u horizontal que cruza por el centro de la hendidura palpebral clasificándose como leve, moderada o severa.

Asimismo se recolectaron los datos clínicos observados en el segmento anterior, los párpados y los anexos y el segmento posterior.

Resultados

Aspectos demográficos

Se revisaron 64 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico final de síndrome de Möebius, 40 del sexo masculino (62,5%) y 24 del sexo femenino (37,5%). El rango de edad de los pacientes en el momento de su ingreso en la institución fue de 1 a 135 meses de vida, para un promedio de 17 meses. De los 64 pacientes 57 fueron diagnosticados como síndrome de Möebius, 5 presentaban síndrome de Poland y 2 fueron asociados a otros síndromes como el de Pierre-Robin y Dandy Walker.

Antecedentes médicos

Dieciocho madres (28,1%) tomaron abortivos durante el primer trimestre de embarazo, de las cuales 11 tomaron misoprostol, 6 refieren la ingesta de un «té» abortivo, sin especificar la sustancia, y una tomó un medicamento desconocido con la intención de abortar.

Las madres que tomaron otros medicamentos o drogas durante el primer trimestre fueron un total de 28 (43,7%). Fueron mencionados tabaco, alcohol, anticonceptivos, salbutamol, omeprazol y ácido acetil salicílico.

Se registraron 4 madres menores de 18 años y 3 mayores de 35 años. El resto (89%) en un rango de 18 a 35 años.

Un grupo de madres presentaron algunos eventos durante el embarazo: 22 pacientes sufrieron amenaza de aborto, 14 sufrieron infección de las vías urinarias y/o cervicovaginitis. Otros eventos infrecuentes registrados fueron la presencia de dispositivo intrauterino (DIU) en el momento del embarazo, diagnóstico prenatal de desnutrición e hidrocefalia *in utero*, placenta previa, oligohidramnios, polihidramnios, picadura de alacrán, dengue, diabetes gestacional y poliomielitis.

Se mencionaron asimismo algunos eventos previos al embarazo, entre los cuales 2 embarazos fueron producto de abuso sexual, 2 madres presentaron aborto previo y una madre tomó ácido retinoico durante un año previo al embarazo.

Tres padres presentaron alguna anomalía o enfermedad: 2 con polidactilia y uno con hepatitis C.

En ninguno de los casos revisados se reportó historia familiar del síndrome.

Tabla 1 Magnitud del estrabismo

Magnitud	N.º de pacientes	Porcentaje
10-20 DP	8	22,8%
20-45 DP	17	48,5%
> 45 DP	7	20%
No reportado	3	8,5%
Total	35	100%

En 14 pacientes hubo crisis convulsivas (21,8%).

Exploración física

Oftalmológicos

La agudeza visual fue tomada en la mayoría de los casos de forma binocular, encontrando fijación central estable (FCE) en el 77,5% de los casos. Tuvieron fijación central inestable y fijación excéntrica el 4%, y en los que pudo cuantificarse la agudeza el 10,2% se encontraron entre 20/80 y 20/40, el 4% mejor de 20/30 y el 4% con asimetría en la agudeza visual, no pudiéndose clasificar en ninguno de los grupos anteriores.

En cuanto al defecto refractivo el 75% presentaron hipermetropía simple, el 17,8% astigmatismo (miópico compuesto, hipertrópico compuesto y mixto), el 3,5% miopía simple y el 3,5% emetropía.

En 54 pacientes estaba registrada la exploración estrabológica. Treinta y cinco pacientes (64,8%) presentaron algún tipo de estrabismo, 19 se encontraron en ortotropía (35,1%). De los casos con estrabismo la endotropía aislada fue el hallazgo más frecuente con 29 casos (82,8% de los casos con estrabismo y 53,7% de total de pacientes estudiados) 2 pacientes presentaban una exotropía aislada, 2 pacientes presentaban una endotropía asociada a hipertropía izquierda, un caso con hipertropía aislada, el último caso una exotropía asociada a hipertropía del ojo izquierdo. Todos los casos en donde hubo algún componente vertical (aislado o asociado a uno horizontal) aunados a las exotropías aisladas constituyen un 11,11%

Con respecto a la magnitud del estrabismo la mayoría se describió entre 25 y 45 DP (tabla 1).

La evaluación de las ducciones y versiones oculares se encontró registrada en 49 casos. De estos el 100% presentaron limitación para la abducción de ambos ojos y 16 casos (32,6%) presentaban, además, limitación para la aducción, 3 casos para la supraducción y 2 para la infraducción.

El grado de limitación para las ducciones se describe por ojo individual (98 ojos) y de manera empírica se mide con respecto a la distancia recorrida después de la línea media ocular, clasificándose en limitación severa si no pasaba de la línea media, moderada si pasaba de la línea media y leve si se aproximaba al canto palpebral correspondiente. El 100% de los ojos presentaron limitación a la abducción (severa 76 ojos, moderada 19 ojos y leve 3 ojos) y 32 ojos presentaron además limitación a la aducción (severa 9 ojos, moderada 21 ojos y leve 2 ojos). Únicamente se encontró mencionado un paciente con hiperfunción de ambos oblicuos inferiores.

La exploración de párpados y anexos se encontró escrita en el 100% de los expedientes, siendo el epicanto el hallazgo más frecuente (tabla 2).

Tabla 2 Hallazgos en los párpados y los anexos

Hallazgo	N.º pacientes
Epicanto	33
Lagofthalmos	21
Entropión	14
Telecanto	12
Epibléfaron	11
Hendiduras antimongoloides	10
Ptoxis	7
Hendiduras mongoloides	4
Euribléfaron	1
Estenosis vía lagrimal	1
Hemangioma	1

Tabla 3 Hallazgos en el segmento anterior

Hallazgo	N.º pacientes
QPS	12
Úlcera corneal	3
Conjuntivitis	3
Leucomas corneales	1
Normal	27
Total reportados	46

En 19 pacientes el segmento anterior estuvo afectado. La queratopatía punteada superficial fue la enfermedad más frecuente (tabla 3).

En el fondo de ojo solamente se encontraron papilas oblicuas en un caso.

Otros hallazgos

La parálisis facial fue bilateral en 52 pacientes, unilateral en 6 y en otros 6 no se mencionó.

En el desarrollo psicomotor 47 pacientes (73,4%) presentaban algún grado de retraso, de los cuales fue leve en el 58,6% casos, moderado en el 24,1% y severo en el 17,2% casos.

Veintisiete pacientes (42,1%) presentaron pie equino varo, 25 con compromiso bilateral y 2 con compromiso unilateral.

Discusión

Desde su descripción inicial por Von Graefe y Möebius¹⁻³ hasta las diversas publicaciones de casos y pocas descripciones detalladas de esta entidad, lo que observamos es un grupo de pacientes con múltiples manifestaciones sistémicas asociadas a algunos hallazgos comunes, específicamente la presencia de parálisis facial con alteración en la abducción ocular. Recientemente se ha sugerido que lo que conocemos como síndrome de Möebius puede ser considerado como parte de un trastorno cuya denominación o clasificación toma en cuenta las diferentes alteraciones y su etiopatogenia: el maldesarrollo romboencefálico (Verzijl et al.⁹⁻¹¹) o disgenesia troncoencefálica (Roig Quilis³¹).

En nuestro estudio predominó el sexo masculino (62,3%), sin embargo en otras series se ha encontrado una distribución muy similar entre sexos^{39,40}.

La etiología de este síndrome aún es una incógnita. Se ha propuesto una causa genética y una isquémica⁹⁻²¹; también se ha descrito la aparición del síndrome en asociación con el uso del misoprostol durante el embarazo^{7,9,14,21-29}. Al evaluar nuestros resultados observamos que casi una tercera parte de las madres de nuestros pacientes (28,1%) tuvieron como antecedente el uso de algún agente abortivo durante las primeras etapas de la gestación. Sin realizar un interrogatorio dirigido a establecer su uso, se detectaron 11 casos (17,1%) que reconocieron la ingesta de misoprostol y en 6 casos (9,3%) la utilización de té con propiedades uterótónicas. Tomando en cuenta que estos porcentajes podrían ser más elevados si se realizara un interrogatorio dirigido a establecer su uso, con la tendencia en países latinoamericanos a su venta ilegal sin receta médica y su uso desmedido, se podría establecer una relación significativa con la aparición del síndrome. Así mismo, desde el punto de vista etiopatogénico, estos hechos y el alto porcentaje de infección genitourinaria durante el embarazo (21,8%) podrían apoyar la teoría de un origen ambiental (teratogénico, tóxico, infeccioso) o isquémico en la aparición del síndrome. Ninguno de los casos reportó historia familiar con el síndrome y, lamentablemente, nuestros pacientes no contaban con los estudios genéticos orientados a establecer o determinar la existencia de alteraciones a este nivel que soportasen la teoría del origen genético de la enfermedad; por tanto, consideramos que este debe ser un objetivo claro en un estudio futuro dentro de nuestra institución. En una serie italiana³⁹ se encuentra una asociación más débil con el uso de misoprostol en solamente 2 de 55 casos y en Brasil se reporta un porcentaje más alto, del 56,5%⁴⁰.

Oftalmológicamente se encontró que la mayoría de los pacientes (77,5%) presentaba una visión de 20/100 en ambos ojos y que solo 2 casos presentaban datos que sugerían la existencia de ambliopía. Lo anterior puede explicarse en función de la presencia de fijación cruzada que no permite que estos ojos se ambliopíen. De los 2 pacientes con ambliopía uno presentaba exotropía y el otro hipertropía. En cuanto a las alteraciones refractivas el mayor porcentaje de defectos hipermetrópicos (75%) puede ser el resultado de su corta edad, y no necesariamente estar relacionado con las características dentro del síndrome.

En la exploración estrabológica 2 cosas llaman la atención: en primer lugar, se observa que aunque la endotropía aislada es el estrabismo más frecuente en este tipo de pacientes, también hubo casos de ortotropía, exotropía y defectos verticales. En segundo lugar, al evaluar las duciones y versiones oculares encontramos que aunque todos los pacientes (100%) presentan una limitación para la abducción, una tercera parte de ellos (32,6%) también presentan una limitación significativa para la aducción.

Hallazgos similares fueron reportados en la serie de Carta et al.³⁹ (tabla 4). Todos sus pacientes con ortotropía tuvieron limitación para la mirada conjugada, con completa ausencia de convergencia, y ninguno tuvo alteraciones para las versiones verticales. Los pacientes con endotropía tuvieron limitación severa para la abducción y aducción normal o parcialmente preservada, y por último los casos con exotropía

Tabla 4 Comparación de patrones de estrabismo

Patrón	Borbolla et al.	Carta et al.
A	35,1%	41%
B	53,7%	50%
C	11,11%	9%

presentaron, además de la limitación severa en la mirada horizontal, asociación con alteraciones verticales.

A la luz de estos hallazgos puede considerarse que el compromiso sobre el movimiento ocular va más allá de la parálisis o paresia aislada del VI par y que, más bien, puede existir un compromiso simultáneo del III y VI par craneal en muchos de los pacientes. ¿Son estos pacientes parte de un síndrome diferente al reconocido como síndrome de Möebius o son todos parte una misma entidad con diferentes manifestaciones? Consideramos que esto podría apoyar la redefinición del síndrome como lo sugieren Verzijl⁹ y Roig Quilis³¹, sin embargo también creemos que los resultados aquí observados deben justificarse a través de otros estudios auxiliares, como la electromiografía y la biopsia muscular. Como teoría se ha propuesto que la ortoposición pudiera derivarse de la afección de las interneuronas que provienen del núcleo del VI nervio y se conectan con el subnúcleo del III nervio craneal que controla el músculo recto medial, por tanto se tiene una parálisis o paresia de este músculo, provocando equilibrio entre ambas fuerzas y evitando la desviación. Para las hipertropías y la exotropía se propone la posibilidad de daño más rostral, no solo afectando al puente, sino también al mesencéfalo en la proximidad del centro supranuclear intermedio de los movimientos verticales³⁹. Con esta información debemos considerar ahora que no se trata solamente de un problema a nivel nuclear, ya que uno de los patrones descritos (patrón A) es compatible con alteraciones en su interconexión (fascículo longitudinal medial) y el otro (patrón C) con alteración de las estructuras del mesencéfalo dorsal.

Muchos de los hallazgos oftalmológicos reportados en este trabajo ya han sido descritos en la literatura (epicanto, limitación al cierre de la hendidura palpebral, lagoftalmos, telecanto, ptosis, epibléfaron, etc.), pero queremos hacer énfasis en un hallazgo que, en nuestro conocimiento actual, no ha sido descrito aún: entropión palpebral. A través de la exploración minuciosa de estos pacientes, en los últimos años hemos detectado la presencia de entropión palpebral superior y/o inferior en algunos de ellos (21,8% en el presente estudio). Consideramos que la razón radica en la pérdida del tono en la lamela anterior del párpado, producto de la parálisis facial, con la consecuente inversión del margen palpebral.

En la revisión del segmento anterior predominan padecimientos de superficie como queratitis, úlceras y conjuntivitis, que cabe mencionar se presentaron en la mayoría de los casos asociados al lagoftalmos o al roce de las pestañas en el globo ocular en los pacientes con entropión o epibléfaron.

Como era de esperar, la revisión de los hallazgos clínicos en estos pacientes resultó en una gran variedad de alteraciones. Otros hallazgos sistémicos muy frecuentes fueron: facies inexpresivas, retraso psicomotor (en cualquier

grado), puente nasal ancho y/o deprimido, paladar alto ojival, micrognatia y/o retrognatia, cuello corto, asimetría facial, pabellones auriculares con implantación baja, clinodactilia, pliegues aberrantes de las manos y los pies, hipoacusia, hipoplasia lingual, alteración de los mecanismos de deglución e hipoplasia de los dedos y pie equino-varo (42,1%) en su mayoría bilateral. Como vemos, la mayoría de alteraciones se encuentran a nivel neurológico, craneofacial y musculoquelético.

Un caso se asoció al síndrome de Pierre Robin y los hallazgos que lo justificaban eran la presencia de retro-micrognatia, hipertrofia lingual, fisura palatina, vía aérea estrecha con traqueostomía secundaria y pectum excavatum, además de los hallazgos acompañantes al síndrome de Möebius.

Cinco casos se asociaron al síndrome de Poland, de los cuales todos cursaban con hipoplasia o agenesia del pectoral, algunos acompañados de alguna alteración del pezón, como atelia (ausencia del pezón) o hipoplasia, tetelasia y alteraciones de la mano ipsilateral (agenesia, hipoplasia).

Neurológicamente llama la atención que un alto porcentaje de los pacientes con este síndrome poseen retraso en el desarrollo psicomotor (73,4%). Esto puede estar relacionado con alteraciones sistémicas como la hipoacusia o labio y paladar hendidos que impiden un buen desarrollo del lenguaje, con las crisis convulsivas que suceden en el 21% de nuestros pacientes, o con la inexpresividad facial que impide la valoración de los hitos sociales como la sonrisa. Tomando en cuenta que estos pacientes pueden tener una expectativa de vida larga, se debe identificar y orientar hacia una rehabilitación temprana.

Conclusión

El síndrome de Möebius es una enfermedad poco prevalente y se manifiesta clásicamente como pacientes de facies inexpresivas y endotropía. Sin embargo, se ha demostrado que esto no constituye una regla en nuestra población, ya que en algunas ocasiones puede estar acompañada de parálisis de otros nervios craneales. El uso reconocido de abortivos se encuentra presente en la historia clínica de una tercera parte de nuestra población. Llama la atención las diferencias en la incidencia del síndrome de Möebius entre Europa y Latinoamérica, probablemente debido a que en Europa existe un mayor control de drogas y medicamentos durante el embarazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Von Graefe A, Seamisch T. *Handbuch der Gesamtem Augenheilkunde*, 6. Leipzig: Engelmann; 1888.
2. Möbius PJ. *Über angeboren doopelseitige abducens-facialislahmung*. *MMW*. 1888;35:91-4.
3. Möbius PJ. *Über infantilen kernschwund*. *MMW*. 1892;39:17-21, 41-3, 55-8.

4. Henderson JL. The congenital facial diplegia syndrome. Clinical features, pathology and etiology: A review of 61 cases. *Brain*. 1939;62:381–403.
5. Kumar D. Möbius syndrome. *J Med Genet*. 1990;27:122–6.
6. Ghabrial R, Versace P, Kourt G, Lipson A, Martin F. Möbius syndrome: Features and etiology. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35:304–11.
7. Cronemberger MF, de Castro Moreira JB, Brunoni D, Mendonça TS, Alvarenga EH, Rizzo AM, et al. Ocular and clinical manifestations of Möbius syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38:156–62.
8. Towfighi J, Marks K, Palmer E, Vannucci R. Möbius syndrome, neuropathologic observations. *Acta Neuropathol*. 1979;48:11–7.
9. Verzijl HT, van der Zwagg B, Cruysberg JR, Padberg GW. Möbius syndrome redefined: A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology*. 2003;61:327–33.
10. Terzis JK, Noah EM. Möbius and Möbius-like patients: Etiology, diagnosis and treatment options. *Clin Plast Surg*. 2002;29:497–514.
11. Verzijl HT, van der Zwagg B, Lammens M, ten Donkelaar HJ. The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs Möbius syndrome. *Neurology*. 2005;64:327–33.
12. Sugama S, Ariga M, Hoashi E, Eto Y. Case report: Brainstem cranial-nerve lesions in an infant with hypoxic cerebral injury. *Pediatr Neurol*. 2003;29:256–9.
13. D'Cruz OF, Swisher CN, Jaradeh S, Tang T, Konkol RJ. Möbius syndrome. Evidence for a vascular etiology. *J Child Neurol*. 1993;8:260.
14. Van der Zwaag B, Verzijl HT, Wichers K, Beltrán-Valero de Bernabe D, Brunner H, Van Bokhoven H, et al. Sequence analysis of the PLEXIN D-1 gene in Möbius syndrome patients. *Pediatr Neurol*. 2004;31:114–8.
15. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Möbius syndrome. *J Med Genet*. 1991;28:413–4.
16. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Möbius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet*. 1997;51:122–3.
17. Van der Zwaag B, Burbach JP, Scharfe C, Oefner PJ, Brunner HG, Padberg GW, et al. Identifying new candidate genes for hereditary facial paresis on chromosome 3q21-q22 by RNA in situ hybridization in mouse. *Genomics*. 2005;86:55–67.
18. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, van Reem M, Leunissen JA, Hamel BC, 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.
19. Traboulsi EI. 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.
20. Kaminski HJ, Leigh RJ. Conference summary: International Symposium for therapy of Ocular Motility and Related Visual Disturbances. *Neurology*. 1997;48:1178–84.
21. Asociación Nacional Craneofacial de los Estados Unidos de América (FACES); referencia sobre el síndrome de Möbius. [consultado 21 Sep 11]. Disponible en: www.faces-cranio.org
22. Pymar HC. Alternatives to mifepristone regimens for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183 2 Suppl:S54–64.
23. Gonzalez CH, Vargas FR, Pérez ABA, 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 first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993;47:59–64.
24. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet*. 1998;351:1624–7.
25. Pastuszak AL, Schuler 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;338:1881–5.
26. Marques-Dias MJ. Physiopathogeny of Möbius syndrome and arthrogriposis due to in utero misoprostol exposure. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2–B):589–92.
27. Breitbart V. Counseling for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183 2 Suppl:S26–33.
28. Sánchez O, Guerra D. Síndrome de Möbius: fetopatía por misoprostol. Reporte de un paciente. *Invest Clin*. 2003;44:147–53.
29. Nunes ML, Friedrich MA, Loch LF. Association of misoprostol, Möbius syndrome and congenital central alveolar hypoventilation. Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:88–91.
30. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: A relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol*. 2005;32:285–7.
31. Roig Quilis M. Disgenesia troncocefálica: los síndromes de Möbius. Cogan y Pierre-Robin en revisión. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:346–51.
32. Strömblad K, Sjöogreen L, Miller M, Gillberg C, Wentz E, Johanson M, et al. Möbius sequence—A Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:35–45.
33. Ferreira Santos LP, Ventura LM, Almeida HC, Miller M, Colier AC. Möbius sequence: Clinical ophthalmological findings in 28 cases. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67:591–5.
34. Peleg D, Nelson GM, Williamson RA, Widness JA. Expanded Möbius syndrome (case report). *Pediatr Neurol*. 2001;24:306–9.
35. López-Laso E, Pérez JL, Marín C, Camino R, Ibarra I, Velazco MAJ. Síndrome de Möbius y episodio aparentemente fatal. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:373–7.
36. Traboulsi EI, Maumenee IH. Extraocular muscle aplasia in Möbius syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1986;23:120–2.
37. Millar MT, Ray V, Owens P, Chen F. Möbius and like syndromes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26:176–88.
38. Wright KW. Complex strabismus: Restriction paresis dissociated strabismus torticollis. En: Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS, editores. *Handbook of pediatric eye and systemic disease*. Springer; 2006. p. 146–227.
39. Carta A, Mora P, Neri A, Favilla S, Sadun AA. Ophthalmologic and systemic features in Möbius syndrome. An Italian case series. *Ophthalmology*. 2011;20:1–6.
40. Ventura BV, Miller MT, Danda D, Carta A, Brandt CT, Ventura LO. Profile of ocular and systemic characteristics in Möbius sequence patients from Brazil and Italy. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75:202–6.