

# Estudio clínico, citogenético, molecular y de imagen de los pacientes con síndrome de Moebius del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México

## Clinical, cytogenetic, molecular and image study of patients with Möbius syndrome at the General Hospital "Dr. Manuel Gea González", Mexico city

Pablo ARRIETA-JOFFE\*, Marcia PÉREZ-DOSAL\*, Gabriela ORTIZ-DE-ZARATE\*\*, Alexander CÁRDENAS-MEJÍA\*\*\*



Arrieta Joffe, P.

### Resumen

### Abstract

**Introducción y Objetivo.** El síndrome de Moebius es un trastorno congénito poco frecuente con prevalencia menor del 0.05%, caracterizado por parálisis facial congénita asociada a ausencia de abducción de los ojos por alteraciones del VI y VII nervios craneales, ya sea simétrica o asimétrica. La etiopatogenia cuenta con diferentes hipótesis: genética, vascular y teratógena. Existen pocos reportes en la literatura, y en especial en la latinoamericana, que describan las características clínicas y genéticas de estos pacientes.

El presente estudio es el resultado del desarrollo de un equipo multidisciplinario en nuestro centro hospitalario para la descripción del espectro completo de la patología y así poder ofrecer los mejores tratamientos para cada uno de nuestros pacientes.

**Material y Método.** Analizamos 115 pacientes con diagnóstico de síndrome de Moebius en sus 3 presentaciones: Moebius clásico, Moebius incompleto o Moebius-like. Todos fueron sometidos a exploración física completa por un equipo multidisciplinario formado por ortopedistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, ortodoncistas, neurólogos, pediatras, genetistas y cirujanos plásticos. Realizamos cariotipos a todos los pacientes para identificar anomalías estructurales cromosómicas y enviamos muestras al Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMeGen) para análisis molecular de cada paciente e identificación de posibles genes involucrados.

**Resultados.** Un total de 52 pacientes (45%) fueron varones y 63 (55%) mujeres. Las manifestaciones clínicas fueron parálisis facial unilateral o bilateral con involucro de la abducción de los ojos en el 100%, asociada con estrabismo en el 62.6%, pie equino varo en el 46.1%, sindactilia simple 15.7%, paladar hendido 17.4%, micrognathia 17.4%, y síndrome de Poland 9.6%, entre otras manifestaciones. El análisis citogenético reportó 114 cariotipos de características estructurales normales y 1 solo caso de translocación recíproca balanceada entre el cromosoma 4 y 10. Dieciséis casos se asociaron a consumo materno de misoprostol en el primer trimestre del embarazo. El análisis molecular no se pudo concretar debido a falta de recursos materiales del INMeGen.

**Conclusiones.** Hasta la fecha, y hasta donde hemos podido comprobar, esta es la cohorte de pacientes con síndrome de Moebius más grande reportada a nivel mundial en un solo centro hospitalario. La variabilidad de las presentaciones clínicas justifica el manejo por un equipo multidisciplinario tanto para el paciente como para los familiares. Este estudio abre las puertas para un campo de investigación mayor que nos pueda llevar a entender mejor la fisiopatología, intentar establecer causalidad y por lo tanto poder ofrecer mejores tratamientos, integrales y reproducibles.

**Background and Objective.** Möbius syndrome is a rare congenital disease characterized by facial paralysis associated with an absence of abduction of the eyes for abnormalities in VI and VII cranial nerves. The pathogenesis has different hypothesis that include genetic, vascular and teratogenic causes. There are few reports in the literature and especially in Latin America to describe the clinical and genetic characteristics of these patients.

The current study is the result of a multidisciplinary team developed in our center to describe the wide spectrum of the disease and offer the best treatment options to each of our patients.

**Methods.** We analyzed 115 patients with the diagnosis of Möbius syndrome in its 3 presentations. All patients underwent a complete clinical examination by a multidisciplinary team formed by orthopedist, ophthalmologist, otolaryngologist, orthodontist, neurologist, plastic surgeon, pediatrician and geneticist. They underwent CTG banded karyotype to identify structural chromosome abnormalities.

**Results.** Fifty two patients (45%) patients were male and 63 (55%) female. Clinical manifestations were found with unilateral or bilateral facial paralysis with VI nerve involvement in 100% of patients, associated with strabismus in 62.6%, 46.1% clubfoot, simple syndactyly 15.7%, 17.4% cleft palate, micrognathia 17.4%, Poland syndrome 9.6%, among others. Cytogenetic analysis showed normal karyotype in 114 patients and a reciprocal translocation between chromosome 4 and 10 in 1 patient. Sixteen cases of reported intake of misoprostol during the first trimester.

**Conclusions.** As far as we know, this study is the largest global cohort reported in a single hospital of patients with Möbius syndrome. Variability of the clinical presentation justifies the management of these patients is a multidisciplinary team. This study opens the door for new studies that allow us to understand the pathophysiology of this disease and its response to different treatments.

<b>Palabras clave</b>	Síndrome de Moebius, Síndrome de Möbius, Nervio facial, Parálisis facial congénita, Nervio abducens.
<b>Nivel de evidencia científica</b>	4b Diagnóstico
<b>Recibido (esta versión)</b>	22 febrero/2017
<b>Aceptado</b>	22 noviembre/2017

<b>Key words</b>	Moebius syndrome, Möbius syndrome, Facial nerve, Congenital facial palsy, Abducens nerve.
<b>Level of evidence</b>	4b Diagnostic
<b>Received (this version)</b>	22 february/2017
<b>Accepted</b>	22 november/2017

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo

\* Cirujano Plástico, División de Cirugía Plástica.

\*\* Jefa de la División de Genética.

\*\*\* Cirujano Plástico, Jefe de la Clínica de Parálisis Facial y Nervio Periférico de la División de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

**Trabajo galardonado con el Primer Premio del Concurso Nacional de Residentes "Dr. Fernando Ortíz Monasterio" del 45° Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva (AMCPEER) celebrado en mayo de 2014 en Ciudad de México, México, y con el Segundo Premio del Concurso de Residentes de la Federación Iberoamericana de Cirugía Plástica (FILACP) del XXI Congreso de la FILACP celebrado en marzo de 2016 en Punta del Este, Uruguay.**



## Introducción

El síndrome de Moebius (SM) es una enfermedad congénita caracterizada por parálisis facial congénita no progresiva, simétrica o asimétrica, con ausencia de abducción de los ojos debida a lesión del VI y VII nervios craneales, en asociación con otras alteraciones neurológicas, músculo-esqueléticas, craneofaciales, respiratorias, y ortopédicas, entre otras. Se trata de un trastorno congénito raro, por lo cual no es fácil encontrar datos estadísticos respecto a su incidencia, que se calcula en torno a 1 caso por cada 50.000 nacidos vivos.

La parálisis congénita del nervio facial y abducens fueron descritas por Von Graefe en 1880, seguido por Harlam en 1881 y Christholm en 1882. Sin embargo, fue un neurólogo alemán, Paul Julius Moebius, quien notó la asociación de dicha parálisis facial congénita con otras malformaciones y realizó una comparación con casos previamente descritos, elaborando la clásica descripción del síndrome inicialmente conocido como *Infantile Kernschwund* y que posteriormente llevó su nombre.

En los últimos años se han asociado una gran variedad de malformaciones con este síndrome, lo que ha hecho de él un síndrome con alta variabilidad, con diferentes presentaciones, sin una etiología o patología bien definida. Existen 3 etiologías propuestas por 3 autores diferentes para tratar de entender la enfermedad:

- Legum y col. propusieron un defecto genético en el desarrollo del romboencéfalo, incluyendo el origen del VII nervio craneal.<sup>(1)</sup>
- Bavinck y Weaver describieron una interrupción del aporte vascular en el territorio de la arteria subclavia entre la sexta y séptima semanas de gestación, con isquemia del núcleo de nervio facial.<sup>(2)</sup>
- Por último, la exposición a teratógenos durante el embarazo puede ser causa de las 2 hipótesis previas. El ejemplo más claro es el uso como abortivo no selectivo del misoprostol, un análogo prostaglandínico E1, durante el primer trimestre del embarazo.

Debido a la heterogenicidad del síndrome se han propuesto diferentes clasificaciones para unificar criterios. Una muy conocida es la publicada por Abramson, Cohen y Mulliken quienes utilizan el acrónimo CLUFT, por sus siglas en inglés, para malformaciones en el nervio craneal (*cranial nerve*), extremidad inferior (*lower limb*), extremidad superior (*upper limb*), cara (*face*) y tórax (*thorax*).<sup>(3)</sup> Dentro de las malformaciones craneofaciales se han descrito: telecanto, microgenia o micrognatia, defectos del pabellón auricular y paladar hendido, entre otras. Las malformaciones de tipo músculo-esqueléticas abarcan: sindactilia, mano hendida, pie equino varo y síndrome de Poland como las más frecuentes. De la misma forma, hay malformaciones oftalmológicas como estrabismo y defectos de refracción, y neurológicas como epilepsia y calcificaciones cerebrales.

En el año 2002, la Dra. Terzis propuso una nueva clasificación que permite al cirujano identificar deficiencias en los pacientes y establecer una propuesta quirúrgica:<sup>(4)</sup>

- Grupo A: conocido como Síndrome de Moebius Clásico, con parálisis facial bilateral completa y parálisis del nervio abducens.
- Grupo B: o Síndrome de Moebius Incompleto, caracterizado por parálisis facial congénita con movimiento residual unilateral.
- Grupo C: conocido como Síndrome de Moebius-Like o similar a Moebius, en donde los pacientes tienen parálisis facial unilateral pero otros nervios craneales afectados.

En el departamento de genética, el SM frecuentemente se ha reportado como una patología esporádica; sin embargo, algunos casos se han asociado con herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X. Estudios citogenético de bandas GTG sugieren alteraciones en dos loci: 13q12.2-13 y 1p22.<sup>(5,6)</sup>

En México, según nuestra revisión, existen solo 5 publicaciones recientes de Síndrome de Moebius. Tres de ellas únicamente presentadas como reporte de casos en los estados de México, Tamaulipas y Tabasco, sin tener estadísticas concretas de la patología a nivel nacional.<sup>(7,8,9)</sup> Otra por la Dra. Borbolla y col. con una serie de casos en un centro hospitalario de atención pediátrica enfocado al estudio oftalmológico.<sup>(10)</sup> Y finalmente, otro publicado este año por nuestro equipo con respecto al manejo quirúrgico.<sup>(11)</sup>

El estudio que ahora presentamos es el resultado de la formación de un equipo multidisciplinario en nuestro centro hospitalario con la intención de estudiar la enfermedad para entenderla mejor, describir el espectro tan grande de la misma, y ofrecer los tratamientos más oportunos a cada uno de nuestros pacientes.

## Material y método

Realizamos un estudio descriptivo, observacional, ambispectivo de todos los pacientes, tanto pediátricos como adultos, atendidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de la Ciudad de México (México) con diagnóstico de síndrome de Moebius desde el año 2013 hasta 2017, en sus 3 presentaciones, confirmados clínicamente y ratificados por electromiografía, con la intención de lograr describir la gran variabilidad de presentación clínica del síndrome así como identificar alteraciones de imagen, cariotipo o estudio molecular de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a exploración física detallada por parte del equipo multidisciplinario compuesto por cirujanos plásticos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, foniatras, neurólogos, pediatras, ortopedistas y genetistas, y en conjunto analizamos estudios de imagen así como expedientes clínicos. De la misma forma, a todos los pacientes se les realizó cariotipo y estudio molecular por parte del equipo de genética con apoyo del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMeGen).

De acuerdo a las consideraciones éticas de nuestro país, todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mayor al mínimo para toma de muestras.<sup>(12)</sup>

## RESULTADOS

Incluimos en el estudio 115 pacientes que contaban ya con el diagnóstico de síndrome de Moebius o sus variantes. De estos, 63 pacientes (54.7%) fueron mujeres y 52 (45.3%) varones, con edades que varían desde los 6 meses a los 40 años (media: 11.7 años).

De acuerdo a las definiciones establecidas previamente y en base a la clasificación propuesta por la Dra. Terzis, 69 pacientes (60%) fueron diagnosticados como síndrome de Moebius Clásico o Completo, 39 pacientes (34%) como síndrome de Moebius Incompleto, y solo 7 pacientes (6%) como síndrome de Moebius-Like. Presentamos las características demográficas del grupo de estudio en la Tabla I y en la Fig.1.

Al evaluar los estudio electromiográficos previos de los pacientes encontramos que los nervios más afectados además de VII y VI nervios craneales (NC) fueron el hipogloso o XII NC en el 13.9% (n= 16) de los pacientes, seguido por

Tabla I. Características demográficas de los pacientes de nuestro grupo de estudio

	Síndrome de Moebius	Síndrome Moebius Incompleto	Síndrome de Moebius-Like
Nº de pacientes	69/115 (60%)	39/115 (34%)	7/115 (6%)
Género			
Mujeres	50 (43.4%)	15 (13%)	7 (6%)
Hombres	19 (16.5%)	24 (20.8%)	0 (0%)
Cariotipo	68 normales 1 translocación cromosoma 4 a 10	39 normales	7 normales
Consumo materno de misoprostol	11/115 (9.5%)	4/115 (3.4%)	1/115 (0.8%)

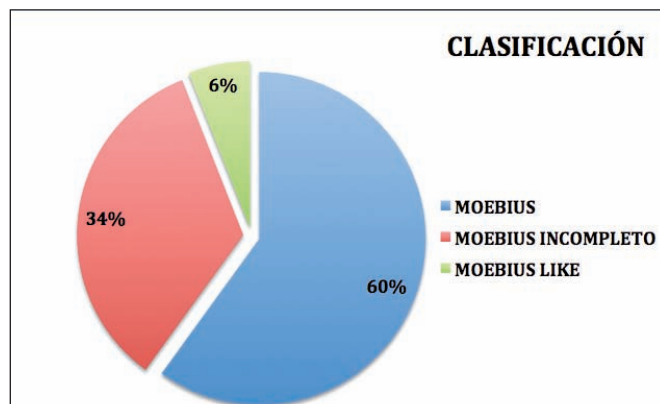


Fig. 1. Distribución de los pacientes en base a la clasificación del síndrome de Moebius.

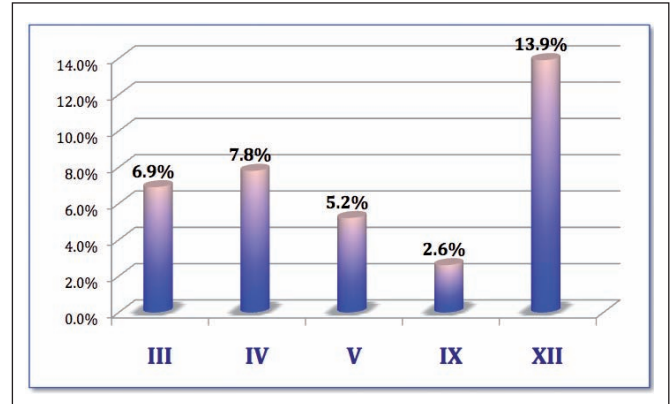


Fig. 2. Nervios craneales afectados en nuestra cohorte de pacientes con síndrome de Moebius.

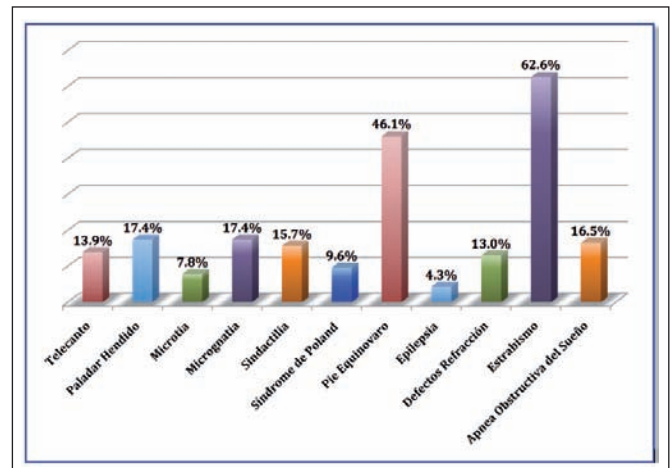


Fig. 3. Espectro clínico en la cohorte de pacientes con síndrome de Moebius.

el IV NC en el 7.8% (n= 9), III en el 6.9%(n= 8), V en el 5.2% (n= 6) y el IX en el 2.6% (n= 3) (Fig. 2).

Recogimos las manifestaciones clínicas más frecuentes así como los hallazgos aislados, y los clasificamos en diferentes categorías: (Fig. 3 y 4)

- Craneofaciales. De las manifestaciones craneofaciales las más frecuentemente observadas fue el telecanino en 16 pacientes (13.9%), pero encontramos que 20 pacientes (17.4%) presentaban paladar hendido asociado, otros 20 micrognatia (17.4%) y 9 (7.8%) alteraciones del pabellón auricular.
- Musculoesqueléticas. Un total de 53 pacientes (46.1%) presentaron pie equino varo, siendo esta la patología de extremidades más frecuente; 18 (15.7%) tenían algún grado de sindactilia; y 11 (9.6%) síndrome de Poland asociado. En este grupo de pacientes solo se reportó 1 caso de escoliosis tóraco-lumbar, 1 caso de agenesia de pie derecho y 1 caso de mano hendida atípica bilateral.
- Neurológicas. En este apartado, además de mencionar los nervios craneales comprometidos, encontramos 5 casos (4.3%) de epilepsia. Un equipo psiquiátrico realizó examen mental a estos pacientes, reportando 3 casos con retraso mental.
- Oftalmológicas. De las manifestaciones oftálmicas, 72 pacientes (62.6%) presentaron estrabismo



Fig. 4. Manifestaciones frecuentes asociadas al síndrome de Moebius: a) telecantho y pliegues epicanthales; b) micrognatia y microgenia; c) microtia; d) alteraciones oclusales; e) paladar hendido y amelogenesis imperfecta; f) estrabismo; g) sindactilia; h) pie equino varo; i) síndrome de Poland.

convergente y 15 (13%) tenían algún defecto refractivo como hipermetropía, astigmatismo o miopía, aunque en pacientes muy pequeños este dato es difícil de valorar.

- Ortodóncicas. Aparte de los casos mencionados de micrognatia, documentamos 1 solo caso de anqui-

lisis de la articulación tèmpero-mandibular asociada.

- Genéticas. En este apartado realizamos en total 115 cariotipos, de los cuales encontramos 114 (99.1%) normales y 1 solo caso (0.9%) con translocación recíproca balanceada entre el cromosoma 4 y el cromosoma 10 que involucra los puntos de ruptura 4q21 y 10q11.2 (Fig. 5). La misma translocación se encontró en la madre de la paciente. También 16 casos (13.9%) en los que la madre confirmó haber ingerido misoprostol en el primer trimestre del embarazo. Enviamos las muestras al INMeGen para análisis molecular, pero por falta

- de recursos materiales no se pudieron procesar.
- Imagen. Identificamos 1 caso de sobrecrecimiento del cuarto ventrículo cerebral con ausencia parcial de vermix cerebelar, conocido como síndrome de Dandy-Walker. De forma aislada recogimos 1 caso de braquicefalia, 1 caso de hipoplasia de tercio medio facial y 1 caso de plagiocefalia anterior; estos últimos 3 casos confirmados inicialmente por la exploración física.
  - Otras. Encontramos, de forma aislada, 1 solo caso de amelogénesis imperfecta asociada al SM y 1 caso de esferocitosis asociada. En apoyo con el Servicio de Otorrinolaringología llevamos a cabo polisomnografías a los pacientes, encontrando 19 casos de apnea obstructiva del sueño.

## Discusión

El síndrome de Moebius es una patología congénita rara, poco entendida y que requiere un abordaje multidisciplinario para su estudio y tratamiento ya que puede estar asociado a múltiples alteraciones. Por esta razón, en nuestro centro hospitalario, logramos establecer un equipo multidisciplinario formado por cirujanos plásticos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, foniatras, neurólogos, pediatras, ortopedistas y genetistas, para abordar y tratar a nuestros pacientes de forma integral.

La serie más actual y más extensa en el siglo XXI era la serie italiana publicada por Arturo Carta en el 2011, donde reúne 55 pacientes para realizar una descripción de las manifestaciones oftálmicas, principalmente.<sup>(13)</sup> En 2014, Borbolla y col. del Servicio de Oftalmología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de nuestro país publicaron una serie de 64 casos en la que describen principalmente manifestaciones oftalmológicas, siendo la serie más grande publicada hoy en día.<sup>(10)</sup> En nuestra serie, junto con el apoyo de múltiples servicios dentro de un solo centro hospitalario, logramos identificar 115 casos así como las manifestaciones clínicas presentadas en cada uno de ellos.

El equipo de John Mulliken y col., en 1998<sup>(3)</sup> publican una serie de 27 pacientes en una sola unidad hospitalaria y proponen la nemotecnia CLUFT por las siglas en inglés *cranial nerve, lower limb, upper limb, face and thorax malformation* para el estudio de estos pacientes, con la intención de lograr una integración para su estudio de forma interinstitucional y homogeneizar los términos. De forma similar a lo reportado por nosotros, sus pacientes tenían compromiso del VII y del VI nervios craneales. Tanto el estudio de Mulliken como el de Terzis en el 2002<sup>(4)</sup> coinciden en que junto con la parálisis facial, los pares craneales V y XII son los más afectados; seguimos por los demás en porcentajes similares. Estas cifras contrastan con nuestros resultados en donde el nervio hipogloso (XII) y el patético/troclear (IV) son los más afectados en el 13.9% y el 7.8% respectivamente, pero con diferencia en el número de casos entre los 27 de Mulliken, los 43 de Terzis y los 115 de nuestra serie.

Tal y como describen la mayoría de las publicaciones en la literatura, como las de Terzis, Carta y Ramos de Souza-Dias,<sup>(14)</sup> el estrabismo fue la manifestación clínica más frecuente en el 62.6% de los casos y los defectos refractivos aparecieron en el 13% de los casos, aunque muchos de los pacientes no pudieron ser valorados por su corta edad. También coincidimos en que las manifestaciones craneofaciales más frecuentes son el telecanto, el paladar hendido y el pie equino varo como manifestación musculoesquelética más frecuente en el 46.1% de los casos, seguido de la sindactilia y del síndrome de Poland, entre otros. El síndrome de Moebius asociado a craneosinostosis no sindrómica, esferocitosis y amelogénesis imperfecta, no había sido reportado previamente en la literatura.

La relación del consumo de misoprostol con el diagnóstico de síndrome de Moebius sigue siendo un tema de incertidumbre e investigación. En 1998, Pastuszak y col.<sup>(15)</sup> en un estudio multicéntrico de 96 pacientes describen que 47 (49%) tuvieron madres que tomaron misoprostol durante el primer trimestre del embarazo. Aunque no fue motivo de nuestro estudio, encontramos que 16 pacientes (13.9%) tuvieron madres que tomaron misoprostol en el

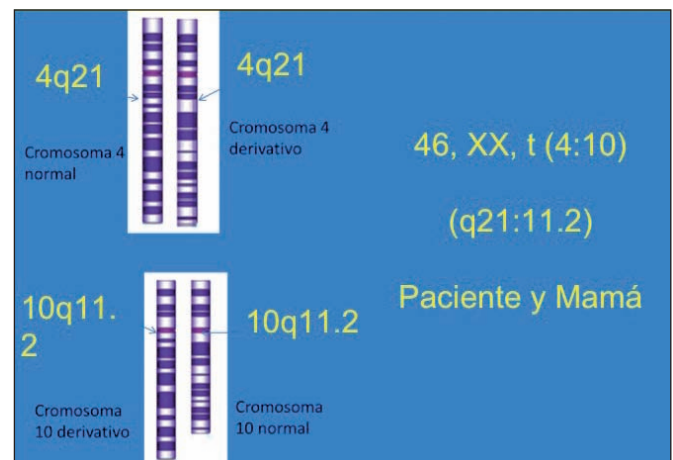
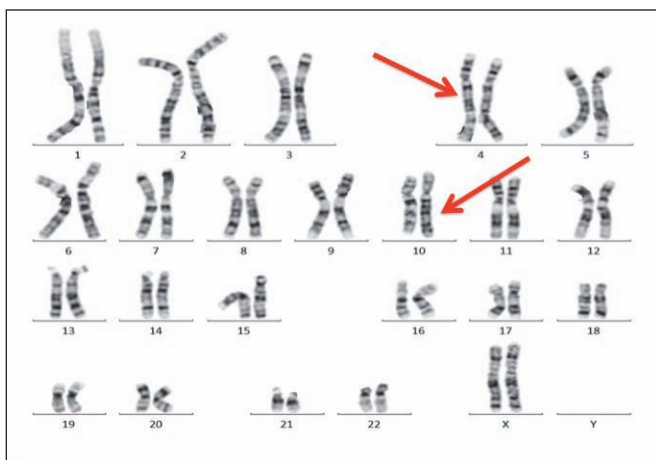


Fig. 5 A y B. Cariotipo de paciente con síndrome de Moebius y translocación recíproca balanceada entre cromosoma 4 y 10. Madre e hija con la misma alteración.

primer trimestre, los que aunque no es similar al trabajo brasileño, hemos de tener en cuenta que en muchos casos las madres no confiesan el consumo en las primeras consultas. En estos 16 pacientes existe una diferencia importante en la asociación con los 3 tipos de presentación del síndrome, siendo más frecuente la asociación con el síndrome de Moebius Clásico en el 68.7% y tan solo en el 25% con síndrome de Moebius Incompleto y en el 6.3% con síndrome de Moebius-Like.

Por otra parte, la mayoría de las publicaciones de síndrome de Moebius hacen referencia a que no hay evidencia suficiente para apoyar un patrón de herencia autosómico dominante, sino más bien mutaciones de novo. Ziter y col.<sup>(5)</sup> en 1977 presentaron una translocación recíproca entre el cromosoma 1p34 y el cromosoma 13q13, así como Slee y col.<sup>(6)</sup> en 1991 quienes publican una delección en el cromosoma 13q22.2, lo que suponía que el daño podría estar en el cromosoma 13q22.2 - q13, por lo que Uzumcu y col. en 2009, realizan un estudio molecular para buscar esas mutaciones en 9 pacientes sin encontrarlas. En nuestro estudio encontramos una translocación no antes reportada entre el cromosoma 4 y el 10, desafortunadamente sin tener resultados del estudio molecular.

La serie de pacientes que presentamos tiene la gran ventaja de pertenecer a un solo hospital con la oportunidad de poder ofrecer al paciente tratamiento por el mismo grupo multidisciplinario de especialistas, hecho fundamental que permitirá diversas líneas de investigación con otras instituciones, así como profundizar más sobre la fisiopatología de este síndrome con la posibilidad de identificar asociaciones causales específicas del mismo. Por otro lado, con el apoyo del Instituto Nacional de Neurología mexicano, planeamos realizar estudios de resonancia magnética cerebral funcional en combinación con tomografías con emisión de positrones con la realización de diferentes paradigmas, como movimientos de lengua, de labio, sonrisa, movimientos de mejilla, parpadeo ocular y deglución, para identificar su integración en la corteza cerebral. En el área de la Cirugía Plástica, la cirugía para protección ocular y la cirugía para la sonrisa son los protocolos de tratamiento actual, y estamos realizando un análisis de cada uno de estos procedimientos.

## Conclusiones

Hasta la fecha, este trabajo presenta hasta donde hemos podido comprobar, la cohorte con pacientes vivos con síndrome de Moebius más extensa en un solo centro en nuestro país y en el mundo. Hemos logrado reunir 115 casos y pretendemos llegar a 150 casos en 1 año más.

Describimos las patologías asociadas a la enfermedad para que puedan ser abordadas por un equipo multidisciplinario y lograr así un tratamiento óptimo para cada uno de nuestros pacientes.

## Dirección del autor

Dr. Pablo Arrieta Joffe  
División de Cirugía Plástica  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"  
Calz. de Tlalpan 4800  
14080 Tlalpan,  
Ciudad de México, México  
Correo electrónico: parrietaj@gmail.com

## Bibliografía

1. **Legum C, Godel V, Nehmet P.** Heterogeneity and pleiotropism in the Moebius syndrome. *Clinical Genetics* 1981;20(4): 254-259.
2. **Bouwes Bavinck JN, Weaver DD, Opitz JM, Reynolds JF.** Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. *Am J Med Genetics* 1986;23(4):903-918.
3. **Mulliken JB, Abramson DL, Cohen MM.** Möbius Syndrome: Classification and Grading System. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(4): 961-967.
4. **Terzis JK, Noah EM.** Möbius and Möbius-like Patients: Etiology, diagnosis and treatment options. *Clin Plastic Surg* 2002; 29: 497-514.
5. **Ziter FA, Wisner WC, Robinson A.** Three-Generation Pedigree of a Moebius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol.* 1977;34: 437-442.
6. **Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL.** Deletion of chromosome 13 in Moebius Syndrome. *J Med Genet* 1991; 28: 413-414.
7. **Camacho-Ramirez RI, Avila-Reyes R., et al.** Caso Clínico – Síndrome de Moebius. *Archivos de Investigación Pediátrica de México* 2007; 10(1): 16-20
8. **Gomez-Valencia L, Morales Hernández A, et al.** Estudio Clínico y Genético del Síndrome de Moebius. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 353-357.
9. **Carrillo-Hernández CA, Romo Chávez H.** Síndrome de Moebius. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2010; 15(4): 261-265.
10. **Borbolla-Pertierra AM, Acevedo-González P, Bosch-Canto V, Ordaz-Favila JC, Juárez-Echenique JC.** Manifestaciones oculares y sistémicas del síndrome de Möebius. *An Pediatr (Barc)*, 2014;81(5): 297:302.
11. **Palafox D., Arrieta-Joffe P., Cárdenas-Mejía A.** Tratamiento Quirúrgico Reconstructivo Actual del Síndrome de Moebius. *Cirugía Plástica* 2014; 24(3): 136-144. (<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compil/rlgsmis.html>)
12. **Carta A., et al.** Ophthalmologic and Systemic Features in Moebius Syndrome. An Italian Case Series. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1518-1523.
13. **Ramos de Souza-Dias C., et al.** Further Considerations about the Ophthalmic features of the Moebius Sequence, with data of 28 cases. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70(3): 451-457.
14. **Pastuszek AL, Schüler L, et al.** Use of Misoprostol During Pregnancy and Möbius' Syndrome in Infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-1885.