

Incidencia del síndrome de Moebius en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo

*Dres. Enoe Emperatriz Medrano León¹, José Antonio Chacín², Joaquín A.
Peña³, Nelly del Carmen Petit de Molero⁴, Dulce Pírela⁵,
Raíza Portillo Pérez⁶*

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2025. XXXII.12>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8914-8107>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9018-9323>⁶

¹Especialista en Neurología Infantil, Profesora Asociada de Neuroanatomía, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo - Estado Zulia - Venezuela. E-mail: enoe.medrano@gmail.com Tel: 0414-3625611

Dirección: Conjunto Residencial villa hermosa. Calle 56 A# 11 A-27. Maracaibo. Edo

Zulia. Venezuela. ²Especialista en Pediatría y Puericultura. Especialista en Genética Médica, Coordinador de la Unidad de Genética. Hospital de Especialidades Pediátricas.

Tel: + 34 689 5548 69. E-mail: jachacinh@gmail.com ³Neuropediatra, Profesor Titular Emérito y Doctor Honoris Causa de la Universidad del Zulia. Venezuela. Tel: +1(832)687-7147. E-mail: juaco949@gmail.com ⁴Especialista Pediatra Puericultor, Dra. Ciencias

Médicas, Academia de Medicina del Zulia. Hospital de Niños de Maracaibo. Edo.

Zulia. Venezuela. E-mail: nelcapetit61@gmail.com Tel: 0414-6131780 ⁵Especialista

en Neurología Infantil, Profesora Asociada de Neuroanatomía, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo - Estado Zulia - Venezuela. Tel:

0414-6723232 ⁶Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina.

Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Hospital de Niños de Maracaibo. Edo. Zulia, Venezuela. Tel: +58 (0414) 616-0567. E-mail: raizaportillo20@gmail.com

Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas: Unidad de Neuropediatría, de Genética Médica. Maracaibo- Estado Zulia-Venezuela.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Moebius (SM) es un trastorno congénito poco frecuente, caracterizado por parálisis facial generalmente bilateral y no progresiva, que afecta los movimientos oculares y confiere un aspecto facial rígido e inexpressivo. Puede asociarse con otros síndromes y malformaciones, y comprometer otros nervios craneales. De etiología y patogenia de carácter multifactorial, la hipótesis genética, las causas vasculares y tóxicas son las que gozan de mayor aceptación. **Objetivo:** Dar a conocer la incidencia del SM en un Hospital Pediátrico de la ciudad de Maracaibo. **Método:** 34 pacientes fueron estudiados, edades entre los 7 días y siete años de vida, todos referidos a las consultas de neuropediatría y/o genética del Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP) de Maracaibo, Estado Zulia en el lapso comprendido de Enero 2012 - Diciembre 2023. Se les elaboró historia clínica con énfasis en los antecedentes personales y familiares que pudieran relacionarse con la etiología, así como sitio de procedencia y sometidos a un protocolo de estudio que incluyó imágenes por Resonancia Magnética Cerebral, potenciales visuales y auditivos, anticuerpos contra TORCH y cariotipo de alta resolución. **Resultado:** El promedio de edad para el momento del diagnóstico fue de 84 días, 21 pacientes (62 %) del género masculino y 13 pacientes (38 %) del género femenino, se apreció afectación en 15 pacientes de otros nervios craneales, hubo evidencia de otros trastornos malformativos, de demora en el desarrollo psicomotor, de ingestión materna de tóxicos, de anomalías en las RMC, y normalidad en todos los pacientes en el cariotipo. **Conclusiones:** Se enfatiza en la incidencia del síndrome en un hospital pediátrico de nuestra localidad y la variedad de manifestaciones clínicas y resultado de estudios genéticos y neuroimagenológicos.

Palabras clave: Incidencia, síndrome de Moebius, parálisis facial congénita, manifestaciones clínicas.

SUMMARY

Introduction: Moebius syndrome (MS) is a rare congenital disorder, characterized by facial paralysis generally bilateral and non-progressive, which affects eye movements and confers a rigid and expressionless facial appearance. It can be associated with other syndromes and malformations, and involve other cranial nerves. Of multifactorial etiology and pathogenesis, the genetic hypothesis of vascular and toxic causes are the most widely accepted. **Objective:** To report the incidence of MS in a Pediatric Hospital in the city of Maracaibo. **Methods:** 34 patients were studied, ages between 7 days and seven years of age, all referred to the neuropsychiatry and/or genetics consultations of the Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP) of Maracaibo, Zulia State in the period from January 2012 - December 2023. A medical history was prepared with emphasis on personal and family history that could be related to the etiology, as well as site of origin, and submitted to a study protocol that included brain magnetic resonance imaging, visual and auditory potentials, antibodies against TORCH and high-resolution karyotype. **Results:** The mean age at the time of diagnosis was 84 days, 21 patients (62 %) of the male gender and 13 patients (38 %) of the female gender, involvement was observed in 15 patients of other cranial nerves, there was evidence of other malformation disorders, delay in psychomotor development, maternal ingestion of toxins, abnormalities in the CMR, and normality in all patients in the karyotype. **Conclusions:** Emphasis is placed on the incidence of the syndrome in a pediatric hospital in our locality and the variety of clinical manifestations and results of genetic and neuroimaging studies.

Keywords: Moebius syndrome, congenital facial paralysis, clinical manifestations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Moebius (SM) es una anomalía congénita infrecuente, caracterizada por parálisis facial generalmente bilateral y no progresiva que compromete los movimientos oculares y que le confiere a las facies aspecto rígido e inexpresivo.

Fue descrita en 1880 por Von Graefe como una diplejía facial congénita y Moebius en 1888 comunica que la diplejía facial estaba asociada con parálisis de los músculos oculomotores, estimando que se debía a una agenesia o hipoplasia de los núcleos de los nervios VI y VII, situados en la parte baja y posterior de la protuberancia o puente de Varolio, lo cual le valió el epónimo a esta particular condición (1,2).

El SM es un síndrome raro, con una incidencia de 1 de cada 50 000 nacidos vivos sin predominio de sexo. El trastorno se presenta con fenotipo y gravedad variable, lo cual resulta en parálisis uni o bilateral de los nervios craneales faciales y abductores y con frecuencia suele acompañarse de signos clínicos que sugieren perturbación de otros pares craneales como el XII, X, III, VIII, IV y XI, en orden de frecuencia, que incluye otras anomalías como hipoplasia lingual, pérdida auditiva neurosensorial, malformaciones cráneo faciales (pliegues epicánticos, micrognatia y anomalías de las extremidades: sindactilia, pie varo, fémur en valgo. Alteraciones cardiovasculares rara vez están presentes y pueden incluir defectos del tabique auricular o ventricular, transposición de grandes vasos y conexión venosa pulmonar anómala (3-5).

Desde su primera descripción, hace más de 100 años, se ha señalado que el SM puede asociarse con otras manifestaciones; no obstante, ha sido difícil obtener una clara definición, una óptima clasificación y apropiados criterios diagnósticos. Algunos autores prefieren usar el término Secuencia de Moebius en lugar de SM, para definir una cascada de eventos secundarios después de una lesión inicial durante el desarrollo embrionario, además de una posible etiología genética (6-9).

En el período neonatal y primeros meses de vida es habitual que estos niños presenten dificultades para la alimentación y procesos infecciosos respiratorios a repetición.

Aunque la mayoría de los pacientes tienen una inteligencia normal, aproximadamente 10 % de ellos tiene discapacidad intelectual y otro 30 % a 40 % pueden tener autismo (3,10).

Anteriormente el diagnóstico era clínico, basado en la observación y el fenotipo facial uni o bilateral congénito con debilidad de los músculos oculares, dismorfismo craneofacial y anomalías congénitas de las extremidades (8,11-13).



Figura 1. Fenotipo de paciente con SM. Figura 2. Alteraciones osteoesqueléticas.

Actualmente, los pacientes son diagnosticados de acuerdo con los Criterios diagnósticos establecidos en el 2007, cuando un grupo internacional de investigadores en la primera conferencia científica sobre el SM celebrada en la ciudad de Bethesda, Maryland, establecieron los Criterios Diagnósticos Mínimos para el trastorno como “una debilidad facial congénita, no progresiva, junto con la incapacidad de

abducir uno o ambos ojos. La motilidad ocular vertical completa es un criterio reciente sugerido para lograr identificar con mayor precisión los pacientes con SM (14).

Ellos mismos señalaron que aquellos pacientes con síntomas similares al SM que no cumplieren con estos criterios, pero presentan otros nervios craneales afectados, suelen clasificarse como portadores de Moebius-Like-Syndrom (similar o parecido al Moebius) considerado un trastorno congénito diferente; hecho de particular importancia ya que las características clínicas del SM se superponen con las de muchos de otros trastornos de base genética bien descritas como la fibrosis congénita de los músculos extra oculares (FCMEO), el síndrome de Duane, y la Parálisis de la mirada horizontal con escoliosis progresiva (PMHEP). Muchos investigadores opinan que la disfunción de otros nervios craneales, las malformaciones orofaciales, las anomalías de las extremidades y los defectos del sistema músculo esquelético son características comúnmente asociadas, pero no son necesarias para el diagnóstico de SM lo cual hace que el trastorno sea extremadamente variable en su expresión clínica (3,14,15).

Debido a las pocas o nulas investigaciones a nivel regional y nacional el objetivo de la misma es dar a conocer la incidencia del SM en un Hospital Pediátrico de la ciudad de Maracaibo.

MATERIAL Y MÉTODO

Treinta y cuatro pacientes fueron estudiados, con edades comprendidas entre los 7 días de vida y siete años, los pacientes fueron referidos a las consultas de genética y/o neuropediatria del Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo, Estado Zulia en el lapso comprendido de Enero de 2012 a Diciembre de 2023, por presentar dismorfias faciales y compromiso psicomotor. A todos los pacientes se les elaboró historia clínica con énfasis en los antecedentes personales y familiares que pudieran relacionarse con la etiología, así como sitio de procedencia. Los pacientes fueron sometidos a un protocolo de estudio que incluía imágenes por Resonancia Magnética Cerebral,

potenciales visuales y auditivos, anticuerpos contra TORCH y cariotipo de alta resolución. Se plasman resultados en cuadros y se cumplió con el consentimiento informado.

RESULTADOS

El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 84 días, 21 pacientes (62 %) del género masculino y 13 pacientes (38 %) del género femenino (Cuadro 1). Todos los pacientes presentaron compromiso del VII y VI nervio, característicos de esta entidad clínica, se apreció afectación en 15 pacientes de otros pares craneanos: del IX par en 6 pacientes, III par en 8 pacientes y III y IV par en un paciente de igual forma, todos los pacientes estudiados exhibieron endotropia con ausencia de parpadeo y cierre incompleto de párpados.

Cuadro 1. SM según el sexo.

Sexo	Nº	(%)
Masculino	21	62
Femenino	13	38
Total	34	100

Fuente: Elaboración propia.

Hubo evidencia de otros trastornos malformativos asociados como pie equinovaro en 14 pacientes (41 %), un paciente con sindactilia de mano derecha y un paciente además del pie equino bilateral mostró acortamiento del miembro superior izquierdo.

En 19 pacientes (56 %) fue evidente la demora de desarrollo psicomotor, dos de los pacientes presentaron características del trastorno generalizado del desarrollo del espectro autista (TEA), en un paciente se recogió el antecedente de convulsiones neonatales, un paciente con hidrocefalia que ameritó corrección quirúrgica y un paciente presentó micrognatia con paladar ojival y agenesia de úvula.

En dos pacientes se recogió el antecedente de ingestión materna de misoprostol para interrumpir el embarazo y en un paciente ingestión materna durante el primer trimestre de metoclopramida para yugular las náuseas y el vómito.

A 12 pacientes se le realizó resonancia magnética de cerebro encontrándose 4 de ellas normales y 8 alteradas; de estas, 6 con cambios compatibles con hipoxia isquemia pre perinatal evidenciados por acentuación de surcos corticales, así como aumento del espacio subaracnoideo de predominio frontal y dilatación del sistema ventricular, y dos con heterotopias de sustancia gris además de los cambios hipóxicos. No evidenciamos en nuestros pacientes alteraciones en el tallo cerebral; a diferencia de otros estudios donde se ha evidenciado hipoplasia del tallo cerebral inferior, así como otras malformaciones cerebrales tales como hipoplasia de cuerpo caloso, microcalcificaciones que pueden estar presentes en lugares adyacentes a los núcleos del VI y VII nervios y ausencia de pedúnculos cerebelosos medios (6,16). El cariotipo de alta resolución realizado a todos los pacientes fue normal (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

El Estado Zulia abarca 63 100 Km² de superficie, lo que representa el 6,89 % de Venezuela y se encuentra ubicado en el oeste del país en frontera con Colombia. Del total de superficie del Estado 12 780 Km² corresponden al lago de Maracaibo, el mayor de Suramérica y la capital del Estado es la ciudad de Maracaibo. La mayoría de los municipios que conforman este estado sustentan su economía en la industria petrolera, ubicándose gran parte de los yacimientos en el lago y en las poblaciones que lo rodean. El clima de este estado es cálido

Cuadro 2. SM según Patologías. Antecedentes. RM. Cariotipo.

Patologías	Nº	(%)
Afectación de nervios craneales		
VII, VI	34	100%
IX, III, IV	15	44%
Endotropía	34	100%
Ausencia de parpadeo	34	100%
Cierre incompleto	34	100%
Pie equino varo	14	41%
Sindactilia	1	3%
Acortamiento de miembro superior	1	3%
Demora	19	56%
Trastorno generalizado del desarrollo	2	6%
Convulsiones neonatales	1	3%
Hidrocefalia	1	3%
Micrognatia, paladar ojival, agenesia de úvula	1	3%
Ingestión de misoprostol	2	6%
Ingestión de metoclopramida	1	3%
RM Normal	4	12%
RM Alteradas	8	24%
Cariotipo Normal	34	100%

Fuente: Elaboración propia.

y semiárido con un régimen pluviométrico irregular de 300 a 800 mm anuales y registros térmicos promedios de 27,8 °C. Para el año 2011 la población estimada del Estado era de 3 704 404 habitantes entre los cuales 724 592 pertenecían a grupos indígenas de las etnias Wayuu, Añu, Bary y Yukpa (ninguno de los pacientes pertenece a estas etnias). Aproximadamente la mitad de la población habita en la ciudad de Maracaibo. 102 680 nacimientos se registraron en el año 2011 en todo el Estado lo que representa el 16,69 % de los nacidos en todo el país. El

Hospital de Especialidades Pediátricas es el centro de referencia infantil más importante del Estado por ello todos los pacientes que ameritan evaluaciones por especialistas pediátricos son referidos a este centro, y de allí seguramente la alta incidencia de Síndrome de Moebius registrada en nuestra Institución. Desde el punto de vista clínico los síntomas más comunes son la aparición de una cara rígida, inmóvil con escasa o nula expresividad. No se modifica la expresión facial con el llanto o la risa lo que es compensado por el niño con el aumento de la motilidad de los brazos y manos. Los labios son finos y sin motilidad, a veces con dificultades para la protrusión lingual y atrofia de una o de las dos mitades de la lengua por afectación del núcleo del hipogloso; también puede presentarse parálisis del abductor de la laringe y de los músculos oculomotores y en ocasiones oftalmoplejía debido a la asociación de la agenesia del VI y III nervios; aparece igualmente imposibilidad para la oclusión total de los párpados y cierto grado de ptosis palpebral (4,17-19) y cuando se asocia con otras alteraciones como las esqueléticas (pie equinovaro, atrofia de miembros, sindactilia, etc.) viscerales, retardo mental, hipoacusia, trastorno del neurodesarrollo (TEA), entre otras, aparece la sintomatología propia a cada una de ellas (18-20).

Ocasionalmente las alteraciones son unilaterales y cursan como una parálisis facial y oculomotora de curso estable presente al nacer y que puede ser confundida con las parálisis de causa obstétricas, pero el comprobar la afectación de otros nervios craneanos y los hallazgos de estudios electromiográficos del facial, nos permite diferenciar ambos procesos (12,18,20).

Las alteraciones son invariables con el paso de los años, permitiendo por lo general, una buena calidad de vida, si el síndrome no cursa con las anomalías asociadas descritas, que le confieren mayor complejidad sintomática.

La etiología y patogenia específica del síndrome no es bien conocida, pero se ha sugerido un origen multifactorial existiendo numerosas teorías con base en la fisiopatología y la genética subyacente. Las dos teorías que subyacen a la patogenia del SM son 1-defecto en el desarrollo embriológico en los segmentos del rombencéfalo que

incluyen los núcleos del nervio facial y 2- un suministro vascular insuficiente durante la embriogénesis, propuesto por Bavinck y Weaver quienes desarrollaron la hipótesis (más destacada y mejor respaldada) de la teoría de la secuencia de distribución del suministro de la arteria subclavia en la cual, las arterias subclavia y vertebrobasilar, no pueden suministrar suficiente irrigación al rombencéfalo naciente (21-23).

Los errores en el desarrollo del sistema vascular, en el período de susceptibilidad, se han implicado en la fisiopatología del SM. La arteria basilar originalmente irriga el rombencéfalo naciente, en la sexta semana de la gestación se formarán las arterias vertebrales luego de la involución de la arteria ótica y la hipoglosa primitivas, asegurándose el suministro de sangre adecuado a los núcleos de los nervios craneales; de forma tal que la afectación en esta etapa del proceso es crucial para la aparición del trastorno (8,18). Las condiciones que pueden conducir a un flujo sanguíneo atenuado incluyen la exposición a sustancias vaso constrictoras, la infección, vasculitis, y la hipoxia pueden también condicionar disminución del flujo sanguíneo. La exposición a teratógenos: misoprostol, cocaína, talidomida, alcaloides del cornezuelo también ha sido asociada (16,19,24,25).

Para comprender la patogenia del SM, es necesario comprender el desarrollo de las estructuras afectadas. Durante la cuarta y quinta semana del desarrollo, las células de la cresta neural comienzan a diferenciarse en estructuras neurales, comenzando con los núcleos de los nervios craneales. La cercanía entre las fibras del facial y el núcleo del motor ocular externo, en la cara posterior de la protuberancia; en el piso del cuarto ventrículo, proporciona una posible razón para el desarrollo de parálisis concurrente (26,27).

El desarrollo de las extremidades y la organogénesis cardíaca inician entre la cuarta y séptima semana, lo que conduce a las anomalías que pudieran ser observadas. Se puede suponer entonces, que la alteración propuesta en la embriogénesis del SM, ocurre en algún momento entre la cuarta y séptima semana de la gestación.

La genética del SM sigue siendo compleja, habiéndose determinado múltiples regiones cromosómicas, pero sin datos definitivos

en cuanto a su localización, se ha documentado herencia familiar presentándose con distintos tipos de transmisión: autosómica dominante; autosómica recesiva y ligada al X, aunque la mayoría de los casos son esporádicos (7-10,26-29).

Como los genes responsables y las proteínas codificadas por ellos no son conocidas se suele realizar estudios citogenéticos de alta resolución a todos los pacientes, de esta forma (Ziter en 1977) reportó 7 afectados en tres generaciones de una familia (7,8,28), que presentaban una anormalidad citogenética descrita como translocación recíproca entre los cromosomas 1p34 y 13q13, posteriormente (Slee en 1991) observó una delección 13q12.2 en una niña afectada, por lo que se considera que en la región 13q12-q13 existen genes responsables de esta entidad. (7,8,28).

Otros loci para el Síndrome de Moebius han sido mapeados en el cromosoma 3q21-q22 (MBS2) y 10q21.3-q22.1 (MBS3) (19), en ocasiones relacionado con la secuencia de Poland, paladar hendido, dextrocardia, hipoplasia mandibular y neuropatía periférica con hipogonadismo hipogonadotrófico (6,15).

La mayoría de los pacientes con esta entidad no muestran alteraciones en los estudios por imágenes solo en un pequeño grupo de ellos se ha reportado, hipoplasia o displasia del tallo cerebral, hipoplasia cerebelar compatible con variante de Dandy-Walker y calcificaciones bilaterales y simétricas del piso del 4º ventrículo, y en las imágenes por resonancia magnética en secuencia sagital se ha demostrado además rectificación del piso del 4º ventrículo, hipoplasia del puente y de la medula oblonga así como ausencia del colículo medial del puente, sugestivo de hipoplasia de los núcleos del VI y VII par (30-33).

El síndrome de Moebius es una entidad que no presenta grandes dificultades para su diagnóstico dado que el fenotipo es muy característico y está presente al nacimiento (morfología de la boca, escasa movilidad de la misma y ausencia de muecas al llorar) hecho que por sí solo orienta el diagnóstico.

El pronóstico funcional en las formas con afectación facial es bueno y no suele presentar sintomatología importante trascurrido los

primeros años. Con el paso del tiempo la limitación en la movilidad de la boca y párpados se solventa y no les supone prácticamente ninguna limitación, en cambio en las formas complejas el futuro de estos pacientes estará en función de la posibilidad de corregir los defectos asociados. Los pacientes cuyas anomalías faciales sean importantes pueden someterse a reparaciones plásticas como la corrección quirúrgica ortognática y tratar de aumentar la movilidad facial con el trasplante del músculo temporal (4,34).

La corrección del estrabismo es necesaria en todos los casos.

Cuando existan alteraciones en el desarrollo madurativo o se acompañe de signos piramidales, deben recibir rehabilitación y estimulación; así como intentar la corrección quirúrgica o el tratamiento ortopédico de los defectos añadidos.

CONCLUSIONES

Esta entidad debe sospecharse cuando, al explorar al paciente, nos encontremos con rasgos faciales como los descritos: Debilidad facial congénita acompañada de alteración de la abducción ocular. Hasta ahora estos criterios mínimos diagnósticos son los menos aceptados y se han venido modificando a medida que se identifican trastornos con rasgos clínicos que asemejan a los observados en el SM.

Deben buscarse las anomalías asociadas, si bien, dadas sus peculiaridades son muy características. Los pacientes con SM requieren una valoración multidisciplinaria que incluye, neuropediatra, oftalmólogo, genetista, ortopeda, cirujano plástico, logopeda, psicólogo para tratar de forma integrada los diferentes trastornos asociados.

Existen posibilidades terapéuticas reparadoras para los casos más afectados.

El consejo genético es importante dado que existen claros indicios del carácter congénito y en ocasiones familiar.

REFERENCIAS

1. Gómez-Valencia L, Morales-Hernández A, Cornelio-García RM, Toledo-Ocampo E, Briceño-González M, Rivera-Angles MM. Estudio clínico y genético del síndrome de Moebius. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Revista en Internet] 2008 [Citado enero 2011]; 65: [Aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2008/hi085d.pdf>
2. Kumar, D. Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1990;27:122-126.
3. Peña J. Síndromes Neuropediátricos, Origen, Fundamentos para el diagnóstico e importancia. Ibbuku, LLC Copy C. 2022:207-217.
4. Villafranca J, Castillo DP, Garcés M, Villalón E, Grez E, Díaz A. Síndrome de Moebius. *Rev Chil Cir.* 2005;55:75-80.
5. Webb B, McCarrell V. An Overview of Moebius Syndrome: Diagnosis, Supportive Treatment, and Valuable Community Resources. *Neurol Rev Suppl.* 2019:103-105.
6. Migella – Solá J, Cabrera- González M. Síndrome de Poland. Revisión de 38 casos. *An Esp Pediatr.* 1998;48:143-147.
7. Legum C, Godel V, Nemet P: Heterogeneity and pleiotropism in the Moebius syndrome. *J Clin Genet.* 1981;20(4):254-259. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb01030.x
8. Ziter F A, Wiser W C, Robinson A. Three-generation pedigree of a Moebius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol.* 1977;34(7):437-442. PubMed ID: 880069. DOI:10.1001/archneur.1977.00500190071011
9. Slee J J, Smart R D, Viljoen D L. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1991;28(6):413-414. PubMed ID: 1870098 DOI: 10.1136/jmg.28.6.413
10. Artigas Pallares J, Gabau Vila E, Guitar Feliubadalo M. Syndromic Autism II. Genetic Syndromes associated with autism. *Rev Neurol.* 2005;15(40 Suppl 1):151-162.

11. Canalejo-Saavedra V, Sierra-García R, Salinas-Merilú A. Síndrome de Moebius. Reporte de un caso clínico. *Rev Mex Pediatr.* 2018;85(3):102-105.
12. Martí- Herrero M, Cabrera- López JC, Toledo-Bravo DL, Pérez-Candela V. Síndrome de Moebius tres formas diferentes de presentación. *Rev Neurol.* 1998;27(160):975-980.
13. Towfighi J, Marks K, Palmer E, Vannucci R. Moebius syndrome: Neuropathologic observations. *Acta Neuropath.* 1979;48:11-17.
14. Simposio inaugural de investigación - Fundación Síndrome de Moebius (moebiussyndrome.org). Bethesda. Maryland. 2007.
15. Cetin II, Aktas D, Tuncbilek E. Ipsilateral foot and contralateral anomalies in a patient with Poland- Mobius syndrome 2005;48(2):183-187.<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.01.022>
16. Goldberg A B, Greenberg M B. Misoprostol and Pregnancy. *N Engl J Med.* 2001;344(1):38-47. DOI: 10.1056/NEJM200101043440107
17. De Serpa Pinto M VX, De Magalhaes M H C G, Nunes FD. Moebius Syndrome with oral involvement. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(6):446-450.
Doi: 10.1046/j.1365-263x2002.00402. x.
18. Harriette-Verzijl TFM, DerZwaag BV, Cruysberg JRM. Moebius syndrome redefined. A syndrome of rhomboencephalic maldevelopment. *Neurology.* 2003;61(3):327-333. DOI: 10.1212/01.wnl.0000076484.91275.cd
19. Marque –Dias MJ, Gonzalez CH. Rosenberg S. Mobius, secuencia in children exposed in utero to misoprostol. *J Chil Neurol.* 2005;15:40.
<https://doi.org/10.1002/bdra.10144>
20. Nieto-Ramírez LE, Mejía -Jaramillo S, Camayo-Vásquez T, Téllez C. Manifestaciones clínicas del síndrome de Möbius: revisión exploratoria. *Univ Med.* 2022;63(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-2.mobi>
21. Lopez-Ruiz A. Síndrome de Poland. Artículo monográfico. (revistasanitariadeinvestigacion.com) <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/síndrome-de-poland-articulo-monografico/google>.

22. Chavoin J P, Facchini F, Schirmer C, Chanel L, Grolleau L, Leyx P, et al. Síndrome de Poland. EMC – Cir Plást Repar Estét. 2023;31(2):1-9.
[https://doi.org/10.1016/S1634-2143\(23\)48510-X](https://doi.org/10.1016/S1634-2143(23)48510-X)
23. Pérez A. «Síndrome de Moebius.» (pdf). Archivado desde el original el 17 de mayo de 2018.
24. Sanchez O, Guerra D. Mobius Syndrome due to the use of misoprostol. Invest Clin. 2003;44(2):147-153.
25. Pastuszak A, Schuler L, Speck-Martins C. Use of misoprostol during pregnancy and Moebius syndrome in infants. N Engl J Med. 1998;338(26):1881-1885.
DOI: 10.1056/NEJM199806253382604
26. Versijil HTFM, Van der Zwaag B, Lammens M, Donkelaar HJ, Padberg GW. The Neuropathology of hereditary congenital facial palsy Vs Mobius Syndrome. Neurology. 2005;64(4):649-653.
PMID: 15728286. DOI: 10.1212/01.WNL.0000151848.65094.55
27. Botero- Hernández JA, Camargo-Rojas AP, Espinoza-García ET. Síndrome de Moebius: manifestaciones neurológicas, musculoesqueléticas y del lenguaje. 2017;26(2):109-112. DOI: 10.1016/j.reper.2017.06.001.
28. Journal H, Roussey M, Le Marec B. MCA/MR syndrome with oligodactyly and Moebius anomaly in first cousins: New syndrome or familial facial-limb disruption sequence? Am J Med Genet. 1989;34:506-510. PubMed ID : 262425.9
29. Bell Ch, Nevitt S, McKay V. Will the real Moebius syndrome please stand up? A systematic review of the literature and statistical cluster analysis of clinical features. Am J Med Genet. 2019;179(2):257-265. doi: 10.1002/ajmg.a.60683.
30. Saint Marti, Clapui P. Moebius Sequence and Severe Pons Hypoplasia. Neurol Radiol. 1998;28:932-935.
31. Rerecich A, Israel A. Brain calcification in Möbius syndrome. Ped Neurol. 2004;31(3):236-237. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2004.04.008

32. Pedraza S J, Games AR, MRI Finding in Moebius Syndrome: Corelation with Clinical Features. *Neurology*. 2002;55:1058-1060.
33. Kim N, Hyoungh Kim J, Jeong- Min H. Mobius-Syndrome Clinico-Radiologic correlation. 2018;256:2219-2223.
34. Webb BD, McCarrell V. An Overview of Moebius Syndrome: Diagnosis, Supportive Treatment, and Valuable Community Resources. *Neurol Rev Suppl*. 2019:103-105,