

Hallazgos oftalmológicos en la secuencia de Möbius

Daniela Welschen

Hospital Pediátrico Dr. Pedro Elizalde, Buenos Aires.

Recibido: 8 de marzo de 2016.

Aprobado: 20 de mayo de 2016.

Correspondencia:

Dra. Daniela Welschen
Av. Gaona 1237, 2º piso, dpto. 3
1416 Buenos Aires
Teléfono: 011 4588-3012
welschen@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2016; 9(2): 37-47.

Resumen

Objetivo: Describir los hallazgos oftalmológicos de la secuencia de Möbius en niños que consultaron al servicio de oftalmología del Hospital de Pediatría Pedro Elizalde y realizar una revisión bibliográfica a fin de brindar mayor información sobre esta rara patología.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, observacional y descriptivo. Se estudiaron 26 pacientes (n=26) desde enero de 2012 a diciembre 2015, que concurren al servicio de oftalmología del Hospital Pedro Elizalde y que fueron diagnosticados según los criterios mínimos “parálisis facial congénita uni o bilateral con limitación de la abducción ocular”. Cada paciente fue revisado por un oftalmopediatra, un genetista y un pediatra. Oftalmológicamente se evaluaron la refracción, la posición primaria de los ojos, la superficie ocular y el fondo de ojos. Se registró el antecedente de uso de abortivos (misoprostol), presencia de parálisis facial, pie bot y la edad materna al inicio del embarazo.

Resultados: Se estudiaron 26 pacientes, 15 de sexo femenino (59%) y 11 de sexo masculino (41%). Oftalmológicamente presentaron limitación de la abducción el 100%, epífora el 20%, lagofthalmos y queratitis el 15%, y epicantus 50%. El 40% presentó pie bot. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 39 meses. Once madres (41%) tomaron misoprostol durante un trimestre y una tomó un té (cangorosa) como abortivo. La edad materna estuvo entre 15-35 con un promedio de 24 años. En ningún caso se reportó historia familiar del síndrome.

Conclusión: Es una enfermedad heterogénea y de etiología aún desconocida que forma parte de los síndromes de desinervación craneal. Los hallazgos

encontrados en estos pacientes coinciden con los reportados en la literatura; el uso de abortivos estuvo presente en un alto porcentaje y la corta edad materna fue un hallazgo muy frecuente. Quizás una mejor orientación de las madres jóvenes ayudará a disminuir el número de casos. Se requiere de un abordaje multidisciplinario y estimulación temprana de estos niños y contención emocional de las madres.

Palabras claves: síndrome de Möbius, estrabismo, parálisis facial, misoprostol.

Ophthalmologic findings in Möbius sequence

Abstract

Objective: To describe ophthalmologic findings in Möbius sequence in children presenting at the Ophthalmology Service of “Hospital de Pediatría Pedro Elizalde” and to conduct a literature review in order to provide further information on this rare disease.

Material and methods: Prospective, observational and descriptive study conducted from January 2012 to December 2015 including 26 patients (n=26) who presented at the Ophthalmology Service of “Hospital Pedro Elizalde” and were diagnosed according to the minimal criteria with “uni- or bilateral congenital facial palsy with ocular abduction limitation”. Each patient was examined by a pediatric ophthalmologist, a medical geneticist and a pediatrician. Ophthalmic examination included refraction, primary position of the eyes, ocular surface and funduscopy. Use of abortion-inducing agents (misoprostol), presence of facial palsy and of clubfoot, and maternal age at pregnancy onset were recorded.

Results: A total of 26 patients, 15 girls (59%) and 11 boys (41%), were studied. From the ophthalmologic point of view, 100 % had abduction limitation, 20% had epiphora, 15%, lagophthalmos and keratitis and 50%, epicanthus. Clubfoot was present in 40%. Average age at diagnosis was 39 months. Eleven mothers (41%) had taken misoprostol during the first trimester and one of them had drunk *Maytenus ilicifolia* tea as an abortion inducer. Maternal age ranged between 15 and 35, with an average of 24 years. No family history of this syndrome was reported.

Conclusion: It is a heterogeneous disease of still unknown etiology considered as one of the congenital cranial innervation dysgenesis syndromes. Findings made in these patients are consistent with those reported in the literature; use of abortion-inducing agents was reported in a high percentage and a very young maternal age is a very common finding. Provision of better guidance to young mothers might help reduce the number of cases. A multidisciplinary approach and early stimulation of these children, as well as emotional support for these mothers are required.

Keywords: Möbius syndrome, strabismus, facial palsy, misoprostol.

Achados oftalmológicos na sequência de Möbius

Resumo

Objetivo: Descrever os achados oftalmológicos da sequência de Möbius em crianças que consultaram o serviço de oftalmologia do Hospital de Pediatría Pedro Elizalde e realizar uma revisão bibliográfica para brindar maior informação sobre essa estranha patologia.

Material e métodos: Foi realizado um estudo prospectivo, observacional e descritivo. Estudaram-se 26 pacientes (n=26) que foram atendidos no serviço de oftalmologia do Hospital Pedro Elizalde desde janeiro de 2012 até dezembro de 2015. Eles foram diagnosticados segundo os critérios mínimos “paralise facial congénita uni ou bilateral com limitação da abdução ocular”. Cada paciente foi revisado por um oftalmopediatra, um geneticista e um pediatra. Oftalmologicamente se avaliaram a refração, a posição primária dos olhos, a superfície ocular e o fundo de olhos. Registrou-se o antecedente de uso de abortivos (misoprostol), presença de paralise facial, pé bot e a idade materna ao início do embarço.

Resultados: Foram estudados 26 pacientes, 15 de sexo feminino (59%) e 11 de sexo masculino (41%). Oftalmologicamente todos os casos apresentaram limitação da abdução, 20% epífora, 15% lagoftalmos e ceratite e 50% epicantus. 40% apresentou pé bot. A média da idade no momento do diagnóstico foi de 39 meses. Onze mães (41%) to-

maram misoprostol durante um trimestre e uma bebeu um chá (congorosa) como abortivo. A idade materna esteve entre 15-35 com uma média de 24 anos. Em nenhum caso se reportou história familiar do síndrome.

Conclusão: É uma doença heterogénea e de etiologia ainda desconhecida que forma parte das síndromes de desnervação craniana. Os achados encontrados em esses pacientes concordam com os reportados na literatura; o uso de abortivos esteve presente em uma alta porcentagem e a curta idade materna foi um achado muito frequente. Talvez uma melhor orientação das mães jovens ajude a diminuir o número de casos. É preciso fazer uma abordagem multidisciplinar e de estimulação precoce dessas crianças e contenção emocional das mães.

Palavras chave: síndrome de Möbius, estrabismo, parálise facial, misoprostol.

Introducción

La secuencia de Möbius es una rara enfermedad que consiste en diplejía facial asociada a parálisis de la mirada horizontal con marcada limitación de la abducción bilateral y variable limitación de la aducción. Se trata de una secuencia más que un síndrome, ya que existe un patrón de malformaciones múltiples definidos por una anomalía única que es la agenesia de los núcleos del 6 y 7 nervios, o bien estos núcleos comienzan su desarrollo en forma normal y luego por algún hecho de tipo isquémico se destruyen en una etapa temprana del desarrollo embrionario entre la cuarta y la octava semanas de vida.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y descriptivo. Se estudiaron 26 pacientes (n=26) que concurrieron al servicio de oftalmología del Hospital Pedro Elizalde desde enero de 2012 a diciembre 2015 y que fueron diagnosticados según los criterios mínimos de “parálisis facial congénita uni o bilateral con limitación de la abducción ocu-

lar”. Cada paciente fue revisado por un oftalmopediatra, un genetista y una pediatra.

Oftalmológicamente se evaluaron la refracción, la posición primaria de los ojos, la superficie ocular y el fondo de ojos. Se registró el antecedente de uso de abortivos (misoprostol), presencia de parálisis facial, pie bot y la edad materna al comienzo del embarazo.

Resultados

Se estudiaron 26 pacientes, quince de sexo femenino (59%) y once de sexo masculino (41%). Oftalmológicamente la totalidad de ellos presentó limitación de la abducción, epífora el 20%, lagofthalmos y queratitis el 15% y epicantus, el 50%. El 40% presentó pie bot. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 39 meses con un rango de 1 a 145 meses. Once madres (41%) tomaron misoprostol en el primer trimestre y una tomó un té (cangorosa) como abortivo; dos tuvieron pérdidas y 5 refirieron infecciones urinarias. La edad materna estuvo entre 15-35 años con un promedio de 24. En ningún caso se reportó historia familiar del síndrome y los exámenes cromosómicos fueron normales en todos los pacientes. En cuanto al defecto refractivo, el 80% fue hipermetrópe, 10% miope y un 10% presentó astigmatismo hipermetrópico. Con respecto de la exploración estrabológica, trece pacientes (50%) estaban en endotropía, doce (46%) en ortoposición y sólo un caso se presentó en exotropía (4%). La magnitud del estrabismo estuvo entre 20 y 50 dioptrías prismáticas (Dp). La limitación de la abducción estuvo presente en el 100% de los pacientes y el 46% presentó además limitación a la aducción, lo que podría hacer suponer que además del compromiso del VI par, puede existir un compromiso simultáneo del III y VI par craneal en muchos de estos pacientes.

El fondo de ojos fue normal en todos los enfermos (100%). Otros hallazgos reportados fueron hidrocefalia en 3 pacientes (12%), convulsiones en 2 (8%), comunicación interauricular en 1 (4%), atresia esofágica en 1 (4%) y retraso mental en 2 (8%).

Discusión

Fueron Von Graefe y Saemisch los primeros en describir en 1880 un caso de diplejía facial total del lado izquierdo y parcial del lado derecho, parálisis completa del VI nervio con pérdida del olfato y gusto¹. Harlan en 1881 y Chisolm en 1882 describieron casos semejantes²⁻³. Sin embargo, fue Möbius entre 1888 y 1892 quien notó la asociación de la parálisis facial congénita con otras malformaciones, denominándose desde entonces como síndrome de Möbius a esta entidad clínica y conocida hoy en día como secuencia de Möbius⁴⁻⁵.

En 2007, en el primer congreso sobre síndrome de Möbius, realizado por la Moebius Syndrome Foundation en Bethesda, Estados Unidos, se establecieron sus criterios diagnósticos mínimos como “debilidad facial no progresiva congénita uni o bilateral con abducción ocular limitada”.

Para Verzijl y Quilis, el síndrome debería redefinirse como un trastorno del desarrollo romboencefálico o disgenesia troncoencefálica, ya que existe compromiso de los núcleos motores, de los axones y de los tractos longitudinales transversos⁶⁻⁷. Se la considera parte de los síndromes de desinervación craneal.

Características clínicas

Es una rara enfermedad congénita caracterizada por parálisis facial, limitación de la abducción y alteración de las vergencias horizontales junto con otras múltiples malformaciones músculoesqueléticas, orofaríngeas, defectos cardiovasculares y neurológicos, entre otros (tabla 1)⁸⁻¹⁰.

La *facie* de estos pacientes es característica (fig. 1) ya que muestra un aspecto inexpresivo con total ausencia de mímica. Es frecuente la dificultad de alimentación en los primeros meses debido a la alteración en la succión producida por la parálisis del músculo orbicular de la boca y las malformaciones linguales, lo que también ocasiona dificultad en el habla (fig. 2). Todos estos hechos hacen que a veces se los considere como débiles mentales cuando en realidad no lo son.

Incidencia

La incidencia fue estimada por Verzijl en el 0.002% y el 0.0002% de los nacimientos (4 por 189000)⁶ en la población alemana, pero en Sudamérica y en especial en Brasil y Argentina,

Tabla 1. Resumen de características clínicas de la secuencia de Möbius.

Oftalmológicas	Extremidades	Deglución y habla	Craneofaciales	Cardiovasculares	Cerebrales	Endocrinológicas	Neurológicas	Otras anomalías
PMH	Sindactilia	Parálisis del V nervio	Micrognatia	Dextrocardia	Hidrocefalia	Diabetes insípida	Hipotonía	Sordera
Estrabismo	Polidactilia	Parálisis del IX nervio	Microstomia	Ductus arterioso persistente		Hipogonadismo	Autismo	
Epifora	Braquidactilia	Parálisis del X nervio	Alteraciones en orejas	Defectos septum ventricular			Retraso mental?	
Epicantus	Agenesia de dedos	Hipoplasia de lengua	Úvula bifida					
Lagofthalmos	Pie bot	Deformidad dentaria	Paladar hendido					
Ptosis	Pie equino varo		Parálisis del 7 nervio					
Situs inverso de los vasos de la retina	Atrofia muscular							
Queratitis	Artrogriposis							



Figura 1. Parálisis horizontal de la mirada (PHM).

con el uso del misoprostol como abortivo, los casos parecen haber aumentado mucho la incidencia. Afecta ambos sexos por igual y con la misma frecuencia¹¹.

La etiología es aún desconocida, sin embargo existen dos teorías que intentan explicarla. La teoría de causa genética, que implica un trastorno del tallo cerebral, ha sugerido una serie de locus MBS1(13q 12.2-q13), MBS2(3q21-q22), MBS3(10q21.3-q22.1), PGT, GATA2, ERG2

y PLEXIND1 como posibles causantes. Sin embargo, ningún gen hasta el momento se asoció como el responsable¹²⁻¹⁶.

La gran mayoría de los casos son esporádicos. La herencia del síndrome presenta heterogeneidad y pleiotropismo. Los padres sanos de un niño con síndrome de Möbius tienen poca probabilidad de tener otro hijo con la misma enfermedad; sin embargo, los pacientes afectados sí pueden heredarlo¹⁷.



Figura 2. Esta enfermedad está asociada con la dificultad en la alimentación; por tanto, la mayoría de los pacientes requieren de una sonda nasogástrica para alimentarse.

La segunda teoría y la más aceptada en la actualidad sería la de causa isquémica, originada por factores tóxico-ambientales y medicamentosos que interrumpen el aporte circulatorio al tallo cerebral durante la embriogénesis temprana⁹⁻¹⁰.

Desde que el misoprostol fue reconocido como abortivo en la última década, los casos de secuencia de Möbius han aumentado mucho, sobre todo en América Latina y en particular en Brasil y Argentina debido a su venta clandestina^{9,17-24}.

En los años 90, el Dr. Fonseca constató que el misoprostol falla en la inducción del aborto en el primer trimestre en hasta el 80% de las gestantes²⁵. El sobreviviente estaría así sujeto a las malformaciones causadas por la droga. Su acción teratogénica se debería a la lesión isquémica de

los núcleos del VI y VII nervios debido a las fuertes contracciones que provoca, lo que causaría flexión en el área de los núcleos con disminución del flujo sanguíneo en ese sitio. También se ha asociado con infecciones maternas, con el consumo de alcohol, cocaína²⁶, talidomida²⁷ y benzodiazepinas²⁸.

Autores como Dooley y Miller realizaron estudios de autopsias en niños con secuencia de Möbius y documentaron cuatro hechos: hipoplasia o ausencia de los núcleos del mesencéfalo, degeneración destructiva de los núcleos, afectación de los nervios periféricos y alteraciones de fibras musculares de la región facial²⁹⁻³⁰.

Otros investigadores, como Issaivanan y Bavink, proponen que la ruptura temprana de



Figura 3. Casos de ectrodactilia, hemimelia, paramelia y pie equinvaro supinado.

la subclavia puede ser la responsable de casos de secuencia de Möbius asociados con anomalías de Poland y Klipel Feil³¹⁻³².

Concomitantes con este síndrome ocular se observan alteraciones sistémicas importantes, denominadas defectos terminales transversos con malformaciones que afectan los miembros de tipo amputación como: sindactilia, braquidactilia, polidactilia, artrogriposis, ectrodactilia, hemimelia y paramelia, pie equinvaro supinado (fig. 3) y alteraciones bucofaciales: micrognatia, paladar hendido, anomalías linguales (fig. 4), úvula bífida y alteraciones de las orejas. Con cierta frecuencia hay atrofia del músculo pectoral mayor y de la caja torácica, lo que constituye la anomalía de Poland³³.

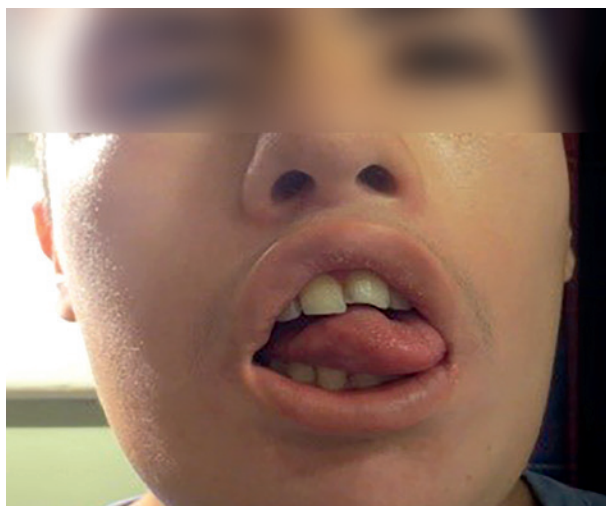


Figura 4. Anomalía lingual.

Sobre las alteraciones de la musculatura oculomotora se encuentran descriptos cinco patrones diferentes de estrabismo³⁴:

1. Limitación bilateral de abducción
2. Limitación bilateral abducción y aducción
3. Limitación bilateral abducción y aducción con retracción en la aducción
4. Alteraciones asimétricas o unilaterales de la motilidad ocular (hemi Möbius)
5. Limitación del movimiento horizontal y vertical.

Carta propone tres patrones de estrabismo³⁵:

Pacientes en ortoposición, debido al daño de las células del núcleo del VI nervio cuyos axones constituyen el fascículo longitudinal y hacen sinapsis con el subnúcleo del recto medial contralateral, lo que ocasiona una parálisis de los rectos horizontales y un balance de las fuerzas opositoras dejando al ojo en posición primaria.

Pacientes en endotropía, por afección de la porción ventral del núcleo del VI nervio, lo que genera hiperfunción de las neuronas que hacen conexión con el subnúcleo del recto medial contralateral.

Pacientes con exotropía, por daño rostral que se extiende al mesencéfalo, en la proximidad del centro supranuclear intermedio de los movimientos verticales de los ojos.

La convergencia generalmente se conserva y su aparición es muy característica frente a los intentos de mirada en lateroversión.

Las alteraciones de la superficie ocular también son muy frecuentes, debido a la presencia de lagofthalmos (fig. 5), y si no se tratan oportunamente, pueden desembocar en graves complicaciones visuales. El epicantus es un hallazgo común en estos pacientes.

Con respecto de los vicios de refracción, sólo existen tres estudios publicados en la literatura^{18, 36-37}. Santos encontró que el error refractivo más común en su grupo de 28 pacientes fue el astigmatismo (58%) y luego la hipermetropía (33%)³⁶. Cronemberger encontró astigmatismo hipermetrópico como el principal error refractivo en sus 16 pacientes³⁷, y luego, en el estudio presentado durante el encuentro anual de la Sociedad Brasileira de Möbius, halló que la mayoría de sus 44 pacientes eran emétopes (57,6%). La autora de este trabajo encontró hipermetropía en la mayoría de sus pacientes.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con aquellas condiciones oftalmológicas que simulan el síndrome pero que no se asocian a parálisis facial como la parálisis congénita aislada del 6 nervio, y raramente el Duane, parálisis horizontal de la

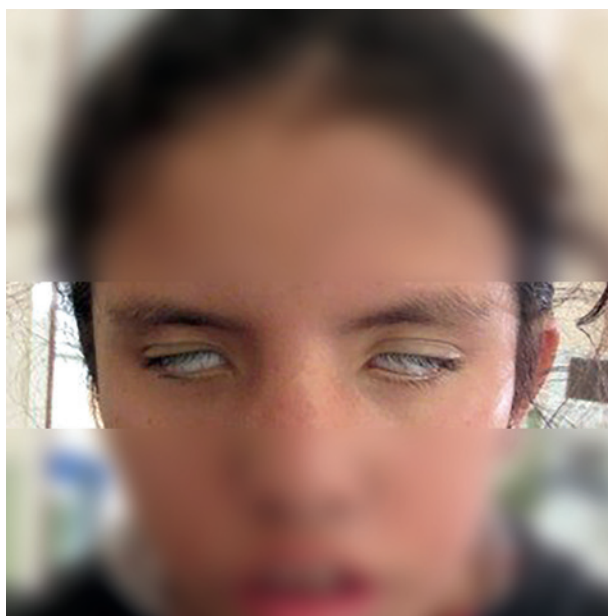
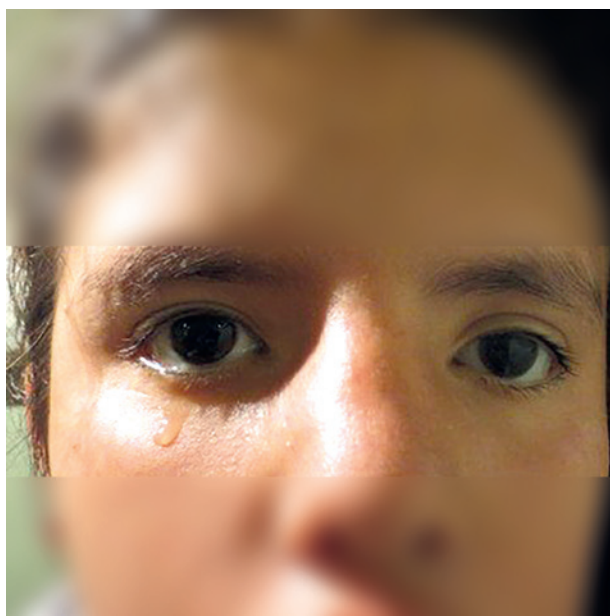


Figura 5. Lagofthalmos.

mirada congénita, apraxia oculomotora congénita; y condiciones neuromusculares como distrofia muscular fascioescapulohumeral, distrofia miotónica infantil, enfermedad de Charcot-Marie Tooth.

Tratamiento

No hay ningún tratamiento curativo. El cuidado de estos niños requiere de un equipo multidisciplinario que debería incluir a especialistas en pediatría, genética, traumatología y ortopedia, odontología, otorrinolaringología, oftalmología, neurología, fisioterapia y psicología. Es fundamental la integración social, escolar y laboral.

La corrección quirúrgica del estrabismo en estos pacientes favorece la inclusión social y mejora mucho la autoestima de ellos y de sus padres.

El tratamiento no quirúrgico debe estar encaminado a la detección y el tratamiento de la ambliopía, a la exposición corneal y la corrección de los errores refractivos.

El abordaje quirúrgico es complejo. Es fundamental explicar a los padres que sólo es posible alinear los ojos en la posición primaria, sin modificar las limitaciones de la movilidad.

Estos pacientes presentan características que hacen difícil su abordaje, porque son pequeños, no colaboran, presentan epicantus y además tienen mayores riesgos durante la inducción anestésica.

Durante la evaluación perioperatoria es fundamental la realización del test de las ducciones pasivas (TDP) en cada ojo para identificar la existencia de contractura de los rectos mediales.

Se debe tener mucho cuidado en la disección del recto medial, ya que al estar casi siempre muy contracturado, permanece fuertemente adherido a la esclera. A veces se ha visto inserciones muy posteriores, anómalas, hipoplasias o aplasias de los rectos o bien bandas fibrosas³⁸⁻³⁹.

En cuanto a la cirugía, existen básicamente dos opciones. Se pueden realizar retrocesos amplios de los rectos mediales si el TDP es positivo en la abducción, o bien transposición de los rectos verticales a los rectos laterales si el TDP es negativo en la abducción.

Conclusión

Es una enfermedad heterogénea y de etiología aún desconocida. Se trata de una secuencia más que de un síndrome, ya que existe un patrón de malformaciones múltiples definidos por una anomalía única que es la agenesia de los núcleos de los nervios 6 y 7, o bien estos núcleos comienzan su desarrollo en forma normal y luego por algún evento de tipo isquémico se destruyen en una etapa temprana del desarrollo embrionario entre las 4 a 8 semanas de vida.

Los hallazgos encontrados en nuestros pacientes coinciden con los comunicados en la literatura; el uso de abortivos estuvo presente en un alto porcentaje y la corta edad materna fue un hallazgo muy frecuente. Quizás una mejor orientación de las madres jóvenes ayudará a disminuir el número de casos. Se requiere de un abordaje multidisciplinario, de estimulación temprana de estos niños y de contención emocional de las madres.

Referencias

1. Von Graefe A, Seamisch T. *Handbuch der Gesamtem Augenheilkunden*. Leipzig: Engleman, 1880, p. 60.
2. Harlan GC. Congenital paralysis of both abducens and both facial nerves. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1881; 3: 216-8.
3. Chilsom JJ. Congenital paralysis of the sixth and seventh pair of cranial nerves in adult. *Arch Ophthalmol* 1882; 11: 323.
4. Möbius PJ. Über infantilian Kernschwund. *Münch Med Wschr* 1892; 39: 17-21, 41, 55.
5. Duke-Elder S. *System of ophthalmology*. London: Henry Kimpton, 1964, v. 3, pte. 2, p. 1032.
6. Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 327-33.
7. Roig Quilis M. Disgenesia troncoencefálica: los síndromes de Möbius. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 346-51.

8. Miller MT, Ray V, Owens P, Chen F. Möbius and Möbius-like syndromes (TTV-OFM, OMLH). *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 176-88.
9. Miller MT, Strömland K. The Moebius sequence: a relook. Paper presented at the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus' Annual meeting. Palm Springs, CA, April 1998.
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: 297-302.
11. Kumar D: Moebius syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 122-6
12. Verzijl HT, van den Helm 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.
13. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm 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.
14. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayasahi T, Furukawa S. Möbius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 1997; 51: 122-3.
15. Van der Zwaag B, Verzijl HT, Wichers KH *et al.* Sequence analysis of the PLEXIN-D1 gene in Möbius syndrome patients. *Pediatric Neurol* 2004; 31: 114-8.
16. Hedges DW, Jeppson KG, Burns C. Twenty-year behavioral follow-up of a 1;13 chromosomal traslocation and Mobius syndrome presenting with poor impulse control, exhibitionism, and aggression. *Comp Psychiatry* 2003; 44: 462-5.
17. 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: 373-89.
18. Cronemberger MF, de Castro Moreira JB, Brunoni D *et al.* Ocular and clinical manifestations of Möbius' syndrome. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2001; 38: 156-62.
19. Van der Zwaag B, Verzijl HT, Wichers K *et al.* Sequence analysis of the PLEXIN D-1 gene in Möbius syndrome patients. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 114-8.
20. Pymar HC, Creinin MD. Alternatives to mifepristone regimes for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183, 2 suppl: S54-64.
21. González CH, Vargas FR, Pérez AB *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.
22. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA *et al.* Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1624-7.
23. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE *et al.* Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-5.
24. Marques-Dias MJ. Physiopathogeny of Möbius syndrome and arthrogriposis due to in utero misoprostol exposure. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2000; 58: 589-92.
25. Fonseca W, Misago C, Correia LL, Parente JA, Oliveira FC. Detreminantes do aborto provocado antre mulheres admitidas em hospitais em localidade da regioa nordeste do Brasil. *Rev Saúde Publica* 1996; 30: 13-8.
26. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Möbius síndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 285-7.
27. Elshahy NI. Moebius syndrome associated with the mother taking thalidomide during gestation: case report. *Plast Reconstr Surg* 1973; 51: 93-5.
28. Courtens W, Vamos E, Hainaut M, Vergauwen P. Moebius syndrome in an infant

- exposed in utero to benzodiazepines. *J Pediatr* 1992; 121: 833-4.
29. Dooley JM, Stewart WA, Hayden JD, Therrien A. Brainstem calcification in Möbius syndrome. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 39-41.
 30. Miller MT, Strömmland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a minireview. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 201-19.
 31. Issaivanan M, Viridi VS, Parmar VR. Subclavian artery supply disruption sequence Klippel-Feil and Möbius anomalies. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 441-2.
 32. 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.
 33. Amaya LG, Walker J, Taylor D. Möbius syndrome: a study and report of 18 cases. *Bionocular Vis Q* 1990; 5: 119-32.
 34. Wright KW. Complex strabismus: restriction paresis dissociated strabismus torticollis. En: Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS (eds.). *Handbook of pediatric eye and systemic disease*. Berlin: Springer, 2006, p. 146-227.
 35. Carta A, Mora P, Neri A, Favilla S, Sadun AA. Ophthalmologic and systemic features in Möbius syndrome: an Italian case series. *Ophthalmology* 2011; 118: 1518-23.
 36. Santos LP, Ventura LM, Almeida HC, Miller M, Colier AC. Achados oftalmológicos em 28 crianças portadoras da sequência de Möbius. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67: 591-5.
 37. Cronemberger MF, Polati M, Debert I *et al*. Prevalence of refractive errors in Möbius sequence. *Arq Bras Oftalmol* 2013; 76: 237-9.
 38. Stansbury JR. Moebius syndrome, congenital oculofacial paralysis: a case report. *Am J Ophthalmol* 1952; 35: 256-61.
 39. Traboulsi EI, Maumenee IH. Extraocular muscle aplasia in Moebius syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986; 23: 120-2.