



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

"Manifestaciones Oculares del Síndrome de Moebius y
Moebius-like (del Mal Desarrollo Romboencefálico o
Disgenesia Troncoencefálica) en el Instituto Nacional de
Pediatría del 2000 al 2010"

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título del Curso de
Posgrado de Alta Especialidad en
OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. Ana María Borbolla Pertierra

DIRECTOR DE TESIS

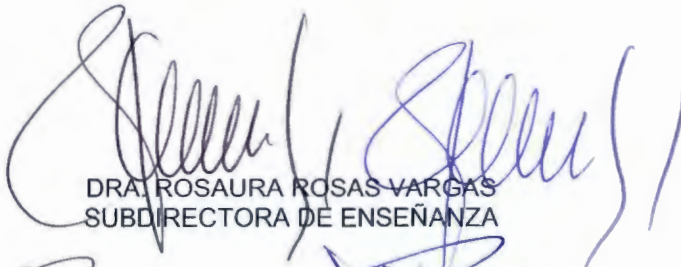
Dr. Juan Carlos Juárez Echenique



México D.F.

Marzo 201

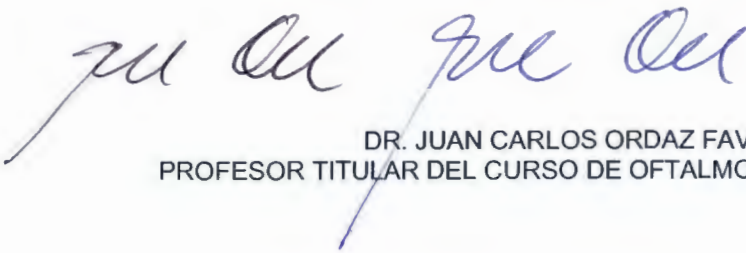
**MANIFESTACIONES OCULARES DEL SÍNDROME DE MOEBIUS Y MOEBIUS-LIKE
(DEL MAL DESARROLLO ROMBOENCEFÁLICO O DISGENESIA
TRONCOENCEFÁLICA) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, DEL 2000
AL 2010**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**



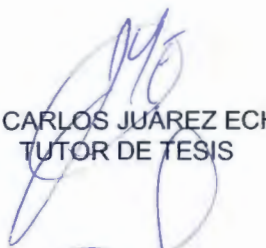
**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. JUAN CARLOS JUÁREZ ECHENIQUE
TUTOR DE TESIS**



**DRA. VANESSA BOSCH CANTO
ASESORA DE METODOLOGÍA**



AGRADECIMIENTOS

A Dios por la fuerza para terminar este camino

A mi familia por su apoyo

A mis maestros por sus enseñanzas

A mis pacientes por ser un libro abierto

“Manifestaciones Oculares del Síndrome de Moebius y Moebius-Like (de Mal desarrollo Romboencefálico o Disgenesia Troncoencefálica) en el Instituto Nacional de Pediatría de México, del 2000 al 2010”

Dra. Ana María Borbolla Pertierra
Dr. Pedro Acevedo González, Dra. Vanessa Bosch Canto, Dr. Juan Carlos Ordaz Favila, Dr. Juan Carlos Juárez Echenique

OBJETIVOS

General: Describir los hallazgos oftalmológicos en los síndromes de Moebius y Moebius-Like en niños mexicanos de 0 a 17 años en un periodo de 10 años

Específicos: Revisar los antecedentes perinatales y manifestaciones de otros aparatos y sistemas que presentan los pacientes con Síndrome de Moebius y Moebius-Like

JUSTIFICACIÓN

Conocer las manifestaciones oftalmológicas del Síndrome de Moebius en nuestra población nos ayudará entender mejor la enfermedad y proporcionar una atención integral a estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones oftalmológicas de los niños con Síndrome de Moebius y Moebius-Like que son atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México del 2000 al 2010?

¿Cuáles son los antecedentes perinatales de estos niños?

MARCO TEÓRICO

Las primeras asociaciones de movimientos oculares restringidos con parálisis facial fueron descritas por Von Graefe en 1880 ⁽¹⁾. Sin embargo fue Moebius, entre 1888 y 1892, quien notó la asociación de la parálisis facial congénita con otras malformaciones, elaborando la clásica descripción del síndrome que después recibiría su nombre: parálisis facial no progresiva simétrica o asimétrica y ausencia de la abducción de los dos ojos en asociación con alteraciones de otros nervios craneales, específicamente los nervios craneales V, IX y XII ⁽²⁻⁷⁾.

El síndrome de Moebius es un trastorno congénito raro, por lo cual no es fácil encontrar datos estadísticos respecto a su incidencia. Aproximadamente sólo 300 casos han sido reportados en la literatura en inglés hasta el 2006; y en un reporte holandés del 2003 se hace referencia a una prevalencia de aproximadamente 0,002% de todos los nacimientos por año (4 casos por cada 189.000 nacidos), con unos porcentajes similares entre 1996 y 1998 ⁽⁸⁾.

En 2011 se publicó una serie de casos italiana en donde se revisaron 55 pacientes con síndrome de Moebius, la cuál es hasta el momento la mayor serie prospectiva publicada.

La gran mayoría de los casos cursa como una condición esporádica, siendo su causa específica un problema aún sin resolver. Towfighi et al. ⁽⁹⁾ han propuesto y descrito una clasificación del síndrome basándose en sus hallazgos neuropatológicos:

- (1) Aplasia o hipoplasia del núcleo del nervio craneal
- (2) destrucción del núcleo del nervio craneal
- (3) anomalías del nervio periférico
- (4) miopatías primarias

Sin embargo no han sido aceptadas del todo éstas propuestas etiopatogénicas y más bien, han sido consideradas dos posibles explicaciones: una causa genética primaria, que implica un trastorno en el desarrollo del tallo cerebral, y

una causa isquémica primaria, posiblemente originada en factores tóxicos embrionarios o ambientales que median una interrupción del aporte sanguíneo al tallo cerebral durante el desarrollo embrionario temprano ^(8,10-13). Los estudios citogenéticos han sugerido dos locus para la ubicación del síndrome: 1p22 y 13q12.2-q13 ⁽¹⁴⁻²¹⁾; aunque su condición genética no se ha demostrado plenamente, lo que se ha observado es que es improbable que los padres de un hijo con Moebius tengan otro hijo con la enfermedad, pero sí hay una incidencia incrementada en los hijos de padres con el síndrome ⁽¹⁹⁾. La teratogenicidad ha surgido como un importante factor etiológico en ambos casos, con varios reportes relacionando la aparición del síndrome con el uso del misoprostol (Cytotec®), un análogo prostaglandínico, durante las etapas tempranas del embarazo ^(7,8,14,21-31). También se ha asociado al síndrome con la exposición a infecciones, alcohol, cocaína y talidomida ⁽³¹⁾. Para Verzijl et al. ^(8,11) y Roig Quilis ⁽³²⁾ el síndrome es más que un trastorno en el desarrollo del núcleo o un par craneal, de manera que debe verse más como un trastorno del desarrollo romboencefálico o disgenesia troncoencefálica, de severidad variable, que compromete tanto al núcleo motor y axones, como a los tractos longitudinales transversos.

La exploración física de éstos pacientes puede revelar, además del compromiso facial y ocular, la presencia de múltiples malformaciones o alteraciones descritas en la literatura y que resumimos en la tabla 1. ^(5-11,13,21-50)

Tabla 1. Espectro clínico del síndrome de Moebius

Área	Alteraciones
<i>Orofaringeas</i>	Alteraciones de la succión y deglución (disfagia) Hipoplasia y asimetría en el tamaño de la lengua Cambios en la úvula Regurgitación
<i>Craneofaciales</i>	Telecanto Aplanamiento del puente nasal Micrognatia Paladar alto ó hendido Defectos del pabellón auricular

<i>Musculoesqueléticas</i>	Sindactilia, braquidactilia, clinodactilia, ectrodactilia, campilodactilia Pie plano ó equinvaro Fémur valgo Ausencia de músculo pectoral (Síndrome de Poland)
<i>Neurológicas y neurosensoriales</i>	Compromiso de uno o varios pares craneales Calcificaciones cerebrales (en especial del tallo cerebral) Quistes aracnoideos Atrofia cerebral Alteración de Dandy-Walker Hidrocefalia Convulsiones Hipoestesias Hipotonía Hipoacusia Disfunción respiratoria primaria En IRM: Hipoplasia hasta necrosis y calcificaciones del tallo cerebral, así como la ausencia o atrofia severa del nervio facial unilateral o bilateral en muchos de los pacientes con el síndrome, lo que supone que otros nervios como el trigémino, hipogloso, o el glossofaríngeo pueden estar afectados e inervar de manera aberrante a los músculos faciales (10,35,36,37)
<i>Trastornos mentales</i>	Retraso psicomotor Trastornos de coordinación motora Retardo mental Autismo
<i>Oftalmológicos</i>	Defectos refractivos y ambliopía, alteraciones palpebrales (hipoestesia, ptosis, epicanto) Lagrimeo Queratocono Estrabismo: endotropia con limitación a la abducción (5-11,13,21-50)

Según Millar ⁽⁴⁸⁾, el Síndrome de Moebius-like es aquel que consta de parálisis de nervios craneales asociado de malformaciones craneales y/o de extremidades, se agrupan dentro de las "Hipogenesias Oromandibulares y de Extremidades". Las malformaciones en las extremidades van desde leves como la sindactilia, hasta las amputaciones completas de los miembros. Entre estos síndromes se encuentra el de Moebius-Poland (deficiencia de la cabeza esternal del pectoral mayor, asociado a malformación de la mano ipsilateral).

Por otro lado, en la serie de casos italiana de Arturo Carta ⁽⁵²⁾, menciona que de acuerdo a las conclusiones a las que se llegaron en la "Primera Conferencia en Síndrome de Moebius" llevada a cabo en Bethesda, Maryland en 2007, los criterios diagnósticos mínimos para este Síndrome de Moebius son: "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. Para el estudio de Carta, los pacientes que no cumplieron los criterios mínimos se consideraron Moebius-Like.

Dentro de los hallazgos oftalmológicos, la parálisis del VI nervio y por tanto la endotropía secundaria son los hallazgos más importantes, sin embargo, se han descrito 5 patrones diferentes de estrabismo ⁽⁵¹⁾ :

1. Limitación bilateral de la abducción sin cambios observables de la fisura palpebral o limitación significativa de la adducción. Este representa el clásico síndrome de Moebius descrito en la literatura. Puede haber endotropía en la posición primaria de la mirada.
2. Limitación bilateral marcada para la abducción y adducción. Estos pacientes aparentan tener una paresia de la mirada horizontal y algunos pacientes mostrarán tener mayor adducción en la convergencia que en las versiones horizontales. Puede no existir desviación en la posición primaria de la mirada. Es difícil valorar cambios en la fisura palpebral debido a el movimiento limitado a las lateroversiones. Un número de pacientes descritos en la literatura tienen parálisis del VI nervio y del tercer nervio de forma parcial, con movimientos verticales conservados
3. Limitación bilateral de la abducción, limitación de la adducción, y retracción en la adducción (tipo Duane).
4. Alteraciones asimétricas o unilaterales de la motilidad ocular. Patrón notado en un número muy pequeño de pacientes
5. Limitación del movimiento horizontal y vertical. Hallazgo muy poco común. Este patrón recuerda más una fibrosis congénita que un cuadro paralítico. Es debido a parálisis del tercer y sexto nervios craneales.

Otras malformaciones oftalmológicas son raras, como coloboma, heterocromia, ptosis, hipoestesia corneal y nistagmus ⁽⁵¹⁾.

Podemos observar que, clínicamente, el síndrome puede manifestarse a través de una amplia gama de anomalías aisladas o coexistentes, sin un cuadro clínico único y representativo además de los hallazgos comunes de parálisis o paresia facial con o sin la limitación en la abducción de los ojos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por su rareza son pocos los estudios en el mundo que realizan una descripción detallada de los hallazgos posibles en un grupo de pacientes que padezcan enfermedad de Moebius; para latinoamérica sólo tenemos conocimiento de un estudio similar en Brasil, ya el resto de la bibliografía latinoamericana encontrada corresponde a reportes de casos aislados. Tomando en consideración lo anterior y la posibilidad de recolectar una casuística significativa de esta patología con tan baja incidencia, el presente estudio pretende brindar un mayor reconocimiento ante la comunidad científica internacional de las manifestaciones de ésta entidad y, de forma relevante, establecer las características de la misma en una población mexicana representativa como es la que asiste al Instituto Nacional de Pediatría de México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- *Criterios de inclusión:*

Se incluyó todo expediente con alguno de los diagnósticos de Síndrome de Moebius y Moebius-Like.

- *Criterios de exclusión:*

Se excluyeron aquellos casos en los cuales el diagnóstico de ingreso fue Síndrome de Moebius y Síndrome Moebius-Like pero en cuya evolución el diagnóstico final fué diferente

- *Criterios de eliminación:*

Se eliminaron los expedientes que no tuvieron información oftalmológica suficiente o legible para su correcta interpretación.

TIPO DE ESTUDIO

Diseño:

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Variables:

Variable	Tipo	Especificaciones
Sexo	Nominal dicotómica	Masculino/femenino
Edad de ingreso	Numérica continua	meses
Subtipo de síndrome	Nominal dicotómica	Moebius/Moebius like
Agudeza Visual	Cuasidimensional	Equivalente Snellen
Defecto Refractivo	Nominal policotómica	Tipo de ametropía
Estrabismo		
- Tipo	Nominal policotómica	Orto, endo, exo, hiper, hipotropía
- Grado	Numérica continua	Dioptrías prismáticas
- Ducciones	Nominal policotómica	Normales, limitación en supraducción, infraducción, abducción y/o aducción
	Numérica discreta	Grado de limitación en cruces (de -1 a -8)
- Versiones	Nominal policotómica	Normales, Hiperfunción o hipofunción de rectos superiores, inferiores, laterales, mediales, oblicuos superiores y/o inferiores.
	Numérica discreta	Grado de hiperfunción en cruces (de 1 a 4 cruces)
Párpados	Nominal policotómica	Normales, Entropión, ectropión, ptosis, epicanto, lagofthalmos,

		limitación para el cierre de la hendidura, forma de las hendiduras, epibléfaron, telecanto.
Vía lagrimal	Nominal dicotómica	Alterada/no alterada
Segmento anterior	Nominal policotómica	Normal, menisco lagrimal, alteración de la córnea, conjuntiva, iris y/o cristalino y se especificará el tipo de alteración
Segmento posterior	Nominal policotómica	Normal, alteración en la papila, vasos, retina y/o mácula y se especificará el tipo de alteración
Antecedentes Perinatales:		
- Amenaza de aborto	Nominal dicotómica	Si/no
- Uso de sustancias abortivas	Nominal dicotómica	Si/no
- Tipo de abortivo	Nominal policotómica	Substancia utilizada

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Moebius y Síndrome Moebius-Like atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México en los 10 años previos al inicio del estudio (2000-2010)

Primero se registró la edad de ingreso del paciente al instituto, y el sexo. Asimismo se clasificó como Moebius o Moebius-like según fué diagnosticado por el servicio de Genética.

Incluyó la recolección y análisis de los antecedentes médicos de los pacientes, reportados por los padres al momento de su ingreso a la institución, buscando establecer posibles relaciones con la aparición de los síndromes, como sucede particularmente con el uso de abortivos.

Se hizo especial énfasis en los hallazgos propios de nuestra especialidad. La agudeza visual reportada utiliza la escala de medición de Snellen; sin embargo, debido a la corta edad de la mayoría de los pacientes al momento de su ingreso a la institución, se hará uso de la clasificación de agudeza visual basada en la fijación sensorial: fijación central estable (FCE), fijación central inestable (FCI) y fijación excéntrica (FE). Para la clasificación del defecto refractivo presente en los pacientes se tomó en cuenta las esquiascopias (retinoscopias) y las refracciones subjetivas reportadas en los expedientes clínicos. Se clasificó, según el tipo de ametropía que presenten, en 3 grupos: miopía simple, hipermetropía simple y astigmatismo.

Los estrabismos fueron clasificados y registrados de acuerdo a su orientación horizontal y vertical (ortotropía, endotropía, exotropía, hipertropía e hipotropía), y su magnitud registrada en dioptrías prismáticas (DP). El registro de las limitaciones en las ducciones o versiones oculares se encuentra descrito según la clasificación basada en el recorrido que logra el globo ocular sobre una línea imaginaria vertical u horizontal y cuyos parámetros van de -1 a -8 de acuerdo al

grado o severidad de la limitación en el movimiento y se registró el músculo que se encuentra afectado según la descripción en los expedientes.

Todas las anomalías oftalmológicas, incluyendo las de los párpados, vía lagrimal, segmento anterior y posterior fueron registradas tal cual fueron descritas en el expediente por primera vez en el servicio de oftamología, previo a cualquier tratamiento dado para modificarlas.

Se elaboró una hoja de recolección de datos por cada paciente que incluyó todas las variables. (Ver anexo 1)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, artículo 17, este trabajo se considera dentro de la categoría I: investigación sin riesgo.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

RESULTADOS

En un periodo de 10 años (enero de 2000 a diciembre de 2010) se encontraron 64 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico final de Síndrome de Moebius o Moebius-like, 40 del sexo masculino (62.5%) y 24 del sexo femenino (37.5%) (Gráfica 1). El rango de edad de los pacientes al momento de su ingreso a la institución fue de 1 a 135 meses de vida, para un promedio de 17.13 meses. De los 64 pacientes, 57 fueron diagnosticados como Síndrome de Moebius o Moebius-like, 5 presentaban síndrome de Poland y 2 fueron asociados a otros síndromes como el de Pierre-Robin y Dandy Walker.

Gráfica 1. Distribución por sexo:



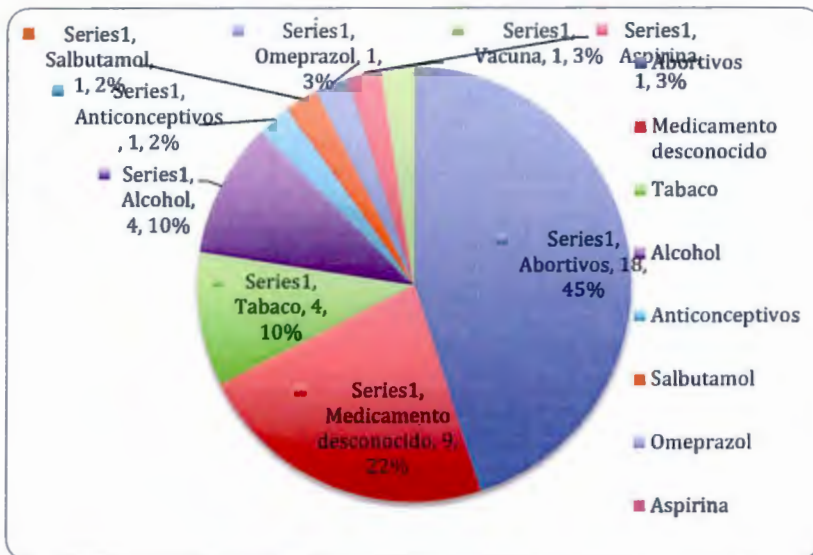
Antecedentes Médicos

Se analizaron los antecedentes médicos perinatales y los dividimos por categorías: Toma de abortivos, toma de otros medicamentos o drogas durante el primer trimestre, enfermedad materna, enfermedad paterna, edad materna, eventos de importancia durante el embarazo y eventos previos al embarazo. Los porcentajes se realizaron sobre el total de pacientes reportados en este trabajo.

El número de pacientes que tomaron abortivos durante el embarazo fue de 18 (28.1%), de las cuales 11 (17.1%) refieren haber tomado misoprostol, 6 (9.3%) refieren "té" abortivo, sin especificar la sustancia, y 1 (1.5%) tomo un medicamento desconocido.

Las madres que tomaron otros medicamentos o drogas durante el primer trimestre fueron un total de 28 (43.7%) de las cuáles 9 (14%) madres tomaron un medicamento desconocido, 7 (10.9%) fumaron tabaco, 4 (6.2%) tomaron alcohol, 4 (6.2%) tomaron anticonceptivos, 1 (1.5%) salbutamol, 1 (1.5%) omeprazol, 1 (1.5%) aspirina, y 1 (1.5%) recibió vacuna desconocida. En algunos casos se combinaron algunas de las anteriores. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Medicamentos durante el embarazo.



Tres madres (4.6%) se encontraron enfermas durante el embarazo: 1 padeció dengue, 1 diabetes gestacional y 1 poliomielitis.

Tres padres se encontraban enfermos: 2 con polidactilia y 1 con hepatitis C.

En "edad materna" encontramos 4 (6.2%) menores de 18 años y 3 (4.6%) mayores de 35 años. Las demás se encontraron en el rango de 18 a 35 años 57 pacientes (89%).

En "eventos durante el embarazo": 22 pacientes (34.3%) sufrieron amenaza de aborto, 14 (21.8%) sufrieron infección de vías urinarias y/o cervicovaginitis, 2 pacientes (3.1%) presentaban dispositivo intrauterino (DIU) al momento del embarazo, 2 productos (3.1%) fueron diagnosticados con desnutrición *in utero*, 1 (1.5%) fue diagnosticado con hidrocefalia *in utero*, 1 (1.5%) con placenta previa, 1 (1.5%) con oligohidramnios, 1 (1.5%) con polihidramnios, 1 (1.5%) madre sufrió picadura de alacrán y 1 sufrió infección de vías respiratorias altas.

En "eventos previos al embarazo", 2 embarazos (3.1%) fueron producto de abuso sexual, 2 madres (3.1%) presentaron aborto previo, 1 (1.5%) madre tomó ácido retinoico durante un año previo al embarazo.

En cuanto a los antecedentes familiares encontramos que ninguno de los casos reportó historia familiar con el síndrome.

Exploración Física

A continuación se describen los hallazgos reportados en el examen físico de los 64 pacientes con Síndrome de Moebius o Moebius-Like; la descripción se hace en base al tipo de hallazgo, número de casos y porcentaje correspondiente al grupo de pacientes.

Oftalmológicos

La agudeza visual fue tomada en la mayoría de los casos de forma binocular, encontrando fijación central estable (FCE) en 77.5% de los casos, que equivale a 20/100 de la escala de Snellen, 4% de los casos tuvieron visión peor de 20/100, 10.2% con visión entre 20/80 y 20/40, 4% de los pacientes con visión mejor de 20/30 y hubo 2% con 20/100 en un ojo y no fijación con el otro ojo y otro 2% con visión de 20/400 con un ojo y 20/30 con el otro ojo (Tabla 1.).

Tabla 1. Agudeza visual

Agudeza Visual	Porcentaje
20/100	77.5%
Peor de 20/100	4%
20/80 – 20/40	10.2%
Mejor de 20/30	4%
Asimétrica	4%

En cuanto el defecto refractivo, 75% presentaron hipermetropía simple, 17.8% astigmatismo (miópico compuesto, hipertrópico compuesto y mixto), 3.5% con miopía simple y 3.5% con emétopía. (Tabla 2)

Tabla 2. Defecto refractivo

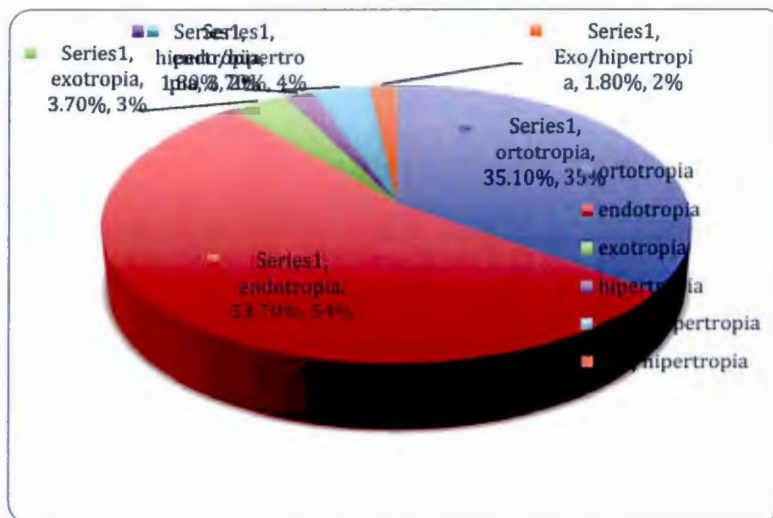
Defecto Refractivo	Porcentaje
Hipermetropía simple	75%
Astigmatismo	17.8%
Miopía simple	3.5%
Emetropía	3.5%

Desde el punto de vista estrabológico, se encontró reportada la exploración 54 de los 64 pacientes. 35 pacientes (64.8%) presentaron algún tipo de estrabismo, 19 se encontraron en ortotropía (35.1%). De los casos con estrabismo confirmado (35 pacientes), la endotropía aislada fue el hallazgo más frecuente con 29 casos (82.8% de los estrabismos y 53.7% del total de reportados); 2 pacientes (5.7% de los estrabismos y % 3.7% del total) presentaban una exotropía aislada, 2 pacientes presentaban una endotropía asociada a hipertropía izquierda, un caso (2.8% de los estrabismos y 1.8% del total) con hipertropía aislada, el último caso una exotropía asociada a hipertropía del ojo izquierdo. (Tabla y gráfica 3)

Tabla 3. Tipos de Estrabismo

Alineación	No. De pacientes	Porcentaje
Endotropía	29	82.8%
Exotropía	2	5.7%
Endo/Hipertropía	2	5.7%
Exo/Hipertropía	1	2.8%
Hipertropía	1	2.8%
Total	35	100%

Gráfica 3. Distribución general de la posición de la mirada al frente



La magnitud del estrabismo se encontró distribuida de la siguiente manera: de 29 pacientes con endotropía, 6 (20.6%) presentaron una endodesviación entre las 10 y 20 dioptrías prismáticas (DP), 14 casos (48.2%) entre las 25 y 45 DP, y en 7 casos (24.1%) mayor a las 45 DP. Dos endotropías no fueron reportadas en magnitud. De las 2 exotropías, 1 caso se encontró entre las 10 a 20 DP (50%) y 1 caso entre las 25 y 45 DP (50%). El paciente con hipertropía aislada estuvo entre las 20 y 45 DP. De los dos pacientes con endotropía combinada con hipertropía presentaban ambos ojos cada componente entre las 10 y 20 DP. El paciente con exotropía combinada con hipertropía se encontró ambos componentes entre 20 y 45 DP.

Dicho en otras palabras: de los 35 estrabismos encontrados, 8 (22.8%) se encontraron entre 10 y 20 DP, 17 (48.5%) entre 20 y 45 DP y 7 (20%) mayores de 45 DP. En 3 pacientes (8.5%) no fue reportada la magnitud del estrabismo, sólo la dirección. (Tabla 4.)

Tabla 4. Magnitud de los estrabismos

Magnitud	No. 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%

La evaluación de las ducciones y versiones oculares se encontró reportada en 49 casos y en 15 casos no se encontraron datos. Los 49 pacientes explorados el 100% presentaron limitación para la abducción de ambos ojos y 16 casos (32.6%) presentaban, además, limitación para la adducción. Para los 98 ojos de los 49 pacientes, se encontró un grado de limitación para la abducción de -5 cruces en 3 ojos (3.06%), -4 cruces en 73 ojos (74.4%), -3 cruces en 13 ojos (13.2%), -2 cruces en 6 ojos (6.12%) y 3 ojos (3.06%) presentaron una limitación de -1. En 32 ojos de 16 pacientes con limitación a la adducción, 3 ojos (9.3%) presentaron una limitación de -5, 6 (18.2%) una limitación de -4, 7 (21.8%) una limitación de -3, 14 (43.7%) una limitación de -2 y 2 ojos (6.25%) una limitación de -1. En 4 ojos se encontró limitación a la infraducción, de -3 cruces en dos ojos y -2 cruces los otros 2 ojos. En 6 ojos se encontró limitación a la supraducción, de los cuales 4 ojos fueron de -3 cruces y 2 ojos de -2 cruces.

Únicamente se encontró reportado un paciente con hiperfunción de ambos oblicuos inferiores.

Tabla 5. Limitación de las ducciones.

Limitación	No. Pacientes
Abducción	49
Adducción	16
Supraducción	3
Infraducción	2

La exploración de párpados y anexos se encontró reportada en el 100% de los pacientes, de los cuales se desglosa: epicanto en 33 casos (51.5%), lagoftalmos en 21 casos (32.8%), hendiduras palpebrales antimongoloides o en patrón en "A" con 10 casos (15.6%), entropión en 14 casos (21.8%), de los cuales está reportado 2 casos entropion superior y 2 casos inferior. Telecanto en 12 casos (18.7%), ptosis palpebral 7 casos (10.9%) y hendiduras palpebrales mongoloides o en patrón en "V" con 4 casos (6.2%) epibléfaron 11 casos (17.1%), euribléfaron 1 (1.5%) caso, estenosis de vía lagrimal 1 caso (1.5%), hemangioma palpebral 1 caso (1.5%). (Tabla 6.)

Tabla 6. Hallazgos en párpados y anexos

Hallazgo	No. Pacientes
Epicanto	33
lagoftalmos	21
Entropión	14
Telecanto	12
Epibléfaron	11
Hendiduras antimongoloides	10
Ptosis	7
Hendiduras mongoloides	4
Euribléfaron	1
Estenosis vía lagrimal	1
Hemangioma	1

El reporte de exploración del segmento anterior se encontró en 46 pacientes, de los cuáles 19 se encontró alterado (41.3%). Hubo queratitis punteada superficial en 12 casos (26%), úlcera corneal en 3 casos (6.5%), conjuntivitis en

3 casos (6.5%) y leucomas corneales en 1 caso (2.1%). En 27 casos se reporta normal (58.6%). (Tabla 7.)

Tabla 7. Hallazgos en segmento anterior

Hallazgo	No. Pacientes
QPS	12
Úlcera corneal	3
Conjuntivitis	3
Leucomas corneales	1
Normal	27
Total reportados	46

El fondo de ojo el único hallazgo que se reportó fue papilas oblicuas en un caso.

Otros Hallazgos:

Con respecto a la parálisis facial, se halló bilateral en 52 casos, unilateral en 6 casos y en otros 6 casos no se encontró reportada

En la evaluación del desarrollo psicomotor de los 64 pacientes se encontró que 47 pacientes (73.4%) presentaban algún grado de retraso. Al evaluar el grado de retraso psicomotor en los pacientes reportados, se encontró que éste fue clasificado como leve en 58,6% casos, moderado en 24,1%, y severo en 17,2% casos.

En 27 pacientes (42.1%) se reportó la presencia de pie equino varo, 25 con compromiso bilateral y 2 con compromiso unilateral.

En 14 pacientes se reportaron crisis convulsivas (21.8%)

DISCUSIÓN

Desde su descripción inicial por Von Graefe y Möbius (1-3) hasta los diversos reportes de casos y pocas descripciones detalladas de ésta 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 Moebius y Síndrome Moebius-like puede ser considerado como parte o subgrupo de un síndrome o trastorno cuya denominación o clasificación toma en cuenta las diferentes alteraciones y su etiopatogenia: Malesarrollo Romboencefálico (Verzijl et al. ^(8,11)) o Disgenesia Troncoencefálica (Roig Quilis ⁽³²⁾).

Dentro de las características demográficas de nuestros pacientes, en este trabajo encontramos predominio del sexo masculino (62.3%), comparado con la serie de casos italiana de A. Carta, en donde tuvieron leve predominio del sexo femenino (55%)

El punto de origen, la etiología, de todas las alteraciones descritas en la literatura aún es una incógnita. Básicamente se dan las justificaciones de una causa genética primaria y una isquémica primaria ^(8, 10-21); también se ha descrito la aparición del síndrome en asociación con el uso del misoprostol durante el embarazo ^(7,8,14,21-31). Al evaluar nuestros resultados observamos que una tercera parte de nuestros pacientes (34.3%) cursaron con una o varias amenazas de aborto durante el embarazo y que (28.1%) presentaba 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 refirieron la ingesta de misoprostol y en 6 casos (9.3%) la utilización de especies de té con propiedades uterotónicas, como agentes abortivos. Tomando en cuenta que éstos 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, éstos 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 éste nivel que soportasen la teoría del origen genético de la enfermedad; por tanto, consideramos que éste debe ser un objetivo claro en un estudio a futuro dentro de nuestra institución.

La serie italiana de A. Carta reporta que todos los casos fueron esporádicos, 15 de 55 casos fueron productos de embarazos con alguna complicación y en dos casos hubo consumo de misoprostol.

Oftalmológicamente se encontró que, la mayoría de los pacientes (77.5%) presentaban una visión de 20/100 en ambos ojos y dos casos presentaban datos que sugerían la existencia de ambliopía. Lo anterior puede explicarse en razón a que la mayoría de los pacientes se encontraron con una endotropía bilateral por la parálisis o paresia del VI par, generando una fijación cruzada que no permite que estos ojos se ambliopíen; al observar los 3 casos que cursaban con exotropía encontramos que uno de los pacientes con datos de ambliopía pertenecía a éste grupo, y el otro presentaba hipertropía, lo cual podría justificar ésta hipótesis. 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. También consideramos necesario realizar, en un próximo estudio prospectivo, una exploración dirigida a establecer los defectos refractivos y agudezas visuales mejor corregidas en éstos pacientes para, de tal forma, extraer datos concluyentes.

Al evaluar el estado del paralelismo ocular en éstos pacientes encontramos que, de 54 pacientes con reportes escritos en el expediente, el 64.8% de ellos

presentó algún tipo de estrabismo mientras que el 35.1% se encontraba en ortotropía. Dos cosas llaman la atención: en primer lugar, se observa que aunque claramente la endotropía aislada (sin defecto vertical asociado) es el estrabismo más frecuente en este tipo de pacientes (82.8%), 3 casos cursaban con una exotropía, 3 casos tenían un factor vertical asociado y 19 estaban en ortotropía. En segundo lugar, al evaluar las ducciones 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 adducción.

Hallazgos similares fueron reportados en la serie de A. Carta, en donde hubo un 41% de pacientes en ortotropía, y de los 27 casos con estrabismo, 23 tuvieron endotropía y 4 exotropía. Todos sus pacientes con ortotropía tuvieron limitación severa para la abducción y la adducción, con completa ausencia de convergencia, y ninguno tuvo alteraciones para las versiones verticales. Los pacientes con endotropía tuvieron limitación severa para la abducción y adducción normal o parcialmente preservada. Y por último los casos con exotropía 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 éstos pacientes parte de un síndrome diferente al reconocido como síndrome de Moebius o son todos parte una misma entidad con diferentes manifestaciones? Consideramos que esto podría apoyar la redefinición del síndrome como lo sugieren Verzijl et al. y Roig Quilis, sin embargo también creemos que los resultados acá observados deben justificarse a través de otros estudios auxiliares como la electromiografía y biopsia muscular.

Muchos de los hallazgos oftalmológicos reportados en éste 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, a nuestro conocimiento actual, no ha sido descrito aún: entropión palpebral. A través de la exploración minuciosa de éstos 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), razón por la cual hacen parte de un reporte de casos que hemos elaborado y que será presentado a la comunidad científica internacional. Consideramos que la etiología del entropión radica en la pérdida del tono en la lamela anterior del párpado, producto de la parálisis facial, con la consecuente inversión del margen palpebral.

Con respecto a la revisión del segmento anterior lo que predomina son los padecimientos de la superficie como queratitis, úlcera y conjuntivitis, que cabe mencionar se presentaron en la mayoría de los casos asociados al roce de las pestañas al globo ocular en los pacientes con presencia de entropión o epibléfaron. Fuera de eso, no existe ningún hallazgo relevante en esta área, y tampoco en la de fondo de ojo.

Como era de esperarse, la revisión de los hallazgos clínicos en éstos pacientes resultó en una gran variedad de lesiones y alteraciones propias de la diversidad reconocida en el síndrome. Sin incluir los datos oftalmológicos ya descritos, los hallazgos más frecuentes fueron: fascies 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 manos y pies, hipoacusia, hipoplasia lingual, alteración de los mecanismos de deglución e hipoplasia de dedos. Como vemos, la mayoría de alteraciones se encuentran a nivel neurológico, craneofacial y musculoesquelético, como el pie equino-varo, que se presentó en el 42.1% de nuestros pacientes, siendo la mayoría un hallazgo bilateral (92%).

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

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

Neurológicamente llama la atención que, contrario al pensamiento general que se encuentra en la literatura y basados en las valoraciones especializadas de nuestro instituto, un alto porcentaje de los pacientes con éste síndrome si poseen un retraso del desarrollo psicomotor (73.4%). Esto se relaciona en parte con otras alteraciones sistémicas como la hipoacusia o labio y paladar hendidos que impiden un buen desarrollo del lenguaje, o con las crisis convulsivas que suceden en el 21% de nuestros pacientes. Aproximadamente 40% de los casos corresponden a retrasos moderados o severos y, tomando en cuenta que éstos pacientes tienen una expectativa de vida larga, se debe identificar, orientar y educar hacia una rehabilitación lo más tempranamente posible.

Ya se ha hecho mención del compromiso de algunos de los pares craneales: el VI par en todos los pacientes, el VII nervio de manera bilateral en la gran mayoría de casos (89.6%) y el III nervio en una tercera parte de los casos como ya fue mencionado.

CONCLUSIONES

El síndrome de Moebius es una enfermedad poco prevalente que se caracteriza principalmente por parálisis del VI y VII nervios craneales, manifestándose 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 se puede manifestar de forma diferente en relación al paralelismo ocular por estar acompañada de parálisis de otros nervios craneales, por lo que se considera que el término "Síndrome de Mal desarrollo Romboencefálico" es más correcto.

En nuestro estudio encontramos una relación de casi una tercera parte de los casos con el antecedente de uso de abortivos, principalmente misoprostol y en gran parte de los casos con diversos eventos que ocurren en el periodo de gestación.

El entropión es un hallazgo encontrada en este estudio, no descrito en series previas.

Se debe realizar un estudio prospectivo para aumentar el nivel de evidencia de este estudio.

APENDICE 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre: _____

Número de expediente: _____

Edad de ingreso: _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Subtipo de Síndrome: Moebius _____ Moebius Like _____

Antecedentes:

Uso de sustancia abortiva: Si _____ No _____ Cuál: _____

Otros: _____

Agudeza Visual: Ambos ojos: _____

Defecto Refractivo:

Ojo derecho _____ Ojo izquierdo: _____

1. miopía simple
2. hipermetropía simple
3. astigmatismo miópico simple
4. astigmatismo miópico compuesto
5. astigmatismo hipermetrópico compuesto
6. astigmatismo mixto

Exploración estrabológica:

Posición al frente: orto _____ endo _____ exo _____ hiper _____ hipo _____

Dioptrías de desviación: _____

Ducciones:

Limitación (si/no)

Abducción _____ adducción _____ supraducción _____ infraducción _____

Versiones:

Músculo hiperfuncionando: OD: RM ___ RE ___ RS ___ RI ___ OS ___ OI ___

OI: RM ___ RE ___ RS ___ RI ___ OS ___ OI ___

Alteraciones Palpebrales:

Ojo derecho: _____

Ojo izquierdo: _____

Alteraciones del Segmento anterior:

Ojo derecho: _____

Ojo izquierdo: _____

Alteraciones del Segmento posterior:

Ojo derecho: _____

Ojo izquierdo: _____

Bibliografia

1. Von Graefe A., Seamisch T. Handbuch der Gesamtem Augenheilkunde. Vol 6. Leipzig: Engelmann; 1888.
2. Möbius PJ. Über angeborene doppelseitige abducens-facialis-lähmung. München Medizinische Wochenschrift 1888; 35: 91-4.
3. Möbius PJ. Über infantilen kernschwund. München Medizinische Wochenschrift 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: 122-126.
6. Rafat Ghabrial et al: Möbius Syndrome: Features and Etiology: J Pediatric Ophthalmology and Strabismus 1998; 35:304-311.
7. Fialho Cronemberger M. et al. Ocular and clinical manifestations of Möbius syndrome. J Ped Ophthalmol Strabismus 2001; 38: 156-162.
8. Verzijl HT, van der Zwagg B, Cruysberg JR, Padberg GW. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. Neurology 2003; 61(3): 327-333.
9. Towfighi J, Marks K, Palmer E, Vannucci R. Möbius syndrome, neuropathologic observations. Acta Neuropathol 1979; 48:11-7.
10. Terzis JK. Möbius and Möbius-like patients: etiology, diagnosis and treatment options. Clin Plast Surg 2002; 29(4): 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(4): 327-333.
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 (3): 256-9.
13. D'Cruz OF, Swisher CN, Jaradeh S et al. 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, Padberg GW. Sequence analysis of the PLEXIN D-1 gen in Möbius syndrome patients. Pediatric Neurology 2004; 31 (2):114-18.
15. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL: Deletion of chromosome 13 in Möbius syndrome. J Med Genet 1991 Jun; 28(6): 413-4.
16. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S: Möbius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. Clin Genet 1997 Feb; 51(2): 122-3.
17. van der Zwaag B, Burbach JP, Scharfe C, Oefner PJ, Brunner HG, Padberg GW, van Bokhoven. Identifying new candidate genes for hereditary facial paresis on chromosome 3q21-q22 by RNA in situ hybridization in mouse. Genomics 2005; 86 (1): 55-67.
18. 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.
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: 373-390.

20. Kaminski HJ, Leigh RJ. Conference summary: International Symposium for therapy of Ocular Motility and Related Visual Disturbances. *Neurology* 1997; 48(5): 1178-1184.
21. Asociación Nacional Craneofacial de los Estados Unidos de América (FACES); referencia sobre el Síndrome de Moebius en la página oficial 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, 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, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1624-27.
25. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1881-1885.
26. Marques-Dias MJ. Physiopathogeny of Moebius 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 Moebius: fetopatía por Misoprostol. Reporte de un paciente. *Invest. Clin,* 2003; 44 (2): 147-53.
29. Nunes ML, Friedrich MA, Loch LF. Association of Misoprostol, Moebius syndrome and congenital central alveolar hypoventilation. *Case Report. Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57 (1): 88-91.
30. Fontenelle L, Araujo A, Fontana R. Moebius syndrome: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001; 59 (3B): 812-14.
31. 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(4): 285-287.
32. Roig Quilis M. Disgenesia troncoencefálica: Los Síndromes de Möbius, Cogan y Pierre-Robin en revisión. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62 (4): 346-51.
33. Strömland K, Sjöogreen L, Miller M, et al. Möbius sequence – a Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 35-45.
34. Ferreira Santos LP, Ventura LM, Almeida HC, Miller M, Colier AC. Moebius sequence: clinical ophthalmological findings in 28 cases. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67 (4): 591-95.
35. Verzijl HT, Valk J, de Vries R, Padberg G. Radiologic evidence for absence of the facial nerve in Möbius syndrome. *Neurology* 2005; 64(5): 327-333.
36. Dooley JM, Stewart WA, Hayden JD, Therrien A. Brainstem calcification in Möbius syndrome. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 39-41.
37. Pedraza S, Gámez J, Rovira A, Zamora A, Grive E, Ragner N, Rusalleda J. MRI findings in Möbius syndrome: Correlation with clinical features. *Neurology* 2000; 55 (7): 1058-60.

38. Hanson PA, Rowland LP. Möbius syndrome and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1971; 24:31.
39. Rodrigues Alves CA, Calderia JAF. Möbius syndrome: a case report with multiple congenital anomalies. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 1975; 25:103-106
40. Kordev L, Bhadelia RA, Douglas LM. Familial congenital facial palsy. *Pediatr Neurol* 2004; 30 (5): 367-70.
41. Peleg D, Nelson GM, Williamson RA, Widness JA. Expanded Möbius syndrome (case report). *Pediatr Neurol* 2001; 24(4): 306-9.
42. 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 (4): 373-7.
43. Gillberg C, Winnergård I. Childhood psychosis in a case of Moebius syndrome. *Neuropædiatrics* 1984; 15: 147-9.
44. Gillberg C, Steffenburg S. Autistic behaviour in Moebius syndrome. *Acta Paediatr* 1989; 79: 314-26.
45. Johansson M, Wentz E, Fernell E, et al. Autistic spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 338-45.
46. Miller MT, Strömland K, Venura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. Autism with ophthalmological malformations: The plot thickens. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 107-122.
47. Traboulsi EI, Maumenee IH. Extraocular muscle aplasia in Möbius syndrome. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 1986; 23:120-122
48. Millar MT, Ray V, Owens P, Chen F. Möbius and like syndromes. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 1989; 26:176-188
49. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmology* 1998; 42:297- 319
50. Gusek G, Langenbucher, Seitz Berthold. Association of Keratoconus and Möbius Syndrome. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2001; 38:47-48.
51. Wright, Kenneth. Et Al. *Handbook of Pediatric Eye and Systemic Disease*. Springer 2006; 146-227.
52. Carta, Arturo. Et Al. Ophthalmologic and Systemic Features in Möbius Syndrome. *An Italian Case Series*. *Ophthalmology* 2011;20 (10):1-6.