



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**ESTUDIO CLÍNICO, CITOGENÉTICO, MOLECULAR Y DE IMAGEN DE LOS  
PACIENTES CON SÍNDROME DE MOEBIUS DEL HOSPITAL GENERAL**

**"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL**

**DR. PABLO ARRIETA JOFFE**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN**

**CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. ALEXANDER CÁRDENAS MEJÍA**

**NO. DE REGISTRO: 05-85-2013**

**MÉXICO D.F, 23 JULIO 2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

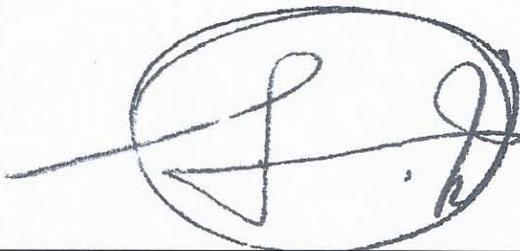
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección del Dr. Alexander Cárdenas Mejía.

# HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

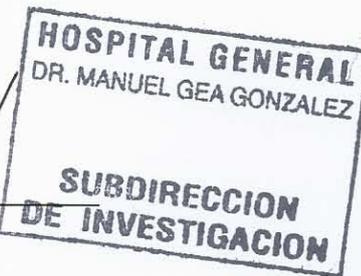
## AUTORIZACIONES



**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
Director de Enseñanza e Investigación



**Dra. Maria Elisa Vega Memije**  
Subdirectora de Investigación



**Dr. Antonio Fuente del Campo**  
Jefe de la División de Cirugía Plástica y Reconstructiva



**Dr. Alexander Cárdenas Mejía**  
Médico Adscrito de la División de Cirugía Plástica y Reconstructiva  
Director de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi esposa Christa que desde años atrás ha permanecido a mi lado en la buenas y en las malas. Siempre paciente a pesar de las urgencias en la madrugada, siempre entusiasmada con las nuevas enseñanzas y siempre inspiradora para que nunca dejara de ver hacia delante para lograr nuestros sueños juntos. Le agradezco por darme la mayor felicidad que alguien puede pedir: mi hijo Mathias.

Agradezco a mis papás Sandra y Luis que tienen en mi la mayor admiración de todas. Siempre han sido un ejemplo a seguir y han fomentado en mi que la familia sea mi prioridad número uno. La perseverancia, disciplina, coraje, inspiración, innovación y pasión en cada día y en cada acción se las debo a ellos.

Agradezco a mis hermanos Luis y Sofi, que aguantaron durante años desmañadas y desveladas y que ven en mi no solo un cirujano plástico si no todo un doctor. Son mi gran respaldo, mi orgullo, mis mejores amigos.

Agradezco a toda mi familia y amigos por darme siempre su apoyo y amor incondicional. La unión que tenemos es lo que nos hace ser una familia envidiable.

Agradezco al Dr. Alexander Cárdenas Mejía por lograr que se formara este equipo para ofrecer el mejor tratamiento a los pacientes y siempre tener esa pasión y ese entusiasmo contagioso por lograr más y mejor. Es un honor poder decirle “Maestro”.

Agradezco a todos los médicos que conforman este equipo en los servicios de Ortodoncia, Ortopedia, Cirugía Plástica, Oftalmología, Terapia de Lenguaje, Otorrinolaringología, Neurología, Genética y Pediatría.

Agradezco a todos los pacientes que nos dan su confianza y que no dejan de luchar por seguir adelante.

## RESUMEN

### ***Introducción:***

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

### ***Metodología:***

Se analizaron 115 pacientes con el diagnóstico de síndrome de Moebius en sus 3 presentaciones (*Moebius clásico, Moebius Incompleto o Moebius-Like*). Todos los pacientes fueron sometidos a exploración física completa y detallada por un equipo multidisciplinario conformado por ortopedistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, ortodoncistas, neurólogos, pediatras, genetistas y cirujanos plásticos. Aparte se realizaron cariotipos a todos los pacientes para identificar anomalías estructurales cromosómicas y se enviaron muestras al Instituto Nacional de Medicina Genómica (*INMeGen*) para análisis molecular de cada paciente para identificación de posibles genes involucrados.

### ***Resultados:***

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

### ***Conclusiones:***

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

***Palabras Clave:*** Síndrome de Moebius, Síndrome de Möbius, nervio facial, parálisis facial congénita, nervio abducens.

## **ABSTRACT**

### ***Introduction:***

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

### ***Methodology :***

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

### ***Results:***

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

### ***Conclusions:***

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

*Keywords:* Moebius syndrome, Möbius syndrome, facial nerve, congenital facial palsy, abducens nerve.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Moebius (SM) es una enfermedad congénita caracterizada por una parálisis facial congénita no progresiva simétrica o asimétrica con ausencia de la abducción de los ojos debido a una lesión del VI y VII nervios craneales en asociación con otras alteraciones neurológicas, músculo-esqueléticas, craneofaciales, respiratorias, ortopédicas, entre otras.

El síndrome de Moebius es un trastorno congénito raro, por lo cual no es fácil encontrar datos estadísticos respecto a su incidencia. Se calcula una incidencia de 1 caso por cada 50,000 nacidos vivos.

## ANTECEDENTES

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

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

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

Debido a la heterogenicidad del síndrome diferentes clasificaciones se han propuesto para unificar criterios. Una muy conocida es la publicada por *DI Abramson*, *MM Cohen* y *JB Mulliken* quienes utilizan el acrónimo CLUFT por sus siglas en inglés para malformaciones en el nervio craneal (*craneal nerve*), extremidad inferior (*lower limb*), extremidad superior (*upper limb*), cara (*face*) y tórax (*thorax*).<sup>3</sup> Dentro de las malformaciones craneofaciales se han descrito telecanto, microgenia o micrognatia, defectos del pabellón auricular, paladar hendido, entre otros. Las malformaciones de tipo músculo-esqueléticas abarcan sindactilia,

mano hendida, pie equino varo, síndrome de Poland como las más frecuentes. De la misma razón hay malformaciones oftalmológicas como el estrabismo y defectos de refracción, y neurológicas como epilepsia y calcificaciones cerebrales.

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

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

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

En México existen solo 5 publicaciones recientes del Síndrome de Moebius. Tres de ellas únicamente presentados como reporte de casos en el Estado de México, Tamaulipas y Tabasco sin tener estadísticas concretas de la patología a nivel nacional<sup>7,8,9</sup>, una por la *Dra. Borbolla y colaboradores* con una serie de casos en un centro hospitalario de atención pediátrica enfocado al estudio oftalmológico<sup>10</sup> y otro publicado este año por nuestro equipo con respecto al manejo quirúrgico<sup>11</sup>.

Este estudio es el resultado de la conformación de un equipo multidisciplinario formado por genetistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, ortopedistas, neurólogos, pediatras, ortodoncistas, terapeutas de lenguaje y rehabilitación, y cirujanos plásticos con la intención de estudiar la enfermedad para entenderla mejor, describir el espectro tan grande de la enfermedad y ofrecer los tratamientos más oportunamente a cada uno de nuestros pacientes.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, ambispectivo de todos los pacientes tanto pediátricos como adultos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de Síndrome de Moebius en sus tres presentaciones confirmados clínicamente y ratificados por electromiografía con la intención de lograr describir la gran variabilidad de presentación clínica del síndrome así como identificar alteraciones de imagen, cariotipo o estudio molecular de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración física detallada por parte del equipo multidisciplinario y en conjunto se analizaron estudios de imagen así como expedientes clínicos. De la misma forma a todos los pacientes se les realizó cariotipo y estudio molecular por parte del equipo de genética con apoyo de Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

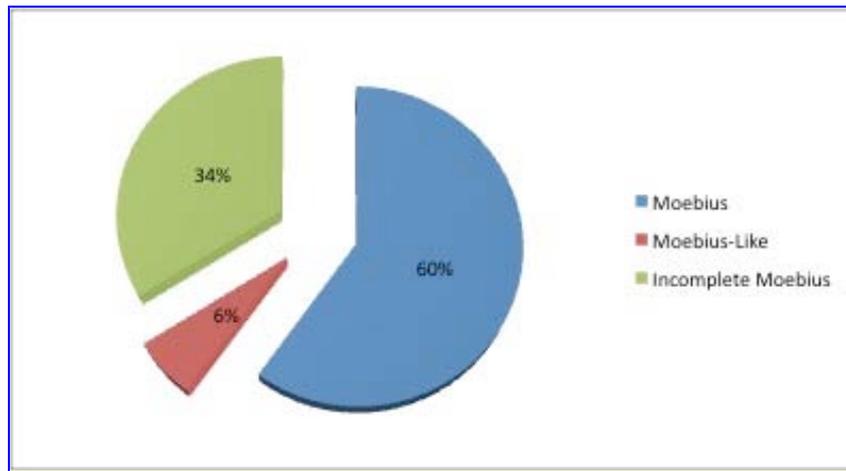
## RESULTADOS.

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

De acuerdo a las definiciones establecidas previamente y en base a la clasificación propuesta por la Dra. Terzis, 69 pacientes (60%) fueron diagnosticados como Síndrome de Moebius Clásico o Completo, 39 pacientes (34%) como Síndrome de Moebius Incompleto y solo 7 pacientes (6%) como Síndrome de Moebius-Like. Las características demográficas se demuestran en las Tabla 1 y Figura 1.

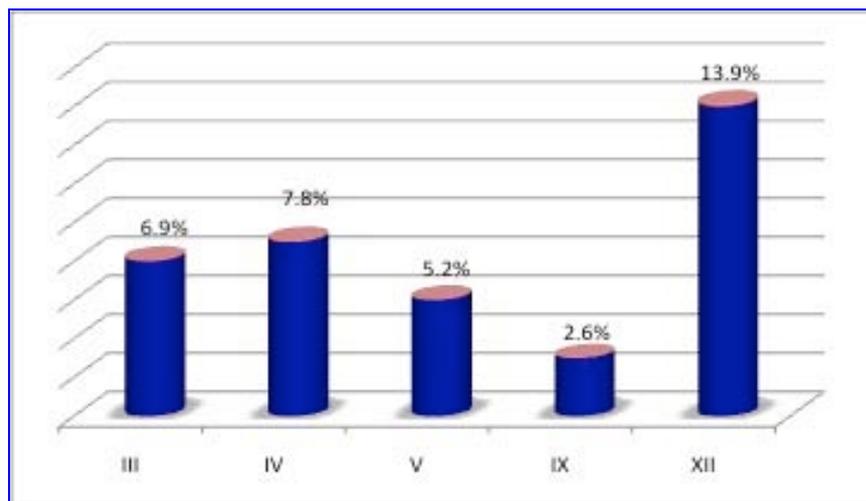
	<b>Síndrome de Moebius</b>	<b>Síndrome Moebius Incompleto</b>	<b>Síndrome de Moebius-Like</b>
<i>No. de Pacientes</i>	<b>69/115 (60%)</b>	<b>39/115 (34%)</b>	<b>7/115 (6%)</b>
<i>Género</i>			
<i>Mujeres</i>	<b>50 (43.4%)</b>	<b>15 (13%)</b>	<b>7 (6%)</b>
<i>Hombres</i>	<b>19 (16.5%)</b>	<b>24 (20.8%)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

**Tabla 1. Características Demográficas de pacientes**



**Fig. 1:** *Distribución de Pacientes en base a Clasificación del Síndrome de Moebius*

Al evaluar los estudio electromiográficos previos de los pacientes, se encontró que los nervios más afectados además de VII y VI nervios craneales (NC) fueron el Hipogloso o XII NC en 13.9% de los pacientes, seguido por el IV en 7.8%, III en 6.9%, V en 5.2% y el IX en 2.6%. (*Figura 2*).



**Fig. 2:** *Nervios craneales afectados en la cohorte de pacientes con síndrome de Moebius*

Se reportaron las manifestaciones clínicas más frecuentes así como hallazgos aislados y se clasificaron en diferentes categorías: (*Figura 3 y 4*)

\***Craneofaciales:** De las manifestaciones craneofaciales las más frecuentemente observadas fue telecanto en 16 pacientes (13.9%), pero encontramos que 20 pacientes (17.4%) presentaban paladar hendido asociado, otros 20 con micrognatia (17.4%) y 9 pacientes (7.8%) presentaban alteraciones del pabellón auricular.

\* **Musculoesqueléticas:** un total de 53 pacientes (46.1%) se presentaron con pie equinovaro siendo ésta la patología de extremidades más frecuente, 18 pacientes (15.7%) tenían algún grado de sindactilia y 11 pacientes (11.7%) tenían síndrome de Poland asociado.

En este grupo de pacientes solo se reportó un caso de escoliosis toraco-lumbar, un caso de agenesia de pie derecho y un caso de mano hendida atípica bilateral.

\* **Neurológicas:** en este apartado, aparte de mencionar los nervios craneales comprometidos, se reportaron 5 casos (4.3%) de epilepsia. Un examen mental fue realizado por un equipo psiquiátrico reportando 3 pacientes con retraso mental.

\* **Oftálmológicas:** de las manifestaciones oftálmicas, 72 pacientes (62.6%) presentaron estrabismo convergente y 15 pacientes (13%) tenían algún defecto refractivo como hipermetropía, astigmatismo o miopía aunque en pacientes muy pequeños es difícil valorar.

\* **Ortodóncicas:** Aparte de los casos mencionados de micrognatia asociado a esto se documentó un solo caso de anquilosis de la articulación temporo-mandibular.

\* **Genéticas:** en este apartado se hicieron en total 115 cariotipos de los cuales se reportaron 114 (99.1%) como normales y un solo caso (0.9%) donde se reportó una translocación recíproca balanceada entre el cromosoma 4 y el cromosoma 10 que involucra los puntos de ruptura 4q21 y 10q11.2 (Figura 5). La misma translocación se encontró en la madre de la paciente. También se reportaron 16 casos (13.9%) en donde la mamá confirmó haber ingerido misoprostol en el primer trimestre del embarazo. Se enviaron las muestras al INMEGEN para el análisis molecular, pero por falta de recursos materiales no se pudieron procesar.

\* **Imagen:** Se identificó un caso de sobrecrecimiento del cuarto ventrículo cerebral con ausencia parcial de vermix cerebelar conocido como Síndrome de Dandy-Walker. De forma aislada se reporto un caso de braquicefalia, un caso de hipoplasia de tercio medio facial y un caso de plagiocefalia anterior; estos últimos tres confirmados inicialmente por la exploración física.

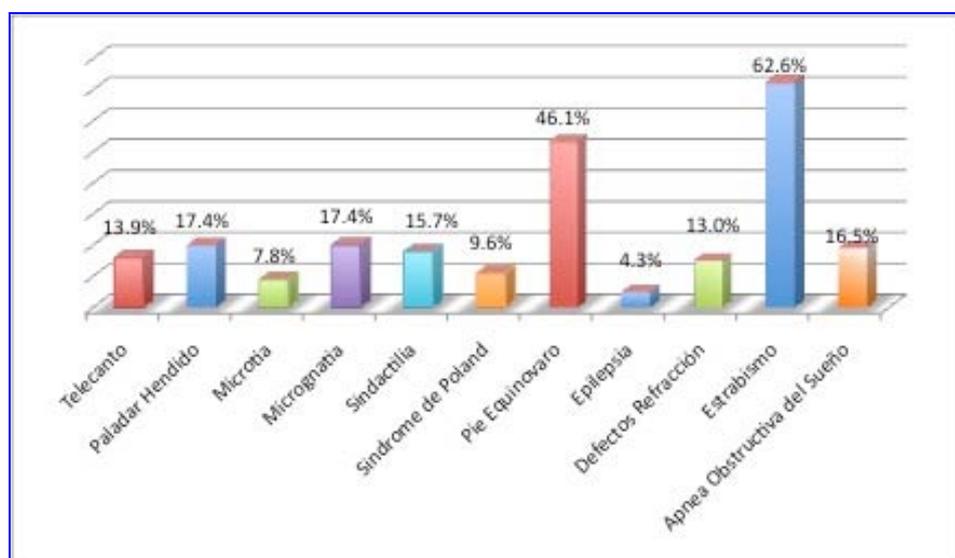
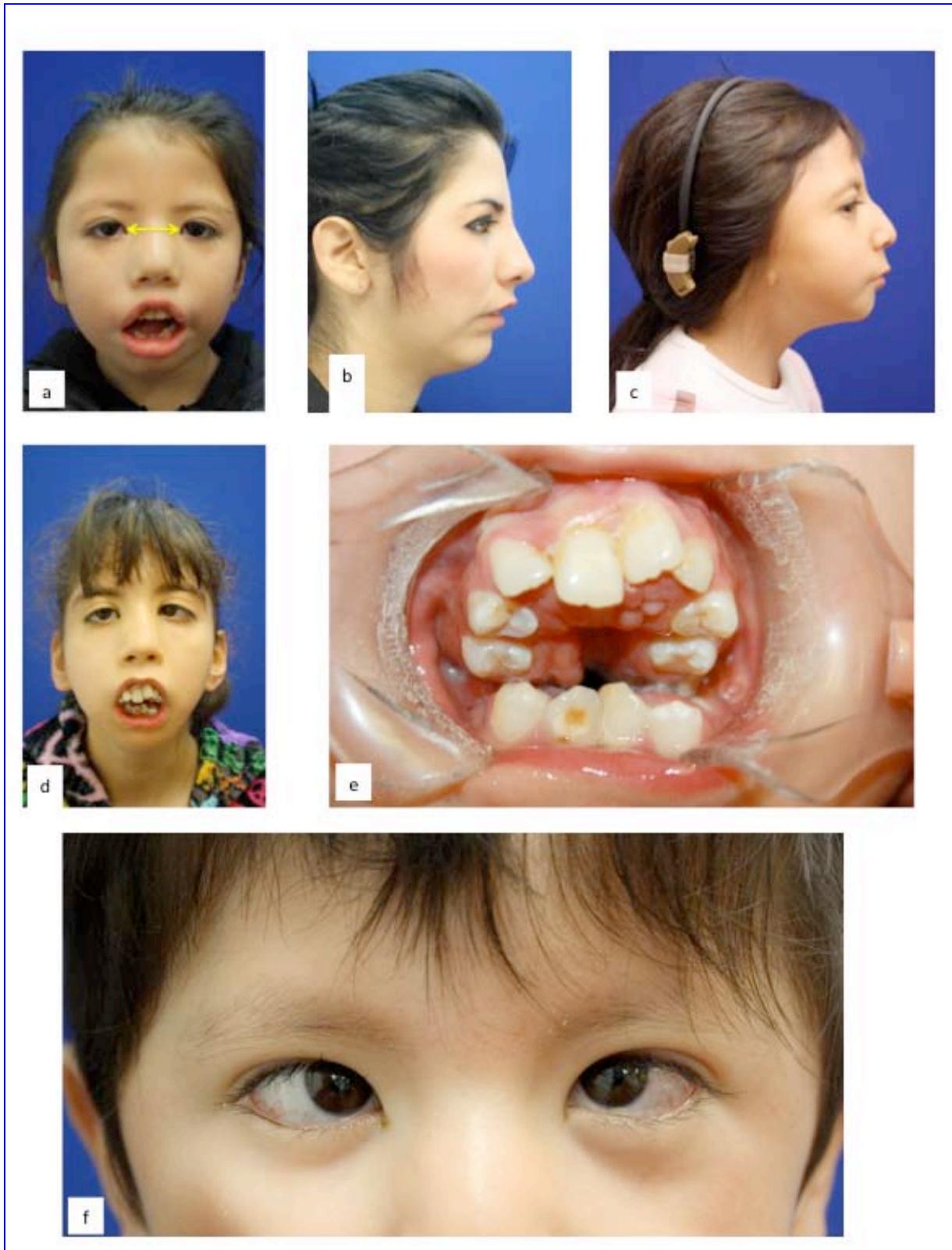
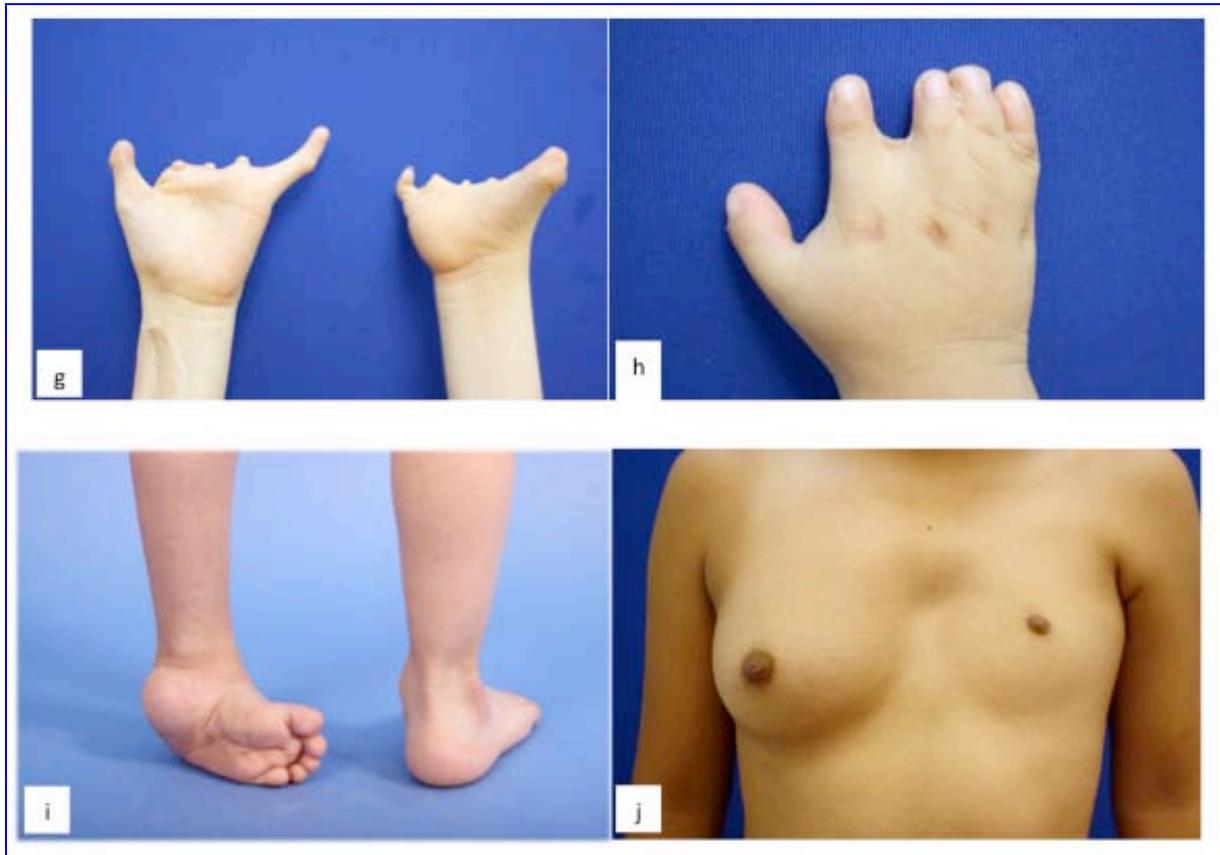


Fig. 3: Espectro clínico en la cohorte de pacientes con síndrome de Moebius

*\*Otras:* se presentaron de forma aislada un solo caso de Amelogénesis Imperfecta asociada al SM y un caso de Esferocitosis asociada. En apoyo con el servicio de otorrinolaringología se realizaron Polisomnografías a los pacientes encontrando 19 casos de Apnea Obstructiva del Sueño.



**Fig. 4:** Manifestaciones frecuentes asociadas al Síndrome de Moebius: a) Telecanto y Pliegues epicantales; b) Micrognatia y Microgenia; c) Microtia; d) Alteraciones Oclusales; e) paladar hendido y amelogénesis imperfecta; f) estrabismo

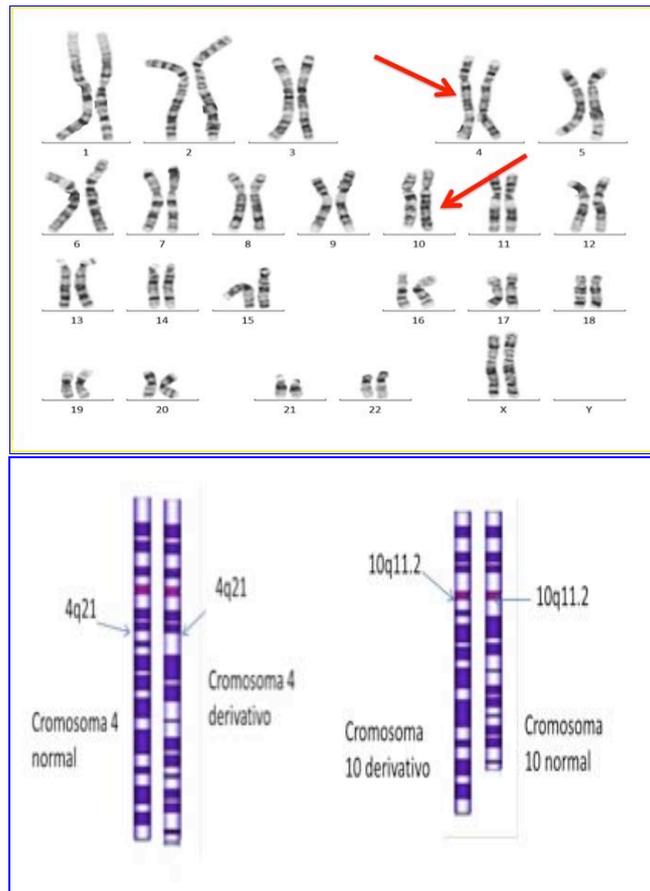


**Fig. 4 cont'd:** *g) mano hendida atípica o secuelas de bandas amnióticas; h) sindactilia; i) pie equino varo; j) síndrome de Poland*

## DISCUSIÓN

El síndrome de Moebius es una patología congénita rara, poco entendida y que requiere de un abordaje multidisciplinario para su estudio y tratamiento ya que puede estar asociado a múltiples alteraciones tanto craneofaciales, ofálmicas, otorrinolaringológicas/foniátricas, neurológicas, musculoesqueléticas entre otras, con poca evidencia genética para explicar su etiología.

La serie más actual y más extensa en el siglo XXI era la serie italiana publicada por Arturo Carta en el 2011 en donde conjunta 55 pacientes para realizar una descripción de las manifestaciones oftálmicas principalmente.<sup>12</sup> Posteriormente en el 2014, Borbolla y colaborados del servicio de Oftalmología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de nuestro país publican una serie de 64 casos describiendo principalmente manifestaciones oftalmológicas, siendo la serie más grande publicada hoy en día.<sup>10</sup> En nuestra serie, junto con el apoyo de múltiples servicios dentro un solo centro Hospitalario logramos identificar 115 casos así como las manifestaciones clínicas presentadas en cada uno de ellos.



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

El equipo de John Mulliken y colaboradores en el año de 1998<sup>3</sup> conjuntan 27 pacientes en una sola unidad hospitalaria y proponen la nomenclatura de CLUFT (*de sus siglas en inglés*) para el estudio de estos pacientes. De tal forma tiene la intención de lograr una integración para el estudio de estos pacientes de forma interinstitucional y homogeneizar los términos. Similar a lo reportado por nosotros, sus pacientes tenían compromiso del nervio facial y del nervio abducens. Tanto en el estudio de Mulliken como en el de Terzis en el 2002<sup>4</sup>, coinciden en que junto con la parálisis facial, los pares craneales V y XII son los más afectados, seguimos por los demás en porcentajes similares. Estas cifras contrastan con nuestros resultados en donde el nervio hipogloso (XII) y Patético/TrocLEAR (IV) son los más afectados en 13.9% y 7.8% respectivamente, pero con diferencia en el número de casos de 27 de Mulliken, 43 de la Dra. Terzis y 115 en nuestra serie.

Así como descrito en la mayoría de los reportes en la literatura, como el de Terzis, Carta y el del Ramos de Souza-Dias<sup>13</sup>, el estrabismo fue la manifestación clínica más frecuente en 62.6% de los casos y los defectos refractivos se vieron en 13% de los casos aunque muchos de los pacientes no pudieron ser valorados por la edad. También coincidimos que las manifestaciones craneofaciales más frecuentes son telecantho, paladar hendido y el pie equinovaro es la manifestación musculoesquelética más frecuente en 46.1% de los casos seguido de sindactilia y síndrome de Poland, entre otros. El síndrome de Moebius asociado a

craneosinostosis no sindrómica, esferocitosis y amelogénesis imperfecta no había sido reportado previamente en la literatura.

La relación de el consumo de Misoprostol con el diagnóstico de síndrome de Moebius sigue siendo un tema de incertidumbre e investigación. En el año de 1998, Pastuszak y colaboradores<sup>14</sup> en un estudio multicéntrico de 96 pacientes reportaron que 47 pacientes (49%) tuvieron madres que tomaron misoprostol durante el primer trimestre del embarazo. Aunque no fue motivo de nuestro estudio, encontramos que 16 pacientes (13.9%) tuvieron madres que tomaron misoprostol en el primer trimestre, que aunque no es similar al reporte brasileño, muchos pacientes no confiesan el consumo en las primeras consultas. De éstas 16 pacientes existe una diferencia importante en la asociación con los tres tipos de presentación del síndrome, siendo más frecuente la asociación con el Síndrome de Moebius Clásico en 68.7% y tan solo 25% con Moebius Incompleto y 6.3% en Moebius-Like.

Por otra parte, la mayoría de los reportes de síndrome de Moebius publican que no hay evidencia suficiente para apoyar un patrón de herencia autosómico dominante si no más bien son mutaciones de novo. Ziter y colaboradores<sup>5</sup> en 1977 reportaron una translocación recíproca entre cromosoma 1p34 y el cromosoma 13q13 así como Slee y colaboradores<sup>6</sup> en 1991 publican una deleción en el cromosoma 13q22.2 lo que suponía que el daño podría estar en el cromosoma 13q22.2 – q13 por lo que Uzumcu y colaboradores en el 2009 realizan un estudio molecular para buscar esas mutaciones en 9 pacientes sin encontrarlas. En nuestro estudio se encontró una translocación no antes reportada entre el cromosoma 4 y el 10 y desafortunadamente sin tener resultados del estudio molecular.

## CONCLUSIONES

Hasta la fecha, este trabajo es la cohorte con pacientes vivos con Síndrome de Moebius en un solo centro más extensa en nuestro país y en el mundo. En tan solo un seguimiento de 2 años se ha logrado conjuntar 115 casos y se pretende de llegar a 150 casos en un año más. Se tiene la gran ventaja de pertenecer a un solo hospital, y con la oportunidad de poder ofrecer al paciente tratamiento por el mismo grupo multidisciplinario de especialistas, hecho fundamental que permitirá diversas líneas de investigación con otras instituciones y profundizar más sobre la fisiopatología con la oportunidad de identificar asociaciones causales específicas del síndrome. Por otro lado, con el apoyo del Instituto Nacional de Neurología se planea realizar estudios de resonancia magnética cerebral funcional en combinación con tomografías con emisión de positrones con la realización de diferentes paradigmas como movimientos de lengua, de labio, sonrisa, movimiento de mejilla, parpadeo ocular y deglución para identificar su integración en la corteza cerebral. En el área de cirugía plástica, la cirugía para protección ocular y la cirugía para la sonrisa son los protocolos de tratamiento actual y se esta realizando una análisis de cada uno de estos procedimientos.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mayor al mínimo para toma de muestras.

## CONFLICTO DE INTERÉS

No se declara algún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Heterogeneity and pleiotropism in the Moebius syndrome. *Legum et a.l 1981*; Abnormal B.A.E.P. in a family with Moebius syndrome: evidence for supranuclear lesion.
- <sup>2</sup> Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. *Bavinck y Weaver, 1986*) 986 Apr;23(4):903-18.
- <sup>3</sup> Mulliken JB, Abramson DL, Cohen MM. Möbius Syndrome: Classification and Grading System. *Plast Recons Surg 1998*; 102(4): 961-967
- <sup>4</sup> Terzis JK, Noah EM. Möbius and Mőbius-like Patients: Etiology, diagnosis and treatment options. *Clin Plastic Surg 2002*; 29; 497-514
- <sup>5</sup> FA Ziter, WC Wiser, A Robinson. Three-Generation Pedigree of a Moebius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol. 1977*;34: 437-442
- <sup>6</sup> JJ Slee, RD Smart, DL Viljoen. Deletion of chromosome 13 in Moebius Syndrome. *J Med Genet 1991*; 28: 413-414
- <sup>7</sup> Camacho-Ramirez RI, Avila-Reyes Ricardo, et al. Caso Clínico – Síndrome de Moebius. *Archivos de Investigación Pediátrica de México 2007*; 10(1): 16-20
- <sup>8</sup> Gomez-Valencia L, Morales Hernández A, et al. Estudio Clínico y Genético del Síndrome de Moebius. *Bol Med Hosp Infant Mex 2008*; 65: 353-357
- <sup>9</sup> Carrillo-Hernández CA, Romo Chávez H. Síndrome de Moebius. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010*; 15(4): 261-265
- <sup>10</sup> Borbolla-Pertierra AM, Acevedo-González P., Bosch-Canto V., Ordaz-Favila JC, Juárez-Echenique JC. Manifestaciones oculares y sistémicas del síndrome de Möebius. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5): 297:302
- <sup>11</sup> Palafox D., Arrieta-Joffe P., Cárdenas-Mejía A. Tratamiento Quirúrgico Reconstructivo Actual del Síndrome de Moebius. *Cirugía Plástica 2014*; 24(3): 136-144.

---

<sup>12</sup> Carta A., et al. Ophthalmologic and Systemic Features in Moebius Syndrome. An Italian Case Series. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1518-23

<sup>13</sup> Ramos de Souza-Dias C., et al. Further Considerations about the Ophthalmic features of the Moebius Sequence, with data of 28 cases. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70(3): 451-7.

<sup>14</sup> Pastuszak AL, Schüler L, et al. Use of Misoprostol During Pregnancy and Möbius' Syndrome in Infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-1885