

ANOMALÍA DE MÖEBIUS Y EL CONCEPTO DE SECUENCIA MALFORMATIVA: IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO Y USO ADECUADO DE LA TERMINOLOGÍA

María Luisa Martínez-Frías

Directora del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Profa. Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Summary

A review of the literature shows that a large variety of terms is used to refer to the Möebius anomaly. These include diagnoses such as "Möebius syndrome", "Möebius sequence", "Möebius spectrum", "Möebius syndrome-limb abnormalities" "Möebius sequence-hypogenitalism-cerebral, and skeletal malformations" and even three types of syndromes numbered "Möebius syndrome 1, 2 and 3", with different chromosomal loci.

The Möebius anomaly is believed to comprise paralyzes of some cranial nerves and their consequences. Thus, based in the concepts delineated by an International Working Group regarding errors of morphogenesis [Spranger y cols., 1982. J Pediatr 100:160-165], it constitutes a sequence: the **"Möebius sequence."** As such, it may be observed in different types of malformed infants, whether isolated (with only the Möebius sequence), with multiple congenital anomalies (MCA) patterns, or with different types of syndromes. That is, in multiple clinical presentations with different causes.

It is important to keep these concepts in mind, because the term "syndrome" means that all affected infants will have similar characteristics, generally the same cause, and the same recurrence risk. If we do not use the current dysmorphological concepts, the information given to the family may be confuse or, what is worse, erroneous.

Introducción

Existen muchos casos descritos en la literatura científica utilizando diferentes términos como "Síndrome de Möebius" [Thomas, 1898; Kumar, 1990; Igarashi y cols., 1997; Lammens y cols., 1998], "Secuencia de Möebius" [Goovaert y cols., 1989; St Charles y cols., 1993; Saint-Martin y cols., 1998], "Möebius spectrum" [MacDermot y cols., 1991], "Síndrome de Möebius 1" [Slee y cols., 1991; OMIM, 157900], "Síndrome de Möebius 2" [Kremer et al., 1996; OMIM 601471], "Síndrome de Möebius 3" [Verzijl et al., 1999; OMIM 604185], "Síndrome de Möebius con pies zambos, artrogriposis y anomalías digitales" [Wishnick y cols., 1981], "Síndrome de Poland-Möebius" [Parker y cols., 1981; Stevenson, 1982], "Síndrome de Poland-Möebius asociado a dextrocardia" [Bosch-Banyeras y cols. 1984], "Secuencia de Möebius-hipogenitalismo-malformaciones cerebrales y esqueléticas" [Rodríguez Criado y Pérez Aytés, 1999], entre otros. A pesar de ello, en la mayoría de los casos resulta difícil la separación clínica entre los distintos tipos, ya que comparten muchas de sus manifestaciones clínicas.

Esta diversidad de síndromes y etiologías, da lugar a una gran confusión no sólo en los médicos que deben informar

a los padres sobre el diagnóstico, pronóstico y riesgo de repetición, sino en las propias familias de los afectados. Es relativamente frecuente, que padres que han recibido una información concreta, luego observen que hay mucha variación entre otros niños afectados, en la información recibida por otros padres e, incluso, en las páginas web que consultan, lo que les lleva a sentir una gran confusión y angustia. Esta gran variación en la denominación de los diferentes cuadros malformativos en los que se observa la parálisis de pares de nervios craneales, proviene, en gran medida, del desconocimiento de los procesos que dan lugar a las alteraciones del desarrollo, o **Errores de la Morfogénesis.**

En este trabajo, vamos a tratar de aclarar estos aspectos en el caso concreto del llamado "Síndrome de Möebius", y mostrar la frecuencia al nacimiento en el ECEMC. Para ello, debemos empezar por comentar brevemente algunos aspectos básicos.

Algunos Conceptos básicos de los Errores de la Morfogénesis

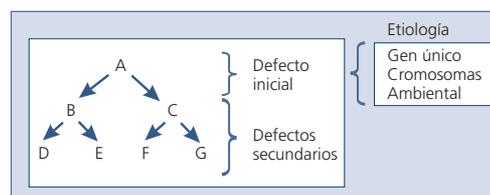
Durante el desarrollo embrionario se pueden producir diferentes alteraciones que van a dar lugar a defectos de las

distintas estructuras corporales. De esta forma, podremos observar recién nacidos que presentan un único defecto, por ejemplo seis dedos, y otros que tienen dos o más defectos congénitos afectando a diversas estructuras y órganos. Lo primero que observamos son, pues, dos grupos de niños malformados, el de aquellos que sólo presentan un único defecto (que se consideran defectos **aislados**), y los que tienen más de un defecto congénito que se consideran **polimalformados**. En este último grupo se reconocen, a su vez, tres tipos de niños polimalformados que son:

1. Niños en los que los defectos presentes se corresponden con alguno de los **síndromes descritos** en la literatura. En estos niños se ha llegado a determinar el diagnóstico y, en muchos casos, la causa. Por tanto, es posible establecer el pronóstico, y los potenciales riesgos de repetición familiar. Sin embargo, es importante tener claro que la palabra "**síndrome**" lleva implícita la noción de un conjunto de alteraciones que dan siempre un aspecto físico muy similar, y que los niños que presenten ese síndrome generalmente suelen tener la misma causa, el mismo riesgo familiar y, en cierto modo, también el tratamiento.
2. Niños con defectos congénitos que afectan a estructuras corporales diferentes y aparentemente no relacionadas, en los que no se ha podido diagnosticar ningún síndrome conocido, o nuevo, y no se ha identificado ningún agente causal. Serán los que consideraremos niños **polimalformados en sentido estricto**, de los que no sabemos ni la patogenia, ni la causa, ni el potencial riesgo de repetición en la familia.
3. Niños que aunque presenten varios defectos, no son polimalformados en sentido estricto. En realidad son niños que tienen un **único** defecto del desarrollo pero en los que, ese defecto, ha dado lugar secundariamente y en forma secuencial, a alteraciones de otras estructuras cuyo desarrollo morfológico era normal (Figura 1). Por ejemplo, una espina bífida que, como consecuencia de la lesión medular, se alteró el movimiento normal de las extremidades inferiores desde las primeras semanas del embarazo. Esta inmovilidad de las extremidades inferiores dará lugar a una mala posición de los miembros y deformaciones de las extremidades inferiores, rigidez de las articulaciones y pies zambos, entre otras. Pero el desarrollo de esas extremidades fue normal y las anomalías que presentan no son causadas porque se alterase la formación embrionaria de las mismas, sino que se produjeron como consecuencia secundaria de la lesión medular que impidió su movimiento. Estos casos se llaman **secuencias malformativas**. El único defecto del desarrollo, que es el que da inicio a la secuencia, al igual que ocurre con los

otros defectos congénitos aislados, puede ser producido por muchos agentes causales y, por tanto, la secuencia a la que da lugar se podrá observar en muy diferentes tipos de niños, sean polimalformados, síndromes o sólo con la secuencia (aislados).

FIGURA 1
ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS: SECUENCIA



Modificado de Spranger et al., J Pediat 1982

Una vez entendido el concepto de secuencia, es fácil comprender que en cualquier embrión que se produzca, por ejemplo, una espina bífida, sea como defecto único, sea porque forme parte de los defectos que se producen en un síndrome determinado (tanto de causa génica, o cromosómica, como ambiental), o en un niño polimalformado en sentido estricto y, por tanto, de causa desconocida, vamos a poder reconocer que, en ese niño, se presenta la secuencia de espina bífida. Pero esto no quiere decir que se tenga que ir denominando a todos los casos como, por ejemplo, "Síndrome de espina bífida con una trisomía 18", o "Síndrome de espina bífida con cardiopatía congénita-ausencia de dedos" o "Síndrome de espina bífida con otros defectos asociados". Y esto es lo que en mi opinión ha venido ocurriendo con el denominado "síndrome de Möebius".

Anomalia de Möebius

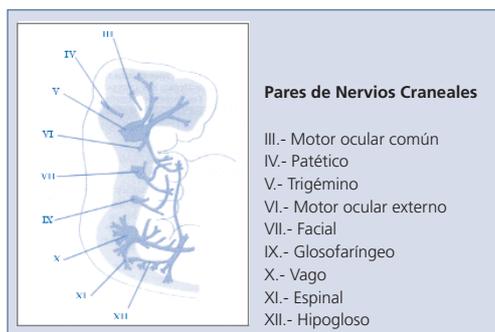
La anomalía de Möebius es una secuencia, la "**Secuencia de Möebius**". La única alteración intrínseca del desarrollo de esta anomalía consiste en la parálisis, usualmente bilateral, de los pares de nervios craneales sobre todo el facial (VII). Como resultado de esa parálisis, se van a producir una serie de **consecuencias** que configuran una "cascada de defectos secundarios" que básicamente consisten en diplegia facial (la cara tiene muy poca expresión debido al déficit de movimientos), y micrognatia (posiblemente como consecuencia secundaria al déficit neuromuscular del movimiento mandibular). A veces, la afectación se extiende también a otros pares de nervios craneales observándose parálisis de los pares III, IV, IX, X y XII. En estos casos, se

van a producir otras consecuencias diferentes como limitación del movimiento de la lengua, ptosis palpebral, anomalías del pabellón auricular, entre otras, que van a estar en relación con los pares craneales afectados. Por tanto, ese conjunto de defectos que se observan en estos niños, es consecuencia de la inmovilidad producida por la parálisis de los nervios craneales, y no son defectos primarios diferentes y sin relación con dicha parálisis como sería el caso de los niños realmente polimalformados.

En la Figura 2, se presenta el esquema de un embrión de cinco semanas mostrando gran parte de los pares de nervios craneales, en especial los que inervan los arcos faríngeos, y en la Figura 3, se indica mediante un esquema de la cabeza de un adulto, la distribución general de la mayor parte de ellos. De estos esquemas se pueden deducir las distintas estructuras que se verán afectadas si se produce la parálisis de cada uno de los pares craneales, dando lugar a diferentes manifestaciones de la secuencia de Möebius (Figura 4).

La parálisis de los pares de nervios craneales, y sus consecuencias, no constituyen, pues, un síndrome en sí mismo, ya que todos los defectos presentes en el niño, se pueden relacionar patogenicamente en forma secuencial con una única alteración inicial del desarrollo. Por tanto, como cualquier otro defecto, la parálisis de los pares craneales puede presentarse (Figura 5) en forma "aislada" en un niño (que tendría como diagnóstico el de "secuencia de Möebius") de cualquier causa, o presentarse formando parte de otros cuadros polimalformativos y síndromes de diversa etiología (que deben llevar el nombre del síndrome en el que se presente) en los que se identifica la secuencia de Möebius, entre todos los defectos que presente.

FIGURA 2
EMBRIÓN DE CINCO SEMANAS



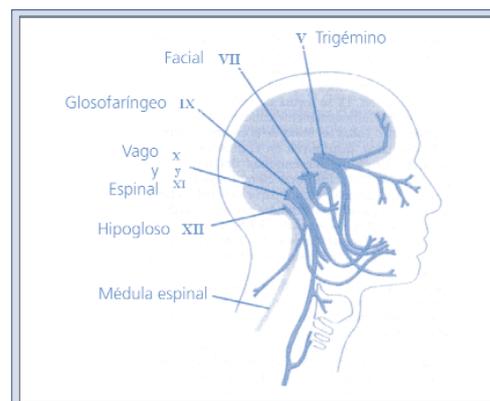
Moore y Persaud. Embriología clínica. 2001

Casos observados en el ECEMC y su frecuencia en recién nacidos vivos

Durante el periodo comprendido entre Abril de 1976 y Junio de 2002, en el ECEMC se controlaron un total de 1.942.617 recién nacidos vivos, de los que en 39 niños se identificó la secuencia de Möebius, lo que da una frecuencia al nacimiento de 0,20 por 10.000 (o 1/49.811 recién nacidos vivos). El total de niños malformados correspondiente a los nacimientos controlados es de 32.211, por lo que la frecuencia de la secuencia de Möebius sobre el total de recién nacidos vivos malformados, es de 12,11 por 10.000 (es decir 60,55 veces mayor que sobre el total de nacimientos). No obstante, esas cifras de frecuencia deben considerarse como estimaciones mínimas, ya que es posible que en los primeros años del estudio algunos casos no fueran diagnosticados como Möebius, o pasaran desapercibidos durante los tres primeros días de vida (que es el periodo de detección en el ECEMC). Por otra parte, en los últimos años es muy posible que alguno de los fetos en los que la parálisis de los nervios craneales se asocia a otros defectos congénitos afectando a otras estructuras, se aborten tras el diagnóstico prenatal de algunas de esas otras malformaciones.

En la Tabla 1, se presentan los 39 casos del ECEMC por tipo de presentación clínica y su frecuencia sobre el total de nacimientos. En el 15,38% del total de casos, la presentación fue como **secuencia de Möebius** aislada y, con el mismo porcentaje, formando parte de algún síndrome.

FIGURA 3
DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA MAYOR PARTE DE LOS NERVIOS CRANEALES, EN EL ADULTO



Moore y Persaud. Embriología clínica. 2001

TABLA 1

TIPOS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	NÚMERO	%	FRECUENCIA POR 10.000 RNV (1/IN RNV)	
Secuencia aislada	6	15,38	0,03	1:323.769
Polimalformado con secuencia de Möebius	27	69,23	0,14	1:71.949
Síndromes con secuencia de Möebius	6	15,38	0,03	1:323.769
TOTAL	39	100.	0,20	1:49.811

RNV: Recién nacidos vivos

En el 69,23% restante, la secuencia se presentaba en niños con muy diversos tipos de cuadros polimalformativos de causa desconocida. En estos niños, las malformaciones mayores y leves afectan a todos los sistemas corporales. Sólo en uno de estos casos la secuencia de Möebius se asociaba con la secuencia de Poland. Este tipo de niños, que en la literatura se han considerado como "Síndrome de Poland-Möebius" [Parker y cols., 1981; Stevenson, 1982], muy posiblemente tengan esas dos secuencias como resultado de un problema único vascular (de cualquier causa), ya que la secuencia de Poland puede ser de origen vascular, y en la de Möebius, uno de los mecanismos propuestos para su producción es también vascular [Bavinck y Weaver 1986; St Charles y cols., 1993] que, a su vez, también puede ser consecuencia tanto de factores genéticos como ambientales [Larrandaburu, 1999; Rojas-Martínez y cols., 1991].

Puede resultar llamativo que más del 50% de nuestros casos con la secuencia de Möebius son niños polimalformados. Sin embargo, si lo analizamos desde la perspectiva de los errores de la morfogénesis, ese resultado es lógico. El desarrollo de los pares de nervios craneales se produce en su mayor parte durante el periodo de blastogénesis. Es decir, durante las cuatro primeras semanas posteriores a la fecundación, en las que el embrión constituye una unidad de desarrollo, **la zona (o unidad) de desarrollo primaria** [Martínez-Frías y cols., 1998]. Si durante este periodo actúa un factor de riesgo (tanto genético como ambiental), se van a producir defectos múltiples, severos, y muy frecuentemente letales, entre otras características [Opitz, 1993; Martínez-Frías, 1994, 1995.]. Por ello, no es extraño que la mayoría de los casos sean polimalformados. De hecho, en los datos de este trabajo, si consideramos juntos los síndromes y los polimalformados en sentido estricto, el 84,62% de los casos presentaban malformaciones congénitas diferentes de las de la secuencia de Möebius.

En los 6 casos de síndromes conocidos, las causas fueron cromosómicas, numéricas y estructurales, génicas y ambientales.

Discusión y Conclusiones

A pesar de que el concepto de secuencia quedó claramente establecido en 1982 por un grupo de trabajo [Spranger y cols. 1982], su utilización no siempre ha sido la adecuada. Esto ha ocurrido, porque gran parte de los genetistas clínicos, los pediatras y neonatólogos, así como los profesionales de otras ramas relacionadas con las diversas patologías congénitas malformativas, no conocen con profundidad los mecanismos biológicos del desarrollo humano ni de las alteraciones del mismo, así como el significado biológico implícito en cada concepto. Esto es muy claro en el caso concreto de la anomalía de Möebius, a la que se le ha adjudicado toda una serie de "*diagnósticos*", como se observa fácilmente revisando la literatura.

La primera referencia al "*Síndrome de Möebius*" corresponde a Thomas en el 1898. Desde ese momento, se describieron numerosas familias y casos esporádicos con el mismo "síndrome". Por tanto, al ser descrito como un síndrome, cuando se observó también en niños con otros defectos diferentes a los inicialmente descritos, se consideraron diferentes manifestaciones del mismo síndrome o, incluso, síndromes de Möebius distintos. Esto llevó a que fuera considerado un síndrome clínica y etiologicamente heterogéneo, dando lugar a denominaciones tan particulares como: "*Síndrome de Möebius con pies zambos, artrogriposis y anomalias digitales*" [Wishnick y cols., 1981], "*Síndrome de Poland-Möebius*" [Parker y cols., 1981; Stevenson, 1982], "*Síndrome de Poland-Möebius asociado a dextrocardia*" [Bosch-Banyeras y cols., 1984]. Incluso se han identificado individuos afectados con diferentes tipos de alteraciones cromosómicas [Ziter y cols., 1977; Slee y cols., 1991; Donahue y cols., 1993; Nishikawa y cols., 1997; Borck y cols., 2001], que sugirieron diferentes lugares donde se podría localizar el gen. La heterogeneidad genética ha sido, pues, sustentada, no sólo en base a los estudios familiares, sino por estudios citogenéticos y de ligamiento [Kremer y cols., 1996; Verzijl y cols., 1999]. Estos últimos llevaron a la identificación de mutaciones de genes con diferentes localizaciones cromosómicas, que dieron lugar al establecimiento

FIGURA 4
SECUENCIA DE MOEBIUS

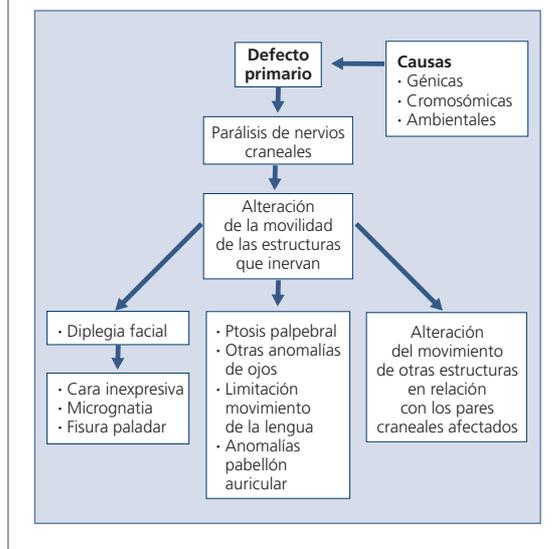
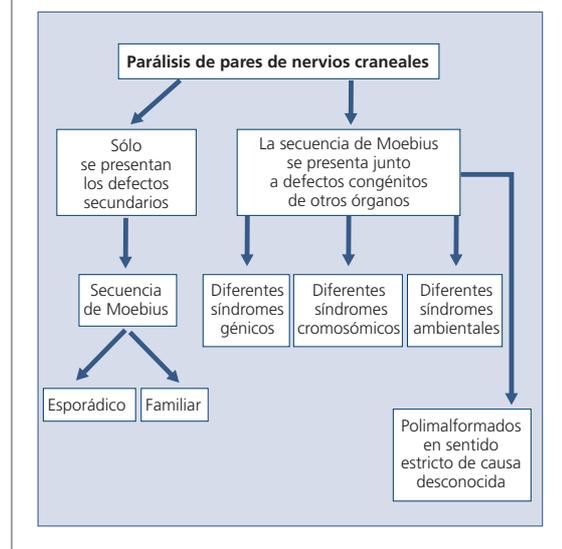


FIGURA 5
TIPOS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA



de tres tipos del síndrome: "síndrome de Möebius 1": cuyo gen se localiza en la región 13q12.2-q13 [Slee y cols., 1991; OMIM, 157900]. El "síndrome de Möebius 2", cuyo gen se localiza en el cromosoma 3, concretamente en la región 3q21-q22 [Kremer y cols., 1996; OMIM 601471]. El "síndrome de Möebius 3", cuyo gen se localiza en el cromosoma 10q21.3-q22.1 [Verzijl y cols., 1999; OMIM 604185]. En mi opinión, deberían ser considerados como síndromes de microdelección en los que una de sus manifestaciones es la secuencia de Möebius.

El problema no es sólo semántico, sino que tiene una gran importancia tanto para el manejo pediátrico como para la familia. Porque, cuando decimos que un niño tiene un "síndrome", lo que estamos diciendo es que todos los niños afectados por ese síndrome, van a tener unas manifestaciones clínicas que (aunque con ciertas variaciones individuales), van a ser tan similares que no cabe duda de que todos los afectados tienen clínicamente el mismo síndrome. Además, ese diagnóstico en muchos casos implica un pronóstico y, la mayoría de las veces, una misma causa y un potencial riesgo de repetición familiar, que es uniforme para todos los padres que tienen hijos con ese síndrome. Sin embargo, éste no es el caso del llamado "síndrome de Möebius", ya que al ser una secuencia y no un síndrome, no se va a encontrar esa uniformidad en todos los niños afectados, ni en los riesgos de repetición familiar, ni en el pronóstico, ni en las causas. Pero, si se denomina como "sín-

drome" va a inducir a pensar que sus características van a ser las de los síndromes, lo que puede dar lugar a errores graves. De ahí la importancia del conocimiento de los actuales conceptos de los errores de la morfogénesis humana.

El desconocimiento general sobre estos aspectos, es uno de los problemas que se observan en relación con el avance de los conocimientos científicos en muchas áreas de la investigación biomédica. Sin embargo, ese desconocimiento es mucho más acusado en las patologías muy poco frecuentes (hoy llamadas "raras"), como son los defectos congénitos.

Lo que se deriva de este estado de cosas, es que un pediatra/genetista/neurólogo entre otros especialistas, que desconozca el concepto de secuencia y su significado y se enfrente a un paciente con la anomalía de Möebius, buscando en la literatura encontrará dificultades para delimitar cual de los numerosos tipos de "síndromes" podría ser el que tiene su paciente. El resultado puede ser una información errónea para la familia, que puede provocar tanto una gran alarma como una excesiva tranquilidad. Ahora bien, si se aplica adecuadamente el concepto de que la anomalía de Möebius es una secuencia, todo es mucho más claro.

Por todo lo expuesto, el diagnóstico clínico del paciente con parálisis de nervios craneales ha de realizarse a través de una serie de pasos que podemos esquematizar de la siguiente forma (Figura 5). Si se diagnostica la parálisis (in-

cluso paresía) de nervios craneales, lo primero es identificar cuáles son los que están afectados. Seguidamente se determinarán las estructuras corporales con defectos (graves o leves) y si cada uno de esos defectos puede ser consecuencia de la alteración del movimiento de las áreas correspondientes a los pares de nervios craneales afectados. Si todos los defectos presentes en el paciente se pueden explicar por la inmovilidad causada por la parálisis de los pares craneales, el diagnóstico será de **"Secuencia de Möebius aislada"**. Si el paciente tiene también otros defectos congénitos que no pueden ser explicados por la afectación del movimiento, por ejemplo, cardiopatías, ausencia de extremidades, polidactilia, defectos renales, etc., se debe determinar si ese cuadro clínico se corresponde con alguno de los síndromes conocidos, incluyendo los debidos a alteraciones de los cromosomas y los de microdelección, en cuyo caso el paciente será diagnosticado del síndrome que corresponda. Por el contrario, si no se reconoce ningún síndrome, el diagnóstico será de **"niño polimalformado en sentido estricto"**.

Tanto para llegar a esos diagnósticos como a la subsiguiente búsqueda de las posibles causas, se deben seguir los siguientes pasos:

- Efectuar la detección pormenorizada de todos los defectos congénitos mayores y/o menores que tenga el niño, y tratar de establecer una posible relación patogénica entre ellos. De esto se derivará el diagnóstico de secuencia de Möebius aislada, de niño polimalformado o de síndrome.
- Realización de un estudio cromosómico de alta resolución (550-850 bandas) y, en su caso, con técnicas de FISH, para detectar alteraciones estructurales finas y microdelecciones.
- Una historia familiar muy detallada, para determinar si existe algún modelo de herencia.
- Una anamnesis muy exhaustiva de todo lo que ocurrió durante el embarazo del paciente, tanto en lo referente a enfermedades crónicas y agudas sufridas por la madre, como a los fármacos utilizados (con o sin prescripción facultativa), a exposición a radiaciones ionizantes y sus dosis, a la ingestión de bebidas alcohólicas, tabaco, otras drogas, profesión materna durante el embarazo, profesión paterna antes y durante el embarazo, si la madre tuvo metrorragia o cualquier otro problema durante la gestación, entre otros datos.
- Identificación de la exposición prenatal a posibles agentes teratogénicos relacionados con la aparición de la secuencia de Möebius (misoprostol, extracción de vellosidades coriales,...).

El resultado final será llegar a conocer si el paciente con la "Secuencia de Möebius" era el único caso de la familia

y si no existía ninguna exposición prenatal a los agentes (teratogénos) que hoy se conocen que pueden producir parálisis de los nervios craneales. En el caso de un efecto teratogénico, la información a la familia podría ser más tranquilizadora, pero siempre prudente y estableciendo un plan de seguimiento del afectado [Wolf y cols., 2001], para ir detectando otros posibles efectos de aparición tardía, con objeto de reducir al máximo la subsiguiente discapacidad, mediante el tratamiento precoz.

Si el paciente mostrara un cuadro polimalformativo y tuviera una anomalía cromosómica, se trataría de un "síndrome cromosómico". Si los cromosomas fueran normales y tuviera un cuadro compatible con un síndrome mendeliano, ese síndrome sería su diagnóstico. Pero si fuera un cuadro polimalformativo de origen desconocido, el diagnóstico sólo podría ser de polimalformado de causa desconocida, y su posible pronóstico se establecerá siempre con mucha prudencia. En cuanto al tratamiento, la mayoría de las veces va a ser paliativo y en función a los distintos tipos de defectos que presente. En cada una de estas situaciones, la información a la familia, el pronóstico y el riesgo de repetición familiar serán diferentes.

Conclusión

Como hemos tratado de mostrar, hoy día **no** se debe diagnosticar "Síndrome de Möebius" en cualquier paciente que tenga parálisis de alguno de los pares de nervios craneales. En realidad, hoy sabemos que **no existe** un "Síndrome de Möebius", lo que existe es una **"Secuencia de Möebius"** que se puede presentar aislada o formando parte de cuadros polimalformativos, así como en diferentes tipos de síndromes etiológicos. Este conocimiento va a dar lugar a una mejor información a los padres, y a establecer un pronóstico más ajustado con el consiguiente beneficio para el paciente y su familia.

Estas consideraciones son especialmente importantes, ya que no todos los niños que tengan la **Secuencia de Möebius**, van a presentar, por ejemplo, retraso mental, pero sí se puede producir en ciertos síndromes y polimalformados en los que exista esta secuencia. Y ésta es una información muy importante para los padres.

Referencias

- Bavinck JNB, Weaver DD (1986): Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möebius anomalies. *Am J Med Genet* 23:903-918.
- Borck G, Wirth J, Hardt T, Tönnies H, Brondum-Nielsen K, Bugges M, Tommerup N, Nothwang HG, Ropers HH, Haaf T (2001): Molecular cytogenetic characterization of a complex 46,XY,t(7;8;11;13) chromosome rearrangement in a patient with Möebius syndrome. *J Med Genet* 38:117-120.

ANOMALÍA DE MÖEBIUS Y EL CONCEPTO DE SECUENCIA MALFORMATIVA: IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO Y USO ADECUADO DE LA TERMINOLOGÍA

- Bosch-Banyeras JM, Zuasnabar A, Puig A. (1984): Poland-Möebius syndrome associated with dextrocardia. *J Med Genet* 21:70-71.
- Donahue SP, Wenger SL, Steele MW, Gorin MB (1993): Broad-spectrum Möebius syndrome associated with a 1;11 chromosome translocation. *Ophthal Paed Genet* 14:17-21.
- Govaert P, Vanhaesebrouck (1989): Möebius sequence and prenatal brainstem ischemia. *Pediatrics* 84:570-573.
- Igarashi M, Rose DF, Storgion SA (1997): Möebius syndrome and central respiratory dysfunction. *Pediatr Neurol* 16:237-240.
- Kremer H, Padberg GW, Kuyt LP, Van Den Helm B, Van Reen M, Leunissen JAM, Hamel BCJ, Jansen C, Mariman ECM, Frants RR (1996): Localization of a gene for Möebius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 5:1367-1371.
- Kumar D (1990): Syndrome of the month. Möebius syndrome. *J Med Genet* 27:122-126.
- Lammens M, Moerman PH, Fryns JP, Schroder JM (1998): Neuropathological findings in Möebius syndrome. *Clin Genet* 54:136-147.
- Larrandaburu M (1999): The occurrence of Poland-Möebius syndrome in the same family: Further evidence of their genetic component. *Clin Dysmorphology* 8:93-99.
- MacDermot KD, Winter RM, Taylor D, Baraister M (1991): Oculofacialbulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the "Möebius spectrum of defects". *J Med Genet* 28:18-26.
- Martínez-Frías ML (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 49:45-51.
- Martínez-Frías ML (1995): The primary developmental field I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56:374-381.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Moore KL, Persaud TVN (2001): Embriología clínica. 6ª Edic. McGraw-Hill Interamericana. México.
- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Fukurawa S (1997): Möebius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 51:122-123.
- OMIM, Números: 157900, 601471, 604185, y las referencias que incluyen.
- Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "Primary Field" in human development. *Birth Defects Orig Artic Ser* XXIX 3-37.
- Parker DL, Mitchell PR, Holmes GL (1981): Poland-Möebius syndrome. *J Med Genet* 18:317-329.
- Rodríguez Criado G, Pérez Aytés A (1999): Möebius sequence, hypogenitalism, cerebral, and skeletal malformations in two brothers. *Am J Med Genet* 86:492-496.
- Rojas-Martínez A, García-Cruz D, García AR, y cols. (1991): Poland-Möebius syndrome in a boy and Poland syndrome in his mother. *Clin Genet* 40:225-228.
- Saint-Martin C, Clapuyt P, Duprez Y, Gharianai S, Verellen G (1998): Möebius sequence and severe pons hypoplasia: a case report. *Pediatr Radiol* 28:932.
- Spranger J, Bernischke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW (1982): Errors of morphogenesis: concepts and terms: recommendations of an international working group. *J Pediatr* 100:160-165.
- St Charles S, DiMario FJ Jr, Grunnet ML (1993): Möebius sequence: further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. *Am J Med Genet* 47:289-293.
- Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL (1991): Deletion of chromosome 13 in Möebius syndrome. *J Med Genet* 28:413-414.
- Stevenson RE (1982): The Poland-Möebius syndrome. *Proc Gr Genet Center* 1:26-28.
- Verzijl HTFM, Van Den Helm B, Hamel BCJ, Kuyt LP, Padberg GW, Kremer H (1999): A second gene for autosomal dominant Möebius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Hum Genet* 65:752-756.
- Wishnick MM, Nelson LB, Huppert L (1983): Möebius syndrome and limb abnormalities with dominant inheritance. *Ophthal Paed Genet* 2:77-81.
- Wolff JE, Koutsandreou ACP (2001): Analysis of psychomotor development of ten children with Möebius syndrome (Letter). *Dev Med Child Neurol* 43:71-73.
- Ziter FA, Wisner WC, Robinson A (1977): Three-generation pedigree of a Möebius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch. Neurol* 34:437-442.