

# Disgenesia troncoencefálica: los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión

M. Roig Quilis

Sección de Neurología Infantil y Laboratori de Recerca de Malalties Neurometabòliques.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Proponemos el término **disgenesia troncoencefálica** para denominar a los enfermos con disfunción congénita de pares craneales, tono muscular y otras estructuras troncoencefálicas, debidas a lesiones o anomalías prenatales localizadas en el tronco del encéfalo. En algunos pacientes, la disgenesia tiene un origen genéticamente determinado y puede presentarse de forma aislada o formar parte de un síndrome polimalformativo más extenso (genes organizadores/reguladores). En la mayoría de los enfermos con disgenesia troncoencefálica la causa del trastorno se debe a lesiones destructivas o disruptivas prenatales de naturaleza vascular. En función de la extensión de la lesión y del territorio vascular involucrado, las consecuencias oscilan desde la muerte intraútero hasta la afectación discreta de algunos pares craneales. El tipo de manifestaciones clínicas de alguno de estos pacientes puede coincidir con las descritas por Möbius, Pierre Robin o Cogan y, en este caso, el epónimo sirve para identificar la localización de la lesión en el tronco del encéfalo. Sin embargo, en la mayoría de pacientes la sintomatología no coincide o excede a la descrita inicialmente por los autores anteriormente mencionados. Estos casos deberían clasificarse como subtipos de disgenesia troncoencefálica y para su correcta denominación debería incluirse la enumeración detallada de los pares craneales y/o los segmentos del romboencéfalo involucrados. El pronóstico de los pacientes con disgenesia troncoencefálica debida a lesiones destructivas prenatales depende de las estructuras afectadas y, en muchos de los casos, es mejor de lo que las manifestaciones clínicas iniciales puedan hacer suponer.

## Palabras clave:

*Diplejía facial. Disfagia. Incoordinación velopalatina. Oftalmoplejía. Apraxia oculomotora.*

## BRAINSTEM DYSGENESIS: MÖBIUS, COGAN AND PIERRE ROBIN SYNDROMES REVISITED

We propose the term **brainstem dysgenesis** to designate patients with congenital dysfunction of the cranial nerves and muscle tone due to prenatal lesions or anomalies of the brainstem. In some patients, the dysgenesis is genetically determined and can be isolated or form part of a more extensive polymalformation syndrome (mutations of organizing or regulatory genes). In most patients with brainstem dysgenesis, however, the disorder is caused by prenatal destructive or disruptive lesions of vascular origin. Depending on the vessels involved and the magnitude of the lesion, clinical manifestations can range from intrauterine death to mild involvement of several cranial nerves. Clinical findings in some of these patients may coincide with those described in Möbius, Pierre Robin or Cogan syndromes and, if that is the case, the eponym will indicate the location of the brainstem lesion. Clinical manifestations in most patients with brainstem dysgenesis, however, do not fit into any of the aforementioned syndromes. In these circumstances the term brainstem dysgenesis should be used followed by a detailed description of each patient's clinical findings and/or the brainstem segment presumably involved. The prognosis of patients with brainstem dysgenesis due to prenatal destructive lesions depends on the magnitude of the vascular territory involved and, in most cases, is better than the initial clinical manifestations would indicate.

## Key words:

*Facial diplegia. Dysphagia. Velopalatine incoordination. Ophthalmoplegia. Oculomotor apraxia.*

**Correspondencia:** Dr. M. Roig Quilis.  
Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: manroig@cs.vhebron.es

Recibido en enero de 2005.

Aceptado para su publicación en enero de 2005.

## INTRODUCCIÓN

La clasificación nosológica de los pacientes con afectación congénita de múltiples pares craneales, en nuestra opinión, no está adecuadamente resuelta. A los recién nacidos o lactantes en los que predomina la parálisis de la musculatura facial y/o oculomotora se les describe bajo el nombre de síndrome de Möbius o secuencia de Möbius. A los recién nacidos o lactantes con retromicrognatia, dificultad respiratoria y disfunción deglutoria, con o sin paladar hendido, se les suele encontrar descritos bajo el nombre de síndrome de Pierre Robin o secuencia Pierre Robin. Este tipo de clasificación, práctica por la facilidad para recordar los epónimos y por su amplio uso a lo largo de los años, no se ciñe a la realidad, ya que es difícil encontrar 2 pacientes con idénticas manifestaciones clínicas, muchos de ellos presentan hipotonía y otros signos de afectación del tronco del encéfalo y son pocos los pacientes que cumplen con los criterios restringidos del síndrome de Möbius propuestos por varios autores<sup>1,2</sup> o los propuestos por Jones, en 1987<sup>3</sup>, para el síndrome de Pierre Robin.

## ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Para explicar el origen de los síndromes de Möbius<sup>4</sup>, Pierre Robin<sup>5</sup> y Cogan<sup>6</sup> se han propuesto numerosas causas y varias teorías patogénicas que implican tanto procesos genéticamente determinados como alteraciones adquiridas durante el período gestacional, pero ninguna de ellas justifica la variabilidad de la sintomatología ni la disparidad de los hallazgos anatomopatológicos<sup>2,3,7</sup>. Se han descrito pacientes con agenesia de núcleos motores, ausencia de la porción nerviosa y/o hipoplasia de los músculos inervados por pares craneales motores. Un considerable número de pacientes, la mayoría de ellos publicados como casos de síndrome o secuencia de Möbius eran esporádicos y, aparte de los hallazgos propios del síndrome, presentaron hipotonía muscular y trastornos de la deglución. Además, en algunos de ellos se observaron varias combinaciones: trismo, disfunción respiratoria central y reflujo gastroesofágico. Muchos de ellos fallecieron durante los primeros meses de vida y en aquellos en los que se pudo practicar estudios *post mortem* se observaron lesiones necróticas antiguas en las zonas paramediales del tegmento que se extendían desde el mesencéfalo hasta la porción superior de la médula oblongada<sup>8-15</sup>. Aun más, Hagerman et al<sup>16</sup>, en su estudio clinicopatológico de 65 pacientes con hipocinesia fetal encontraron lesiones del tronco del encéfalo en los 2 pacientes afectados de síndrome de Möbius y que también presentaban contracturas articulares congénitas.

La patogenia de los diferentes síndromes que nosotros incluimos bajo la denominación genérica de disgenesia troncoencefálica, empieza a ser comprendida. Desde la vertiente clínica, el estudio realizado en Holanda por Verzijl et al<sup>17</sup>, en una serie de 37 sujetos catalogados como

síndrome de Möbius, demuestra que las manifestaciones clínicas de estos pacientes son mucho más amplias que las descritas inicialmente por este autor y sólo pueden explicarse si se entiende al síndrome de Möbius como síndrome de “mal desarrollo” del romboencéfalo.

La apraxia oculomotora congénita o síndrome de Cogan se ha descrito de forma aislada o asociada a varias anomalías del sistema nervioso central (SNC), así como en algunas enfermedades neurodegenerativas<sup>18</sup>. Más de la mitad de los pacientes con síndrome de Cogan “aislado” sufren trastornos oromotores, hipotonía y retraso del desarrollo<sup>19</sup>. La causa o causas y la localización anatómica que provocan la apraxia oculomotora congénita no se conocen con certeza. Se han implicado los lóbulos frontales, cerebelo y la porción superior del tronco del encéfalo como posibles lugares de origen del síndrome de la apraxia oculomotora congénita. Cogan<sup>6</sup>, en su descripción inicial, propuso que el síndrome se debía a una detención del desarrollo o de la mielinización de las vías involucradas en el control de la mirada conjugada. En el síndrome descrito por nosotros<sup>20</sup> la lesión que causa la apraxia oculomotora que presentan los pacientes es sin duda troncoencefálica, y probablemente protuberancial, en el centro que controla los movimientos sacádicos horizontales.

En los estudios llevados a cabo en los últimos 10 años por Abadie et al<sup>21</sup> en un conjunto de 66 pacientes diagnosticados de secuencia de Pierre Robin se concluye que la sintomatología de estos pacientes no puede explicarse únicamente sobre la base de las alteraciones anatómicas óseas y, al igual que otros autores, proponen que la causa de las manifestaciones clínicas de este tipo de pacientes tiene una patogenia neuroembriológica que da lugar a disfunción de las estructuras troncoencefálicas durante el desarrollo fetal.

El grupo de pacientes descrito por nosotros representa probablemente el síndrome más grave de disgenesia troncoencefálica compatible con la supervivencia posnatal. Uno de los pacientes de nuestra serie falleció a consecuencia de una aspiración alimentaria masiva. En el estudio neuropatológico macroscópico no se apreciaron anomalías excepto una ligera atrofia del tronco del encéfalo. El examen microscópico no puso de manifiesto alteraciones en la corteza cerebral, amígdalas, sustancia gris central y cerebelo. La sustancia negra, colículos, núcleo rojo, *locus caeruleus*, núcleos pontinos, olivas inferiores y núcleo ambiguo estaban así mismo conservados; sin embargo, se apreció pérdida neuronal y gliosis en los núcleos de los pares craneales IV, VII, VIII y IX, junto con gliosis en la formación reticular medial de la médula oblongada. La naturaleza de estas lesiones se consideró de tipo destructivo/disruptivo por la presencia de gliosis difusa y por la afectación de tractos corticales descendentes (20). Los estudios patológicos experimentales de Leong y Ashwell<sup>22</sup>, por otra parte, demuestran que las zo-

**TABLA 1. Clasificación de la disgenesia troncoencefálica**

<p><b>Determinada genéticamente</b> (alteración de genes organizadores o reguladores)</p> <p><i>Sin malformaciones asociadas</i> Afectación específica/exclusiva de un tipo celular del SNC (neuronal, glial o de sistemas o vías) ¿Mediado por vía apoptótica?</p> <p><i>Asociada a otras malformaciones</i> Hox-1.5 Hox-1.6: Möbius-like en ratón Hox-2.8 Wnt-1 Wnt-3 Pax</p> <p><b>Adquirida</b> Destructiva/disruptiva (accidentes vasculares durante la gestación) Isquemia Trombosis Hemorragia Drogas Traumatismo Hipertermia</p> <p><i>Sin malformaciones asociadas</i> (en función de la extensión de la lesión) Síndrome de Möbius Apraxia oculomotora congénita Síndrome de Pierre Robin "Combinación de síndromes"</p> <p><i>Asociada a otras malformaciones</i> <i>Oromandibular limb hypogenesis syndromes</i> <i>Terminal transverse defects with orofacial malformations</i> Möbius/Poland Pierre Robin Hanhart Hipoglosia-hipodactilia Anquilosis glosopalatina Charlie Otros</p>
--

SNC: sistema nervioso central.

**TABLA 2. Manifestaciones clínicas de lesiones intrauterinas disruptivas del tronco del encéfalo**

Presentación clínica	Estructura dañada	Rombómero
Síndrome de Möbius	Núcleo VI par Asa del VII par Otras	R4-R5
Anquilosis temporomandibular Micrognatia	Motor V par	R5
Síndrome de Pierre Robin	V par craneal	R5
Trastorno de la deglución, disfagia	Núcleo ambiguo X par	R7
Peristalsis reducida Bradycardia	Núcleo dorsal motor del X par	R7
Atrofia, fasciculaciones lengua	Núcleo del hipogloso (XII)	R8

Modificada de Sarnat<sup>23</sup>.

nas mediales y paramediales del tegmento del tronco del encéfalo durante el desarrollo embrionario están poco vascularizadas en relación con las estructuras localizadas más lateralmente. Finalmente, Sarnat, en un artículo reciente<sup>23</sup>, propone que infartos en las zonas limítrofes (*watershed infarcts*) del tronco del encéfalo durante el período embrionario o fetal son los responsables de la mayoría de síndromes que cursan con afectación congénita múltiple de pares craneales.

**CLASIFICACIÓN DE LA DISGENESIA TRONCOENCEFÁLICA**

El término disgenesia deriva de la combinación de los vocablos griegos *dys* y *gennan* y se utiliza en muchos campos de la medicina para indicar el desarrollo defectuoso, parcial o total, de un órgano. Existe controversia con relación al uso del término disgenesia. Algunos autores opinan que debe restringirse a las alteraciones que se producen durante el período embrionario. Estos autores quieren dotar al término disgenesia de una connotación estrictamente genética-hereditaria. Otros autores aceptan que la palabra disgenesia puede aplicarse al desarrollo defectuoso a lo largo de toda la gestación y, en consecuencia, aceptan que las anomalías pueden ser debidas tanto a causas determinadas genéticamente como a procesos patológicos que se produzcan durante la gestación. Nosotros preferimos esta acepción más amplia ya que es difícil, basándose en las manifestaciones clínicas, determinar el momento de la lesión y, por otra parte, se han podido documentar lesiones vasculares del tronco del encéfalo durante los primeros meses de la gestación<sup>22,24</sup>.

De acuerdo con nuestro enfoque la disgenesia troncoencefálica puede clasificarse (tabla 1) en genéticamente determinada<sup>1,25-27</sup> y adquirida y ambas, a su vez, pueden estar asociadas o no a otras malformaciones. Las formas asociadas a otras malformaciones probablemente comparten mecanismos de producción de las anomalías *formal genesis syndromes*<sup>28</sup> y algunos autores las agrupan bajo el nombre de *oro-mandibular limb hypogenesis syndromes*<sup>7</sup> mientras que otros prefieren la denominación *terminal transverse defects with orofacial malformations*<sup>28</sup>. Las manifestaciones clínicas de los casos adquiridos destructivos o disruptivos, al igual que sucede con las lesiones vasculares de los hemisferios cerebrales, dependerán del territorio vascular involucrado y de la extensión del parénquima afectado (tablas 2 y 3). La mayoría de los pacientes descritos bajo los nombres de síndromes y secuencias de Möbius, Pierre Robin y Cogan, se deben a alteraciones disruptivas del tronco del encéfalo durante el período de gestación y, en consecuencia, deben ser entendidos como formas de presentación de disgenesia troncoencefálica. Los epónimos deberían utilizarse tan sólo en aquellos pacientes que cumplieran con los hallazgos descritos inicialmente por cada uno de los citados autores.

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de disgenesia troncoencefálica en recién nacidos con afectación congénita de múltiples pares craneales puede ser difícil de establecer a no ser que se sospeche y que, desde el principio, se estudie a estos niños minuciosamente. Debemos hacer notar que en muchos casos la sintomatología mejora con el paso del tiempo<sup>20</sup> y la información clínica puede perderse o interpretarse incorrectamente en análisis retrospectivos. No es infrecuente encontrar signos piramidales en pacientes con disgenesia troncoencefálica y por lo tanto es posible que alguno de ellos se incluyan dentro de las formas atípicas de parálisis cerebral<sup>29</sup> y, en consecuencia, reciban un peor pronóstico del que les corresponde.

Los estudios neurorradiológicos en muchos casos de disgenesia troncoencefálica son poco informativos. Ocasionalmente, la tomografía computarizada puede detectar calcificaciones troncoencefálicas<sup>11,12,15</sup>. En algunos pacientes, especialmente adultos, la resonancia magnética (RM) ha puesto de manifiesto anomalías del tronco del encéfalo que apoyan el diagnóstico de síndrome de Möbius<sup>30</sup> o el de Cogan<sup>31</sup>. No obstante, el examen del SNC de estos pacientes utilizando la RM es indispensable, ya que permite excluir otros procesos patológicos asociados, o definir mejor aquellos pacientes con trastornos oromotores congénitos asociados a malformaciones del SNC, sobre todo el síndrome biopercular o perisilviano<sup>29,32</sup> con los que se puede confundir. La radiología convencional puede ser de gran ayuda en aquellos casos en los que pone de manifiesto la presencia de malformaciones óseas, anquilosis temporomandibular, incoordinación velopalatina o reflujo gastroesofágico.

Los diversos estudios neurofisiológicos de los que se dispone en la actualidad (velocidad de conducción nerviosa, electromiografía, estimulación motora repetitiva, *blink reflex*, potenciales evocados de tronco, potenciales somestésicos, electroencefalograma nocturno con polisomnografía) son difíciles de practicar e interpretar en recién nacidos y lactantes y, sin embargo, son de enorme importancia para poder confirmar la localización y la extensión de la lesión en los pacientes con disgenesia troncoencefálica. En nuestra opinión y la de otros autores<sup>20,33,34</sup> el uso combinado de los diferentes estudios neurofisiológicos disponibles es el procedimiento que proporciona mayor información diagnóstica. En la mayoría de los pacientes con disgenesia troncoencefálica estudiados por nosotros hemos encontrado, en diferentes combinaciones, alteraciones de alguno de los componentes del *blink reflex*, patrones neurógenos en alguno de los músculos faciales, latencias III-V alargadas en los potenciales de tronco y alteraciones durante el sueño REM en los estudios polisomnográficos. Algunos autores, de forma experimental, están llevando a cabo estudios neurofisiológicos muy interesantes sobre el proceso normal y patológico de la succión y de la deglución en recién na-

TABLA 3. Segmentación del SNC

Neurómero	Genes implicados			SNC maduro
	Hox	Hox	Ho	
Rombómero 8 (r8)	2.8	2.7	2.6	Médula espinal entera. Bulbo caudal. Craneales XI y XII
Rombómero 7 (r7)	2.8	2.7	2.6	Bulbo. Craneales IX y X. Cresta neural
Rombómero 6 (r6)	2.8	2.7		Bulbo. Craneal VIII
Rombómero 5 (r5)	2.8	2.7		Bulbo. Craneal VII. Cresta neural
Rombómero 4 (r4)	2.8			Bulbo. Craneal VI y VII
Rombómero 3 (r3)	2.8			Protuberancia caudal. Craneal V. Cresta neural
Rombómero 2 (r2)				Protuberancia caudal. Núcleos cerebelosos. Craneal IV
Rombómero 1 (r1)				Protuberancia rostral. Corteza cerebelosa
Neurómero mesencefálico				Mesencéfalo. Craneal III. Cresta neural
Neurómero diencefálico 2				Diencefalo dorsal
Neurómero diencefálico 1				Diencefalo ventral. Craneal II. Retina
Neurómero prosencefálico 2				Núcleos telencefálicos. Bulbo olfatorio
Neurómero prosencefálico 1				Corteza cerebral. Hipocampo. Cuerpo calloso

SNC: sistema nervioso central.  
Modificada de Sarnat. Rev Neurol. 2001;33:68-75.

cidos<sup>35</sup> que en el futuro complementarán el acervo diagnóstico de la disgenesia troncoencefálica.

La hipotonía, especialmente durante los primeros meses de la vida, puede ser un hallazgo clínico tan llamativo como la afectación de los pares craneales, hasta el punto que puede inducir a la sospecha de enfermedad neuromuscular. En estos casos, estudios electromiográficos, metabólicos, incluyendo la biopsia muscular, pueden estar indicados para excluir o confirmar esta hipótesis diagnóstica. En los pacientes de nuestra serie<sup>20</sup> la hipotonía muscular era muy evidente. Este hallazgo, combinado con un electromiograma de características miógenas, obligó a practicar en uno de los pacientes una biopsia muscular que resultó normal.

Algunos pacientes, especialmente los que presentan lesiones localizadas en la porción caudal del tronco del encéfalo, padecen alteraciones graves del ritmo cardíaco que pueden ocasionar la muerte del paciente. Las arritmias, que a veces se identifican durante la práctica del electroencefalograma convencional o de la polisomnografía nocturna, deben confirmarse o descartarse con estudios prolongados del ritmo cardíaco<sup>21</sup>.

Por último, no hay que olvidar que la disgenesia troncoencefálica también puede ser debida a alteraciones ge-

néticamente determinadas. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que anomalías en genes organizadores o reguladores pueden ser la causa de malformaciones de la línea media facial, del tórax y de estructuras troncocefálicas<sup>36-39</sup>. En los últimos años hemos podido observar cómo deleciones de la región q11.2 del cromosoma 22 pueden ser responsables de varios síndromes, dentro de los cuales podrían verse incluidas formas leves de disgenesia troncocefálica<sup>40-42</sup>). En consecuencia, es recomendable descartar anomalías de la región 22q11.2 en todos aquellos pacientes con sospecha diagnóstica en los que predominan los trastornos de succión-deglución y, especialmente, los asociados a malformaciones cardíacas. La forma neonatal de la distrofia miotónica y las formas precoces de atrofia muscular espinal infantil pueden confundirse con la disgenesia troncocefálica, por lo que, dada la transmisión genética y la gravedad de las mismas, deberían practicarse estudios diagnósticos moleculares de ambas enfermedades, ante la más mínima duda diagnóstica.

### PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico y tratamiento de estos pacientes depende del tipo de afectación y, en el caso de tratarse de procesos destructivos/disruptivos del tronco del encéfalo, de la magnitud de éstos. Es importante resaltar, sin embargo, que algunos recién nacidos pueden presentar una afectación troncocefálica reversible que se ha descrito bajo los nombres: *Transient pharyngeal incoordination in the newborn*<sup>43</sup>, *retard de maturation de la succion-déglutition*<sup>44</sup> o *dysfonctionnement néonatale isolé du tronc cerebral*<sup>45</sup> cuyo pronóstico, al tratarse probablemente de un proceso dismadurativo, es excelente.

Las mayores secuelas y el pronóstico vital de los pacientes con disgenesia troncocefálica vienen determinados por la intensidad del trastorno de deglución y la importancia del reflujo gastroesofágico, a los que pueden sumarse alteraciones del ritmo cardíaco. En algunos pacientes se hace precisa la alimentación por gastrostomía y, en estos casos, es muy importante verificar el grado de reflujo gastroesofágico concomitante. En los lactantes con reflujo grave es preciso el tratamiento quirúrgico paliativo para evitar aspiraciones alimentarias graves. En cualquier caso, las aspiraciones repetidas de alimentos pueden ser la causa de ingresos múltiples y de lesiones pulmonares crónicas.

El pronóstico funcional de los pacientes con disgenesia troncocefálica es mucho más difícil de establecer ya que, según los niveles del tronco involucrados, pueden verse afectadas distintas estructuras. Los pacientes con diplejía facial, aparte de las dificultades iniciales para la succión o la deglución, presentarán pérdida de la mímica facial, la consiguiente dificultad de comunicación y las repercusiones psicológicas que pueden derivar de ésta. La incoordinación velopalatina, la diplejía facial y la an-

quilosis temporomandibular, de nuevo, aparte de las dificultades iniciales para la alimentación, posteriormente son la causa de las alteraciones de la articulación del lenguaje que con frecuencia presentan este tipo de pacientes. Las anomalías de la ventilación tubárica, muy comunes en estos niños, predisponen a la otitis serosa de repetición y a las complicaciones derivadas de ésta.

Finalmente, hay que recordar que en la mayoría de pacientes que presentan disgenesia troncocefálica, esta se debe a procesos disgenéticos destructivos o disruptivos que ocurren durante los primeros meses de la gestación. La naturaleza de estos procesos disgenéticos es esporádica y no comporta riesgo de recurrencia familiar<sup>20,23</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. MacDermot KD, Winter RM, Taylor D, Baraitser M. Oculofacialbulbar palsy in mother and son: Review of 26 reports of familial transmission within the "Möbius spectrum of defects". *J Med Genet.* 1990;27:18-26.
2. Norman MG, McGillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ, editors. *Congenital malformations of the brain. Pathologic, embryologic, clinical, radiologic and genetic aspects.* New York: Oxford University Press; 1995.
3. Jones KL. Robin sequence. En: Jones KL, editor. *Smith's recognizable patterns of human malformation.* Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 234-5.
4. Möbius PJ. Ueber angeborene doppelseitige abducens-facialis-Lahmung. *Munch Med Wochenschr.* 1888;35:91-4.
5. Robin P. La chute de la base de la langue considérée comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration nasopharyngienne. *Bull Acad Med.* 1923;89:37-40.
6. Cogan DG. A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1952;56:853-62.
7. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS, editors. *Syndromes of the head and neck.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990. p. 649-68.
8. Henderson JL. The congenital facial diplegia syndrome: Clinical features, pathology and aetiology. Review of sixty-one cases. *Brain.* 1939;62:381-403.
9. Sudarshan A, Goldie WD. The spectrum of congenital facial diplegia (Möbius syndrome). *Pediatr Neurol.* 1985;1:180-4.
10. Thakkar N, O'Neil W, Duvally J, Liu C, Ambler M. Möbius syndrome due to brain stem tegmental necrosis. *Arch Neurol.* 1977;34:124-6.
11. Towfighi J, Marks K, Palmer E, Vannucci R. Möbius syndrome. Neuropathologic observations. *Acta Neuropathol (Berl).* 1979; 48:11-7.
12. Govaert P, Van Haesebrouck P, De Praeter C, Frankel U, Leroy J. Möbius sequence and prenatal brain stem ischemia. *Pediatrics.* 1989;84:570-3.
13. Voirin J, Laloum D, Bonté JB, Eckart P, Quedru-Aboane J, Valdazo A. Syndrome de Möbius avec paralysie pharyngo-laryngée chez une prématurée. *Arch Fr Pediatr.* 1991;48:35-7.
14. Igarashi M, Rose DF, Storgion SA. Möbius syndrome and central respiratory dysfunction. *Pediatr Neurol.* 1997;16:237-40.
15. Lammens M, Moerman Ph, Fryns JP, Schroder JM, Spinnewyn D, Casaer P, et al. Neuropathological findings in Möbius syndrome. *Clin Genet.* 1998;58:136-41.

16. Hageman G, Willemse J, Van Ketel BA, Verdonck AFMM. The pathogenesis of fetal hypokinesia. A neurological study of 75 cases of congenital contractures with emphasis on cerebral lesions. *Neuropediatrics*. 1987;18:22-33.
17. Verzijl H, Van der Zwaag B, Cruysberg JRM, Padberg GW. Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology*. 2003;61:327-33.
18. PeBenito R, Cracco JB. Congenital ocular motor apraxia: Case reports and literature review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988;27:27-31.
19. Rappaport L, Urion D, Strand K, Fulton AB. Concurrence of congenital ocular motor apraxia and other motor problems: An expanded syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29:85-90.
20. Roig M, Gratacòs M, Vázquez E, Del Toro M, Foguet A, Ferrer I, et al. Brainstem dysgenesis: Report of five patients with congenital hypotonia, multiple cranial nerve involvement, and ocular motor apraxia. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:489-93.
21. Abadie V, Morisseau-Durand MP, Beyler C, Manach I, Couly G. Brainstem dysfunction: A possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence. *Eur J Pediatr*. 2002;161:275-80.
22. Leong S, Ashwell KW. Is there a zone of vascular vulnerability in the fetal brain stem? *Neurotoxicol Teratol*. 1997;19:265-75.
23. Sarnat HB. Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An aetiology of central hypoventilation, dysphagia, Möbius syndrome and micrognathia. *Eur J Pediatr*. 2004;8:71-87.
24. Stolenburg-Diginger G. Timing the insult: Brainstem necrosis. *Neuroembryology*. 2003;2:134-7.
25. Verzijl HT, Van den Helm B, Veldman B, Hamel BC, Kuyt LP, Padberg GW, et al. A second gene for autosomal dominant Möbius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Hum Genet*. 1999;65:752-6.
26. Holder-Espinasse M, Abadie V, Cornier-Daire V, Beyler C, Manach Y, Munnich A, et al. Pierre Robin sequence: A series of 117 consecutive cases. *J Pediatr*. 2001;139:588-90.
27. Sheffield LJ, Reiss JA, Strohm K, Gilding M. A genetic follow-up study of 64 patients with the Pierre Robin complex. *Am J Med Genet*. 1987;28:25-36.
28. Miller MT, Ray V, Durens P, Chen F. Möbius and Möbius-like syndromes (TTV-OFM, OMLH). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26:176-88.
29. Clark M, Carr L, Reilly S, Neville BG. Worster-Drought syndrome, a mild tetraplegic erisylian cerebral palsy. Review of 47 cases. *Brain*. 2000;123:2160-70.
30. Pedraza S, Gámez J, Rovira A, Zamora A, Grive E, Ragner N, et al. MRI findings in Möbius syndrome: Correlation with clinical features. *Neurology*. 2000;55:1058-60.
31. Sargent MA, Poskitt KJ, Jan JE. Congenital ocular motor apraxia: Imaging findings. *Am J Neuroradiol*. 1997;18:1915-22.
32. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: Study of 31 patients. The CPBS multi-center collaborative study. *Lancet*. 1993;341:608-12.
33. Jaradeh S, D'Cruz O, Howard JF, Haberkamp TJ, Konkol RJ. Möbius syndrome: Electrophysiologic studies in seven cases. *Muscle Nerve*. 1996;19:1148-53.
34. Boudon JJ, Renault F, Goutet JM, Flores-Guevara R, Soupre V, Gold F, et al. Motor dysfunction of the upper digestive tract in Pierre Robin sequence as assessed by sucking-swallowing electromyography and esophageal manometry. *J Pediatr*. 2002;719-23.
35. Renault F, Flores-Guevara R, Soupre V, Vázquez MP, Baudon JJ. Neurophysiological brainstem investigations in isolated Pierre Robin sequence. *Early Human Dev*. 2000;58:141-52.
36. Chisaka O, Capecchi MR. Regionally restricted developmental defects resulting from targeted disruption of the mouse homeobox gene *hox-1.5*. *Nature*. 1991;350:473-9.
37. Lufkin T, Dierich A, LeMeur M, Mark M, Chambon P. Disruption of the *Hox-1.6* homeobox gene results in defects in a region corresponding to its rostral domain of expression. *Cell*. 1991;66:1105-19.
38. Chisaka O, Musci TS, Capecchi MR. Developmental defects of the ear, cranial nerves and hindbrain resulting from targeted disruption of the mouse homeobox gene *Hox-1.6*. *Nature*. 1992;355:516-20.
39. Barrow JR, Capecchi MR. Targeted disruption of the *hoxb-2* locus in mice interferes with expression of *Hoxb-1* and *Hox-4*. *Development*. 1996;122:3817-28.
40. Van den Elzen AP, Semmekrot BA, Bongers EM, Huygen PL, Marres HA. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: Results of a retrospective clinical study and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2001;160:47-53.
41. Eiris-Punal J, Iglesias-Meleiro JM, Blanco-Barca MO, Fuster-Siebert M, Barros-Angueira F, Ansedé A, et al. Phenotypic variability of deletion 22q11.2. An analysis of 16 observations with special emphasis on the neurological manifestations. *Rev Neurol*. 2003;377:601-7.
42. Liao J, Kochilas L, Nowotschin S, Arnold JS, Aggarwal VS, Epstein JA, et al. Full spectrum of malformations in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome mouse models by altering *Tbx1* dosage. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1577-85.
43. Franck MM, Gatewood OM. Transient pharyngeal incoordination in the newborn. *Am J Dis Child*. 1996;111:178-81.
44. Leroy-Malherbe V, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Syndrome de retard de maturation de la succion-déglutition. *Arch Pediatr*. 1994;1:20-5.
45. Abadie V, Chéron G, Lyonnet S, Hubert P, Morisseau-Durand MP, Jan D, et al. Le dysfonctionnement néonatal isolé du tronc cérébral. *Arch Pediatr*. 1996;3:130-6.