

**Universidad del sureste**

**Campus Comitán**

**Licenciatura en Medicina Humana**

**“SÍNDROME DE MARFAN”**

**INVESTIGACIÓN**

**IRMA NATALIA HERNÁNDEZ AGUILAR**

**Octavo semestre “B”**

**BIOLOGIA MOLECULAR EN LA CLINICA**

**DR. Carlos Omar Pineda Gutierrez**

**Comitán de Domínguez Chiapas a 26 de febrero de 2025**

SINDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan es una enfermedad que afecta el tejido conectivo. El tejido conectivo está formado por las proteínas que le brindan apoyo a la piel, los huesos, los vasos sanguíneos y otros órganos, es decir, sirve como 'pegamento' de todas las células, dando forma a los órganos, músculos, vasos sanguíneos, etc. También tiene otras funciones importantes como el desarrollo y crecimiento, antes y después del nacimiento, y la amortiguación de las articulaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Marfan puede afectar a hombres, mujeres y niños. Se encuentra en personas de todas las razas y orígenes étnicos. Aproximadamente 1 de cada 4 casos de síndrome de Marfan no es hereditario. Esto significa que estas personas tienen una nueva mutación genética que no heredaron de ninguno de los padres.

PREVALENCIA

La prevalencia estimada es de 1 por cada 5000-10 000 nacidos vivos, con afectación similar por sexo. La supervivencia de estos pacientes está principalmente determinada por la severidad de la afectación cardiovascular. La patología aórtica (rotura o disección aórtica) es la causa más frecuente de muerte, generalmente muerte súbita.

ESPERANZA DE VIDA

Tal es su incidencia que se estima que la esperanza de vida en el síndrome de Marfan sin un correcto seguimiento y tratamiento es de 30 años frente a 70 si la atención es la adecuada.

La esperanza de vida en personas con síndrome de Marfan ha mejorado significativamente en las últimas décadas gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento.   
Con un manejo adecuado, que incluye monitoreo regular y tratamiento de las complicaciones, muchas personas con síndrome de Marfan pueden llevar una vida plena y activa. La intervención temprana, como la cirugía para corregir problemas cardíacos, puede ser crucial para mejorar la calidad y la duración de la vida.  
En general, aunque el síndrome de Marfan puede acortar la esperanza de vida si no se trata adecuadamente, muchas personas viven hasta la edad adulta y más allá, especialmente con un seguimiento médico adecuado.

HISTORIA

Descrito en 1886 por el pediatra francés Antoine Bernard-Jean Marfan. Pediatra francés nacido el 23 de junio de 1858 en Castelnaudary, departamento de Aude, región de Languedoc-Roussillon. Era hijo del médico rural Antoine Prosper.

En 1896, Marfan describió minuciosa y científicamente las anomalías de desarrollo en una niña de 5 años, Gabrielle P, de aspecto asténico, con las extremidades y dedos especialmente alargadas desde el nacimiento. Los dedos de las manos y los pies eran extremadamente alargados que recordaban las arañas por lo cual usó el término «pattes d’araignée», llamando a esta enfermedad inicialmente «Dolichosténomélie» del griego: stenos = estrecho, alargado y melos = miembros. Esta enfermedad hereditaria del tejido conjuntivo, posteriormente fue llamada Síndrome de Marfan. La dolicostenomelia es aún considerada un hallazgo en el examen dismorfológico y se utiliza para referirse a la desproporción en el largo de los miembros respecto al tronco. La niña tuvo anomalías esqueléticas progresivas y falleció en la adolescencia probablemente de tuberculosis pero Hetch y Beals en 1972 plantearon que tal vez tuviera una aracnodactilia contractural congénita. En 1902 dos radiólogos la estudiaron también con radiografías y encontraron malalineamiento de la columna vertebral y asimetría torácica.

En 1902 Achard describió otro caso similar pero también tenía anomalías cardiovasculares y oculares y empleó la designación de Síndrome Marfan. Resulta ser que la paciente publicada por Achard sí tenía lo que hoy denominamos síndrome Marfan, sin embargo no parecía ser el diagnóstico del caso publicado antes por su colega, que a la luz de los conocimientos actuales tendría una aracnodactilia contractural congénita (o síndrome Beals); pero el epónimo le correspondió a su predecesor.  
Víctor Almon McKusick hizo una revisión acerca del término síndrome Marfan y quien primero lo usó fue Henricus Jacobus Marie Weve en 1931.

HERENCIA

El síndrome de Marfan se hereda de forma autosómica dominante.   
Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas y en cada cromosoma hay muchos genes, que tienen la información genética. Los genes, como los cromosomas, vienen en pares, un gen en cada par viene de la madre y el otro del padre. Todos los individuos heredan dos copias de cada gen.  
  
En una enfermedad autosómica dominante, si se hereda una copia del gen anormal la persona puede ser afectada. En general, la copia anormal es heredada de uno de los padres, que también tiene la enfermedad.  En algunos casos la enfermedad autosómica dominante ocurre como una afección nueva (*de novo*) sin que ninguno de los padres tenga una copia anormal del gen responsable por la enfermedad.  Si una persona tiene una enfermedad autosómica dominante la chance de tener un hijo o hija afectado (a) con esta enfermedad es de 50% para cada embarazo.  
  
Por lo menos 25 por ciento de los casos de síndrome de Marfan resultan de una nueva mutación en el gen *FBN1*. Estos casos ocurren en personas sin antecedentes de trastorno en su familia.[

El síndrome de Marfan es una enfermedad causada por una alteración genética en el cromosoma 15. Las mutaciones que se producen en genes de este cromosoma provocan alteraciones en las proteínas que forman parte del tejido conectivo. Generalmente, la enfermedad se transmite de padres a hijos a través de los genes, pero aproximadamente el 25% de los pacientes no tienen ningún padre afectado, por tanto, en estos casos se debe a mutación nueva. Esta enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres. Y, como el defecto genético puede ser transmitido a los hijos, las personas que lo padecen deben consultar al médico antes de que se produzca el embarazo.

CLÍNICA

La expresión del gen es variable, es decir, una misma familia puede tener diferentes características y presentar distintos grados de gravedad. Aun así, la enfermedad afecta principalmente a los ojos, el esqueleto, el corazón y los vasos sanguíneos, aunque pueden aparecer alteraciones a otros niveles:

* El **esqueleto**. Son personas a menudo muy altas (en comparación con los demás miembros de la familia) y delgadas, con extremidades largas y articulaciones con mucha movilidad. Los dedos y las manos son largos y finos con aspecto de araña, la cara larga y estrecha, protusión o depresión del esternón, desviaciones de la columna vertebral, etc.
* El **corazón y los vasos sanguíneos**. Las alteraciones en estas estructuras son la principal causa de mortalidad de estas personas. Una de las más importantes es la dilatación de la aorta por la debilidad de su pared, pudiendo incluso llegar a desgarrarse o romperse. También pueden aparecer problemas a nivel de las válvulas del corazón: insuficiencia aórtica o prolapso de la válvula mitral.
* **Oculares**.  Los problemas oculares son frecuentes en las personas con síndrome de Marfan. La mayoría tiene [miopía](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/miopia) (no ven bien a distancia) y [astigmatismo](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/astigmatismo). Más de la mitad de las personas con síndrome de Marfan tienen una afección llamada ectopia del [cristalino](https://www.aao.org/salud-ocular/anatomia/cristalino). Esto es cuando el cristalino del ojo se disloca.
* Como el trabajo del cristalino es enfocar los rayos de luz en la retina, en la parte posterior del ojo, un cristalino dislocado dificulta la visión con claridad. La ectopia del cristalino es un síntoma clave del síndrome de Marfan, y a menudo es el primer signo de esta enfermedad.
* Otros síntomas frecuentes en el síndrome de Marfan que afectan los ojos incluyen:
* Adelgazamiento o forma anormal de la [córnea](https://www.aao.org/salud-ocular/anatomia/cornea-102)
* [Catarata](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-son-las-cataratas) (el cristalino del ojo, normalmente transparente, se opaca) de aparición temprana
* [Glaucoma](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-la-glaucoma) (presión alta dentro del ojo que puede causar pérdida de visión)
* [Estrabismo](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/estrabismo) (cuando los ojos no están alineados correctamente y apuntan en distintas direcciones)
* [Desprendimiento de retina](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/desgarramiento-desprendimiento-retina) (cuando el tejido sensible a la luz se despega del fondo del ojo)
* **Otras alteraciones**. Neumotórax (pulmón colapsado), hernias inguinales, estrías en hombros y nalgas, etc.

Las personas afectadas por el síndrome de Marfan no presentan necesariamente todas las manifestaciones descritas anteriormente. Algunas pueden experimentar una forma de discapacidad grave mientras que otras presentan una forma moderada de manifestación tardía. Asimismo, ciertas personas de una misma familia pueden tener el gen mutado sin ninguna manifestación física visible del mismo modo que miembros de una misma familia pueden padecer el síndrome y tener diferentes manifestaciones. Determinadas características del síndrome, tales como la talla grande, la escoliosis y la movilidad excesiva de las articulaciones pueden conllevar dolores crónicos que repercuten sobre la calidad de vida diaria. La fatiga excesiva, difícil de cuantificar, es debida a la cronicidad de la enfermedad y al tratamiento, pudiendo predominar en la vida diaria y dificultar la autonomía, la locomoción y la comunicación. La afectación visual puede conducir a una disminución de la visión y, muy excepcionalmente, a la ceguera. Las deformaciones del esqueleto, del tórax, la talla grande, la delgadez y las estrías atróficas pueden tener consecuencias estéticas que generan sufrimiento psicológico y aislamiento del niño, que se siente diferente de otros, o del adulto, que encuentra dificultades para aceptarlo y ser aceptado.

DIAGNÓSTICO

Con frecuencia el primer signo del [síndrome de Marfan](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/sindrome-de-marfan) es un [cristalino](https://www.aao.org/salud-ocular/anatomia/cristalino) desplazado o dislocado. Debido a esto, el oftalmólogo puede jugar un papel muy importante en el diagnóstico de la enfermedad.

Un examen oftalmológico con [lámpara de hendidura](https://www.aao.org/salud-ocular/tratamientos/que-es-una-lampara-de-hendidura) determinará si tiene el cristalino desplazado. Con este microscopio especial, el oftalmólogo puede examinarle el ojo en detalle. Esto hace más fácil detectar anomalías.

Los hallazgos clínicos son dependientes de la edad, lo que condiciona dificultades en el diagnóstico en niños y pacientes jóvenes. Muchas de las alteraciones que conforman este síndrome son de presentación más tardía. Solo alrededor de un 40-60 por ciento de los pacientes con síndrome de Marfan presentan síntomas. En la mayoría de los casos se llega al diagnóstico mediante la historia y exploración física del paciente, siendo más fácilmente establecido cuando el paciente y otros miembros de su familia presentan luxación del cristalino, dilatación de la aorta y extremidades largas y delgadas. En todos los pacientes en los que se sospeche se deberá realizar un[ecocardiograma](https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/metodos-diagnosticos/ecocardiograma.html) y una revisión ocular. Es fundamental revisar la historia familiar, y todos los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de un paciente afecto o con sospecha de síndrome de Marfan, deben acudir al cardiólogo para valoración.

Los cuatro hallazgos diagnósticos principales incluyen dilatación o disección de la aorta, ectopia lentis, identificación de mutación en un gen llamado *FBN1,* y algunos hallazgos específicos que se evalúan para el diagnóstico, dándoles una puntuación especifica que después se suma (score sistémico). Las pruebas genéticas del gen *FBN1* detectan mutaciones en el 70%-93% de los casos y están disponible en los laboratorios clínicos. [5]  
  
**En casos en que no hay antecedentes familiares de síndrome de Marfan**, el diagnóstico puede establecerse con la presencia de las señales y síntomas siguientes: [5]

* **Dilatación de la raíz de la arteria aorta** (score Z ≥ 2,0 puntuación Z se refiere al cálculo de la dilatación de la raíz aórtica, raíz aórtica se refiere a la medición a nivel de las dilataciones de la aorta conocida como senos de Valsalva) y uno de los siguientes hallados:
  + Ectopia lentis
  + Una mutación en el gen *FBN1*
  + Score sistémico ≥7.
* **Ectopia lentis y una mutación *FBN1*** previamente asociada con la dilatación aórtica.

**Cuando hay una historia familiar de síndrome de Marfan**(utilizando estos criterios), el diagnóstico se puede establecer en los familiares de primer grado del paciente cuando hay:

* Ectopia lentis
* Puntuación sistémica ≥7
* Aumento de la raíz aórtica (puntuación Z ≥2.0 en la edad ≥20 años o ≥3.0 en los menores de 20 años).
* **El score de hallazgos sistémicos se hace con los siguientes criterios y sistema de puntos:**  
    
  [Signo de la muñeca y el pulgar](http://continuum.aeped.es/screens/play/135#.WIt4pk3rumM): 3 puntos; (el signo de la muñeca o pulgar: 1 punto)  
    
  Pectus carinatum: 2 puntos (pectus excavatum o asimetría pectoral: 1 punto)  
    
  Deformidad  del pié: 2 puntos(pie plano: 1 punto)  
    
  Colapso pulmonar (Neumotórax): 2 puntos  
    
  Ectasia dural: 2 puntos (la duramadre es una membrana que recubre el  cerebro y la médula espinal, que es principalmente tejido conectivo. Cuando ésta membrana se agranda se le llama “ectasia dural”).  
    
  Problema en el hueso fémur del musculo llamado protrusión acetabular: 2 puntos  
    
  Segmento superior del cuerpo (SS)/Segmento inferior del cuerpo (SI) reducido y envergadura/estatura aumentada con escoliosis moderada: 1 punto  
    
  Escoliosis o cifosis en la espalda: 1 punto  
    
  Extensión reducida del codo: 1 punto  
    
  Hallazgos en la cara (3/5): 1 punto (cara larga (dolicocefalia), ojos hundidos (enoftalmos), fisura palpebral para bajo, región de la mandíbula poco desarrollada (hipoplasia malar), mandíbula corta (retrognatia)  
    
  Estrías en la piel: 1 punto  
    
  Miopía >3 dioptrías: 1 punto  
    
  Prolapso de la válvula mitral del corazón (todos los tipos): 1 punto  
    
  Total máximo 20 puntos; **un score ≥7 indica afectación sistémica**.

TRATAMIENTO

**OCULARES:**

El síndrome de Marfan puede causar varios tipos de trastornos oculares. Se debe consultar a un oftalmólogo con regularidad. El oftalmólogo puede tratar muchos de los problemas oculares asociados al síndrome de Marfan.

Cristalinos dislocados o desplazados

El uso de anteojos especiales y gotas para los ojos que agrandan la pupila pueden mejorar la visión. A veces, los lentes dislocados pueden estar afectando la visión, por lo que es necesaria su extracción mediante una cirugía.

Cataratas

Con el síndrome de Marfan, es posible que desarrolle [cataratas](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-son-las-cataratas) a una edad más temprana. Si salen cataratas, [se pueden operar para mejorar la visión](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/cataratas-cirugia).

Glaucoma

También es mayor el riesgo de padecer [glaucoma](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-la-glaucoma). Hay varias opciones de tratamiento para el glaucoma.

Miopía y astigmatismo

La mayoría de las personas con síndrome de Marfan necesitan una prescripción estricta de gafas o lentes de contacto, para corregir errores refractivos como la miopía y el astigmatismo.

Ojo vago

Los niños con síndrome de Marfan también pueden tener [ambliopía (ojo vago)](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/ambliopia). Es importante comenzar el tratamiento lo antes posible para recuperar la visión en el ojo más débil.

Desprendimiento de retina

El síndrome de Marfan aumenta el riesgo de sufrir un [desprendimiento de retina](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/desgarramiento-desprendimiento-retina). Esté atento a los síntomas de desprendimiento de retina. Se debe acudir de inmediato al [oftalmólogo](https://www.aao.org/salud-ocular/consejos/el-oftalmologo) si tiene alguno de los signos de desprendimiento de retina.

Los signos del desprendimiento de retina incluyen la aparición repentina de:

* [Moscas volantes](https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/moscas-volantes) (pequeñas manchas, puntos, círculos, líneas o telarañas en el campo visual)
* Destellos (luces parpadeantes o relámpagos de luz en el campo visual)
* Sombras en la visión periférica (lateral)

**CARDIACO**

* Medicamentos como betabloqueantes o bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) para disminuir la frecuencia cardíaca y la fuerza de las contracciones cardíacas
* Si la aorta es más grande que lo normal, el médico tal vez recomiende una cirugía para reparar o reemplazar parte de la aorta y así prevenir su ruptura o desgarro. Si tiene una disección aórtica, que es un desgarro en la capa interna de la pared del vaso sanguíneo que permite que la sangre fluya entre las capas, o si la aorta tiene una ruptura o se desgarra por completo, necesitará una [cirugía de emergencia para reparar la aorta](https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/aneurisma-de-aorta).
* La válvula aórtica también se puede reemplazar por una válvula mecánica o una válvula hecha de tejido animal. La válvula se puede reemplazar durante una cirugía abierta para reparar el aneurisma.
* Si tiene insuficiencia mitral—que ocurre cuando hay reflujo de sangre hacia la aurícula izquierda, el médico puede recomendar una [cirugía para reparar o reemplazar la válvula mitral](https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-valve-diseases).

**ÓSEO Y OTROS**

* Reparar la escoliosis grave: Se puede usar un corsé ortopédico u otro dispositivo para prevenir que la afección empeore
* Pecho está hundido o sobresale, prevenir que presione los pulmones y el corazón
* Reparar un pulmón colapsado

No se ha encontrado una cura definitiva para el síndrome de Marfan, que implicaría reparar el gen que lo causa. Aun así, las personas que lo padecen deben:

* Hacerse revisiones médicas periódicas. Puede ser necesario realizar estudios como radiografías de tórax y una [ecocardiografía](http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/metodos-diagnosticos/ecocardiograma.html) por lo menos una vez al año. Hay que vigilar estrechamente la aparición de desprendimiento de retina.
* Seguir un tratamiento personalizado. Como el síndrome de Marfan afecta a las personas en maneras diferentes, se necesitan diferentes tipos de tratamientos. Algunos pacientes pueden no necesitar tratamiento alguno. Otros pueden precisar betabloqueantes para reducir la frecuencia cardiaca y la presión arterial, y así retrasar o evitar la dilatación aórtica. En algunos casos (por ejemplo, si se forma un aneurisma en la aorta o hay algún problema con las válvulas aórtica o mitral) es necesaria la intervención quirúrgica para colocar una prótesis en la aorta o en las válvulas cardiacas.
* Tener precauciones mínimas. Debe advertirse a los pacientes sobre los riesgos del estrés físico o emocional intenso, por lo que deben evitar el ejercicio intenso y los deportes de contacto. Además, el embarazo también supone un riesgo.
* Fisioterapia. Existen casos en los que las malformaciones pueden requerir fisioterapia, férulas, incluso, cirugía,

En los últimos 20 años, gracias al diagnóstico precoz, el tratamiento, el seguimiento continuado y, sobre todo, la cirugía preventiva de la aorta, se ha conseguido que la esperanza de vida de los enfermos de Marfan haya pasado de los 45 a los 72 años. La mortalidad precoz está directamente relacionada con la dilatación de la aorta ascendente.

CONSECUENCIAS EN LA VIDA DIARIA

Para el desempeño de las actividades diarias resulta necesario tomar precauciones simples, evitando esfuerzos de alta intensidad, cargar peso, o realizar ejercicio o actividades que impliquen riesgo de sufrir impactos torácicos o grandes aceleracionesdesaceleraciones de manera brusca (que podrían producir una elevación abrupta de la presión arterial). En la vida diaria las ayudas ortopédicas (corsé) pueden resultar demasiado constrictivas para niños y adolescentes, que deben atender al mismo tiempo a sesiones de reeducación específica. El manejo del dolor crónico relacionado con la hiperlaxitud articular puede requerir la adopción de un estilo de vida adecuado (ejercicio físico regular, reeducación propioceptiva, ropa específica correctora, elección de un deporte adaptado, relajación).

CONSECUENCIAS EN EL ÁMBITO ESCOLAR

Los niños pueden ser escolarizados con normalidad. En determinados casos, es necesario advertir acerca de las consecuencias de la enfermedad (fatiga, problemas de agudeza visual, motricidad) y su tratamiento (cansancio…). El Servicio de Atención Educativa de FEDER (inclusion@enfermedades-raras.org), le facilitará apoyo y orientación en relación a las necesidades educativas del alumnado afectado por una enfermedad poco frecuente. La actividad física de los niños estará dirigida y se mantendrá con las necesarias restricciones. No se deberá iniciar una actividad física sin haberlo consultado con el médico, que emitirá una opinión en función de la evolución de la enfermedad y de los medicamentos prescritos. Algunos deportes, tales como la halterofilia o el fitness están totalmente contraindicados. Otras están permitidas (consúltelas a continuación).

Deportes autorizados sin restricción

Golf – Billar – Bolos – Cricket – Tiro con rifle – Tiro con arco – Yoga – Tai-chi

Deportes autorizados como aficionados (competición excluida) Ping-pong – Senderismo – Fútbol – Bicicleta – Natación – Buceo con botella – Equitación –Vela – Baloncesto– Bádminton – Voleibol – Danza

Deportes autorizados como aficionados (competición excluida) Ping-pong – Senderismo – Fútbol – Bicicleta – Natación – Buceo con botella – Equitación –Vela – Baloncesto– Bádminton – Voleibol – Danza

Deportes autorizados para los niños Fútbol – Tenis

Deportes prohibidos Halterofilia – Musculación – Bobsleigh-Luge – Lanzamiento de jabalina – Artes marciales – Escalada – Esquí náutico – Windsurf – Esgrima – Salto de altura – Rodeo – Rugby – Carrera de velocidad – Esquí de descenso – Squash – Hockey – Boxeo – Combate – Decatlón – Canoa – Kayak – Carreras de coches – Carreras de motos – Gimnasia – Step – Atletismo – Remo – Snorkel – Salto en paracaídas – Deporte aéreo

CONSECUENCIAS EN EL ÁMBITO PROFESIONAL

Por lo general, la vida profesional se desarrolla con normalidad. Sin embargo, están desaconsejadas determinadas actividades que requieren de un esfuerzo físico importante (manipulación y transporte de cargas pesadas….). La planificación del puesto y de las condiciones de trabajo, con la asistencia de un especialista en medicina del trabajo y ergonomía, permite llevar una vida profesional y social con normalidad.

PREVENCIÓN

No hay manera de prevenir el síndrome de Marfan. Las parejas que planean tener hijos y saben que tienen riesgo de tener un hijo con síndrome de Marfan posiblemente deseen realizar una consulta con un asesor en genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dietz, H. C., & Pyeritz, R. E. (2008). Marfan syndrome. In J. A. P. McPherson, J. A. P. McPherson, & R. E. Pyeritz (Eds.), Genetics in Medicine (pp. 1-12).

<https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/sindrome-de-marfan/tratamiento>  
<https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/sindrome-de-marfan>

2. Loeys, B. L., Chen, J., Neptune, E. R., & Judge, D. P. (2010). Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. New England Journal of Medicine, 363(4), 346-356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901002>  
  
3. Pyeritz, R. E. (2000). The Marfan syndrome: A clinical and genetic overview. American Journal of Medical Genetics, 97(1), 1-8. [https://doi.org/10.1002/1096-8628(20000703)97:1<1::AID-AJMG1>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20000703)97:1%3C1::AID-AJMG1%3E3.0.CO;2-0)

<https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/sindrome-de-marfan.html>

<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13207/sindrome-de-marfan>  
  
4. Judge, D. P., & Dietz, H. C. (2005). Marfan's syndrome. The Lancet, 366(9490), 1965-1976. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67783-5>  
<https://www.canalmarfan.org/informacion-profesional-sobre-el-sindrome-de-marfan/la-enfermedad-sindrome-de-marfan-informacion-para-facultativos>

<https://especialidades.sld.cu/geneticaclinica/de-la-historia/personalidades/antoine-bernard-jean-marfan-1858-1942/>

5. Tzeng, A., & Hwang, J. (2019). Marfan syndrome: A review of the literature. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 31(5), 292-298. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000025>

<https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Han/Int/es/Marfan_Es_es_HAN_ORPHA109.pdf>

<https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/Marfan-FRfrPub109.pdf>