



JOURNAL CARDIOGENETIC RESEARCH.

V1 N 2.2022.GUAYAQUIL.ECUADOR.

The Art highest excellence to precisión diagnosis

CARDIOPATIAS CONGENITAS: SINDROME DE MARFAN, SINDROME DE NOONAN.DISECCION AORTICA, VALVULOPATIA SHUNT.EVIDENCIA DESDE LA CLINICA A CIRUGIA CARDIACA . SANCHEZ CRESPO.V.J TAPIA VALVERDE A.M.

INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL, HOSPITAL.MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, HEALTHY LIFE: UNIT CARDIOGENETIC OF EXCELLENCE AND PEDIATRIAC.GUAYAQUIL.ECUADOR.

Resumen .se presenta los casos de síndrome de marfan y noonan, cardiopatías congénitas

heredofamiliares.autosomica dominante .sin predominancia de sexo ,con una incidencia de 1/5000 nacimientos y 1/2000 naciem.cromosomopatías 15 y 12 caracterizadas por defecto de las proteínas fbni 1 ,fbn 1 y 2 del tejido conectivos, que presentan alteraciones esqueléticas, globos oculares,cardiopatías,lesiones vasculares,presentaron estigmas de emergencias cardiológica. disección aortica en el Marfan y insuficiencia cardiaca clase 2 nyha en el S.Noonan ,se realizaron todos exámenes complementarios bhc.rx de tórax ekg ecocardiograma etc tomografías y angiotomografia .recibieron terapia convencionales .y previo criterios de bioética medica de Helsinki consentimiento de los pacientes estudio hemodinámico y cirugía cardiovasculares .reparación de arteria aorta y auriculoseptoplastia sin complicaciones .procedimiento realizados en un hospital de mayor complejidad,. es de mencionar que los 2 pacientes ,son adultos de 44 y 38 años ,por lo que se debería habilitar unidades de cardiogeneticas como políticas de salud publica en nuestro país, como existen en otros hospitales EE.UU y Europa.

Palabras claves .cardiopatías congénitas y cirugías

Abstract. Cases of Marfan and Noonan syndrome, congenital heart disease are presented.

heredofamiliares.autosomal dominant. without predominance of sex, with an incidence of 1/5000 births and 1/2000 naciem. Chromosomopathies 15 and 12 characterized by defect of the proteins fbni 1, fbn 1 and 2 of the connective tissue, which present skeletal alterations, eyeballs, heart disease, vascular injuries, presented stigmas of cardiological emergencies. aortic dissection in the

Marfan and nyha class 2 heart failure in the S. Noonan, all complementary tests were performed bhc. thorax x-ray ekg echocardiogram etc. tomography and angiotomography. They received conventional therapy. Subject to Helsinki medical bioethics criteria, consent of the patients hemodynamic study and cardiovascular surgery. Aortic artery repair and atrioseptoplasty without complications. Procedure performed in a more complex hospital. It is worth mentioning that the 2 patients are adults of 44 and 38 years of age, so cardiogenetic units should be enabled as public health policies in our country, as they exist in other US and European hospitals.

Keywords .congenital heart disease and surgerie

Introducción.

el síndrome de Marfan fue diagnosticado en el siglo 1896 por el dr.Bernad Antonie Marfan en una niña con malformaciones esqueléticas ,dolicoestenomelia,aracnodactilia, presentada a la sociedad médica de Paris Francia ,las manifestaciones cardiovascular se describieron en 1943 por Baier,Etter y Glover ,actualmente con los adelantos científicos e ingeniería biogenética medica desde 1986 al 2010 se conoce como una enfermedad autonómicas dominante, cromosomopatía 15 alteración de síntesis .reorganización las proteínas fibrinilina 1 fbN1 con mas de 1700 mutaciones receptor de proteínas de trasformación beta 1 y beta 2 microfibrilas de las matriz extracelulares del tejido conectivos de los diferentes sistema y órganos ,esqueleto, ojos ,corazón ,y vasos sanguíneos,con afectación y daño progresivos :en lo que respecta al síndrome de Noonan ,cromosomopatía 12,defecto proteína pf11 tirosina ,gh con estigmas divergentes del Marfan en lo que respecta de biotipo morfológico ,la primeras descripción 1786/1788 F.Goyes y Luciano, pintó para la Real Fabrica de Tapices el cuadro que titulo los pobres en la Fuente en el museo del Prado luego Koblinsky 1883, posteriormente este síndrome lo realizo presento las cardiólogas investigadoras dra.Jaqueline Anne Nooman,y

Dra Dorothy Ehmke 1961 presentando 9 casos de niñas ,a la sociedad de cardiología de Iowa EE.UU.con estigmas parecidos al síndrome de Turner pero en sexo masculino talla corta,hipertelorismo,orejas de implantación baja,pectus excavatum,valvulopatía pulmonar y shunt en este caso comunicación interauricular ,es de mencionar que cursan la 4 cuarta década de la vida.

Los 2 pacientes presentaron complicaciones cardiovasculares: en el síndrome de Marfan con disección aortica tipo 1 a De Bakey, emergencia cardiológica. Con reparación de arteria aorta aortoplastia previo de los criterios de Bioética Medica De Helsinki, consentimiento informado de los pacientes fueron programados en un hospital de mayor complejidad .el otro paciente con valvulopatía pulmonar con shunt interauricular con reparacion de atrioseptoplastia,los 2 fueron procedimientos exitosos .sin complicaciones .actualmente asisten a consulta cardiológica con protocolo cadiologico respectivo y seguimiento :bloqueadores de los receptores beta 1 y 2.carvedilol tab 6.25 mg vo bid .doxazocina tab 4 mg media tab v odia.simvastatina tab 40 mg v odia .complejo de vitaminas b y c ,anti stres oxidativo

Caso 1 síndrome de Marfan smf.

Paciente de 45 años app:fumador crónico,dislipemico .alergias negativos aq no.

Apf madre con hipertensión arterial.

Consulta por dolor torácico ,trasnflctivo ,continuo increcendo ,irradiado a tórax posterior, curso crónico ,asistió a consulta de emergencia ,donde diagnostica con litiasis renal, tratado con analgésicos y remitido a domicilio ,control posterior por consulta externa .asiste a consulta de cardiología ,con disnea clase 3 nyha al examen físico lo evidente facies marfenoife ,leptosomico ,micrognatia ,hipus pupilar de Roy Landolfi,paladar ojival, tórax .pectus carinatum,doliconoestenomelia,area cardiaca .soplo pandiastolico grado 5 valsalva irradiado a región cervical signo Musset,y ápex.cp claros ventilados,

Abdomen .no megalias ,rh normales área inguinocrural doble soplo de Duroziez

.extremidades,pulsos conservados ,no edema ,no hipocratismo digital .

Exámenes de laboratorio .BHC normales .ekg .74 lpm sokolow .rx de torax.arco aórtico prominente signo del calcio ,hvcp. Ecocardiograma trasesofagico con flap intimomedial en aorta ascendente y descendente con insuficiencia aortica severa ,diseccion tipo i a de Bakey ,angiotomografia sin compromiso de arterias renales ,previo a criterios de Bioética Medica de Helsinki .consentimiento informado del paciente .trasferido a un hospital de mayor complejidad,para estudio hemodinamico y posibilidad de cirugía de reparación aortica .procedimiento exitosos sin complicaciones



Con autorización del paciente. Bioética medica de Helsinki. CASO 1 SINDROME MARFAN SMF

Score de hallazgos sistémicos

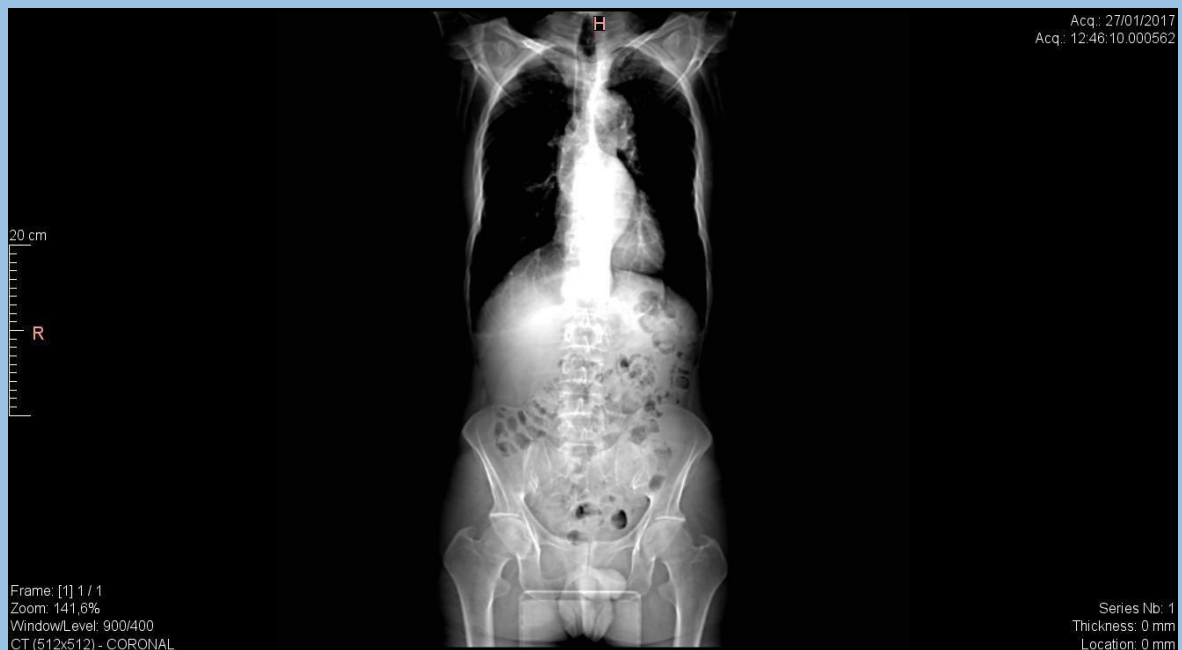
Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 (<i>pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión reducida del codo: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estría cutánea: 1
Miopía >3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1

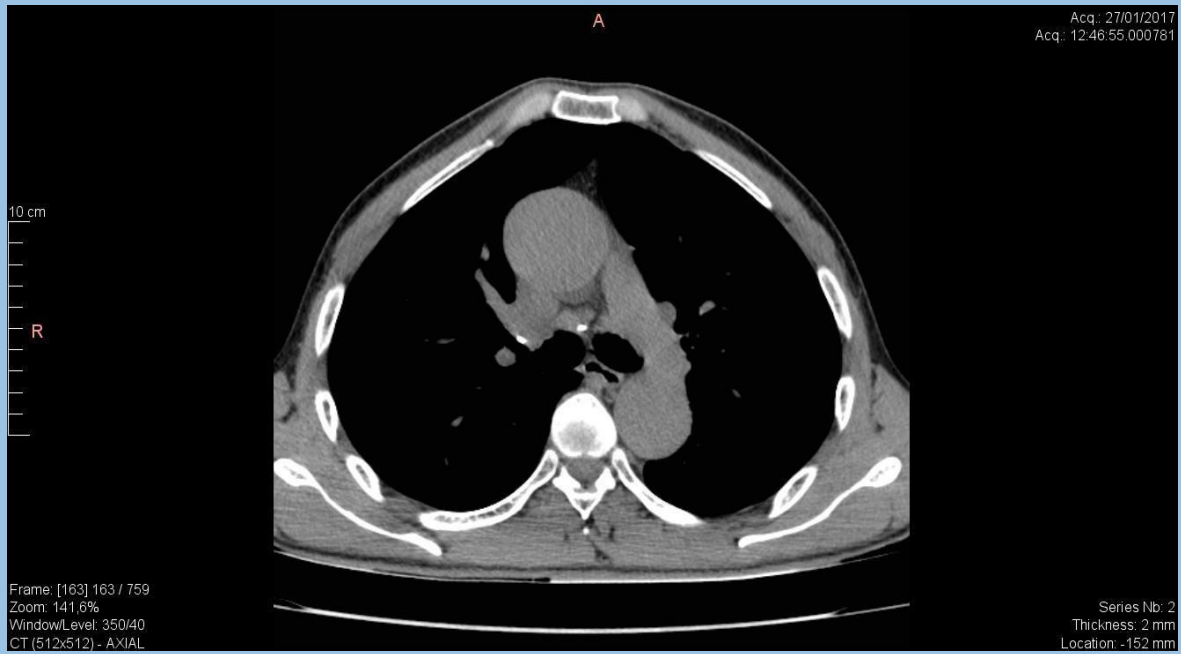
Total máximo 20 puntos; un score ≥ 7 indica afectación sistémica.

Criterios Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfan

En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan
1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SMF ^a
2. Ao ($Z \geq 2$) y mutación FBN1 = SMF
3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SMF ^a
4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF
• EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL
• Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico ($Z \geq 5$) sin EL = MASS
• PVM y Ao ($Z < 2$) y score sistémico (< 5) sin EL = SPVM
En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan
5. EL y HF de SMF = SMF
6. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SMF = SMF ^a
7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF ^a

Algoritmo de Disección Aórtica (Sánchez Crespo MD.) Factores de riesgo Hipertensión arterial Valvula aórtica bicúspide Traumatismo Marfan, Elerhs Danlos Vasculitis Hiperhomocistinemia Embarazo, cocaína		
Dolor torácico transfixivo 100%	ESTIGMAS Diferencia de tensión arterial en miembros 100%	Insuficiencia aórtica 70%
Electrocardiografía	Radiografía estándar de tórax Arco aórtico prominente Ensanchamiento mediastinal 100% Signo del calcio 1% Borde de la aorta y la íntima >0.5cm	
TAC de tórax simple y contrastada, Diámetro de 6cm, línea de disección, doble luz, hematoma intramural	Cromatografía de gases Homocistinemia >15mos/l	Si RX tórax aorta aneurisma No fibrinolisis Contraindicado por sospecha de disección
Ecocardiograma transesofágico Flap íntimo medial luz verdadera Luz falsa, datos hemodinámicos Insuficiencia aórtica	Si RX tórax normal diferencial con IAMSCA, pericarditis-EKG	
Aortografía. Colgajo doble luz Disección aórtica, hemodinamia Compromiso valvular y de segmentos de la aorta Resonancia magnética Seguimiento de resangrado		
Disección Aórtica De Bakey I, II, III		
Traslado a Unidad de Cuidados Coronarios Tratamientos con vasodilatadores, betabloqueadores, nitroprusiato, inhibidores ECA, antagonista calcio, cofactores enzimáticos B6, ácido fólico, acetilcisteína	Cirugía cardíaca reparación aórtica Stent aórtico	

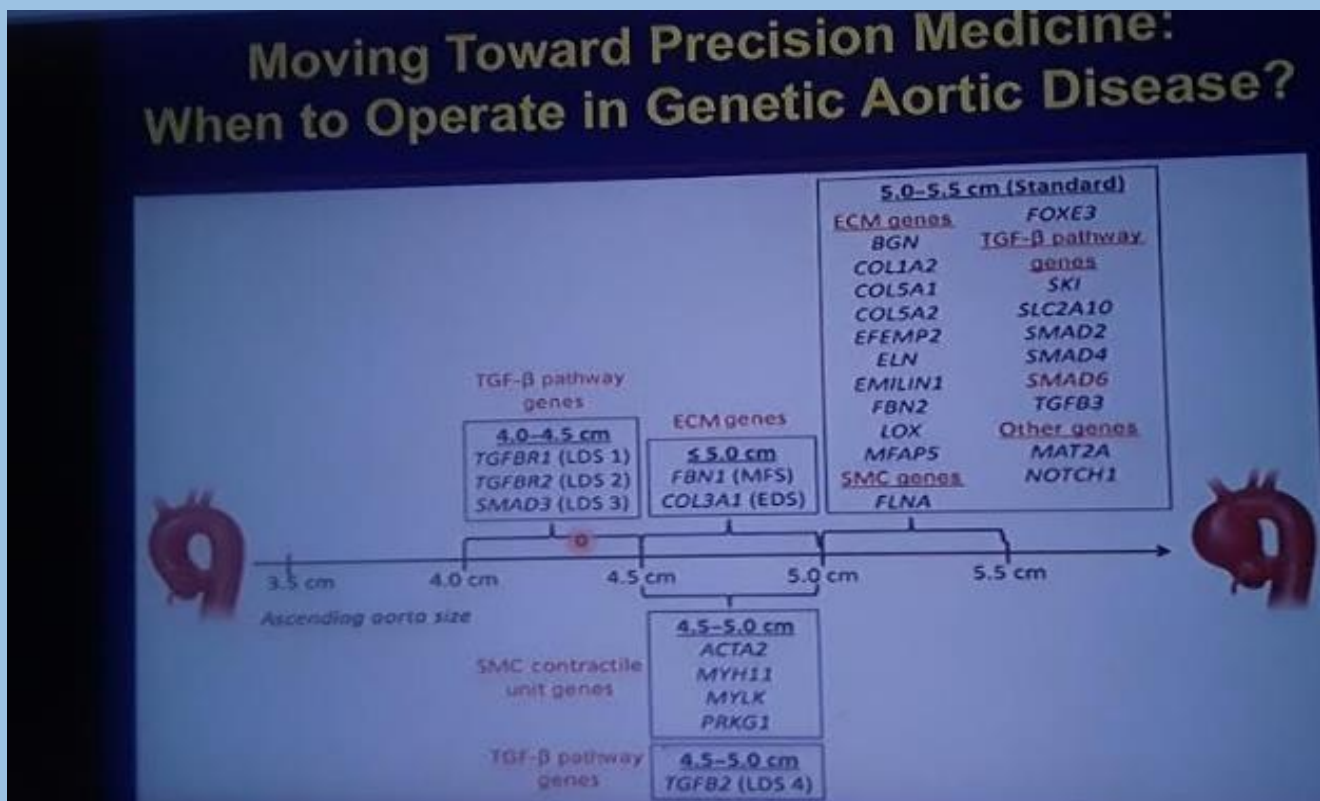
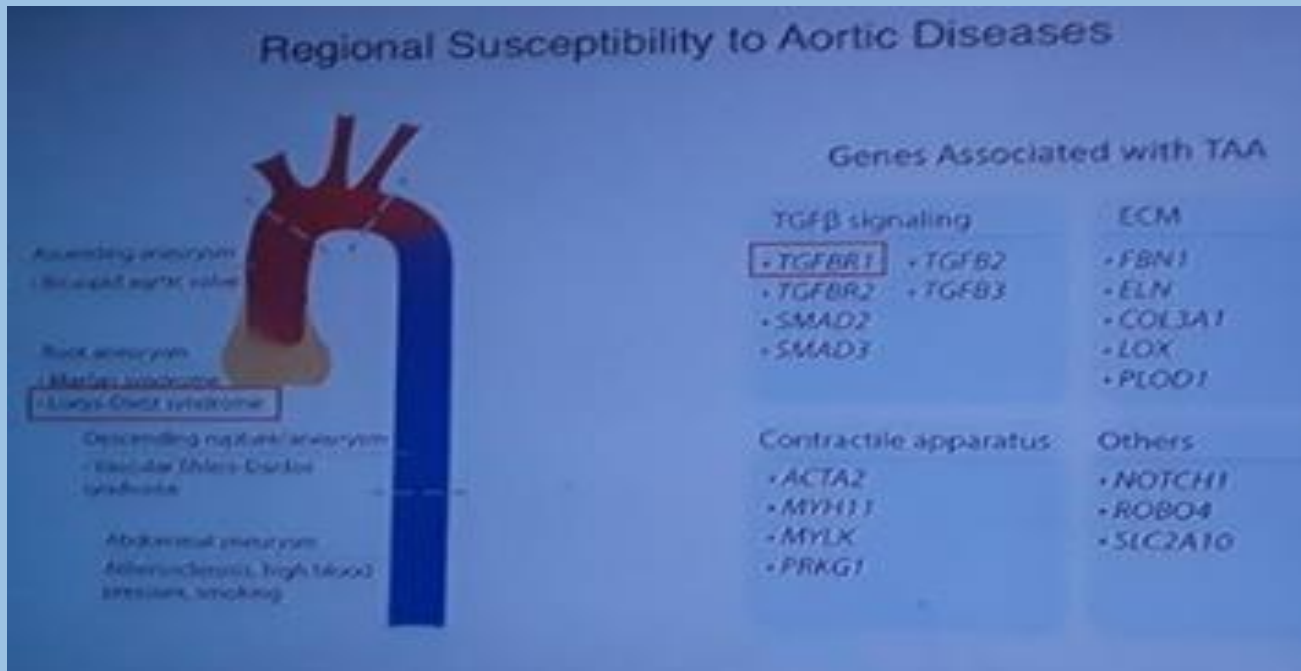




ANGIOTOMOGRAFIA CON EVIDENCIA DE DISECCION AORTICA 5.17 CMT DE BAKEY TIPO 1 A STANDFORD A.



Radiografia estándar de torax postquirúrgica, reparación de arteria aorta en un hospital de mayor complejidad. en seguimiento por consulta externa de Cardiología ,óbito del paciente al 2 mes .



AORTA ANATOMY

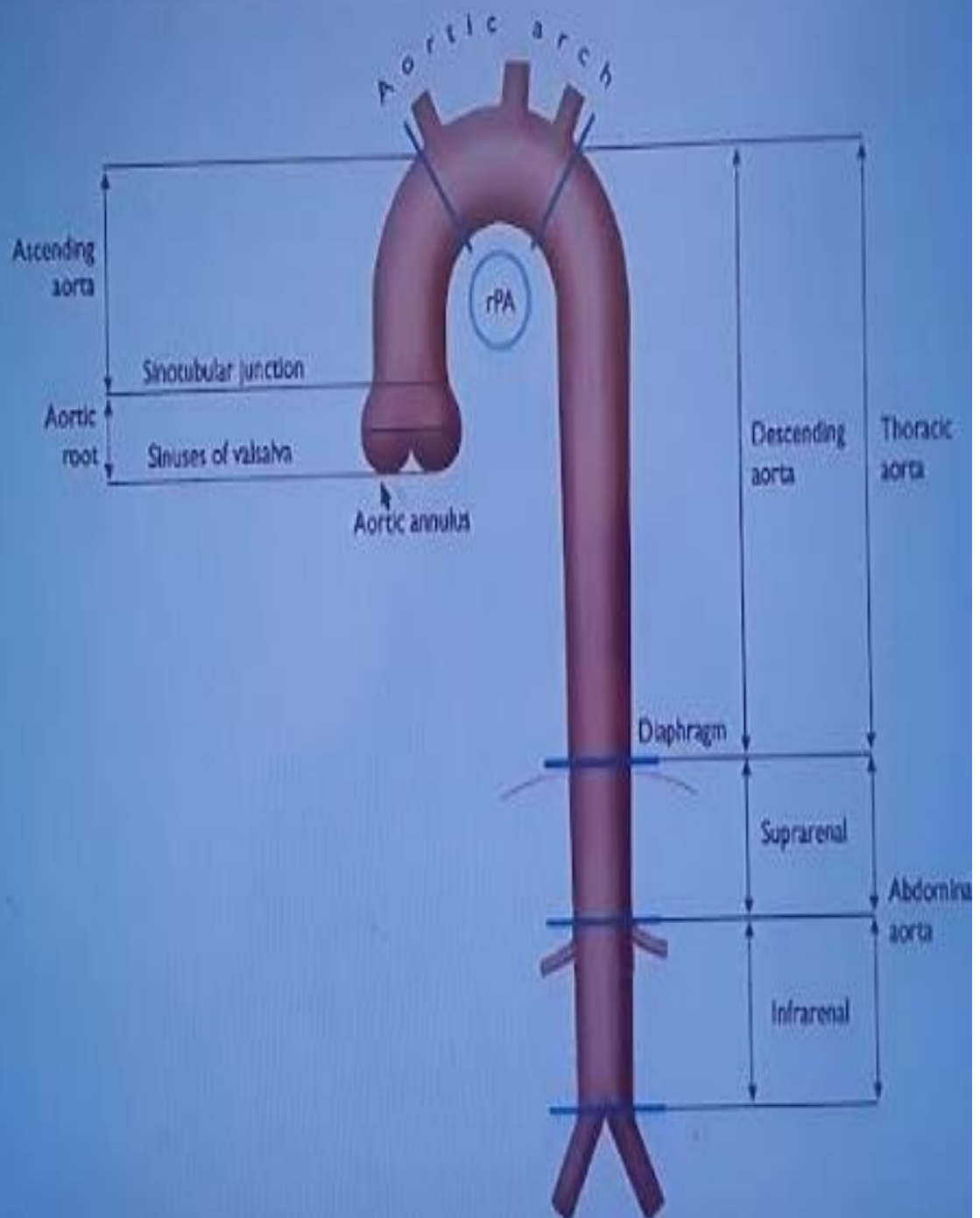


Figure 1 Segments of the ascending and descending aorta. rPA = right pulmonary artery.

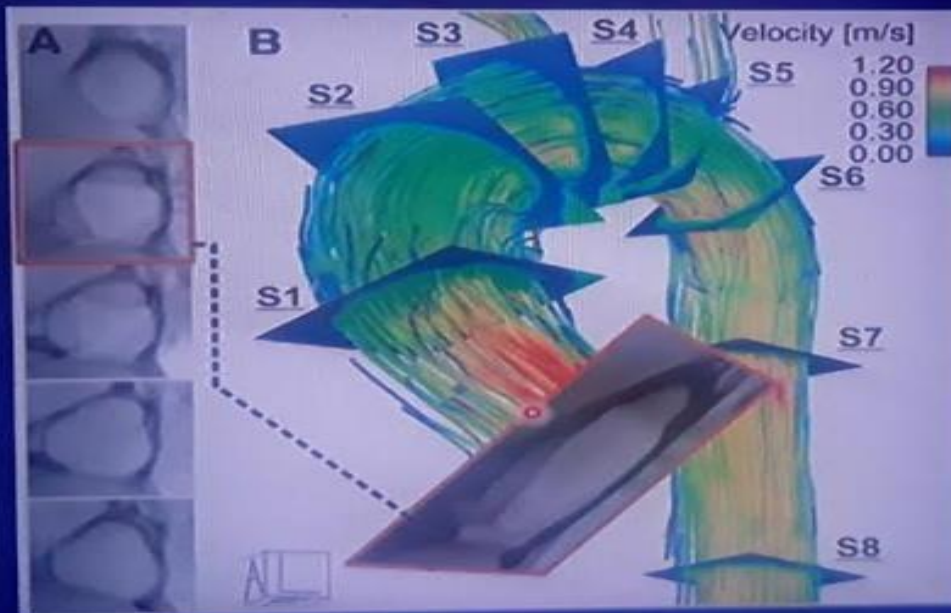
Retrograde Diastolic Flow At Entry Tear

Retrograde diastolic flow elevated in patients with **Enlarging** vs. Stable type B dissection



Burris NS et al. Retrograde flow in the false lumen: Marker of a false lumen under stress?
J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Feb;157(2):488-491.

Linear Flow - Good



Barker AJ, et al. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:457-466.

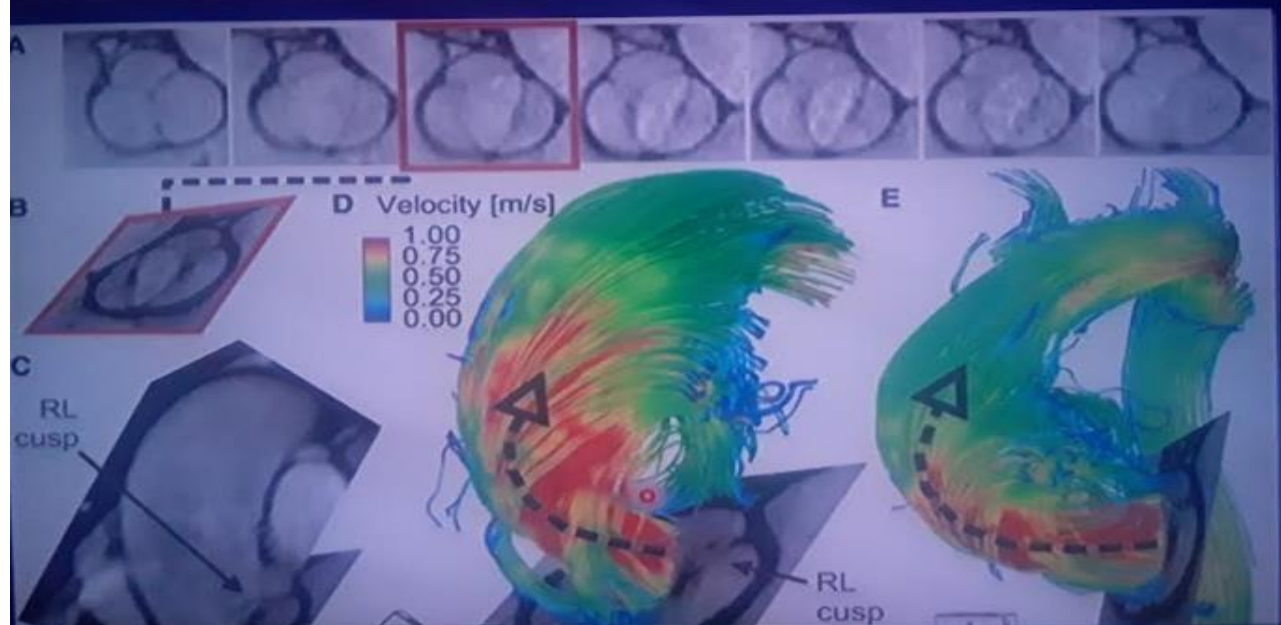
Retrograde Diastolic Flow At Entry Tear

Retrograde diastolic flow elevated in patients with **Collapsing** vs. Static type B dissection



Burke MS et al. Retrograde flow in the false lumen: Marker of a false lumen under stress? J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Feb;120(2):498-505.

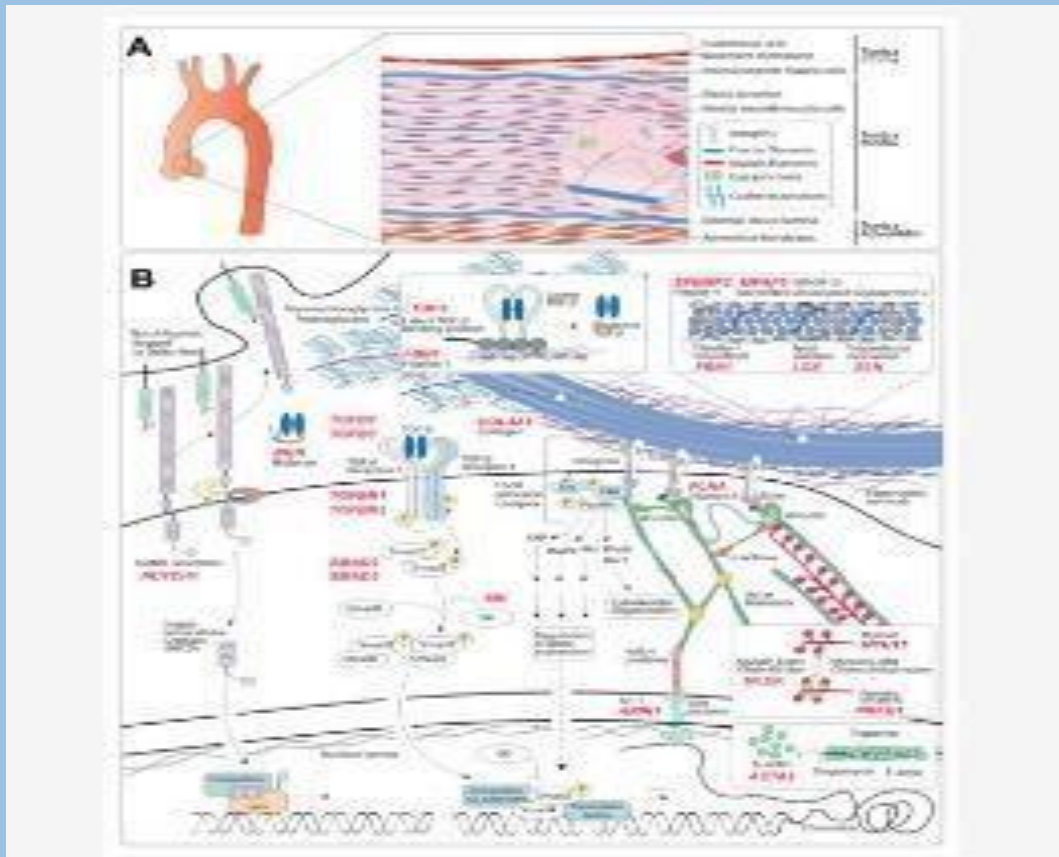
Turbulent Flow – Bad!



Situaciones que se solapan con Martan

ALTERACIÓN FIBRILINA-1	SOLAPAMIENTO CON MARFAN	MUTACIÓN EN GEN
CONTRACTURA CONGÉNITA ARACNODACTILIA	Prolapso mitral Hallazgos esqueléticos	No
EHLERS-DANLOS	Mutación en gen Aneurisma aórtico familiar: > 30 %	Generalmente
ANEURISMA AÓRTICO FAMILIAR	Dilatación aórtica Hallazgos esqueléticos variables	Generalmente no
HOMOCISTEINURIA	Prolapso mitral Dislocación lenticular Hallazgos cutáneos y esqueléticos	No
<i>ECTOPIA LENTIS AISLADA</i>	Dislocación del cristalino Hallazgos esqueléticos	Sí
Hábito marfanoide	Hallazgos esqueléticos	A veces
Fenotipo MASS	Prolapso de la válvula mitral Miopía Laxitud cutánea Hallazgos esqueléticos	A veces
Síndrome PVM	Prolapso de la válvula mitral Hallazgos esqueléticos	A veces
Shprintzen-Goldberg	Dilatación aórtica Hallazgos cutáneos esqueléticos	Raramente

Tomado y actualizado de American Journal of Medical Genetics, 62:417-426, 1996 and genes 2021 CREAMER AND BRAMEL.



Caso 2 Síndrome Noonan.

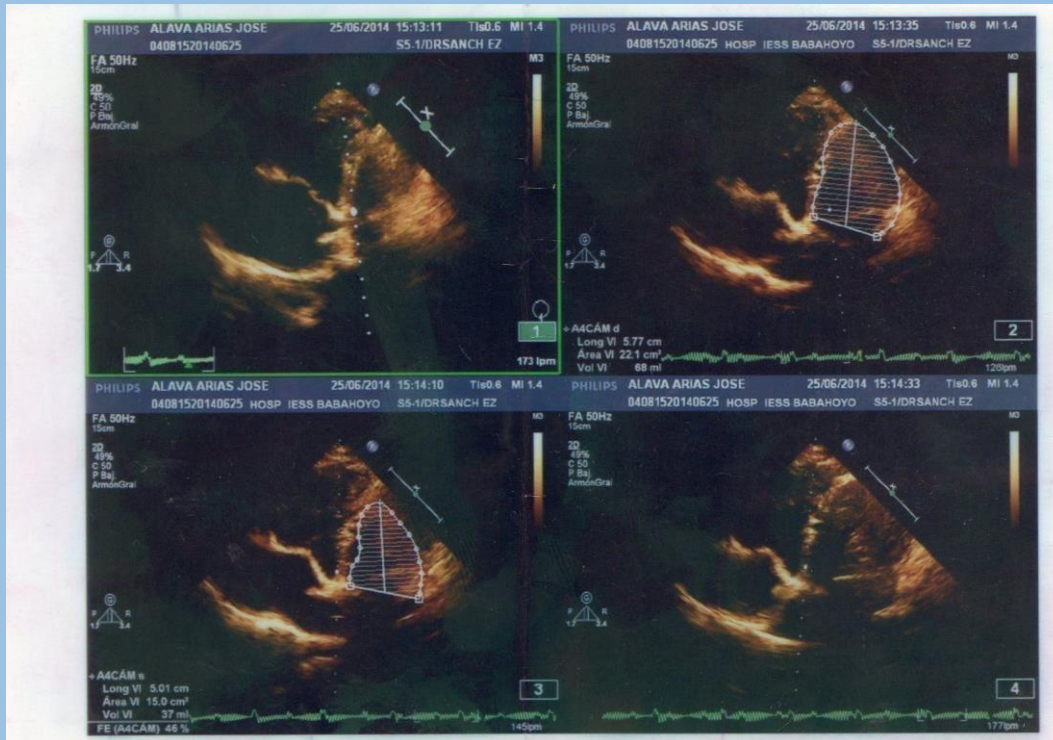
Paciente de 40 años app.alcoholismo.fascies de síndrome de Noonan.alergias no aq no

Apf madre hta padre diabético fallecidos

Paciente con estigmas de mareos .sincopes en una sola ocasión con disnea clase 2 NYHA ,curso evolutivo de 1 mes reagudización. Al examen físico .presenta biotipo, característico de síndrome de Noonan.talla corta ,1.45 cmt dismorfia facial ,hipertelorismo epicantus .ptosis palpebral,pupilas reactivas,región cervical pteriigum colli .ing ug no tiromegalia soplo, tórax pectus excavatum.area de erb :soplo

sistodiaslologico grado5 irradiado a ápex Rivelo Carvallo positivo ,área pulmonar soplo diastólico de Graham Steel,grado 4 .rc.cp claros abdomen hepatomegalias 3 cmt reflujo hy rh normales .genitocrural .micropene criptorquidia pulsos conservados extremidades -pulsos conservados, no edema Signos vitales.125/70 mmgh fc =68 lpm fr =17 imc 25 .

En datos de laboratorio. Normal .ekg con fc 68 lpm brdhh.rx de tórax cardiomegalia 4 hvcp .ecocardiograma.comunicacion interauricular tipo ostium secundum.figura de ecocardiograma trastoracico.



ecocardiograma tratoracico .comunicación interauricular tipo ostium secundum multifenestrado.con shunt de izq a derecha qp/qs > 1.5 cmt .hcvp,.

Criterios diagnósticos de síndrome de Noonan

Característica	A = Criterio Mayor	B = Criterio Menor
Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
Talla*	< Percentil p3	< Percentil p10
Pared torácica	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes:discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

Correlación genotipo-fenotipo

Correlación gen-fenotipo	
Gen	Manifestaciones clínicas asociadas
PTPN11	Facies típica. Estenosis pulmonar valvular. Tendencia a hematomas. Criptorquidia. Casos familiares
SOS1	Manifestaciones cutáneas típicas del síndrome cardiofaciocutáneo (queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, cejas escasas) Baja frecuencia de talla baja y discapacidad intelectual
RAF1	Miocardopatía hipertrófica (a veces neonatal). Máculas pigmentadas
KRAS	Deterioro cognitivo, alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
BRAF	Deterioro cognitivo, alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
CBL	Mayor frecuencia de LMMJ y tumores sólidos Baja frecuencia de talla baja, cardiopatía congénita o criptorquidia
RIT1	Miocardopatía hipertrófica (a veces neonatal). LMMJ. Baja frecuencia de talla baja, afectación cutánea y discapacidad intelectual

Correlación variante-fenotipo	
Variante (gen)	Manifestaciones clínicas asociadas*
p.Ser2Gly (SHOC2)	Síndrome de Noonan con cabello anágeno suelto: cabello que se desprende fácilmente a la tracción en fase de crecimiento o anágena, más frecuencia de defectos septales y displasia de la mitral, anomalías ectodérmicas, hiperactividad, voz nasal, déficit de hormona de crecimiento
p.Thr468Met (PTPN11)	Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple: lentiginosis, miocardopatía hipertrófica, hipoacusia, talla conservada
p.Thr73Ile, sustituciones en p.Asp61 (PTPN11)	Riesgo aumentado de LMMJ

Conclusiones y recomendaciones

1) Habilitación de unidades de Cardiogenética centros de investigación de enfermedades cardiológicas congénitas con su asesoría y estudio genético respectivos en todos los hospitales del país, como políticas de Salud Pública al igual que se realizan en hospitales de EE.UU y Europa. ASIA verbigracia Dra Helen B Taussing Children's CONGENITAL HEART DISEASE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY.

2) la realización de historias clínicas completas diligenciamiento nivel 4 optimo ,en área de emergencias con validación del sistema informático asa 400 a nivel interhospitalario utilizar

algoritmo de emergencias cardiológicas. Variables .dolor torácico, hipertensión ,soplo diastólico para un diagnostico precoz y mejorar calidad ,expectativas de vida de estos pacientes

3) ESTUDIOS GENETICOS .DETERMINACION DE GENES ANOMALOS MEDIANTE WGAS PANEL DE GENES EXOMA CLINICOS EN
COORDINANCION DE EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO.

Bibliografía

1-Shores J,Berger KR, Murphy EA. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term B- adrenergic blockade in Marfan Syndrome. N Engl J Med 1 2-

2)Garcías Pastor A, Guillen Mesado A, Salinero Paniagua J, Jiménez Roldan S. Fusiform aneurysm of the scalp: An unusual cause of focal headaches in Marfan Syndrome. J Head Face Pain 2002; 42: 908-994 330 1335

3)Brauwald E: Cardiología. 20ª Ed Interamericana, México 2: 1250 1300 1992

4)De Bakey ME, et al: Dissection and dissection aneurysms of the aorta twenty year follow up of five hundred twenty seven patients Treated Surging Calyx USA 92 1116 1982

5) Hagan PG, Nierabn CA: Acute aortic dissection modern clinical, spectrum .Results from the International Registry for Aortic Dissection. J Med Coll Cardiol 32 (8): 224, 1999

6) aortic event rate in the Marfan, a cohort study .Gillaumm Joundaoc et al ,Circulation 2012:125 226 232 January 16 2012 Task Force American heart Association .

7) Genética del síndrome de Marfan .Roberto Barriales-Villa [a](#) et al . a Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Galicia, España b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España. [Vol. 46. Núm. 3. Julio - Septiembre 2011](#)

9) National Center for advancing translation Sciences.GARD.Genetic and rare diseases information Center .USA. department of health ,human services .syndrome de Noonan.

10) Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr, 63 (1963), pp. 468-70.

11) Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome associated congenital heart disease. Am J Dis Child, 116 (1968), pp. 373-80

12) Jamieson CR, Van Der Burgt I, Brady AF, et al.

Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12.

Nat Genet, 8 (1994), pp. 357-60

13) Pernot C.

Cardiovascular dysphasic in Noonan's syndrome. A propose of 64 cases.

Arch Mal Coeur, 80 (1987), pp. 433-43

Disecion aortica urgencias cazrdiovascular e hiperhomocisteinemia marcador serico UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS INTENSIVO S HOSPITAL DRTMC GUAYAQUIL,ECUADOR

14) Legius E,Schollen E,Matthijs G,et al.

Fine mapping of Noonan/cardio-facio cutaneous syndrome in a large family.

15)) **diseción aortica, urgencia cardiológica y su relación con hiperhomocistinemia, marcador serico.hospitalDr. Teodoro Maldonado Carbo IEES de Guayaquil 1999/2000.Dr.Vicente Sánchez crespo ,DRA ANA TAPIA VALVERDE postgradoUCSG.revista medicina v9 n 3 2003 .**

16SÍNDROME DE MARFAN CON DISECCIÓN AÓRTICA ASOCIADA

A TROMBOEMBOLISMO VENOSO E HIPERHOMOCISTEINEMIA

RAMON N. HERRERA¹, JULIO A. MIOTTI², ALDO S. PEREYRA³, MARÍA V. LOBO⁴, MARIELA T. IBARRA⁵, ANDRÉS F. TOMÉ GUZMÁN⁶ MEDICINA (Buenos Aires) 2012; 72. den Heijer M, Lewintong S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis

of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292-9.

17) Giusti B, Porciani M, Brunelli T, et al. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome, possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. *European Heart Journal* 2003;

18) Stanger O, Herman W, Pietrzik K, et al. Clinical use rational Management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol.* 2004; 93: 439-53

19) Zittan E, Preis M, Asmir I, et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: 860-5.

20) N.M. Ammash, T.M. Sundt, H.M. Connolly. Marfan syndrome-diagnosis and management.

Curr Probl Cardiol, 33 (2008), pp. 7-39 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2007.10.001> | [Medline](#)

20) Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*, 13 (1896), pp. 220-221 [22]

21) V.A. Mc Kusick. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*, 11 (1955), pp. 321-342 [Medline](#)

22) P. Beighton, A. De Paepe, D. Danks, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*, 29 (1988), pp. 581-594 <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320290316> | [Medline](#)

23) A. De Paepe, R.B. Devereux, H.C. Dietz, R.C. Hennekam, R.E. Pyeritz. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome.

Am J Med Genet, 62 (1996), pp. 417-426 [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960424\)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R) | [Medline](#)

24) B. Loeys, L. Nuytinck, I. Belvaux, S. De Bie, A. De Paepe. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med*, 161 (2001), pp. 2447-2454 [Medline](#)

[25] B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47 (2010), pp. 76-85

<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2009.072785> | [Medline](#)

[27] M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer Fox, J. O'Loughlin.

Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults.

Am J Cardiol, 64 (1989), pp. 507-512 [Medline](#) Copyright © 2011. SAC

28) M. Tajan, R. Paccoud, S. Branka, T. Edouard, A. Yart.

J.E. Allanson.

The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway.

Noonan Syndrome.

Endocr Rev., 39 (2018), pp. 676-700

Am J Med Genet C Semin Med Genet., 145C(2007), pp. 274-279

29) B. Ezquieta, J.L. Santomé, A. Carcavilla, E. Guillén-Navarro, A. Pérez-Aytés, J. Sánchez del Pozo, *et al.* Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 65 (2012), pp. 447-455

30) L. Linglart, B.D. Gelb. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. Am J Med Genet C Semin Med Genet., 184 (2020), pp. 73-80

31) A. Yart, T. Edouard. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes., 25 (2018), pp. 67-73.

32) G. Binder, K. Neuer, M.B. Ranke, N.E. Wittekindt. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. J Clin Endocrinol Metab., 90 (2005), pp. 5377-5381

33) C.R.D.C. Quaio, J.F. Carvalho, C.A. da Silva, C. Bueno, A.S. Brasil, A.C. Pereira, *et al.* Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies.

Am J Med Genet A., 158A (2012), pp. 1077-1082

L. Cesarini, P. Alfieri, F. Pantaleoni, I. Vasta, M. Cerutti, V. Petrangeli, *et al.*

Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade.

Am J Med Genet A., 149A (2009), pp. 140-146
A.E. Lin, C.T. Basson, E. Goldmuntz, P.L. Magoulas, D.A. McDermott, D.M. McDonald-McGinn, *et al.*

Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: clinical history and management.

Genet Med., 10 (2008), pp. 469-494

AUTORIA: DR.VICENTE SANCHEZ CRESPO
CARDIOLOGO REG.SAN.ESP.5071/GERENCIA
SALUD PUBLICA UJH EXPERTO UNIVERSITARIO DE
GENETICA MEDICA Y GENOMICA UCAM
ESPAÑA,MIEMBRO SOCIEDAD BRITANICA DE
GENETICA MEDICA LONDON.U.KUNIT
CARDIOGENETIC OF EXCELLENCE CARDIAC
AMYLOIDOSIS ,SARCOIDOSIS,AND PEDIATRIAC
.GUAYAQUIL.ECUADOR .CDLA ATARZANA MZ 02
VILLA 45 AVN P.MENEDEZ GILBERT ,ENTRE
CENTRAL DE METROVIA Y HOSPITAL DE SOLCA ,e
mail sanchezcrespo1961@gmail.com 0994823819
0991723505 6016600-.EX .

“EL ARTE DE ALTA EFICIENCIA PARA UN DIAGNOSTICO DE PRECISION.”. We brand God love, those than need

healing through ministers of Jesus. Sant.Vincent Hospital Melbourne .Australia 1868. Y recorrió JESUS toda GALILEA

ENSEÑANDO EN LAS SINAGOGAS Y PREDICANDO EL EVANGELIO DEL REINO Y SANANDO TODO TIPO DE ENFERMEDAD Y DOLENCIA

EN EL PUEBLO MATEO 4.23