

## Casos Clínicos

### Síndrome de Marshall- Smith en mujer adulta. Nuevos retos en anticoncepción

Amparo Borque I<sup>1</sup>, Hortensia Yagüe M<sup>1</sup>, Yasmina Jose G.<sup>1</sup>, Marta Lamarca B.<sup>1</sup>, Francisco Villalobos S<sup>1</sup>, Miguel Angel Ruiz C.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

#### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 38 años con Síndrome de Marshall-Smith. Se trata de una enfermedad rara de etiología desconocida, cuyas características incluyen anomalías craneofaciales, maduración ósea acelerada, alteraciones en el desarrollo neurológico y en las vías respiratorias con compromiso de la vía aérea y escasa supervivencia a largo plazo debido a problemas respiratorios. Sin embargo, los avances en el soporte respiratorio han permitido que algunos pacientes lleguen a la etapa adulta. Nuestra paciente, sin retraso intelectual ni psicomotor, solicita método anticonceptivo. Los pacientes con enfermedades raras necesitan ser atendidos con especial dedicación intentando reducir al mínimo la transmisión genética de dichas entidades, y mejorando al máximo su calidad de vida.

Se ofrece un método anticonceptivo reversible de larga duración, sin riesgos para la evolución de su patología respiratoria, y atendiendo a los criterios médicos de elegibilidad de método anticonceptivo de la OMS, se indica la utilización de un implante subdérmico de etonogestrel. Con un perfil de seguridad y farmacocinética equivalente a los métodos de solo gestágeno y mayor comodidad.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Marshall-Smith, Anticoncepción Reversible de larga duración.

#### ABSTRACT

A 38-year-old female patient with a history of Marshall-Smith syndrome is reported. It is a rare congenital disorder of unknown aetiology, which features include cranio facial dysmorphism, accelerated bone maturation, neurodevelopmental abnormalities, and upper and lower airways compromise. Long term survival is a problem due to respiratory complications, but it has decreased since airway support has improved, and that allows survival into adulthood. Our patient has neither intellectual nor psychomotor delay, so she asks for contraception method. As a rare genetic condition it needs to be attended with special consideration in order to reduce the disorder's transmission and to increase the life's quality of patients.

A secure contraception method should be offered with no risk at all, attending to medical eligibility criteria for contraception use. We considered progestogen-only options and the patient's choice was etonogestrel subcutaneous implant.

**KEY WORDS:** Marshall-Smith syndrome. Long Acting Reversible Contraception.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marshall Smith es una enfermedad genética incluida en el registro de enfermedades raras, con una incidencia no bien establecida, pero inferior a 1/100000, y con menos de 50 casos descritos hasta la fecha en la literatura médica<sup>1</sup>. De etiología desconocida, se han descrito mutaciones “de novo” en los exones 2 y 6-10 del gen NFIX<sup>2</sup>. Fue descrita por primera vez en 1971<sup>3</sup> y cursa con una maduración ósea acelerada, rasgos dismórficos (frente prominente, macizo facial pequeño, ojos prominentes, escleróticas azules, narinas antevertidas, puente nasal plano, micrognatia, labios evertidos), alteraciones cerebrales (hipoplasia del cuerpo calloso)<sup>2,5,7,8</sup>, baja talla, cifoescoliosis<sup>8</sup>, defectos cutáneos en la pigmentación<sup>9</sup>, pubertad precoz central y rodete subaórtico<sup>10</sup>, y en ocasiones alteraciones en el desarrollo neuropsicomotor<sup>3,4,7</sup>. El compromiso respiratorio por obstrucción de las vías altas es la patología principal que produce infecciones respiratorias de repetición, condiciona un déficit de crecimiento y disminuye las posibilidades de supervivencia hasta la etapa adulta<sup>5,7</sup> incluyendo un alto riesgo de sufrir complicaciones anestésicas en relación con el mantenimiento de las vías aéreas<sup>6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 38 años de edad. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: diagnosticada en la primera infancia de Síndrome de Marshall-Smith, con afectación intersticial pulmonar bilateral, repetidas neumonías adquiridas en la comunidad que requieren ingreso hospitalario, y tratamiento con broncodilatadores, antibioterapia endovenosa y corticoides orales. Alérgica a contrastes iodados. Intervenido de rodete subaórtico y drenaje quirúrgico de hematoma vulvar postraumático por caída de bicicleta en la infancia.

A pesar de los procesos recurrentes de su patología respiratoria la paciente alcanza la edad adulta realizando vida normal, pero se desaconseja la gestación por los riesgos derivados de la sobrecarga funcional que dicha situación conlleva. No presenta déficits neurológicos, psicomotores, ni retraso intelectual y mantiene relaciones sexuales regulares con pareja estable, por lo que es remitida a la consulta de salud sexual y reproductiva para elección de

método anticonceptivo eficaz y exento de riesgos para su patología de base.

Se ofrecen a la paciente asesoramiento anticonceptivo y las distintas opciones disponibles. Finalmente se decide un método sólo gestágeno por su seguridad. Entre las opciones disponibles; oral, implante subdérmico o dispositivo intrauterino DIU-LNG, la paciente dada la comodidad de uso, y la seguridad en el cumplimiento, se elige el implante subdérmico de etonogestrel.

Los controles ginecológicos indican normalidad del aparato genital interno, y ausencia de patología, y las pruebas de cribado para cáncer de cuello de útero ofrecen asimismo resultados negativos.

En la actualidad lleva un año y medio de uso, con amenorrea tras un año desde el comienzo de su utilización, y con satisfacción absoluta por parte de la usuaria.

## DISCUSION

El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras supone un reto para el clínico de cualquier especialidad y requiere un abordaje multidisciplinar. En el Síndrome de Marshall-Smith hasta hace poco tiempo la supervivencia a largo plazo apenas se contemplaba excepto en casos con leve afectación de vías respiratorias. Existen pocos casos descritos sin complicaciones que hayan alcanzado la edad adulta<sup>7</sup> y menos aún, de mujeres afectadas por el síndrome que hayan tenido uno o más embarazos y hayan transmitido la alteración genética a sus hijos<sup>4</sup>. Aunque sea excepcional, podemos encontrarnos en nuestra práctica clínica pacientes que necesiten un asesoramiento anticonceptivo atendiendo a circunstancias muy especiales, y debemos estar preparados para ello.

Los métodos reversibles de larga duración ofrecen a la usuaria la tranquilidad y la seguridad de no estar expuesta a un embarazo no deseado que además podría, en este caso, ser desfavorable para la evolución de su patología respiratoria durante la gestación y con la dificultad añadida del manejo de la vía respiratoria en el caso de un procedimiento anestésico de urgencia en el transcurso del parto.

Por todo ello, entre los métodos disponibles y siguiendo los criterios de elegibilidad de la OMS, ofrecemos a la paciente los que más se adecuan a sus necesidades con el mejor balance riesgo – beneficio, con una alta eficacia y seguridad anticonceptiva,

optando ella en este caso por el implante subdérmico de etonorgestrel.

## CONCLUSIÓN

Las pacientes afectas de desórdenes genéticos que alcanzan la edad reproductiva necesitan atención médica ginecológica individualizada a sus características y patología principal. El objetivo en estos casos es ofrecer métodos anticonceptivos eficaces si no desean gestación y cuando manifiesten deseo reproductivo ofrecer alternativas dirigidas a intentar evitar la transmisión de dicha enfermedad. Se debe profundizar en las distintas opciones anticonceptivas que ofrezcan a estas mujeres el menor riesgo para su salud, y entre ellos los métodos de larga duración ofrecen seguridad y eficacia a largo plazo sin exponer a las pacientes a riesgos anestésicos o de otra índole que pudieran comprometer e incluso agravar los síntomas derivados de su enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw AC, van Balkom ID, Bauer M, Cole TR, Delrue MA, Van Haeringen A, et al. Phenotype and natural history in Marshall-Smith syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Nov; 152A(11): 2714-26.
2. Martínez F, Marín-Reina P, Sanchís-Calvo A, Pérez-Aylés A, Oltra S, Roselló M, et al. Novel mutations of NFIX gene causing Marshall-Smith syndrome or Sotos-like syndrome: one gene, two phenotypes. *Pediatr Res*. 2015 Nov; 78(5): 533-9.
3. Sanchís Calvo A, Pindea Caplliure A, Bataller Alberola A, Beltrán Marqués MA, Escrivá Aparici A, Jiménez-Ayala Portillo MJ. Síndrome de Marshall-Smith. *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 107-114.
4. Cooley SM, O'Connell MP, Keane D. Marshall-Smith syndrome and pregnancy. *J Obst Gynaecolog*. 2004 Feb; 24(2): 181.
5. Summers DA, Cooper HA, Butler MG. Marshall-Smith syndrome: case report of a newborn male and review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 1999 Jul;8(3): 207-210.
6. Mandim BL, Fonseca NM, Ruzi RA, Temer PC. Anesthesia in a patient with Marshall-Smith syndrome: case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007 Aug; 57(4): 401-5
7. Kubota T, Namba N, Nakajima S, Arai H, Ozono K. A case with Marshall-Smith syndrome without life-threatening complications. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2005; 14(Suppl 24), 63-67.
8. Shaw AC, van Balkom ID, Bauer M, Cole TR, Delrue MA, Van Haeringen A, et al. Phenotype and natural history in Marshall-Smith syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Nov; 152A (11):2714-26 doi:10.1002/ajmg.a. 33709.
9. Passalacqua C, Melo C, Martin LM, Rojas F, Sanz P, Taucher SC, et al. A pigmentary skin defect is a new finding in Marshall-Smith syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Aug; 155A (8) 2015-7 doi 10.1002/ajmg.a. 34076.
10. Aagarwal A, Nguyen J, Rivera-Davila M, Rodriguez- Buntica D. Marshall- Smith syndrome: Novel pathogenic variant and previously unreported associations with precocious puberty and aortic root dilatation. *Eur J Med Genet*. 2017 Apr 24 pii; S1769-7212 (16) 30326-3. doi: 10.1016/j. ejmg. 2017