



NEURODESARROLLO EN EL SÍNDROME DYRK1A

Gonzalo C. Bembo ⁽¹⁾

(1) Licenciado en rehabilitación visual

Centro de rehabilitacion integral del niño Mitai - Pellegrini 564, (2000) Rosario, Argentina

Correspondencia a: gonbembo@gmail.com

Fecha de publicación: 03/02/2025

Citación sugerida: Bembo GC. Neurodesarrollo en síndrome de dyrk1a. Anuario (Fund. Dr. J. R. Villavicencio) 2025;32. Disponible en: <https://villavicencio.org.ar/anuario/32/neurodesarrollo-en-sindrome.pdf>. ARK: <https://id.caicyt.gov.ar/ark://vr03kjoik>.

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>), esto permite que Ud. lo use, lo distribuya y lo adapte, sin propósitos comerciales, siempre que se cite correctamente el trabajo original. Si crea un nuevo material con él, debe distribuirlo con la misma licencia.

Resumen

El síndrome de DYRK1A es un trastorno genético muy poco frecuente y su principal rasgo es la discapacidad intelectual que puede ser de leve a severa. A su vez se pueden encontrar conductas asociadas al espectro autista, problemas de visión, del habla, en la alimentación y en la función motora tanto fina como gruesa. Los afectados presentan un fenotipo característico (como talla baja, microcefalia, orejas prominentes, ojos hundidos, nariz corta con punta nasal ancha y retrognathia con mentón ancho) y se arriba al diagnóstico a través de pruebas genéticas. Se describe la evolución funcional de un único caso clínico de un paciente pediátrico con diagnóstico de síndrome de DYRK1A en sus primeros tres años de vida.

Se tiene en cuenta el proceso terapéutico de inicio temprano y el trabajo transdisciplinario ante lo inusual del caso.

Las terapias parte del proceso fueron kinesiología, rehabilitación visual, fonoaudiología, terapia ocupacional y psicología familiar.

Llegado al tercer año el paciente ha adquirido la marcha aunque con un patrón irregular e inestable. No ha logrado la comunicación oral, se alimenta mayoritariamente por botón gástrico, manifiesta discapacidad intelectual moderada/alta y grandes problemas conductuales.

El síndrome de DYRK1A afecta transversalmente a

NEURODEVELOPMENT IN DYRK1A SYNDROME

Abstract

DYRK1A syndrome is a very rare genetic disorder with the primary feature being intellectual disability that can range from mild to severe. Additionally, associated behaviors may include traits on the autism spectrum, vision problems, speech issues, feeding difficulties, and challenges in both fine and gross motor function. The affected individuals exhibit a characteristic phenotype (such as short stature, microcephaly, prominent ears, sunken eyes, short nose with broad nasal tip, and retrognathia with a wide chin); the diagnosis is made through genetic testing.

The functional evolution of a single clinical case of a pediatric patient diagnosed with DYRK1A syndrome in the first three years of life is described. It considers the importance of early therapeutic intervention and a transdisciplinary approach due to the uniqueness of the case.

The therapies implemented included physiotherapy, visual rehabilitation, speech therapy, occupational therapy, and family psychology. By the third year, the patient has acquired ambulation, albeit with an irregular and unstable pattern. Oral communication has not been achieved; the patient mainly feeds through a gastric button, and shows moderate intellectual disability and significant behavioral problems.



la mayoría de los indicadores del desarrollo pero a largo plazo la discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista son los signos más prevalentes y preocupantes. Es de vital importancia un trabajo transdisciplinario debido a la heterogeneidad de los síntomas y condiciones clínicas asociadas.

Palabras clave: Discapacidad, síndrome, DYRK1A, autismo, neurodesarrollo.

DYRK1A syndrome transversally affects most developmental indicators but in the long term intellectual disability and autism spectrum disorder are the most prevalent and worrying signs. Transdisciplinary work is of vital importance due to the heterogeneity of symptoms and associated clinical conditions.

Keywords: Disability, syndrome, DYRK1A, autism, neurodevelopment.

Introducción:

DYRK1A (Dual-specificity tyrosine phosphorylation regulated Kinase 1A), es la denominación de un gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21, dentro de la región q22.13. Este gen se encarga de codificar la enzima quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual, lo que juega un rol muy relevante en papel en el desarrollo del sistema nervioso.¹

El síndrome de DYRK1A es un trastorno genético autosómico dominante extremadamente raro que se caracteriza por acarrear discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo, trastornos alimentarios, del habla, de conducta (espectro autista), visuales, motores y rasgos faciales dismórficos entre otros.

La prevalencia es muy baja estando registrado menos de 700 casos en todo el mundo.

La sospecha de diagnóstico puede darse debido a presentación clínica y se determina mediante pruebas genéticas.

El análisis genético detecta delecciones del cromosoma 21q22.13 que incluyen a DYRK1A. Las variantes patogénicas de un solo nucleótido de DYRK1A se advierten mediante la secuenciación de dicho gen (en general mediante un panel multigénico que usa la secuenciación del exoma o del genoma completo).

No existe cura, pero si tratamientos clínicos que aborden los signos o alteraciones en los sistemas descriptos.²

Es de vital importancia la intervención terapéutica temprana a través de un equipo interdisciplinario que incluya kinesiología, fonoaudiología, rehabilitación visual y terapia ocupacional. Así como también tener registros de su neurodesarrollo durante la primera infancia.

Objetivos:

Describir el neurodesarrollo y abordaje terapéutico en

los primeros 3 años de vida de un niño con diagnóstico temprano de síndrome de DYRK1A.

Presentación del caso:

El niño arriba al centro de rehabilitación en el 2020 con 4 meses de edad y es incluido en el módulo de atención temprana por retraso en el desarrollo, comenzando con 1 sesión semanal. En simultáneo es abordado por una kinesióloga en su ciudad natal 2 veces por semana.

Antecedente de nacimiento pretérmino de 35 semanas y 2,3 kg, estando dos semanas en neonatología. Exposición a ototóxicos. Presentó reflejos acordes a edad gestacional (succión presente), tiraje subcostal y se advirtió microretrognathia y escasa apertura bucal. Por lo que entró en estudio genético

En agosto del 2020 ingresa a terapia intensiva por desnutrición e infección urinaria.

Al reingreso institucional presentaba los siguientes signos clínicos:

Retraso generalizado del neurodesarrollo, microcefalia, trastornos deglutorios, alimentación por sonda nasogástrica, hipoplasia de nervios ópticos, hipoacusia profunda de oído no especificada, hiperintensidad de sustancia blanca e hipoplasia de cuerpo calloso.

Los estudios genéticos denotaron que es portador en heterocigosis de la variante c.566del en el gen DYRK1A, compatible con el diagnóstico de síndrome de DYRK1A. En cuanto a lo funcional durante el cuarto mes de vida el niño presentaba un hipotonía proximal y aumento de tono distal, con dificultad de activación de las cadenas musculares del tronco como así también en el control de movimiento de extremidades.

En decúbito dorsal manifestó un abdomen hipoactivo, escaso pataleo con los miembros superiores en patrón flexor hacia el pecho con flexión digital. Logrando alcan-



ces en línea media de juguetes pequeños. Rotacióncefálica con tendencia a reposar en sentido izquierdo. Por falta de pataleo enérgico, no lograba desplazamientos del centro de gravedad hacia los laterales por lo que se observó un impedimento de la aparición del rolado accidental hacia el decúbito lateral.

En decúbito ventral el niño manifestaba problemas en el controlcefálico (no llegando a sobrepasar los 45° de extensión). Sus brazos se posicionaban en flexión con los codos por detrás de los hombros sin evidencias de empuje antebraquial, pelvis elevada con descarga de peso hacia la zona superior. Colaborando con asistencia en plano inclinado para favorecer la descarga hacia la zona de la pelvis y facilitando el apoyo del antebrazo, se lograron mejoras en el control de cabeza y cuello. Debido a la incomodidad que el paciente presentaba en esta posición el sostenimiento de la misma debía ser acompañada de estímulos sensoriales placenteros (luces, imágenes de alto contraste).

La estimulación sensorial fue determinante para el desarrollo motor autoiniciado. Debido a la hipoacusia, se hizo énfasis en los estímulos principalmente visuales y táctiles.

Al quinto mes de vida comienza a manifestar una sonrisa social más voluntaria y mayor detección de fuentes sonoras presentadas en el hemisferio del oído no afectado, sin cambios significativos en los aspectos motores.

Al sexto mes de vida además del giro se hizo énfasis en favorecer sedestación asistida para estabilizar la fijación en distancias intermedias.

A pesar de la lesión en los nervios ópticos la agudeza visual se mantuvo conservada entre 4 y 8 cpcm en ambos ojos en visión cercana.

A los 7 meses de vida se observaron importantes dificultades en la succión-deglución, con ahogos frecuentes y se realiza una videofluoroscopia con resultados no concluyentes. La mayor dificultad funcional se presentó en el paso de los líquidos con movimientos irregulares a nivel lingual. Debido a la inseguridad de la ingesta oral, la alimentación primó en el uso de sonda. A nivel orofacial se evidenció marcada sialorrea, hipotonía labial, incompetencia oral anterior permanente con lengua baja y adelantada. La colocación de vendaje neuromuscular submandibular ayudó a mitigar el babeo.

A nivel motor mantuvo hipertonía en plano distal con bajo tono proximal. Sostén y movimientoscefálicos afianzados. Manos en garras con pulgar incluido la mayor parte del tiempo.

A los nueve meses se repiten los estudios auditivos. Los

mismos arrojan: Otoemisiones acústicas negativas oído derecho, potenciales auditivos de tronco automatizados no supera oído derecho a 55 dB, potenciales auditivos de tronco sin respuestas en oído derecho a máxima intensidad, potenciales auditivos de Estado Estable con ausencia de respuesta en todas las frecuencias de oído derecho. Se confirmó el diagnóstico de hipoacusia sensorial profunda derecha y se indica implante coclear. A la par se realizaron potenciales evocados visuales con buen registro de replicabilidad, adecuada morfología y una disminución bilateral de la amplitud del componente p100 para ambos ojos con preservación de latencia. A los 10 meses siguió sin tolerar el prono, pero si un sentado auxiliado. Cabe resaltar que esta postura no fue alcanzada pero si sostenida.

Al año logró mantener por segundos un parado con apoyo anterior de forma asistida.

El juego en esta edad era aún muy primitivo, pero mantenía una aceptable coordinación ojo-mano.

La selectividad alimentaria y falta de tolerancia a las texturas en la zona oral implicaron el cambio de sonda por botón gástrico a los 13 meses.

A los 14 meses aún no lograba un movimiento de avance lineal en decúbito ventral o cuadrupedia hacia un estímulo. Pero si se observaron rotaciones sobre su eje en plano temporal.

A los 15 meses su desplazamiento se desarrolla en sedestación usando la flexión de sus miembros inferiores en arrastre.

A los 16 meses se colocó un implante coclear manifestando mayores períodos de conexión con el otro y en el juego.

Llegado a los 20 meses el juego parece ser muy simple, con ausencia de simbolismo, rechazo al balanceo y estímulos vibratorios. Se incorporó el uso de traje de compresión para dar registro propioceptivo.

A los 21 meses pudo mantenerse bipedestando con apoyo anterior. Pero sin llegar de forma autónoma a esta postura.

El juego se reduce a actividades de encastre, apilamiento y derrumbe.

A los 22 meses logró quedarse parado sin apoyo por breves lapsos. Fuerte rechazo a estímulos vibratorios o actividades en balanceo

A los 23 meses logró dar sus primeros pasos de manera irregular.

A los dos años incorpora a su juego elementos como pelotas y botellas. Sensorialidad visual estable, estudios no manifiestan vicios de refracción considerables.

A los 26 meses manifestó esbozos de conciencia en la



constancia del objeto, fuerte apego materno. Aumentó la tolerancia al trabajo en base inestable.

En esta instancia la marcha se caracterizó por el descenso de su centro de gravedad con marcada flexión de cadera y rodillas, pies en plano temporal y hombros en flexión. Desde la posición de sedestación en el piso logra el pasaje hacia la bipedestación tomándose del mobiliario y traccionando del mismo y con disociación de los miembros inferiores. Para hacer la transición al piso se dejaba caer no logrando la adecuada graduación muscular. Se observaron desafíos en el equilibrio, planeamiento motor y estabilidad dinámica del tronco. Para abordar esto se realizaron actividades que estimularon la disociación de la cintura pelviana y favoreció la activación de la estabilidad dinámica de la misma. También se estimuló la descarga de peso en los pies y la fuerza de empuje con los mismos. Se utilizaron además valvas para favorecer el apoyo plantigrado de sus pies y respetar los arcos plantares de los mismos.

A los 31 meses de vida se realiza por segunda vez la escala Bayley 3 notando dificultades en los ítems que requerían mayor tiempo atencional por ejemplo observar dónde se esconde una pulsera buscarla, en la imitación de movimientos o apilar objetos en forma de torre (Tabla 1).

A los 33 meses debido a los recurrentes problemas conductuales que incluyen hiperactividad e irritabilidad re-

currente se inicia abordaje desde el área de psicología con enfoque familiar.

A los 35 meses se hace interconsulta con paidopsiquiatría que indica levomepromazina (previamente tomaba risperidona/aripiprazol) con buenas respuestas.

A los 3 años debido a las intenciones comunicativas del niño y por la falta de oralidad se inicia un trabajo con pictogramas y sistemas de comunicación aumentativa alternativa.

Actualmente el paciente cuenta con un equipo interdisciplinario conformado por las áreas de kinesiología, fonoaudiología, rehabilitación visual y terapia ocupacional.

Discusión:

Debido a la rareza del trastorno, no se ha relevado otro artículo científico que detalle el neurodesarrollo de algún caso clínico similar.

Se estima que alrededor del 0,3 % al 0,5 % de las personas con discapacidad intelectual se encuentran en realidad afectadas por esta enfermedad.

Todos los niños diagnosticados con este síndrome tienen algún grado de discapacidad intelectual y van a necesitar abordaje terapéutico y controles médicos más regulares que el resto durante su vida.

Los niños con síndrome DYRK1A tienden a crecer entre el percentil 2 y el percentil 9, pero algunos crecen bien

Tabla 1: Escala Bayley

ESCALA BAYLEY III						
	PRIMERA ADMINISTRACIÓN: Edad 17 meses			SEGUNDA ADMINISTRACIÓN: Edad 31 meses		
	Cognitivo	Motricidad Fina	Motricidad Gruesa	Cognitivo	Motricidad Fina	Motricidad Gruesa
Puntuación directa	31	26	35	46	34	43
Puntuación escalar	1	4	2	2	4	2
Puntuación compuesta	55	58		60	58	
Percentil	0,1	0,3		0,4	0,3	
Edad equivalente	8M	10M	9M	15M	18M	12M

Evolución del neurodesarrollo según escala BAYLEY III a los 17 y 31 meses de vida.



y tienen una altura promedio. El perímetro craneal puede ser normal o pequeño al nacimiento pero la mayoría de los niños desarrollan una microcefalia, como lo fue en el caso de nuestro paciente.²

Los problemas de succión durante las primeras semanas de vida son muy frecuentes, así como también el reflujo. Lo que fue causa de la primera internación en nuestro caso.

El marcado retraso en el orden simbólico, lenguaje y control postural culminan por afirmar que por lo general todos los ordenadores del desarrollo se ven alterados en esta población.

Un estudio encontró rasgos del espectro autista en el 85% de los participantes con síndrome DYRK1A.³ Los individuos con este diagnóstico mostraron conductas de comunicación social muy similares a los niños con autismo idiopático y un coeficiente intelectual no verbal inferior al promedio, con desafíos específicos observados en la reciprocidad social y la comunicación no verbal en consonancia con nuestro caso.

Conclusiones:

Tanto el síndrome DYRK1A como el resto de patologías

poco frecuentes merecen una atención especial por parte de los médicos y terapeutas.

El desconocimiento ante una entidad inusual puede desconcertar al gabinete por lo que es fundamental un abordaje transdisciplinario.

El síndrome DYRK1A afecta transversalmente a la mayoría de los indicadores del desarrollo pero a largo plazo la discapacidad intelectual y el trastorno del espectro autista son los signos más prevalentes y preocupantes. En intervención temprana facilitar que las pautas motoras y sensorial se afiancen abre el paso a que durante la infancia y adultez el apoyo psicopedagógico puedan tener mejores resultados. En simultáneo el acompañamiento familiar logra evitar desgastes mayores en este círculo, por lo que otro rasgo determinante en la evolución es el contexto psicosocial del niño.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos:

Al equipo interdisciplinario y a la familia del paciente por dar conformidad.

Bibliografía:

1. Fenster R, Ziegler A, Kentros C, et al. Characterization of phenotypic range in DYRK1A haploinsufficiency syndrome using standardized behavioral measures. *Am J Med Genet A.* 2022;188:1954-1963. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285131/>
2. Lanvin PL, Goronfot T, Isidor B, et al. Growth charts in DYRK1A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2024;194:9-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37740550/>
3. Kurtz-Nelson EC, Rea HM, Petriceks AC, et al. Characterizing the autism spectrum phenotype in DYRK1A-related syndrome. *Autism Res.* 2023;16:1488-1500. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37497568/>