

Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Únete a UniqUe para contactar con otras familias, obtener información y ayuda.

UniqUe es una organización benéfica sin ayudas gubernamentales, que se financia exclusivamente con donaciones o subvenciones. Si puedes, por favor, colabora donando a través de nuestra página web www.rarechromo.org/donate. Por favor, ¡ayúdanos para ayudarte!

Página web: <http://dyrk1a.org>
Facebook sobre el gen DYRK1A y sus mutaciones:
www.facebook.com/groups/dyrk1a

UniqUe ofrece enlaces a páginas web externas para ayudar a las familias que estén buscando información y apoyo. Ello no implica que apoyemos su contenido o tengamos alguna responsabilidad con las mismas.

Esta guía informativa no sustituye al consejo médico personal. Las familias deben consultar con un médico cualificado en los aspectos relacionados con el diagnóstico genético y el manejo clínico. La información sobre cambios y mutaciones genéticas cambia cada día y, mientras que la información incluida en esta guía pretende ser la mejor disponible en la fecha de publicación, algunos hechos pueden variar con el tiempo. UniqUe intenta mantener la información actualizada y revisar sus guías publicadas según se requiera. El texto fue redactado por el Dr. Muriel Holder, Consultor en Genética Clínica, Guy's Hospital, Londres, Reino Unido, y la guía fue recopilada por UniqUe. Guía traducida por Dr Álvaro Martín Rodríguez MD, pediatra, Sevilla, España.

2015 Version 1.1(PM)

Copyright © UniqUe 2020

DYRK1A y síndrome de delección 21q22.13



¿Qué es el síndrome DYRK1A?

DYRK1A es un gen cuya función está relacionada con el crecimiento cerebral. Aunque se conoce desde hace años, no fue hasta 2008 cuando se asoció a un problema del neurodesarrollo. El gen DYRK1A se localiza en el cromosoma 21q22.13 y es uno de los genes que se pierde en el síndrome de delección 21q22.13. Cuando se comparan los niños afectados por este síndrome con aquéllos con mutaciones en el gen DYRK1A, muchas de sus características y dificultades se solapan. Por ello, actualmente, se considera que los rasgos más importantes del síndrome de microdelección 21q22.13 son debidos a la ausencia de DYRK1A.

Características más frecuentes

Todos los niños diagnosticados con este síndrome tienen al menos un grado moderado de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. Algunos de estos rasgos están presentes también en muchas otras enfermedades genéticas, lo que hace difícil el diagnóstico sin recurrir a estudios genéticos. Entre otras características típicas de estos pacientes se incluyen:

- Microcefalia (cabeza más pequeña de lo normal para su edad)
- Epilepsia
- Retraso del lenguaje
- Talla baja
- Comportamientos estereotipados y/o autismo
- Rasgos faciales comunes

¿Cuántas personas están afectadas?

El síndrome DYRK1A es una enfermedad rara o poco frecuente, que fue descrita por primera vez en el año 2008. Hasta la fecha, se han descrito unos 30 niños afectados por esta enfermedad. Sin embargo, con el aumento en el uso de las técnicas de secuenciación masiva del ADN, se espera que muchos más pacientes sean diagnosticados en los próximos años, incluyendo tanto niños como adultos. Un estudio de investigación en el Reino Unido (Deciphering Developmental Disorders), cuyo objetivo es identificar causas genéticas del retraso del desarrollo en niños, ha identificado al gen DYRK1A como uno de los diez genes más frecuentemente implicados.

¿Resultó útil tener un diagnóstico?

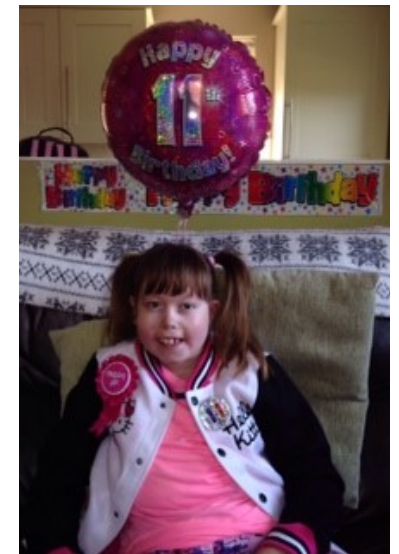
- Por supuesto. Fue casi como completar un rompecabezas.
- Aunque habíamos empezado con las terapias antes de tener un diagnóstico definitivo, ha sido muy útil para conectar con otras familias y saber qué esperar, qué aspectos de su vida podemos mejorar y cuáles debemos simplemente aceptar.
- La primera información que nos dio el pediatra del hospital no fue nada alentadora; se nos ofreció una perspectiva muy negativa sobre la enfermedad de nuestra hija, su pronóstico y su calidad de vida.

“ La gente siempre se fija en su expresión seria, probablemente debido a sus leves rasgos dismórficos. Como lo conocemos, sabemos que esto no es verdad. Él es un alma extremadamente amistosa y dulce y nos encanta conocerlo mejor cada día. Más allá de sus problemas, que son muchos, es un niño fácil de llevar. Es capaz de entretenerse solo durante horas y le gusta sentarse a jugar con sus juguetes favoritos. Tiene un gran sentido del humor y le encanta ‘hablar’ con nosotros. Es un niño de voluntad decidida, algo que nos encanta. ”
- 21 meses.



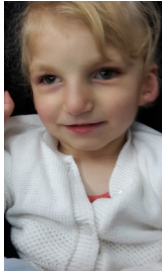
“ Nunca antes habíamos hecho nada para organizaciones benéficas, pero ahora colaboramos con las organizaciones que nos han ayudado a nosotros y a nuestra hija. Ella nos ha descubierto un mundo de personas a las que antes jamás habiéramos conocido. Ha conseguido mejorar nuestra calidad de vida de un modo que nunca antes habíamos pensado que fuera posible. ”
- 2 años y medio.

“ Ser padres de un niño con necesidades médicas complejas, autismo y una enfermedad genética es el viaje más desafiante, cansado, gratificante y maravilloso en el que cualquiera pueda embarcarse. Siempre estoy maravillado con la resiliencia de nuestra hija, su habilidad para afrontar todos los retos a los que se enfrenta en su caminar. Es una niña maravillosa, querida y feliz que sólo pide que la gente tenga comprensión y paciencia; amor y cuidados que la hagan sentirse feliz y segura. Nuestras vidas han cambiado mucho, pero mi visión de la vida ha cambiado por completo. Nuestra hija me ha enseñado a ser paciente, compasiva y entregada. ¡Ha sido como montar en una montaña rusa! ” - 11 años.



■ Comportamiento

No existe constancia de un patrón específico de comportamiento asociado con el síndrome DYRK1A, y los niños típicamente muestran un comportamiento acorde a su grado de desarrollo. Se han descrito algunos casos de niños con tendencias autistas, ansiedad, hiperactividad y estereotipias de las manos (aleteo), pero la mayoría muestran un carácter feliz.



“ La mayoría de lo que hace con nosotros es fantástico. Desde que lo consiguió, sonríe de una manera contagiosa. Nunca se quejará porque sí. Es una niña tranquila pero a la que le encanta abrazar y se echa en nuestros brazos cada vez que necesita atención. ”
- 2 años y medio.

“ Tiene un humor muy irónico y nos hace reír mucho. No habla demasiado, pero cuando lo hace brilla y da luz allá donde esté. Le encanta estar fuera y ensuciarse. ”
- 10 años.



Otras características

Algunas familias y algunos médicos han descrito características adicionales. Aún se desconoce si se deben o no al espectro de las alteraciones del gen DYRK1A.

- Defectos endocrinos (déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, pubertad precoz)
- Hallux valgus (juanetes)
- Fisura palatina
- Escoliosis (desviación de la columna vertebral) y contracturas (las articulaciones no se pueden flexionar porque los músculos están acortados)
- Estenosis pulmonar (anomalía congénita del corazón)
- Alteraciones renales o ausencia de un riñón
- Infecciones de repetición
- La mayoría de niños muestran rasgos faciales sutiles como ojos hundidos, mandíbula pequeña (micrognatia) y un labio superior fino.

“ Nuestra hija nació con estenosis pulmonar. Se ha sometido a una cirugía para abrir la arteria y ahora tiene un flujo normal de sangre a través del corazón. Actualmente, tiene revisiones una vez al año con los especialistas. ”
- 2 años y medio.

¿Qué es el síndrome de delección 21q22.13 y qué relación tiene con el síndrome DYRK1A?

Las delecciones suponen la pérdida de un segmento del ADN de un cromosoma. Estas delecciones pueden eliminar muchos genes contiguos. La delección 21q22.13 consiste en la pérdida de una copia del gen DYRK1A junto con otros genes vecinos. Por este motivo, el síndrome de delección 21q22.13 comparte algunas características con el síndrome DYRK1A.

En la actualidad, hay en torno a 30 niños con delección 21q22.13. Todos tienen características clínicas muy similares, pero ninguno de ellos comparte una delección idéntica. En líneas generales, los niños con la delección 21q22.13 tienen los mismos tipos de problemas que se encuentran en el síndrome DYRK1A. A día de hoy, no existen evidencias de que los niños con la delección 21q22.13 tengan una afectación más grave que los niños con mutaciones en el gen DYRK1A. Sin embargo, es posible que delecciones más amplias y que incluyen otros genes puedan contribuir a un fenotipo de mayor gravedad.

¿Por qué ha ocurrido esto?

Para concebir a un hijo, el material genético de sus padres se debe copiar en el óvulo y el espermatozoide que darán lugar a dicho hijo. El método biológico de copia no es perfecto y, en ocasiones, pueden aparecer errores en el código genético del niño. Dichos errores o cambios, por lo tanto, no están presentes en los padres del niño/a afectado. El síndrome DYRK1A ocurre cuando uno de estos cambios al azar afecta al gen DYRK1A en el cromosoma 21. En todas las familias que se conocen hasta el momento actual, el cambio en el ADN del gen DYRK1A ocurrió de forma inesperada, es decir, que se trata de un cambio “de novo” o una “mutación nueva”, no presente en los progenitores del paciente afecto.

¿Puede ocurrir de nuevo?

La posibilidad de tener otro niño afectado por una enfermedad genética rara depende del código genético de los padres. Para el síndrome DYRK1A en el que los padres no portan la misma mutación genética que su hijo, la posibilidad de tener otro hijo afectado es la misma que la de la población general; este riesgo se estima en menos del 1%. La razón por la que pudiera existir un riesgo más elevado de recurrencia se debe a la existencia de un fenómeno infrecuente llamado “mosaicismo germinal”. Este fenómeno consiste en que uno de los progenitores porta la misma mutación genética pero sólo en un pequeño número de sus óvulos o espermatozoides. Por ello, la mutación no se detectaría en un análisis de sangre de los padres. Para un asesoramiento específico sobre el riesgo de recurrencia de mutaciones en DYRK1A se recomienda a las familias consultar con un genetista clínico o un asesor genético.

“ Cada pequeña meta es un logro extraordinario a celebrar y nunca olvidarlo o darlo por sentado. Cuando estaba embarazada me dije: No creo que un segundo hijo pueda ser nunca tan emocionante como un primero, puesto que ya sé que cada logro será sobrepasado por otro mejor. Y así, nos llegó un hijo en el que cada una de esas metas es crucial y asombrosa. ”

Desarrollo

■ Crecimiento

Algunos bebés son pequeños para su edad. Los niños con síndrome DYRK1A tienden a crecer entre el percentil 2 y el percentil 9, pero algunos crecen bien y tienen una altura promedio. El perímetro craneal puede ser normal o pequeño al nacimiento, pero la mayoría de los niños desarrollan una microcefalia (cabeza pequeña) progresiva conforme crecen.

■ Alimentación

Las dificultades en la alimentación suelen ser un problema al principio y un motivo de necesidad de apoyo para los padres. Algunos bebés tienen dificultades para la succión y pueden necesitar leches con mayor aporte nutricional para estimular la ganancia de peso. Muchos bebés presentan regurgitaciones o reflujo gastroesofágico y requieren medidas posturales mientras comen o duermen. Algunos pacientes mejoran con medicación para el reflujo y otros niños pueden sufrir estreñimiento.



*“Algunos profesionales que nos dieron su opinión sobre las capacidades futuras de nuestra hija se equivocaron del todo. Es una niña resuelta y nada la va a parar. Nos dijeron que nunca se sentaría o caminaría y es capaz de hacer ambas cosas de forma totalmente independiente.”
- 2 años y medio.*

■ Sentarse, moverse, caminar

Los bebés afectados tardan bastante en moverse. Todos los niños presentan retraso del desarrollo motor y algunos requieren fisioterapia, aunque la mayoría logran caminar. Algunos pacientes pueden presentar una marcha anómala debido a rigidez o dificultades del equilibrio (también llamada ataxia).

■ Lenguaje

Habitualmente, los niños sufren un retraso del lenguaje y del uso de las palabras. El rango final de desarrollo del lenguaje es muy amplio, pero la mayoría de niños no tendrán un lenguaje inteligible. Aquellos que sí desarrollan lenguaje usarán palabras simples, frases cortas o básicas, mientras otros usarán señales, gestos y sonidos vocales para expresarse. Algunos padres refieren buenas capacidades en la recepción del lenguaje (capacidad de entender lo que se les dice).

“Él hace muchos sonidos pero todavía no es verbal y no responde tampoco al lenguaje mediante señas. Su comunicación no verbal es muy buena y muestra muchos signos de que nos entiende.” - 21 meses.

■ Aprendizaje

Todos los niños que conocemos tienen una discapacidad intelectual moderada y necesitan apoyo especializado para aprender.

Problemas médicos

Estas enfermedades se han visto tanto en niños con la delección 21q22.13 que incluye el gen DYRK1A como en mutaciones de DYRK1A. No todas están presentes en todos los niños y tu hijo puede no sufrirlas.

Bajo tono muscular El bajo tono muscular o hipotonía se aprecia desde el periodo neonatal y puede persistir durante la infancia. Esto contribuye a las dificultades en la alimentación y al retraso en la adquisición de habilidades motoras. A pesar de que casi todos los pacientes consiguen caminar, algunos pueden experimentar una pérdida de habilidades motoras cuando crecen, aunque no existen evidencias de que el síndrome DYRK1A sea una enfermedad progresiva o degenerativa.

Dificultades de alimentación Las dificultades de alimentación son bastante habituales en los recién nacidos. Algunos de ellos pueden requerir una sonda nasogástrica temporal para asegurar la alimentación. Estas dificultades se pueden mantener en algunos niños más mayores.

“Tiene graves problemas sensoriales. Debido a su aversión oral con las consiguientes dificultades para la alimentación, se le colocó un botón gástrico con 15 meses. Perdió toda su ingesta oral 2 semanas después y no ha tomado nada por boca desde entonces. Nos enfrentamos con un cuadro de vómitos graves e inexplicables desde los 16 a los 21 meses, pero tras empezar con dieta blanda, los vómitos han ido mejorando.” - 21 meses.

“El grave reflujo que sufría se trató con una dieta especial y dos medicaciones.” - 2 años y medio.

Convulsiones Algunos niños sufrirán convulsiones, aunque suelen ser poco frecuentes. Si ocurren, deben realizarse estudios complementarios como EEG y resonancia cerebral.

Ojos y vista Se ha descrito un amplio abanico de problemas de visión, incluyendo miopía e hipermetropía, estrabismo (bizquera), y también, aunque menos frecuente, fisuras palpebrales pequeñas, ptosis (párpado caído), nervios ópticos pequeños, cataratas y coloboma (un problema en el desarrollo del ojo).

Recomendaciones para el manejo clínico

Al diagnóstico

- EEG (electroencefalograma, para ver la actividad eléctrica cerebral), si se sospecha epilepsia
- Resonancia magnética cerebral
- Valoración oftalmológica
- Soporte nutricional si es necesario
- Valorar ecografía del corazón y los riñones para descartar anomalías estructurales

Después del diagnóstico

- Seguimiento a largo plazo por un pediatra especialista en alteraciones del desarrollo
- Logopedia según necesidad
- Fisioterapia y terapia ocupacional según necesidad
- Revisiones oftalmológicas periódicas

