



Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina

Manuel Linares¹ , Micaela Lambertucci² , Mateo Castellani³

RESUMEN

El trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL) es una afección rara asociada a mutaciones en el gen *DHX30*, que codifica una helicasa de ARN implicada en la regulación de la traducción y estabilidad del ARN mensajero. Se han documentado menos de 110 casos a nivel mundial, sin reportes previos en Argentina.

Presentamos el caso de una niña de 11 meses que ingresó al hospital por gastroenteritis aguda, en un contexto de hipotonía axial desde los primeros meses de vida, retraso motor significativo y dificultades en la deglución. Tras tres años de seguimiento multidisciplinario, y luego de descartar causas frecuentes de hipotonía infantil, se confirmó una mutación *de novo* en *DHX30* y se estableció el diagnóstico de NEDMIAL. Este caso resalta la importancia del diagnóstico temprano y el abordaje interdisciplinario en enfermedades neurológicas raras.

Palabras clave: trastornos del neurodesarrollo; hipotonía muscular; trastornos psicomotores; trastornos del lenguaje; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669.eng>

Cómo citar: Linares M, Lambertucci M, Castellani M. Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510669.

¹ Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina; ² Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina; ³ Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

Correspondencia para Manuel Linares: manulinares10@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-2-2025

Aceptado: 24-4-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del desarrollo neurológico con alteraciones en la motricidad y el habla constituyen un espectro clínico y genético heterogéneo, caracterizado por déficits motores, cognitivos y lingüísticos que afectan el neurodesarrollo infantil.¹ Entre estos, un subtipo raro asociado a mutaciones en el gen *DHX30* (OMIM: 617804) ha sido identificado en estudios recientes, con un patrón de herencia autosómica dominante y una alta prevalencia de mutaciones *de novo*.²

El fenotipo clínico de este trastorno incluye hipotonía congénita, retraso psicomotor, dificultades en la deglución, discapacidad intelectual y alteraciones del lenguaje, hallazgos clínicos documentados en reportes previos.³ La mutación en *DHX30* afecta la función de una helicasa de ARN dependiente de ATP, una enzima clave en la transcripción, exportación y traducción del ARN mensajero.⁴ Además, esta proteína participa en la formación de gránulos de estrés celulares, esenciales en la regulación de la respuesta al daño celular.⁵

Desde el punto de vista genético, las mutaciones de pérdida de función suelen estar asociadas con un fenotipo más leve, mientras que las variantes que afectan los motivos helicoidales centrales del gen (HCM) producen un cuadro más grave, con discapacidad intelectual, convulsiones, alteraciones en la marcha y lenguaje, y retraso significativo en el desarrollo.^{1,2} Hasta la fecha, se han documentado entre 95 y 106 casos en la literatura médica, con reportes en 17 países.^{1,3,4,6-8}

CASO CLÍNICO

Tercera hija de padres sanos no consanguíneos. Como antecedente heredofamiliar relevante, se destaca una abuela paterna diagnosticada con ataxia a los 28 años, sin estudios genéticos disponibles. La paciente nació por cesárea a las 37 semanas de gestación debido a antecedente de cesárea previa, con un peso de 3090 g, adecuado para la edad gestacional. Los puntajes de Apgar fueron 8 y 9 al primer y quinto minuto, respectivamente. Durante el período neonatal, el tamizaje metabólico, oftalmológico y auditivo no evidenció alteraciones, y las inmunizaciones fueron administradas conforme al calendario nacional.

Previamente sana, con crecimiento y desarrollo acorde a la edad, a los dos meses se detectó hipotonía generalizada, debilidad y una detención del crecimiento ponderal, lo

que motivó su seguimiento estrecho. A los cuatro meses, se constató la ausencia de sostén cefálico, una succión débil con episodios de fatiga al amamantarse y peso y talla por debajo del percentil 3 según las curvas de la Organización Mundial de la Salud. Ante estos hallazgos, fue derivada para iniciar seguimiento multidisciplinario sin diagnóstico concluyente inicial.

Entre los cuatro y cinco meses, la paciente requirió dos hospitalizaciones por bronquiolitis y neumonía adquirida en la comunidad. Mantuvo lactancia materna exclusiva hasta los seis meses, sin buen progreso ponderal. A los ocho meses, logró sostén cefálico transitorio, aunque no adquirió la capacidad de sedestación ni postura con trípode. En la evaluación neurológica, se evidenció atrapamiento del pulgar en ambas manos, ausencia de sonrisa social, hipotonía axial persistente y estrabismo divergente en ojo derecho. La madre refirió episodios recurrentes de cianosis peribucal, algunos de ellos relacionados con la alimentación y otros sin un desencadenante claro. También se reportaron vómitos persistentes.

Ante la persistencia de síntomas y el deterioro nutricional progresivo, a los once meses se decidió su internación para evaluación integral. Durante la hospitalización, se realizaron diversos estudios complementarios. El ecocardiograma Doppler transtorácico no evidenció alteraciones. En la resonancia magnética cerebral sin contraste se observó un quiste incidental de 0,8 cm en el plexo coroideo, sin otras alteraciones estructurales. La ecografía cerebral resultó sin particularidades. En la evaluación de la función deglutoria mediante videodeglución, se evidenció reflujo gastroesofágico con ascenso de la columna baritada al tercio medio del esófago, sin otras alteraciones funcionales ni anatómicas. Debido a la disfunción en la succión y deglución, se indicó la colocación de una sonda nasogástrica.

Ante el compromiso neuromuscular, se amplió el estudio con la realización de una biopsia muscular, la cual mostró hallazgos histológicos leves, sugestivos de un trastorno metabólico, pero sin hallazgos concluyentes. Se realizaron estudios metabólicos generales, incluidos ácidos orgánicos, purinas y pirimidinas, creatinina-cinasa (CPK), ácido láctico y función tiroidea, todos normales. También se descartó enfermedad de Pompe mediante determinación enzimática y atrofia muscular espinal mediante test genético. Dada la falta de hallazgos que orientaran a una

etiología específica, se decidió avanzar con un estudio de secuenciación de exoma clínico, con enfoque en canalopatías, collagenopatías y enfermedades mitocondriales. Ante la sospecha inicial de un trastorno neuromuscular tipo miastenia congénita, se inició tratamiento empírico con piridostigmina, sin respuesta clínica significativa.

A pesar del soporte nutricional mediante sonda nasogástrica y la implementación de terapias de estimulación temprana, la paciente presentó una progresión motora limitada. Estudios adicionales, como gammagrafía esofagogástrica y electroencefalograma, no revelaron alteraciones estructurales ni funcionales. Clínicamente, la paciente continuó perdiendo hitos madurativos, con progresión de la hipotonía generalizada, disminución de la fuerza de succión y deglución, pérdida de la bipedestación con apoyo y la aparición de trastornos del sueño. Es por este motivo, luego de múltiples reuniones interdisciplinarias, que se decidió la colocación de una gastrostomía con botón gástrico definitivo.

En julio de 2024, en colaboración con el Laboratorio de Genética de la Universidad Nacional de Córdoba, se confirmó el diagnóstico de trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla, asociado a una mutación *de novo* en el gen *DHX30* (OMIM: 617804). La familia fue informada en múltiples consultas interdisciplinarias sobre las características de esta entidad, su base genética, su patrón de herencia y su pronóstico, destacando la escasa información en la literatura disponible sobre esta condición, especialmente en poblaciones latinoamericanas.

DISCUSIÓN

El trastorno del desarrollo neurológico asociado a mutaciones en el gen *DHX30*, conocido como NEDMIAL, se caracteriza por un retraso psicomotor profundo, alteraciones motoras graves y ausencia o grave limitación del lenguaje.^{1,2} Los pacientes afectados suelen presentar hipotonía muscular desde la primera infancia, dificultades para alimentarse, alteraciones en la marcha atáxica o incapacidad para caminar, lo que impacta significativamente en su calidad de vida y desarrollo funcional. El deterioro cognitivo es marcado y constante, con presencia de discapacidad intelectual grave y un desarrollo del habla mínimo o inexistente.^{2,3,9}

Además del cuadro motor y cognitivo, se han descrito manifestaciones conductuales

compatibles con trastornos del espectro autista.³ Otras características fenotípicas frecuentes incluyen trastornos del sueño, dismorfismos faciales leves e hiperlaxitud articular, lo que sugiere un espectro clínico amplio y variable dentro de la enfermedad.^{1-3,6}

El estudio realizado por Lessel *et al.* identificó a 12 pacientes con NEDMIAL, describiendo seis variantes heterocigotas *missense de novo* en *DHX30*, asociadas a disfunción en la regulación global de la traducción del ARN mensajero.¹ En ese mismo estudio, se observó que los pacientes compartían un fenotipo caracterizado por hipotonía grave, discapacidad intelectual profunda y ausencia del lenguaje. Posteriormente, Cross *et al.* publicaron el primer caso de dos hermanos con la misma variante *missense*, quienes, además de las manifestaciones neurológicas clásicas, presentaron pulgares aducidos, criptorquidia y mosaicismo gonadal, ampliando el espectro fenotípico de la enfermedad.⁶

El trabajo de Mannucci *et al.* analizó 19 individuos con variantes heterocigotas *missense* en el dominio helicasa central de *DHX30*, observando que todos los casos presentaban retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual y graves alteraciones verbales. De estos pacientes, solo nueve lograron caminar, aunque con una marcha atáxica, mientras que 14 no desarrollaron lenguaje verbal. En cuatro pacientes se documentó la emisión de una única palabra y solo un individuo logró formar frases simples.²

Ueda *et al.* reportaron el caso de un adulto japonés de 22 años con una variante *missense* en *DHX30*, además de dos niñas con mutaciones *de novo*, aportando evidencia sobre la evolución a largo plazo de este trastorno.⁶

En América Latina, se ha reportado el caso de un paciente masculino de 4 años con encefalopatía epiléptica por mutación del gen *DHX30*.¹⁰ Dicho esto, nuestra paciente es el primer caso reportado en Argentina y el segundo en América Latina.

Según nuestra revisión de la literatura, hasta la fecha, encontramos entre 95 y 106 casos reportados.^{1-8,10}

Las características clínicas de nuestra paciente coinciden con las descritas anteriormente, particularmente en lo referente a la hipotonía axial grave, el retraso global del desarrollo y la ausencia del lenguaje.¹⁻³ Si bien la bibliografía disponible es escasa y la información sobre el pronóstico a largo plazo es

aún limitada, este caso subraya la importancia del diagnóstico genético temprano y del abordaje interdisciplinario en pacientes con síndromes neurológicos complejos de origen desconocido.^{4,11}

■

REFERENCIAS

1. Lessel D, Schob C, Küry S, Reijnders MRF, Harel T, Eldomery MK, et al. De Novo Missense Mutations in DHX30 Impair Global Translation and Cause a Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet.* 2017;101(5):716-24.
2. Mannucci I, Dang NDP, Huber H, Murry JB, Abramson J, Althoff T, et al. Genotype–phenotype correlations and novel molecular insights into the DHX30-associated neurodevelopmental disorders. *Genome Med.* 2021;13(1):90.
3. Miyake N, Kim CA, Haginoya K, Castro MAA, Honjo RS, Matsumoto N. De novo pathogenic <scp> DHX30 </scp> variants in two cases. *Clin Genet.* 2021;100(3):350-1.
4. Alomaim MM, Mushiba AM. A Novel De Novo Mutation of the DHX30 Gene in a Patient with Neurodevelopmental Disorder, Severe Motor Impairment, and Absent Language (NEDMIAL). *Cureus.* 2023;45(1):e33682.
5. Bosco B, Rossi A, Rizzotto D, Hamadou MH, Bisio A, Giorgetta S, et al. DHX30 Coordinates Cytoplasmic Translation and Mitochondrial Function Contributing to Cancer Cell Survival. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4412.
6. Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, Uehara T, Suzuki H, et al. A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):24.
7. Park EG, Seo GH, Yang A. DHX30-Associated Neurodevelopmental Disorder with Severe Motor Impairment and Absent Language: First Korean Case in two Siblings and Literature Review. *Ann Clin Lab Sci.* 2023;53(2):325-33.
8. DHX30 Foundation. DHX30 disorder [Internet]. DHX30.org; 2020. [Consulta: 18 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.dhx30.org/>
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. Barbosa LH, Santos LS dos, Monteiro AR. DHX30-related neurodevelopmental disorder: a case report and literature review. *Rev Med Minas Gerais.* 2021;31(Suppl 1):e-20210055.
11. Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico. *Prot Diag Ter Pediatr.* 2022;1:217-25.