

## Histidinemia atípica y desarrollo cognitivo

### Atypical hystidinemia and the cognitive development

Dra. Rosario María Somoano Suárez,<sup>I</sup> Lic. Yaser Ramírez Benítez,<sup>II</sup> MSc. Lic. Miriela Díaz Bringa,<sup>I</sup> Dra. Dairy Falcón Rodríguez<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Centro Docente de Rehabilitación del Neurodesarrollo "Rosa Luxemburgo". Cárdenas, Matanzas, Cuba.

<sup>II</sup> Universidad de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

<sup>III</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas "Juan Guiteras Gener". Matanzas, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la histidinemia es un defecto metabólico dentro del grupo de aminoacidemias. El defecto enzimático de la histidasa (histidin-amono-liasa) provoca alta concentración de histidina en sangre, líquido cefalorraquídeo, en la orina y en el sudor.

**Métodos:** un estudio de caso muestra el desarrollo evolutivo de un niño con histidinemia atípica y el impacto de la rehabilitación desde la edad temprana hasta la edad escolar.

**Resultados:** la condición patológica causada por la histidinemia atípica limita el desarrollo motor, neurológico, neuropsicológico, conductual y escolar del niño. La rehabilitación temprana muestra que las habilidades primarias de la marcha se adquieren en la etapa esperada, pero los problemas motores complejos mantienen su limitación en el desarrollo. Las dificultades en el lenguaje oral persisten en toda la edad temprana, la rehabilitación posibilita su perfeccionamiento con la edad.

**Conclusiones:** la histidinemia atípica muestra en el desarrollo alteraciones neurológicas, neuropsicológicas, neurofisiológicas, conductuales y académicas. La rehabilitación temprana brinda mejores condiciones de vida del infante. El carácter crónico de la enfermedad posibilita un pronóstico negativo en áreas esenciales como la conducta y la vida escolar.

**Palabras clave:** histidinemia atípica, cognición, neurodesarrollo, rehabilitación.

## ABSTRACT

**Introduction:** histidinemia is a metabolic defect within the group of aminoacidemias. The enzymatic defect of histidase (histidin-amono-lyase) cause high histidine concentration in the blood, the cerebrospinal fluid, in urine, and sweat.

**Methods:** a case study showed the developmental evolution of a child with atypical histidinemia and the impact of rehabilitation from early age to school age.

**Results:** the pathological condition caused by atypical histidinemia limits the motor, neurological, neuropsychological, behavioural and educational development of the child. The early rehabilitation shows that primary gait abilities are acquired in the expected phase, but the complex motor problems remained in the development phase. The language difficulties persist throughout the early childhood, but rehabilitation makes it possible to improve oral expression as age increases.

**Conclusions:** atypical histidinemia reveals neurological, neuropsychological, neurophysiological, behavioural and academic alterations in the development of the child. The early rehabilitation provides better living conditions to the child. The chronic nature of the disease indicates a negative prognosis in essential areas such as behaviour and education.

**Key words:** atypical histidinemia, cognition, neurodevelopment, rehabilitation.

---

## INTRODUCCIÓN

Las aminoacidemias orgánicas son enfermedades metabólicas caracterizadas por un exceso de determinados aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina. Estas se producen por un defecto enzimático en el metabolismo de los aminoácidos que da como resultado un aumento en el nivel de este tanto en la sangre como en los tejidos del organismo, así como acidosis metabólica.<sup>1</sup> Los cuadros clínicos tienen un nivel de severidad variable, con manifestaciones de naturaleza endocrina y neurológica, tan graves como crisis convulsivas, retraso mental, ataxia, coma y la muerte.<sup>2</sup>

La histidinemia (H) es uno de los tantos defectos metabólicos dentro del grupo de aminoacidemias. El defecto enzimático de la histidasa (histidin-amono-liasa) provoca alta concentración de histidina en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo, en la orina y en el sudor. En la orina se aprecian excesivas cantidades de histidina, ácido imidazolpirúvico, imidazoláctico e imidazolacético. La ausencia o presencia de ácido urocánico en el sudor de los pacientes permite clasificar la histidinemia en atípica (presencia) o clásica (ausencia). (Experiencia en el diagnóstico de las histidinemias. Taller Nacional para el diagnóstico y tratamiento de errores innatos del metabolismo. Centro Nacional de Genética Médica; 2011). Ambos subtipos tienen un origen genético de carácter autonómico recesivo en el alelo 12q 22-q23. Su prevalencia es de 1 por cada 10 000 sujetos en todo el mundo, aunque tiene una incidencia diferente en algunos países (en Estados Unidos 1 en 11 000 y en Japón 1 en 8 400).

La enfermedad, al igual que otras alteraciones metabólicas, presenta factores de riesgo generales y específicos. Dentro de los específicos están los modificables y no modificables en el desarrollo. Los generales pueden ser la comorbilidad con

---

afecciones orgánicas, neurológicas o físicas, las condiciones de riesgo perinatales como bajo el peso al nacer, el parto prematuro, la anoxia neonatal y el medio familiar desfavorable. Los factores modificables de la histidinemia son: el inicio del tratamiento con la dieta requerida una vez detectada la enfermedad, el conocimiento de alimentos ricos en histidina, y la disciplina familiar de mantener la dieta con rigurosidad.

En el caso de los no modificables están la duración de la histidinemia fetal, la severidad bioquímica de enfermedad, la pobre respuesta al tratamiento de la dieta (no todos los casos responden a la misma velocidad) y la secuela neurológica difusa. En relación con las alteraciones neurológicas, cualquier interrupción en la neurogénesis trae consigo limitaciones importantes en el desempeño intelectual, cognitivo y conductual, en una u otra etapa del desarrollo.

El trastorno del lenguaje, el retraso del crecimiento y las dificultades intelectuales y conductuales son huellas clínicas neurológicas que frecuentan esta enfermedad.<sup>3,4</sup> Incluso, varios estudios muestran que es una condición secundaria del autismo,<sup>5,6</sup> aunque también se han reportado en la literatura pacientes que no presentan estos síntomas neurológicos, y se comportan asintomáticos.<sup>7-9</sup>

Los valores séricos de la histidina se relacionan con la aparición temprana de los trastornos del lenguaje (síndrome fonológico-sintáctico), pero no con su tratamiento. No se han reportado beneficios en el desarrollo neurológico en pacientes histidinémicos con dieta pobre en histidina, incluso no se han detectado diferencias significativas entre grupos de pacientes que siguen o no dietas restrictivas de este aminoácido. Las alteraciones neurológicas establecidas en la vida gestacional no pueden ser modificadas por la dieta. Los sujetos que nacen con mayor concentración de histidina, presentan un mayor grado de afectación.

Otra característica importante es que los pacientes, aun cuando presentan alteraciones complejas del lenguaje, su coeficiente intelectual se ubica dentro del normal promedio. Las dificultades en las subescalas intelectuales muestran otras alteraciones cognitivas que es importante diagnosticarlas, ya que el coeficiente de inteligencia (CI) verbal predice el desempeño escolar del infante.<sup>10</sup>

Un estudio cubano comenta que el factor elevado de histidina se relaciona con trastornos del lenguaje, pero no con el retraso mental,<sup>11</sup> y resalta como endofenotipo cognitivo los problemas específicos del lenguaje en la H. Una investigación en el Centro Docente de Rehabilitación del Neurodesarrollo de Cárdenas tiene como objetivo caracterizar evolutivamente a un paciente escolar con H atípica. La investigación considera importante caracterizar al paciente desde los años de seguimiento y tratamiento en el centro. Se podrá valorar el impacto de la rehabilitación y la incorporación del niño a la escuela en tiempo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

- Edad y sexo: varón de 7 años de edad.
- Motivo de consulta: hipotonía muscular (6 meses de edad).
- Antecedentes patológicos familiares: por vía materna hay un primo epiléptico y retraso mental; y por la paterna, un primo epiléptico y esquizofrenia.
- Antecedentes personales: prenatales (tratamiento por infertilidad en la madre), y edad gestacional de 40,3 semanas; perinatales (Apgar 9-9, peso 3 520 g y fractura

de clavícula al nacer). Posnatales (ingreso prolongado por enfermedad bronquial alérgica, reflujo gastroesofágico grado IV, y múltiples ingresos para estudio genético).

Examen físico: hipotonía muscular, hiperlaxitud articular, marcada protrusión de la lengua (engrosada y torpe), con sialorrea abundante, orejas grandes y prominentes, filtro largo, frente amplia, dedos largos y delgados, estrabismo convergente bilateral y pies valgus.

Exámenes complementarios:

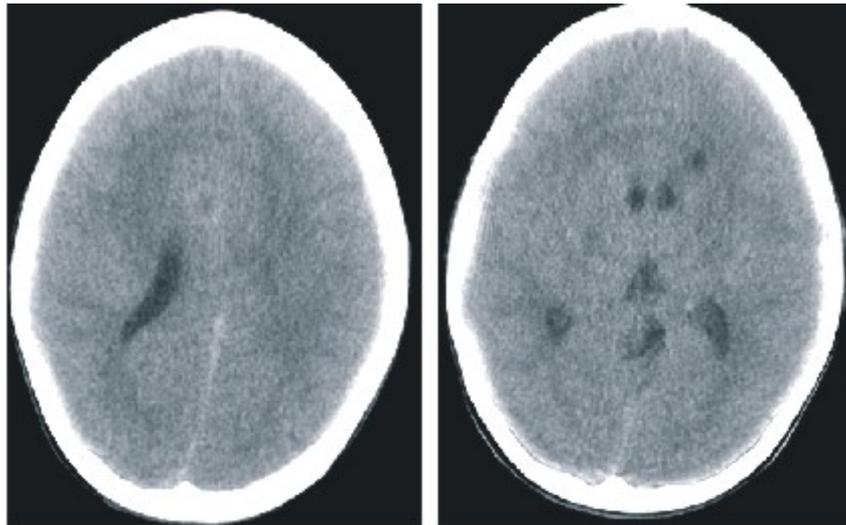
a) Examen genético: cariotipo normal. Se descarta el síndrome de Marfán por su fenotipo. Se descarta el síndrome Frágil X (diagnóstico molecular negativo). Se descarta la prueba citogenética molecular (FISH) para el cromosoma 22. No presenta pérdida estructural en el brazo largo del cromosoma 12 (no delección en q12).

b) Prueba de histidina: pruebas metabólicas en orina (histidina presente). Pruebas metabólicas en suero (histidina presente). Cuantificación de histidina sérica (SUMA) valor medio 3,45 mg/dL, valor real del caso 6,94 mg/ dL. Cromatografía en capa delgada (TLC) de ácido urocánico en sudor (histidina presente). Diagnóstico de histidinemia atípica (5,8 años/meses).

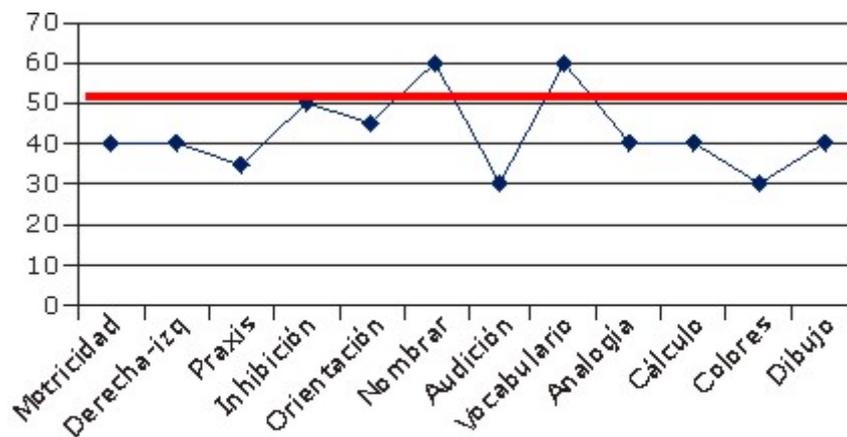
c) Examen del desarrollo: prueba Brunet Lezine (desde los 5 meses hasta los 5 años, entre 80 y 90 puntos), alteraciones en la actividad motora gruesa y en la coordinación visomanual, retardo en el lenguaje oral, grandes trastornos articulatorios con lengua engrosada con movimientos imprecisos. Conducta definida por marcada hiperactividad y agresividad. El *test* de Bender a los 5 años dio alterado por baja capacidad visual-motora y habilidades espaciales, las dos habilidades que debe tener el niño para ejecutar la prueba con éxitos.

d) Análisis neuropsicológico:

- Daño cerebral: EEG en límites normales. La tomografía anatómica estructural muestra ligera asimetría de hemisferios (Fig. 1).
- Perfil neuropsicológico (Fig. 2) (Instrumento Neuropsicológico Batería Luria Inicial, 2006, aplicado a los 6 años):<sup>12</sup> perfil homogéneo cercano al promedio. Como puntos fuertes, nombrar objetos y dibujos, vocabulario en imágenes y la memoria verbal; como puntos débiles, gestos y praxis, audición fonemática y denominación de colores. Fue alterada la atención sostenida visual (evaluada con la Prueba "El cazamano", de *Hernández Pérez E*, 2008).<sup>13</sup> En relación con la lateralización, es zurdo consistente con adecuado establecimiento de la asimetría interhemisférica, confirmado por la prueba de estereognosia manual (reconocimiento de objetos conocidos sin ayuda visual).
- Perfil intelectual: Escala de Inteligencia de Weschler para Escolares (WISC) a los 7 años. En la escala general obtuvo 85 puntos, en la escala verbal 91 y en la escala ejecutiva 80 puntos. La diferencia entre las escalas verbales y ejecutivas muestra posible lesión cerebral con mayor discapacidad en las habilidades ejecutivas.
- Conducta: la hiperactividad y agresividad continúa en la edad escolar, hay gran inmadurez emocional con marcada dependencia materna.
- Ámbito escolar: con objetivos del grado en curso no vencidos (1er. grado).



**Fig. 1.** Tomografía anatómica aplicada a los 8 años que arroja asimetría cerebral.



**Fig. 2.** Perfil neuropsicológico del niño a los 6 años. Rendimiento heterogéneo y con varios percentiles por debajo de la norma (en rojo) para su edad.

## DISCUSIÓN

La condición patológica causada por la H atípica limita el desarrollo motor, neurológico, neuropsicológico y escolar del niño.

El caso muestra una lesión neurológica progresiva con alteraciones en las habilidades motoras. El desarrollo motor durante los primeros años de vida (0-6 años) no es adecuado para su edad, según el coeficiente Brunet Lezine y la prueba de Bender. Los estudios evolutivos reportan que el defecto motor en los primeros años de vida, dado por lesiones neurológicas estáticas o progresivas, es un buen predictor de alteraciones motoras complejas, funciones ejecutivas y bajo rendimiento escolar.<sup>14-17</sup>

Las repercusiones negativas del desarrollo motor y las secuelas neurológicas-neurofisiológicas que condicionaron la alta concentración de histidina en la vida gestacional, crea un cuadro evolutivo con pronósticos negativos en el desarrollo cognitivo conductual del niño.

El perfil neuropsicológico en la edad preescolar muestra alteraciones que le impiden ejecutar o mantener una tarea con la concentración y precisión que requiere. Esencialmente, las dificultades están en la atención sostenida y en el control voluntario de la motricidad (síndrome ejecutivo). La rehabilitación desde los primeros años condicionó perfeccionar las habilidades motoras primarias (agarre, posición de las manos, fuerza, gatear, caminar, movimiento de la lengua, etc.), y quedaron limitadas las habilidades motoras complejas (posición de la lengua para articular la "r", movimientos secuenciales de las manos según el modelo de A. R. Luria,<sup>18</sup> ubicación espacial del acto motor, y control voluntario del acto motor dirigido por una orden verbal).

El pronóstico es negativo para las dificultades ejecutivas (controlar, verificar y vigilar cualquier actividad consciente dirigida con un propósito), no así para las habilidades motoras complejas.

Los problemas lingüísticos, comunes en la enfermedad, persisten en la edad crítica de desarrollo (2 a 6 años), y tienen un pronóstico limitado para avanzar. El entrenamiento facilita el perfeccionamiento de la habilidad, pero deja un limitado desarrollo en la discriminación fonemática (insuficiente desarrollo funcional de la región temporal parietal izquierda).

La literatura reporta<sup>11</sup> que los niños con H presentan como déficit cognitivo fundamental las alteraciones en el lenguaje oral. El estudio de caso muestra que la lesión neurológica tiene un mayor peso en las regiones frontales y en la unión temporal parietal izquierda, lo que explica sus problemas en el lenguaje oral, y con pronósticos negativos para el lenguaje escrito y el cálculo matemático con apoyo oral.

En relación con la rehabilitación, el lenguaje oral fue estimulado en su período crítico con un relevante resultado en la amplitud del vocabulario, lo que le permite disponer de palabras para denominar y reconocer objetos vistos y dibujados. Se logró que su lenguaje oral fuera conversacional, respetando las normas gramaticales. La discriminación oral de fonemas (dificultad persistente en la enfermedad) es un punto débil en su perfil neuropsicológico, esencialmente en los fonemas de sonidos parecidos (b-p, n-m). En la misma etapa (0-6 años) se pudo visualizar que la articulación de los sonidos se encontraba apráxica, fundamentalmente del aparato fonador (rigidez moderada de lengua y los labios). Aun existiendo estas dificultades, se pudo observar que con el aumento de la edad su lenguaje oral se fue perfeccionado, pero todavía persisten problemas con pronósticos ligeros o moderados.

La tomografía estructural confirma que existe un déficit neurológico difuso persistente. Aun cuando el EEG no pudo mostrar alteraciones, se conoce, por la batería neuropsicológica aplicada, que las alteraciones tienen una localización en las regiones promotoras del lóbulo frontal y el giro supramaginal y angular donde se unen las regiones parietal inferior y temporal superior. Considerando los pronósticos negativos de la etapa evolutiva (0-6 años), se puede comentar que la próxima etapa escolar estará con un grupo de limitaciones importantes.

Las habilidades académicas en el primer año no pueden tener avances cuando existen estos problemas cognitivos. Los primeros pasos del aprendizaje de la lectura, la escritura y nombrar números en las matemáticas, no pueden tener

efectos desarrolladores cuando la integración de los fonemas se encuentra fragmentada en el niño. Además, no podrá tener avances considerables cuando la secuencia de actos motores complejos no tiene una dirección según la orden verbal (praxis oral) y en una ubicación espacial exigida (ubicación espacial del acto motor).

Las dificultades en la adquisición de los contenidos escolares, el coeficiente intelectual normal, la sistematicidad de un maestro en el aula, las alteraciones cognitivas en el desarrollo, los antecedentes patológicos familiares de enfermedades de peso hereditables, y la presencia de una lesión progresiva del sistema nervioso, permiten pensar que el niño tiene un trastorno específico del aprendizaje con pronósticos negativos. Los problemas en el aprendizaje pueden estar en la lectura (dislexia) y las habilidades matemáticas (discalculia).<sup>19,20</sup>

El bajo control de la alteración metabólica de la histidinemia en la vida fetal provoca un efecto patológico persistente con la edad, y por consiguiente, alteraciones neurológicas y conductuales de carácter crónico durante las próximas etapas de la vida del infante. Se puede esperar que el infante incorpore contenidos académicos en sus primeros años, pero la complejidad de los contenidos educativos con la edad y los pronósticos negativos de las funciones ejecutivas y académicas, llevará a un desempeño escolar con dificultades, incluso, con fracasos.

La rehabilitación temprana facilita que el niño tenga un avance considerable en su desarrollo, pero son las alteraciones neurológicas en la etapa gestacional, por la concentración de la histidina, las que no permiten que el niño avance según su edad en algunas habilidades cognitivas conductuales. Los desórdenes biológicos pueden limitar el desarrollo psicológico del infante, aun cuando los efectos socioeducativos sean desarrolladores.

Se puede concluir que la histidinemia atípica muestra en el desarrollo alteraciones neurológicas, neuropsicológicas, neurofisiológicas, conductuales y académicas, aunque la rehabilitación temprana brinda mejores condiciones de vida del infante. El carácter crónico de la enfermedad ocasiona un pronóstico negativo en las habilidades cognitivas conductuales (funciones lingüísticas sintácticas, ejecutivas y académicas) y la vida escolar.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro especial agradecimiento al *Proyecto Programa de Atención Temprana del Neurodesarrollo Basado en la Familia y la Comunidad*, de Cárdenas, Matanzas, Premio Provincial del CITMA y Premio Provincial de Salud, sin cuya colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Rey L. Consideraciones sobre el diagnóstico bioquímico de las enfermedades heredometabólicas. Cap III. Aminoacidemias. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 71.
2. Cornejo V, Raimann B. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E, eds. Errores innatos del metabolismo de los niños. 2ª ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003. p. 139-72.

3. Colectivo de autores. *Pediatría* Tomo VI. Cap. 163. Defecto congénito en el metabolismo de los aminoácidos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 2449.
4. Colectivo de autores. *Pediatría*. Tomo I. Parte III. Cap. 13. Psicopatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 111.
5. Pardo-Govea T, Solís-Áñez E. Aspectos inmunogenéticos del autismo. *Revisión invest clín.* 2009;50(3):393-406.
6. Mulas F, Etchepareborda M, Hernández S, Abad L, Téllez de Meneses M, Mattos L. Bases neurobiológicas de los trastornos específicos de la comunicación (espectro autista). *Rev Neurol.* 2005;41(Supl 1):149-53.
7. Levy HL, Taylor RG, McInnes RR, Scriver CR. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2-3.
8. Levy HL, Shin VE, Madigan PM. Routine newborn screening for histidinemia: clinical and biochemical results. *New Eng J Med.* 1974;291:1214-9.
9. Levy HL, Taylor RG, McInnes RR. Disorders of histidine metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1807-20.
10. Amor Díaz V. *Diseño de instrumentos de evaluación de la capacidad intelectual en la edad escolar [tesis]*. Centro de Neurociencias de Cuba. Ciudad de La Habana; 2011.
11. Robaina Jiménez Z, Gainza DB, Roura JC, Arango JAM. Histidinemia y trastornos del lenguaje en una muestra de la población cubana. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2010;4(1):29-31.
12. Manga D, Ramos F. *Luria inicial: evaluación neuropsicológica en la edad preescolar. Manual*. Madrid: TEA Ediciones; 2006. p. 100-10.
13. Pérez Hernández E. *Desarrollo de los procesos atencionales [tesis]*. Universidad de Complutense de Madrid. España; 2008.
14. Ramírez Benítez Y, Díaz Bringas M, Hernando Cuba D, Samoano MR. *Batería Neuropsicológica Luria Inicial y Procesos Atencionales*. *Revista Chilena de Neuropsicología.* 2011;6(1):2-6.
15. Abad-Mas L, Ruiz-Andrés R, Moreno-Madrid FM, Sirera-Conca A, Marcel Cornesse, Delgado-Mejía ID, Etchepareborda MC. Entrenamiento de funciones ejecutivas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol.* 2011;52(Supl 1):S77-S83.
16. Poeta LS, Rosa-Neto F. Evaluación motora en escolares con indicadores del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *REV NEUROL.* 2007;44(3):146-9.
17. Gilbert DL, Isaacs KM, Augusta M, MacNeil LK, Mostofsky SH. Motor cortex inhibition. A marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology.* February 15 2011;76:592-3.
18. Luria AR. *El cerebro en acción*. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1982.

19. John Gabrieli DE. Dyslexia: a new synergy between education and cognitive neuroscience. SCIENCE. 2009;325(17):280-3.

20. Estévez Pérez N. Discalculia del desarrollo. Un estudio neuropsicológico y morfométrico [tesis]. Centro de Neurociencias. La Habana; 2005.

Recibido: 2 de noviembre de 2011.

Aprobado: 9 de febrero de 2012.

*Rosario María Somoano Suárez.* Centro Docente de Rehabilitación del Neurodesarrollo "Rosa Luxemburgo". Esquina de Céspedes y Minerva, municipio Cárdenas. Matanzas, Cuba. Correos electrónicos: [neurocar.mtz@infomed.sld.cu](mailto:neurocar.mtz@infomed.sld.cu)  
[yramirez@ucf.edu.cu](mailto:yramirez@ucf.edu.cu)