

## Histidinemia y Trastornos del lenguaje en una muestra de la población cubana

### Histidinemia and language disorders: case study and controls in a sample of the Cuban population

*Zoe Robaina Jiménez,<sup>I</sup> Deolinda Bosch Gainza,<sup>II</sup> Jiovanna Contreras Roura,<sup>III</sup> Jazminia Anayl Moreno Arango,<sup>IV</sup> Lixandra Texidor Llopiz,<sup>V</sup> Marcia López Betancourt,<sup>VI</sup> Estela Morales Peralta,<sup>VII</sup> Lisset Evelyn Fuentes Smith<sup>VIII</sup>*

#### Resumen

La histidinemia es uno de los errores innatos más frecuentes en la infancia, su incidencia es alrededor de 1:15 000. Su manifestación más notable es el trastorno del lenguaje. Se realizó un estudio analítico de casos y controles. Se estudiaron 20 niños con trastornos del lenguaje de causa desconocida, que constituyeron los casos. Los controles fueron 50 niños sin alteraciones del lenguaje. En ambos grupos la concentración de histidina en suero fue determinada por los métodos espectrofluorimétrico y ultramicroanalítico. Ambos procedimientos mostraron que la probabilidad de encontrar niveles del histidina en un individuo con desórdenes aislados del lenguaje, de causa desconocida, fue treinta veces más alta que los observados en el grupo control. El segundo método demostró ser una herramienta útil para la determinación de los valores de histidina en suero.

**Palabras clave:** Histidinemia, Trastornos del lenguaje, histidina

#### Abstract

Histidinemia is one of the most frequent innate errors during childhood with a prevalence of nearly 1:15 000, speech disorder being its more remarkable result. An analytical study of cases was carried out to twenty children with language disorders due to unknown cause, while the control group was formed by 50 children without language alterations. In both groups the concentration of histidine in serum was determined by the fluorometric spectrometry and ultramicroanalytic methods. Both procedures showed that the probability of finding high levels of histidine in an individual with isolated language disorders of unknown cause was thirty times higher than the one observed in the control group. The second method also demonstrated being a useful tool for the determination of histidine levels in serum.

**Keywords:** Histidinemia, language disorders, histidine.

#### Introducción

La histidinemia es la elevación de la concentración en sangre del aminoácido histidina. Constituye uno de los errores innatos del metabolismo más frecuentes en la edad infantil, con una incidencia de 1:15 000 y una herencia autosómica recesiva.<sup>1,2</sup>

En Cuba no se conoce hasta el momento ningún caso descrito de histidinemia, aunque se cuenta con la tecnología para determinar los niveles de histidina a través de espectrofluorimetría. Además, se podría disponer de procedimientos alternativos mediante el sistema ultramicroanalítico (SUMA) de amplio uso en

<sup>I</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba. zoerobaina@infomed.sld.cu

<sup>II</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Guantánamo, Cuba.

<sup>III</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. MsC, Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. MsC, Aspirante a Investigador. Centro Nacional de Genética Médica.

<sup>V</sup> Ingeniera Química. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Logopedia y Foniatría. Hospital Infantil "Pedro Borrás". Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>VII</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Investigador Titular, Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>VIII</sup> Licenciada en Matemáticas. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

nuestro medio, del cual no se ha explorado su utilidad para este diagnóstico.

Algunos autores señalan que la histidinemia se asocia a trastornos del lenguaje. Sin embargo, no existe un consenso general al respecto. En tal sentido hay quien plantea que los niveles de histidina aumentados no se relacionan a síntoma alguno y que se trata de una condición benigna que se comporta de forma asintomática.<sup>1,2</sup> Ante tal discrepancia es importante ahondar sobre la relación de los niveles elevados de histidina y la aparición de las alteraciones del lenguaje, ya que éste constituye una de las formas principales de expresión de sentimientos, necesidades, pensamientos, y por lo tanto contribuye a la adquisición de nuevos conocimientos. Por tal motivo, sus alteraciones perturban el aprendizaje.<sup>3,4</sup> Conocer la causa que afecta el lenguaje apoyaría el diagnóstico de sus alteraciones y permitiría un adecuado asesoramiento genético.

## Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles. La muestra quedó conformada por 20 pacientes atendidos en el servicio Logopedia y Foniatría del Hospital Pediátrico "Pedro Borrás", que sufrían trastornos del lenguaje aislado en los que no se pudo conocer su causa. Estos conformaron los casos. Los controles fueron 50 niños en los que se descartó cualquier forma de trastorno del lenguaje, que asistieron al laboratorio clínico de la consulta externa del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez".

En todos los niños se realizó la cuantificación de histidina en suero a través de espectrofluorimetría.<sup>4</sup> Se consideraron normales los valores de histidina entre 11,6  $\mu\text{mol/l}$  y 80,5  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>5</sup>

Se determinó además la concentración de histidina en suero según el sistema ultramicroanalítico (SUMA), tanto en los casos como en los controles.

Con los resultados obtenidos por ambos métodos se creó una base de datos empleando el Microsoft Excel. En el procesamiento estadístico se utilizó el paquete estadístico *Statistica v 6.0*; y se realizó a través de la aplicación de la prueba Chi-Cuadrado y el Test Exacto de Fisher, con un grado de confianza del 95%. Además se calculó el *Odd Ratio* (OR) para un Intervalo de confianza del 95%.

El método espectrofluorimétrico fue considerado el proceder de referencia para determinar la concentración de histidina en suero. A partir de este se halló la sensibilidad, especificidad e índice de Youden del método ultramicroanalítico.

Antes de ser incluido cada niño en la investigación, se solicitó consentimiento de sus padres. Se garanti-

zó confidencialidad de los datos que fueron hallados. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética Médica y de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica, al cumplir con los principios de la Declaración de Helsinki (1975) para investigación en humanos.

## Resultados

En la tabla 1 se muestran los niveles de histidina determinados por el método espectrofluorimétrico. A través de este proceder se observó niveles altos de histidina en el 75 % de los casos (15/20) y solo en el 10% de los controles (5/50).

Al aplicar la prueba exacta de Fisher se demostró que existe diferencia significativa entre los niveles elevados de histidina hallados en los niños con trastornos del lenguaje y los controles. Se obtuvo un *Odd Ratio* de 27, para un intervalo de confianza de 95%.

**Tabla 1:** Distribución de los resultados de Histidina obtenidos por Espectrofluorimetría.

Resultados	Elevados	Normales	Total
Casos	15	5	20
Controles	5	45	50
Total	20	50	70

Fuente: Base de datos.  
Chi-Cuadrado= 29.58 p=0.0000  
OR=27 IC95%=(6.86; 106.3)

En la tabla 2 se observan los niveles de histidina hallados a través del SUMA. En el grupo de niños con trastorno del lenguaje el nivel de histidina estuvo incrementado en el 85% de los casos, en cambio en el grupo control se encontró aumentado en solo 8 de los 50 estudiados, lo que representó el 16%.

**Tabla 2:** Distribución de los resultados de Histidina obtenidos por SUMA

Resultados	Elevados	Normales	Total
Casos	17	3	20
Controles	8	42	50
Total	25	45	70

Fuente: Base de Datos  
Chi-Cuadrado= 29.62 p=0.0000  
OR=29.75 IC95%=(7.04; 125.8)

En el cálculo de la prueba estadística de Chi-Cuadrado se observó un valor de 29,62.

A través del cálculo del *Odd Ratio* se determinó que resultó 29,75.

La sensibilidad del método ultramicroanalítico fue del 85% y su especificidad de 84%; para un Índice de Youden de 0,69. Así la eficiencia de este proceder fue de 84%.

## Discusión

La histidinemia era considerada una condición rara sin embargo, a través de programas de pesquisa-neonatal o en poblaciones seleccionadas, sea por desórdenes del lenguaje o retraso mental, se ha demostrado que es un frecuente error metabólico (EM).<sup>6,7</sup> De hecho, Suchi y col (1995) reportaron que la histidinemia es el EM más frecuente en Japón (1:8 400), con una prevalencia significativamente alta con respecto a otros países.<sup>6,8</sup> Su manifestación más constante son las alteraciones del lenguaje.

En la muestra que estudiamos, encontramos que la probabilidad de hallar niveles altos de histidina en un individuo con trastornos del lenguaje aislado, de causa desconocida, fue cerca de treinta veces superior a la observada en el grupo control, por ambos métodos (pues el OR fue de 27 y 29,75 para los métodos espectrofluorimétrico y ultramicroanalítico, respectivamente). Al existir una diferencia significativa para los niveles de concentración de histidina entre los grupos estudiados, se demuestra que la presencia de niveles altos de este aminoácido no es debido a la casualidad, sino es una evidencia que apoya el hecho de que esté asociado al trastorno del lenguaje que sufren los casos. Al no contar en la actualidad con los valores de referencia de nuestra población, no se puede concluir con certeza el diagnóstico de histidinemia en estos pacientes.

El análisis bioquímico constituye la base del diagnóstico de los trastornos metabólicos, entre ellos la histidinemia. Para realizar la cuantificación de histidina se han empleado la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie, métodos cromatográficos (incluido HPLC), espectrometría de masa y espectrofluorimetría. Este último es considerado una macrotécnica con gran especificidad, proponiéndose como proceder de elección por varios autores.<sup>3,9,10</sup>

A partir de estos resultados se puede plantear que el método de SUMA también constituye una herramienta útil ya que su especificidad y sensibilidad, al compararlo con el método espectrofluorimétrico, así lo demostró. Tiene como ventaja la reducción del volumen de los reactivos y muestras empleadas, haciéndolo económico y más noble para el paciente. Teniendo en cuenta estas observaciones se recomienda utilizar dicho método para establecer los valores de referencia de concentración de histidina en suero para la población cubana.

## Referencias bibliográficas

1. Levy HL, Taylor RG, McInnes RR, Scriver CR. The Metabolic Bases of Inherited Disease. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {235800}: {2/23/2006}: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
3. Gordon N. Delayed speech and histidinemia. Dev Med Child Neurol. 1990; 12:104.
4. Lott IT, Wheedlen JA, Levy HL. Speech and histidinemia: methodology and evaluation of four cases. Dev Med Child Neurol. 2000;12:596-6003.
5. Slocum RH, Cummings JG: Amino acid analysis of physiological samples. Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics. New York: Willey-Liss Press; 1991.
6. Histidinemia, a biochemical variant or a disease. Dept. of Pediatrics. Austria: Vienna University; 2006.
7. Scriver CR, Levy HL. Histidinemia. Part I: Reconciling retrospective and prospective findings. J Inher Metab Dis. 1983;6:51-3.
8. Levy HL, Lessons from the past- looking to the future. Newborn screening. Pediatr Ann. 2003;Aug.32 (8):505-8.
9. Widhalm K, Virmani K. Long-term follow-up of 58 patients with histidinemia treated with a histidine-restricted diet: no effect of therapy. Pediatrics. 1994;94:861-6.
10. Khanna R, Chang TM. Characterization of L-histidine ammonia-lyase immobilized by microencapsulation in artificial cells: preparation, kinetics, stability and in vitro depletion of histidine. Int J Artif Organs. 1990;13:189-95.