



TÍTULO: HISTIDINEMIA EN PACIENTE PEDIÁTRICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores:

Izvania Yaremi, Modoy Valiente¹, Andreilis Maday, Rodríguez Vázquez¹, Rosana Isabel, Pérez Portuondo¹, Claudia Dayalis, Sarmiento Baralt², Carmen Juana Burgal Cintra³

Estudiantes de cuarto año de Medicina, Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba ¹

Estudiante de quinto año de Medicina, Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba ²

Doctora en Ciencias de la Educación, Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba³

izvaniam@gmail.com

Resumen

Introducción: La histidinemia es un trastorno metabólico autosómico recesivo causado por una deficiencia de la enzima histidasa. Las histidilinas son necesarias para el metabolismo del aminoácido histidina. Es una enfermedad que se considera benigna y la mayoría son evidencia del desarrollo de varios síntomas como hiperactividad, trastornos del lenguaje y a menudo retraso mental.

Objetivo: Describir el caso de un paciente pediátrico con histidinemia, diagnosticado en el Hospital Infantil Norte Antonio Béguez César, Santiago de Cuba, en el 2021.

Discusión: La condición patológica causada por la Histidinemia limita el desarrollo motor, neurológico, neuropsicológico y escolar del niño. 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.

Conclusiones: La histidinemia muestra en el desarrollo alteraciones neurológicas, neuropsicológicas, neurofisiológicas, conductuales y académicas, aunque la rehabilitación

temprana brinda mejores condiciones de vida del infante.

INTRODUCCIÓN

La histidinemia (H) es uno de los tantos defectos metabólicos dentro del grupo de aminoacidemias, en este caso, es la elevación de la concentración en sangre del aminoácido histidina. 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. Metabolitos de la histidina en orina, ácido imidazolpirúvico, imidazoláctico e imidazolacético. y concentraciones disminuidas de ácido urocánico en sangre y piel. La ausencia o presencia de ácido urocánico en el sudor de los pacientes permite clasificar la histidinemia en atípica (presencia) o clásica (ausencia). Ambos subtipos tienen un origen genético de carácter autosómico recesivo. La deficiencia de la histidasa está relacionada con mutaciones en el gen de la histidina amoníaco-liasa HAL (12q22- q24.1).^(1,2)

El interés en el metabolismo de la histidina y las enfermedades relacionadas con este metabolismo comenzó con el descubrimiento de la Histidinemia en 1961. Ghadimi y colaboradores encontraron concentraciones aumentadas de histidina en sangre y orina de dos hermanos y concluyeron que este hallazgo representaba un error innato del metabolismo de la histidina. Uno de estos hermanos tenía alteraciones en el lenguaje, lo cual sugiere que la Histidinemia puede provocar anomalías clínicas.⁽³⁾

El trastorno del lenguaje, el retraso del crecimiento y las dificultades intelectuales y conductuales son huellas clínicas neurológicas que frecuentan esta enfermedad.^(4,5) Incluso, varios estudios muestran que es una condición secundaria del autismo^(6,7), aunque también se han reportado en la literatura pacientes que no presentan estos síntomas neurológicos, y se comportan asintomáticos. Los sujetos que nacen con mayor concentración de histidina, presentan un mayor grado de afectación.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Algunos autores señalan que la histidinemia se asocia a trastornos del lenguaje. Sin embargo, no existe un consenso general al respecto.

Un estudio cubano comenta que el factor elevado de histidina se relaciona con trastornos del lenguaje, pero no con el retraso mental, y resalta como endofenotipo cognitivo los problemas específicos del lenguaje en la enfermedad.⁽²⁾

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). En la búsqueda de información de casos de histidinemia en nuestro país, no se encontraron bibliografías que lo registren, por lo tanto se hace más interesante el análisis de este caso, debido a la poca o nula referencia existente en Cuba.

La histidinemia es un trastorno metabólico poco frecuente caracterizado por niveles elevados de histidina en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. El trastorno se caracteriza bioquímicamente por un nivel elevado de histidina en sangre. La incidencia de histidinemia es baja, por lo que casos reportados sobre esta enfermedad son escasos nacionalmente; por lo que se consideró reportar este caso con el objetivo de mejorar el conocimiento y la evidencia científica, para poder aplicar en la práctica clínica un correcto diagnóstico y tratamiento, intentando que este sea lo más conservador posible.

OBJETIVO

Describir el caso de un paciente pediátrico con histidinemia, diagnosticado en el Hospital Infantil Norte Antonio Béguez César, Santiago de Cuba, en el 2021.

PRESENTACIÓN DEL CASO

-Datos generales del paciente: paciente masculino CRP de 6 años de edad, blanco, preescolar, procedencia urbana

-Antecedentes patológicos personales:

Prenatales

•Edad gestacional al parto 41 semanas

•No presentó amenaza de aborto

•Movimientos fetales débiles

•Todos los estudios prenatales realizados del programa de genética en el embarazo fueron normales.

Perinatales

•Parto distócico por cesárea por trabajo de parto prolongado y meconio

•Peso al nacer 3200 gramos

•Apgar 9-9, No cianosis, no íctero, no hipotonía

Posnatales

•Ingreso por infección respiratoria a los 15 días de vida. Llevó tratamiento con Cefalosporina y Amikacina

•Desarrollo Psicomotor adecuado para su edad hasta aproximadamente el año de edad donde el lenguaje no se inicia adecuadamente.

Antecedentes Patológicos Familiares: Tío paterno presentó Dislalia en la primera infancia.

Hábitos tóxicos: --

Motivo de ingreso: no comunicación verbal e hiperactividad

Paciente masculino de 6 años de edad, procedencia urbana, producto de un parto distócico por cesárea, a término (41 semanas), normopeso al nacer (3200 gramos). Presentó retardo del desarrollo psicomotor a partir del año de edad dado por retardo del lenguaje, hiperactividad y poca concentración, además de no relacionarse con otros niños. A partir de ese momento fue evaluado por diferentes especialidades, Otorrinolaringología, Psiquiatría, Psicología, Logofoniatría, Neurofisiología y Pedagogos planteando espectro autista. Se le realizaron varias pruebas como audiometría, electroencefalograma, potenciales evocados, que fueron normales, excepto las pruebas metabólicas en orina, las cuales dieron alteradas, decidiéndose su seguimiento por genética buscando error innato en el metabolismo de los aminoácidos. Se le realiza cuantificación de aminoácidos por cromatografía dando alterada la histidina, se hace cuantificación de histidina dando también elevada. Se decide su ingreso en el centro para mejor estudio y tratamiento.

-Examen Físico

Cabeza: Cráneo-cara normoconfigurados, orejas de posición normal y simétricas. Cuello: corto, simétrico, cilíndrico, sin adenopatías, no doloroso.

Tórax: normoconfigurado Abdomen: sin alteraciones.

Extremidades: normoconfiguradas

Piel: sin alteraciones

Genitales: normales propios del sexo y edad Neuromuscular: adecuado para su edad

Retardo mental: Intelecto conservado

Lenguaje: Retraso del lenguaje para la edad. Dice algunas palabras, utiliza señales para comunicarse. Es capaz de seguir algunas órdenes pero con dificultad.

Conducta: Hiperactivo

-RAM: no refiere -Operaciones: no refiere -Transfusiones: no refiere

-Exámenes complementarios:

Prueba metabólica en orina: 15/09/2021

oFeCl positiva (aminoácidos en la orina)

oNinhidrinapositiva (aminoácidos en la orina)

oResto de estudios negativos

Cuantificación de aminoácidos por cromatografía (HPLC): 15/09/2021

oGlicina 1021 (IR 2 – 7 años: 21 a 982)

oHistidina 988 (IR 2 – 7 años: 35 a 281)

oValina 130 (IR 2 – 7 años: 146 a 415)

oRestos de aminoácidos dentro del rango normal

Cuantificación de histidina:	5.36 mg/dl (IR 1 – 3.76 mg/dl)
Estudio cromosómico:	46, XY, 550 bandas, en 10 metafases. Normal
Estudio molecular para "5, Fragil X":	negativo.
Alelo con 28 repeticiones.	Normal
Marcadores de daño oxidativo:	normales a todas las pruebas.
Marcadores de defensas antioxidantes:	normales a todas las pruebas.
Ensayo cometa alcalino:	normales a todas las pruebas.
Diagnóstico definitivo:	histidinemia

DISCUSIÓN

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

Los valores normales de histidina en los pacientes pediátricos es de 35 a 281, mientras que en el paciente es de 988. Valores que corroboran el diagnóstico.

El desarrollo motor durante los primeros años de vida (0-6 años) no es adecuado para su edad en el caso presentado

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.⁽²⁾

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 condicionará 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,⁽⁵⁾ ubicación espacial del acto motor, y control voluntario del acto motor dirigido por una orden verbal). En nuestro paciente se refiere todo lo antes expuesto.

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 que los niños con Histidinemia presentan como déficit cognitivo fundamental las alteraciones en el lenguaje oral. Resultados que se corroboran en nuestro paciente.

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.

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).⁽⁹⁾

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.

La histidinemia causa complicaciones si no es tratada, ejemplo de estas son discapacidad intelectual, problemas de conducta y trastornos de aprendizaje.⁽¹¹⁾

Son mínimos los pacientes reportados tanto mundial como nacionalmente resultando novedoso el estudio de este caso ya que así se tendrá un mejor conocimiento acerca de la enfermedad para en la práctica médica diaria establecer un mejor diagnóstico. Además de que es una enfermedad rara y

es posible que no manifieste síntomas físicos y aún esté presente en el paciente.

No se conoce tratamiento eficaz para la enfermedad. Sin embargo ciertos investigadores han buscado contrarrestar dicha enfermedad auxiliándose de una restricción en la ingesta de histidina en la dieta, aunque no son del todo eficaces ya que la concentración plasmática de histidina no disminuye adecuadamente. También en la actualidad se estudia el empleo de análogos de la serotonina como posible tratamiento.

CONCLUSIONES

La histidinemia muestra en el desarrollo alteraciones neurológicas, neuropsicológicas, neurofisiológicas, conductuales y académicas, aunque la rehabilitación temprana brinda mejores condiciones de vida del infante. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robaina- Jiménez Z, Bosch- Gainza D. Histidinemia y Trastornos del lenguaje en una muestra de la población cubana. Rev Cubana Genet Comunt. [Internet]. 2010. Citado el 20/01/2022. 2010;4(1):29-31. Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200006.
2. Somoano Suárez RM, Ramírez Benítez Y, Díaz Bringa M, Falcón Rodríguez D. Histidinemia atípica y desarrollo cognitivo. Rev Cubana de Endocrinología. [Internet]. 2012. Citado el 21/01/2022. 2012;23(2). Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200006.
3. Frika San. Histidinemia. [Internet] 2019. Citado el 20/09/2021. Disponible en <https://es.slideshare.net/Femina27/histidinemia>.
4. Colectivo de autores. Pediatría Tomo IV. Cap. 163. Defecto congénito en el metabolismo de los aminoácidos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. P. 2449.
5. Colectivo de autores. Pediatría Tomo I. Parte III. Cap. 13. Psicopatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. P. 111
6. Pardo – Govea T, Solís Áñez E. aspectos inmunogenéticos del autismo. Revisión invest clín. 2009;50(3):393-406
7. 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

8. Histidinemia: Síntomas, signos y causas. Manual Salud. [Internet]. 2020. Citado el 20/01/2022. Disponible en:

https://manualsaludcom.cdn.ampproject.org/v/s/manualsalud.com/histidinemia/?amp_js_v=a6&_gsa=1&usqp=mq331AQKKAFFQArABIACAw%3D%3D#aoh=16464502382203&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&_tf=De%20%251%24s&share=https%3A%2F%2Fmanualsalud.com%2Fhistidinemia%2F

9. Histidinemia – Symptoms, Causes and Cur. Fármaco.net. [Internet]. 2020. Citado el 20/01/2022. Disponible en

https://xn--www-frmaco-netzgb.cdn.ampproject.org/v/s/www.xn-frmacopta.net/healthes/histidinema/ampamp_js_v=a6&_gsa=1&usqp=m331AKKAFFQArABIACAw%3D%3D#aoh=16464502382203&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&_tf=De%20%251%24s&share=https%3A%2F%2Fwww.xn--frmacopta.net%2Fhealthes%2Fhistidinemia

10. Síndrome de histidinemia. Ecured. [Internet]. Citado el 20/01/2022.

11. Histidinemia. [Internet]. Citado el 20/01/2022. Disponible en:

www.farmaconet.cdn.ampproject.org/v/s/www.xn-frmacopta.net/healthes/histidinemia/amp_js_v=a6&_gsa=&usqp=mq331AQKKAFFQArABIACAw%3D#aoh=16464502382203&referrer=https%3A%