

## Características electroencefalográficas de niños con trastornos en el desarrollo del lenguaje con y sin histidinemia

Daniel Quintana Hernández<sup>1</sup>, Liane Aguilar Fabrè<sup>2</sup>, Paulina Araceli Lantigua Cruz<sup>3</sup>, Denia Tasé Vila<sup>4</sup>, Yohandra Calixto Robert<sup>5</sup>, Jiovanna Contreras Roura<sup>6</sup>, Orietta Hernández Cuervo<sup>7</sup>, Teddy Osmin Tamargo Barbeito<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en atención integral al niño. Profesor instructor. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Especialista de II grado en Fisiología normal y patológica. Profesor e Investigador auxiliar. Dpto. de Neurofisiología. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>3</sup>Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II grado en Genética Clínica. Profesor e investigador titular. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>4</sup>Licenciada en Enfermería. Master en Asesoramiento Genético. Profesor instructor. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>5</sup>Especialista de I grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>6</sup>Licenciada en Farmacia. Master en Ciencias en Farmacología Experimental. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>7</sup>Licenciada en Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

<sup>8</sup>Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Bioestadística. Profesor titular. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características electroencefalográficas de niños con trastornos en el desarrollo del lenguaje con y sin histidinemia.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en el período de septiembre del 2008 a septiembre del 2011, en la consulta de Genética Clínica del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana. La muestra quedó conformada por 32 pacientes con trastornos en el desarrollo del lenguaje a los que se les realizó un electroencefalograma de sueño inducido y cuantificó histidina en suero por sistema ultramicroanalítico (SUMA). Se consideraron histidinémicos los niños con valores superiores a 3,76 mg/dL o 242,5 uM.

**Resultados:** El 40,6 % de los pacientes fueron histidinémicos. El sexo que predominó fue el masculino con el 84,4 % y dentro de ellos fueron más frecuentes los no histidinémicos. En el sexo femenino predominaron los valores de histidina elevada. El patrón electroencefalográfico que prevaleció fue el paroxístico con descargas ligeras en la región cerebral anterior para ambos grupos, donde ninguna de estas variables tuvo significación estadística. El hemisferio cerebral más afectado fue el izquierdo.

**Conclusiones:** Desde el punto de vista práctico estos hallazgos electroencefalográficos no modifican el diagnóstico, el seguimiento y la rehabilitación que se brinda a los pacientes de ambos grupos. Para su indicación sería pertinente una evaluación precisa teniendo en cuenta otros aspectos del método clínico que avalen un mejor uso de dicho estudio.

**Palabras clave.** Trastorno del lenguaje. Electroencefalografía. Histidinemia. Neuropediatría.

### INTRODUCCIÓN

El retraso en el desarrollo del lenguaje es frecuente en la infancia. Las tasas de prevalencia dependen de las definiciones utilizadas y varían en la edad pre escolar entre el 8–15 %. Este trastorno está asociado a una variedad de diagnósticos y factores,

que incluyen trastornos cognitivos, deficiencias auditivas, parálisis cerebral infantil, autismo y alteraciones psiquiátricas y genéticas, entre otros. Cuando estas causas pueden excluirse, se usan los términos de trastorno específico en el desarrollo del lenguaje o disfasia del desarrollo (1).

Desde que en 1961 Ghadimi et al (2), describieron el fenotipo de niños con histidinemia y fue incluida esta enfermedad como causa genética de desórdenes del lenguaje. La histidinemia constituye un error innato del metabolismo de la histidina que se caracteriza por elevados niveles de histidina en

**Correspondencia:** Dr. Daniel Quintana Hernández. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [daniel.quintana@infomed.sld.cu](mailto:daniel.quintana@infomed.sld.cu)

sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, y un descenso en los niveles de ácido urocánico, un metabolito originado por la desaminación de la enzima histidasa sobre la histidina. En este caso la ausencia de dicha enzima provoca incremento de este aminoácido, por lo que se activan las vías alternativas, dentro de estas la descarboxilación que produce histamina, un importante neurotransmisor del Sistema Nervioso Central. Otro neurotransmisor que también se ve afectado con el bloqueo de esta vía es el ácido glutámico. En muchos casos la histidinemia es considerada como un desorden benigno (3), que puede cursar con trastornos del lenguaje y entre otros problemas, con alteraciones electroencefalográficas. No obstante, esto último ha sido poco abordado en la literatura.

No es infrecuente detectar alteraciones paroxísticas en el electroencefalograma (EEG) de sujetos que nunca han experimentado crisis epilépticas (4). Cuando estas alteraciones paroxísticas en el EEG de sujetos que nunca han experimentado crisis epilépticas se asocian con trastornos del neurodesarrollo en la infancia, como los trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje (5), surgen dudas sobre la verdadera inocuidad de la manifestación bioeléctrica.

En la delineación de un fenotipo es vital la descripción de los hallazgos morfológicos, bioquímicos y fisiológicos (6). Ejemplos de estos dos últimos en los trastornos del desarrollo del lenguaje (TDL) pueden ser los estudios de genética, bioquímica y de los patrones electroencefalográficos.

Alrededor del 25 % de los paciente que son referidos a la consulta de genética clínica del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" en La Habana obedecen a TDL. Por esto decidimos investigar sobre el estado de las variables electroencefalográficas en pacientes con TDL donde se cuantificó la histidina en suero y que pudieron ser histidinémicos o no.

## MÉTODOS

### Diseño y contexto

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en el período de septiembre de 2008 a septiembre de 2011, en la consulta de Genética Clínica del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana.

### Participantes

El universo estuvo dado por 59 pacientes con TDL. La muestra quedó conformada por 32 pacientes que tuvieron como criterio de inclusión tener realizada una cuantificación de histidina en suero y un electroencefalograma (EEG) de sueño inducido con medicación (hidrato de cloral).

Se tomaron como criterios de exclusión los pacientes con crisis convulsivas (de cualquier tipo y causa), con tratamiento

farmacológico previo, con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral anormales y que reportaran antecedentes de retraso del desarrollo psicomotor, enfermedad hipóxico isquémica al nacer o infección del sistema nervioso. También se excluyeron los pacientes con diagnósticos de otras enfermedades genéticas y con trastornos generalizados del desarrollo.

### Variables e intervenciones

Se consideraron como histidinémicos a los pacientes con valores de histidina en suero superiores a 3,76 mg/dl o 242,5 uM (Límite superior del intervalo de referencia por Sistema Ultramicroanalítico-SUMA) (7). Se formaron dos grupos, histidinémicos y no histidinémicos.

Para el registro electroencefalográfico se utilizó un electroencefalógrafo digital MEDICID 5 (Neuronic SA), con una ganancia de los amplificadores de 10.000, una frecuencia de muestreo de 200 Hz y los filtros con un ancho de banda de 0,5–30 Hz. Se utilizaron 19 electrodos de superficie colocados según el sistema internacional 10–20. Como referencia fueron ubicados electrodos cortocircuitados en ambos lóbulos de las orejas. Se obtuvo el registro monopolar para todas las derivaciones y la inspección visual del EEG se realizó fuera de línea por un especialista.

El EEG se clasificó, según los resultados, como normal o con actividad paroxística interictal (puntas, ondas agudas, complejos punta-onda, polipunta). La topografía de las descargas epileptiformes interictales (DEI) se agrupó en regiones anteriores (frontales, centrales y/o temporales anteriores), regiones posteriores (occipitales, parietales y/o temporal posterior) y generalizadas. El hemisferio cerebral con DEI se calificó como derecho, izquierdo o bilateral. Según la frecuencia de aparición de las DEI el EEG se catalogó como ligero cuando las DEI ocuparon menos del 25 % del total del trazado, moderado entre el 25–50 % o severo más del 75 %.

### Procesamiento estadístico

Los resultados se presentaron resumidos en una tabla, donde se incluyeron las frecuencias absolutas y relativas (por ciento). Para la comparación entre los grupos (con y sin histidinemia) según las diferentes variables, se utilizó el test exacto de Fisher fijando un nivel de significación de 0,05.

### Aspectos éticos

Los padres consintieron en participar en la investigación, de la cual no se divulgan los datos individuales y se cumplió con las normas éticas establecidas (8).

## RESULTADOS

En los pacientes estudiados con TDL se constató que 13 pacientes que representaron el 40,6 % tuvieron resultados de histidina en suero mayores a 3,76 mg/dl y por lo tanto clasificaron como histidinémicos (Tabla). El resto de los pacientes (59,4 %) tuvieron valores de histidina dentro del intervalo de normalidad (No histidinémicos). El sexo masculino superó al femenino con 27 pacientes lo que aportó el 84,4 %. Dentro del sexo masculino son más frecuentes los pacientes con valores de histidina considerados normales y en las hembras los valores con histidina elevada.

**Tabla. Distribución de los pacientes según las variables relacionadas con la presencia o no de histidinemia.**

Variables	Histidinemia		P*
	Sí	No	
Pacientes	n=13	n=19	
Sexo masculino	10 (37,04 %)	17 (62,96 %)	
Sexo femenino	3 (60,00 %)	2 (40,00 %)	
Patrón EEG normal	2 (15,38 %)	3 (15,79 %)	1,000
DEI	11 (84,62 %)	16 (84,21 %)	
DEI ligero	10 (90,91 %)	12 (75,00 %)	0,619
DEI moderado	1 (9,09 %)	4 (25,00 %)	
DEI anterior	7 (63,64 %)	11 (68,75 %)	1,000
DEI EEG posterior	4 (36,36 %)	5 (31,25 %)	
DEI en hemisferio izquierdo	6 (54,55 %)	12 (75,00 %)	
DEI en hemisferio derecho	2 (18,18 %)	3 (18,75 %)	
DEI bilateral	3 (27,27 %)	1 (6,25 %)	

DEI: Descargas epileptiformes interictales. \*Test exacto de Fisher.

En el caso del patrón electroencefalográfico, de los 32 pacientes 27 tuvieron paroxismos, tanto de forma general, como en los 16 no histidinémicos (84,21 %) y los 11 histidinémicos (84,62 %). No existieron diferencias significativas entre ellos ( $p=1,000$ ).

Con respecto a la intensidad que mostraron los paroxismos, de forma general y en cada grupo, histidinémicos y no histidinémicos, predominaron las descargas ligeras con 10 (90,91 %) y 12 (75,00 %) pacientes, respectivamente. No existieron diferencias significativas entre ellos ( $p>0,05$ ).

En los 27 pacientes con EEG paroxísticos la topografía más frecuente fue en la región cerebral anterior y a la vez en ambos grupos predominó esta ubicación, en 11 pacientes histidinémicos y 7 no histidinémicos, que representaron el 68,75 % y 63,64 % respectivamente. No existieron diferencias significativas entre ellos ( $p=0,619$ ). Ningún caso tuvo descargas generalizadas. Las DEI prevalecieron sobre la región anterior del hemisferio izquierdo para ambos grupos.

## DISCUSIÓN

En la génesis de los TDL, básicamente del área expresiva, o sea, de pacientes con alteraciones en la cantidad de palabras, calidad de las mismas, fluencia verbal y uso de la comunicación no verbal, varios autores señalan que es importante descartar un error innato del metabolismo (EIM). Así la histidinemia ha sido incluida dentro de este grupo de defectos metabólicos que debemos estudiar en un paciente con déficit lingüístico (9).

Sucede que este EIM, algunos autores lo consideran más que un defecto una variante

bioquímica, dado que en la mayoría de los cribados que se han realizado, los pacientes con bloqueo de la vía metabólica de la histidina se mantienen asintomáticos (10).

Dentro de la evaluación del fenotipo que realiza el genetista en un paciente con TDL, es frecuente que se incluyan estudios neurofisiológicos para apoyar la posibilidad de procesos neurológicos causantes del desorden. El EEG se ha utilizado en diferentes enfermedades donde el trastorno del lenguaje es el síntoma principal o está asociado a otra enfermedad que compromete el neurodesarrollo, pero es importante definir como se comportan los diferentes patrones electroencefalográficos en pacientes que tienen un EIM como la histidinemia para definir la pertinencia de su indicación.

Los resultados evidenciaron que los TDL fueron más frecuentes en varones que en hembras, lo que se corresponde con lo reportado en la literatura (11). La mayoría de los varones estudiados presentan cifras de histidina normales (62,96 %), en cambio el 60 % de las hembras estudiadas son histidinémicas. Sin embargo, en otras investigaciones no se asocia la histidinemia con el predominio de un sexo u otro (2,10). Este resultado puede estar en correspondencia con el tamaño muestral, ya que solo el 15,6 % de los casos estudiados son del sexo femenino. En los pacientes no histidinémicos, y que por exclusión pertenecen al grupo de disfasias del desarrollo, coincidimos con lo descrito en la literatura ya que predominan los pacientes del sexo masculino (11,12).

El hallazgo electroencefalográfico más frecuente es la presencia de DEI como se reporta en la literatura (1,4). La actividad eléctrica cerebral de los pacientes portadores de un trastorno del lenguaje difiere del comportamiento de la misma en los sujetos sanos. Se ha descrito que en la población infantil normal alrededor del 2 % presenta descargas epileptiformes, mientras que para los trastornos del lenguaje en general, esta cifra oscila entre el 20 y el 50 % y hasta aproximadamente un 90 % en pacientes cuyos registros electroencefalográficos de hallan realizado durante el sueño (4,13). En este estudio no se encontraron diferencias significativas en relación al comportamiento del EEG en los pacientes con o sin histidinemia.

En un estudio publicado recientemente por Lévy-Rueff et al, se señala que en los niños con TDL son más frecuentes las DEI de intensidad ligera, localizadas a la izquierda y en dos regiones predominantemente, la temporo-occipital (60 %) y fronto-rolándica (30 %). Nuestros resultados coinciden con este reporte (14).

Los efectos de las DEI pueden ser variados, desde una interrupción brusca de las funciones

cerebrales, hasta una disfunción discreta de una parte del cerebro, sin pérdida de la conciencia que puede pasar inadvertida hasta para el propio sujeto (15). Cuando las descargas son focales el déficit cognoscitivo refleja la función neuropsíquica normal del área cerebral afectada (16). Las descargas subclínicas en el hemisferio izquierdo producen dificultades en la lectura y errores en las tareas verbales. Las descargas subclínicas en el hemisferio derecho producen dificultades en las tareas visuo-espaciales y un deterioro en el procesamiento de material no verbal (17).

Las DEI sobre el área centro-temporal izquierda o derecha pueden estar asociadas a: disfunciones en el lenguaje tanto su expresión verbal como la comprensión del mismo, trastornos en el aprendizaje del material verbal, deterioro de la coordinación visuomotora y motor fino, disminución del coeficiente de inteligencia, déficit de la atención y deterioro de la memoria de trabajo. Estos deterioros están presentes tanto en los pacientes con crisis epilépticas como en aquellos donde sólo están presentes los rasgos electroencefalográficos (18–20).

Se concluye que desde el punto de vista práctico los hallazgos electroencefalográficos detectados en los casos estudiados, no modifican el diagnóstico, el seguimiento y la rehabilitación que se brinda a pacientes con TDL con o sin histidinemia. La indicación de este proceder neurofisiológico sería pertinente luego de una evaluación precisa y teniendo en cuenta otros aspectos del método clínico que avalen un mejor uso de dicho estudio.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdizán JR, Rodríguez-Mena D, Díaz-Sardi M. Trastorno del lenguaje expresivo y actividad paroxística focal. *Rev Neurol*. 2011;52 (Supl 1):S135–S140.
2. Ghadimi H, Partington MW, Hunter A. A familial disturbance of histidine metabolism. *N Engl J Med*. 1961;265:221–4.
3. Lam WK, Cleary MA, Wraith JE, Walter JH. Histidinaemia: a benign metabolic disorder. *Arch Dis Child*. 1996;74:343–6.
4. Parry-Fielder B, Collins K, Fisher J, Keir E, Anderson V, Jacobs R, et al. Electroencephalographic abnormalities during sleep in children with developmental speech-language disorders: a case-control study. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(3):228–34.
5. González Garrido AA, Oropeza de Alba JL, Gómez Velázquez FR, Fernández Harmouy T, Soto Mancilla JL, Ceja Moreno, et al. Transitory cognitive impairment in epileptic children during a CPT task. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31:175–80.
6. Nussbaum RL, Mc Innes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. *Genética en Medicina*. 7 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
7. Contreras Roura J, Hernández Cuervo O, Alonso Jiménez E, Robaina Jiménez Z, Gutiérrez E. Validación de un micro método fluorimétrico para la cuantificación de L-Histidina en sangre periférica. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2008;2(2):37–45.
8. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284(23):3043–5.
9. Robaina Jiménez Z, Bosch Gainza D, Contreras Roura J, Moreno Arango JA, Texidor Llopiz L, López Betancourt M, et al. Histidinemia y Trastornos del lenguaje en una muestra de la población cubana. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2010;4(1):29–31.
10. Levy HL, Taylor RG, McInnes RR. Disorders of histidine metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. Nueva York: McGraw-Hill (8th ed.); 2001. p. 1807–20.
11. Mouridsen SE, Hauschild KM. The sex ratio of siblings of individuals with a history of developmental language disorder. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2010;35(3):144–8.
12. Radicevic Z, Jelcic Dobrijevic L, Sovilj M, Bartov I. Comparison of mapping quantitative theta encephalograms during directed and required visual-verbal activity and passive period in children with different disorders of speech-language functioning. *Exp Brain Res*. 2009;195(4):569–74.
13. Overvliet GM, Besseling RMH, Vles JSH, Hofman PAM, Backes WH, van Hall MHJA, Klinkenberg S et al. Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: Review of the literature. *Epilepsy Beh*. 2010;19(4):550–8.
14. Lévy-Rueff M, Bourgeois M, Assous A, Beauquier-Maccota B, Boucheron E, Clouard C, et al. Abnormal electroencephalography results and specific language impairment: Towards a theoretical neurodevelopmental model? *Encephale*. 2012;38(4):318–28.
15. Binnie CD, Channon S, Marston D. Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. *Epilepsia*. 1990;31 (Suppl 4):S2–8.
16. Binnie CD. Cognitive effects of subcortical EEG discharges? *Neurophysiol Clin*. 1996;26(3):138–42.
17. Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharge in children. *Brain Dev*. 1993;15(5):389.
18. Gordon N. Cognitive functions and epileptic activity. *Seizure*. 2000;9:184–8.
19. Papazian O, Alfonso I, García-Galarreta V. Efecto de las descargas epileptiformes interictales sobre las funciones cognitivas en niños con epilepsia idiopática. *Rev Neurol*. 2003;36(3):282–4.
20. Van Bogaert P, Urbain C, Galer S, Ligot N, Peigneux P, De Tiège X. Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(1–2):53–8.

## Electroencephalographic characteristics in children with development language disorders, with and without histidinemia

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the electroencephalographic characteristics in children with development language disorders, with and without histidinemia.

**Methods:** An observational, descriptive and transverse investigation was realized in the period of September 2008 until September, 2011, in the service of Clinical Genetic of the Pediatric Hospital "Juan Manuel Márquez", Havana. The sample included 32 patients with development language disorders. Electroencephalographic studies with drug induced sleep were realized to all patients and determinations of levels of serum histidine, by means of the ultramicroanalytic system (SUMA), were realized too. The patients were considered histidinemic children if histidine levels were over 3.76 mg/dl or 242,5 uM.

**Results:** 40, 6 % were histidinemic patients, the masculine sex predominated with 84, 4 % but in males were not frequents high levels of histidinemia. In the feminine sex predominated high levels of histidine. The electroencephalographic activity that prevailed was paroxysmal, with epileptiform discharges in anterior brain regions, for both groups; none of these variables analyzed had statistical significance. The more affected cerebral hemisphere was the left.

**Conclusions:** These electroencephalographic finds do not modify the diagnosis, evolution and rehabilitation that are offered to patients of both groups. For electroencephalogram indication, a precise evaluation is necessary and should be considered other aspects of the clinical method that support a more adequate use of the study.

**Key words.** Electroencephalography. Histidinemia. Language disorders. Neuropediatric.

**Recibido:** 8.02.2013. **Aceptado:** 27.03.2013.

**Cómo citar este artículo:** Quintana Hernández D, Aguilar Fabrè L, Lantigua Cruz PA, Tasé Vila D, Calixto Robert Y, Contreras Roura J. Características electroencefalográficas de niños con trastornos en el desarrollo del lenguaje con y sin histidinemia. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2013 [citado día, mes y año];3(2):117-21. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2013 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

[www.sld.cu/sitios/neurocuba](http://www.sld.cu/sitios/neurocuba) – [www.revneuro.sld.cu](http://www.revneuro.sld.cu)

ISSN 2225-4676

**Director:** Dr.C. A. Felipe Morán – **Editor:** Dr. P. L. Rodríguez García