

El retraso psicomotor de los niños adoptados en Rusia no está relacionado con el plomo

Sr. Editor:

El plomo es un tóxico ambiental que puede alterar el desarrollo cerebral fetal e infantil y su función subsiguiente. El límite máximo aceptable de concentración de plomo en sangre está definido en una cifra inferior a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ¹. No obstante, los datos acumulados a partir de investigaciones recientes indican que durante la infancia los efectos tóxicos del plomo pueden aparecer a valores inferiores, en especial los relacionados con el desarrollo neurológico y la inteligencia².

Los niños procedentes de adopción internacional son uno de los grupos poblacionales más vulnerables y de mayor riesgo de exposición prenatal y posnatal al plomo^{3,4}. Rusia es el segundo país en frecuencia de procedencia de los niños adoptados en el extranjero por familias españolas⁵, y se trata de un país en el que la exposición al plomo es un problema prevalente de salud pública⁶⁻⁹.

El presente estudio ha tenido por objetivo determinar la relación entre el nivel de desarrollo psicomotor y la plumbemia en una cohorte de 63 niños (el 52,4% hombres), adoptados en Rusia, que llegaron a España entre enero de 2004 y diciembre de 2006. Hasta el momento de ser adoptados habían residido en orfanatos de ciudades rusas, las más representativas de las cuales eran Kemerovo, Nizhni Nóvgorod, Perm, Ekaterimburgo, Cheliábinsk, Yarosláv y Uliánovsk. Todos aportaban documentación médica preadoptiva y fueron evaluados en las primeras 2 semanas posteriores a su llegada (edad media: 28,1 meses, desviación estándar [DE]:13,4; rango, 12-56 meses) siguiendo un protocolo médico y de laboratorio⁵, en el que se incluyó la evaluación del nivel de desarrollo psicomotor (cognitivo, social y motor) aplicando la tabla de desarrollo (0-5 años) de Haizea-Llevant y la determinación de los valores de plomo en sangre venosa mediante técnica de espectrofotometría de absorción atómica.

En 60 niños (95,5%) se observó un nivel de desarrollo psicomotor retrasado. El retraso medio del nivel de desarrollo psicomotor fue del 21,1 (DE: 13,1)%, con un límite máximo del 51%. Ninguno presentó criterios diagnósticos de síndrome alcohólico fetal, trastornos del espectro autista y enfermedades neuromusculares. El valor medio de la plumbemia fue de 2,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (DE: 1,5), con un rango de 0,5-5,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Quince niños presentaron plumbemias iguales o superiores a 4 $\mu\text{g}/\text{dl}$, y el retraso medio del nivel de desarrollo psicomotor en este grupo fue del 21,5% (DE: 15,1). En los 48 niños restantes con plumbemias inferiores a 4 $\mu\text{g}/\text{dl}$, el retraso medio del nivel de desarrollo psicomotor fue del 20,9% (DE: 13), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,554$; prueba de la Z) respecto al grupo con plumbemias superiores.

Entre los hallazgos obtenidos mediante el examen médico y de laboratorio, destacaron: puntuación Z del peso y/o de la talla inferior a -2 DE, 66,7%; ferropenia con o sin anemia, 66,7%; puntuación Z del perímetro cefálico inferior a -2 DE, 28,6%; estrabismo, 23,8%; parasitación intestinal por *Giardia lamblia*, 23,8%; hipotiroidismo subclínico de grado I, 19%; escabiosis,

14,3% y raquitismo, 4,8%. Entre los antecedentes sociosanitarios obtenidos de la documentación médica preadoptiva, destacaron: madre biológica catalogada como "oligofrénica", 6,3%; exposición prenatal al alcohol, 33,3%; exposición prenatal a drogas, 9,5%; prematuridad, 38,1%; bajo peso al nacimiento y/o pequeño para la edad gestacional, 47,6%; asfixia perinatal con criterios de encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica de gravedad moderada-severa, 19%; abandono al nacer, 66,7%; privación de la patria potestad por maltrato o negligencia, 33,3%, y malnutrición, anemia o raquitismo, 57,1%.

En estudios de investigación a largo plazo realizados entre los años 1995 y 2004 sobre los valores de plomo en sangre en recién nacidos y niños menores de 6 años residentes en ciudades industriales de Rusia se observó que entre el 0,4 y el 8,4% de los recién nacidos tenían valores de plomo en sangre de cordón superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, la cuarta parte de los niños evaluados tenían valores de plomo en sangre iguales o superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, y el 1% tenían valores iguales o superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ⁶⁻⁹.

Sin embargo, en la cohorte estudiada de niños rusos adoptados ninguno presentó niveles de plomo en sangre iguales o superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Incluso el valor medio de la plumbemia (2,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [DE: 1,5]) fue manifiestamente inferior al observado en todos los estudios epidemiológicos de cifras de plomo en sangre en niños realizados en España entre los años 1992 y 2000 (rango de los valores medios: de 3,9 a 8,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [DE: 0,2 y 2,9])¹⁰.

Los estudios realizados con niños adoptados en Rusia coinciden en que tienen un riesgo elevado de presentar retrasos del neurodesarrollo. Entre sus posibles causas destacan los antecedentes sociosanitarios previos a la institucionalización, así como las posibles deficiencias o carencias en la alimentación, los cuidados médicos, los controles higiénico-sanitarios y la estimulación psicoafectiva que reciben durante su institucionalización⁵. Entre los factores previos a la institucionalización o durante la duración de ésta, existe la posibilidad de una exposición ambiental al plomo excesiva⁴. Los efectos adversos de la exposición al plomo sobre el neurodesarrollo infantil están bien establecidos, en especial sobre la función cognitiva y el comportamiento, y estudios recientes han observado que pueden aparecer con valores de plomo en sangre inferiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ².

En la cohorte estudiada de niños rusos adoptados, el 95,5% presentó un nivel de desarrollo psicomotor retrasado en la evaluación a su llegada, pero ninguno presentó niveles de plomo en sangre iguales o superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y no se observaron diferencias significativas en el porcentaje medio de retraso del nivel de desarrollo psicomotor entre los niños con plumbemias inferiores o superiores a 4 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Sobre la base de los resultados, consideramos que la situación de cuidado institucional en Rusia puede tener un efecto beneficioso en la exposición al plomo respecto a la población general infantil rusa, y que el retraso del nivel de desarrollo psicomotor observado en la mayoría de estos niños tras la llegada al país adoptivo no está relacionado con posibles efectos tóxicos del plomo.

G. Oliván Gonzalvo

Centro de Pediatría y Adopción Internacional.
Zaragoza. España.

Correspondencia: Dr. G. Oliván Gonzalvo.
Avda. de las Torres, 93, 1º F.
50007 Zaragoza. España.
Correo electrónico: g.olivan@comz.org

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: Prevention, detection, and management. *Pediatrics*. 2005;116:1036-46.
2. Rischitelli G, Nygren P, Bougatsos C, Freeman M, Helfand M. Screening for elevated lead levels in childhood and pregnancy: An updated summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2006;118:e1867-95.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Elevated blood lead levels among internationally adopted children. United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49:97-100.
4. Miller LC. Lead and other environmental toxins. En: Miller LC, ed. *The handbook of international adoption medicine: A guide for physicians, parents, and providers*. New York: Oxford University Press; 2005. p. 317-24.
5. Oliván Gonzalvo G. Adopción en la Federación Rusa y Europa del Este: problemas de salud y recomendaciones médicas. *Rev Ped Aten Primaria*. 2006;8:265-81.
6. Rubin CH, Esteban E, Jones R, Noonan G, Gurvich E, Utz S, et al. Childhood lead poisoning in Russia: A site-specific pediatric blood lead evaluation. *Int Occ Environ Health*. 1997;3:241-8.
7. Rubin CH, Esteban E, Reissman DB, Daley WR, Noonan GP, Karpati A, et al. Lead poisoning among young children in Russia: Concurrent evaluation of childhood lead exposure in Ekaterinburg, Krasnouralsk, and Volgograd. *Environ Health Perspect*. 2002;110:559-62.
8. Kuzmin SV, Katsnelson BA, Privalova LI, Jaakkola JJK, Malykh OL, Oboskalova TA, et al. Analysis of some individual and environmental risk factors influencing pregnancy course, delivery outcomes and newborn baby's state and anthropometrical characteristics in 3 industrial townships of the Middle Urals, Russia [abstract]. *Epidemiology*. 2005;16:S21.
9. Kuzmin S, Katsnelson B, Jaakkola J, Privalova L, Malykh O, Porovitsina A, et al. Some individual and environmental risk factors influencing child's health during the first year of life in 3 industrial townships of the Middle Urals, Russia [abstract]. *Epidemiology*. 2006;17:S404.
10. García-Algar O, Elizari MJ, Carné Rovira E, Valero Suau A, Vall Combelles O. Niveles sanguíneos de plomo en niños de un barrio de Barcelona. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:500-2.

Síndrome de Aicardi-Goutières. Resumen de las bases genéticas y sus mecanismos

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés la carta de De la Fuente Juárez et al¹ con la que coincidimos plenamente en la necesidad de considerar el síndrome de Aicardi-Goutières en el diagnóstico diferencial de pacientes con cuadros clínicos de infección congénita. Ante la dificultad para confirmar su diagnóstico en la práctica clínica, incluida la determinación de interferón alfa, creemos oportuno ofrecer un resumen de los recientes hallazgos sobre sus bases genéticas, ya que pueden ser de utilidad para el pediatra.

Crow et al² describieron el primer *locus* del síndrome de Aicardi-Goutières en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21) en al-

gunas familias afectadas; después identificaron mutaciones en el gen *TREX1* y lo denominaron AGS1. Progresivamente identificaron otros genes implicados en cromosomas diferentes. Así, para el AGS2, localizado en el cromosoma 13q.14-21, el gen es el de la *RNASEH2B*³. En el cromosoma 11q13.2 se localizó el AGS3, cuyo gen es el de la *RNASEH2C*⁴, y en el cromosoma 19p13.13, el AGS4, en dos pacientes nuestros^{4,6}, siendo el gen responsable el de la *RNASEH2A*, que codifica una proteína de función no previamente definida, y que manifiesta gran ubicuidad de expresión. La identificación de este último gen permitió establecer el mecanismo por el cual varios genes localizados en diferentes cromosomas daban lugar a un mismo síndrome clínico.

Resultados del estudio anterior⁶ habían demostrado que el gen *RNASEH2B* del AGS2 es ortólogo del gen *Rnb2Bp* de la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) en la que es un componente esencial del complejo enzimático de las ribonucleasas (RNasa) H2. Esto sugería que, en los mamíferos, el gen *RNASEH2B* podría funcionar en un complejo equivalente, y que componentes adicionales de las RNasa H, pudieran estar mutados en el síndrome de Aicardi-Goutières. Por estudios sobre levadura se estableció que el gen del AGS3 (*RNASEH2C*) era el ortólogo humano de la segunda subunidad de la RNasa H2 de la levadura *S. cerevisiae* que codifica una proteína bioquímicamente relacionada con la *RNASEH2A* humana. En mamíferos, la RNasa H2 se considera que actúa removiendo los fragmentos de ARN de Okazaki durante la replicación del ADN, y la escisión de nucleótidos simples de las uniones ADN:ADN. Sin embargo, la *RNASEH2A* humana no se encontraba en ninguno de los tres *loci* del AGS secuenciados, sino en el cromosoma 19p13.13. Por ello, el hallazgo de que en nuestra familia⁶ se identificara una mutación en la región cromosómica (19p13.13) que incluía el gen de la *RNASEH2A* demostró la existencia de un nuevo *locus* responsable del síndrome, el AGS4, y llevó a establecer la estructura del gen de la *RNASEH2A* humana, y su relación con la tercera subunidad del complejo enzimático. Así, la homología de los tres genes del AGS2, AGS3 y AGS4 con el complejo *Rnb2Ap-Rnb2Bp-Rnb2Cp* de la levadura predecía que las proteínas humanas de estos tres genes podrían formar un complejo proteico con actividad RNasa H2. Mediante clonación de los genes humanos, se confirmó que las tres subunidades de dicho complejo proteico interactúan *in vitro*⁶.

Por otra parte, la transcripción reversa resulta esencial para el proceso de replicación de los retrovirus, y los híbridos ADN-ARN que se forman durante este proceso pueden ser susceptibles a la degradación por las RNasa H endógenas. Por ello, la alteración de la actividad de la RNasa H2 modificaría las defensas frente a las infecciones virales al reducirse la destrucción de los híbridos retrovirales ADN-ARN. Como en el síndrome de Aicardi-Goutières no se ha demostrado infección, un posible mecanismo es que, por la reducción de la función de la RNasa H2 debida a la mutación, se incrementen los valores de híbridos ARN-ADN endógenos, que estimularían la producción de interferón alfa. Como consecuencia, la sobreproducción de interferón alfa en el sistema nervioso central (SNC) podría explicar muchos de los hallazgos neuropatológicos del síndrome de Aicardi-Goutières.

Los mismos autores demostraron que el gen *TREX1* (AGS1) también participa en el proceso de eliminación de estructuras anómalas del ADN, y que la pérdida de esta actividad de *TREX1* desencadena una alteración de la respuesta inmunológi-