

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-

ca normal a través de la exonucleasa 3'-5'ADN⁷. En el ratón *Trex1*^{-/-}, la mutación con pérdida de función produce miocarditis inflamatoria (que se ha observado en algunos pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières^{5,7}), lo que sugiere que esta enzima tiene un papel en la regulación inmunológica.

Finalmente, el estudio de 127 familias con criterios clínicos de síndrome de Aicardi-Goutières ha permitido identificar mutaciones bialélicas (homocigotas o heterocigotas compuestas) en los cuatro genes. Basándose en la correlación fenotipo-genotipo, parecen existir dos formas de presentación clínica, una más precoz y de mayor mortalidad (*TREX1*) y otra más tardía y de mayor supervivencia (*RNASEH2B*)⁸.

**A. Sanchis Calvo^{a,b}, L. Cerveró Martí^a
y M.L. Martínez Frías^{c,d}**

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Madrid.

^cECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III.

Madrid. ^dDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Dra. A. Sanchis Calvo.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: amparo@sanchiscalvo.e.telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Fuente Juárez A, Sánchez Pozón L, Muñoz Prades A, Campistol Plana J, Porta Ribera R. Síndrome de Aicardi-Goutières. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:75-6.
2. Crow YJ, Jackson AP, Roberts E, van Beusekom E, Barth P, Corry P, et al. Aicardi-Goutières syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (*ASG1*) on chromosome 3p21. *Am J Med Genet*. 2000;67:213-21.
3. Ali M, Highet LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, et al. A second locus for Aicardi-Goutières syndrome at chromosome 13q14-21. *J Med Genet*. 2006;43:444-50.
4. Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Pineda A, Gómez Casals V, et al. Síndrome que simula infección intrauterina. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:207-21.
5. Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, et al. Genetic syndromes mimic congenital infections. *J Pediatr*. 2005;146:701-5.
6. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet*. 2006;38:910-6.
7. Crow JY, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M, et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease *TREX1* cause Aicardi-Goutières syndrome at the *AGS1* locus. *Nat Genet*. 2006;38:917-20.
8. Rice G, Patrik T, Parmar R, Taylor CF, Aicardi J, Alec A, et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007;81:713-25.