

ASOCIEREA DINTRE TULBURĂRILE DE COMPORTAMENT DE TIP DEFICIT DE ATENȚIE, HIPERACTIVITATE ȘI EXPUNEREA LA PLUMB LA COPII

Dr. Allison Arenzman, Dr. Felicia Iftene, Dr. Alina Ban, Dr. Monica Popa,
Dr. Mirela Popa, Prof. Dr. M. Nanulescu
Clinica Pediatrie III, Clinica Psihiatrie Pediatrică, Cluj-Napoca

REZUMAT

Autorii studiază asocierea dintre tulburările de comportament de tip deficit de atenție, hiperactivitate și expunerea la plumb la un lot de 39 de copii cu vârsta medie de $8,2 \pm 2,4$ ani. Valorile plumbemiei la lotul de studiu sunt comparate cu cele înregistrate la un lot martor (39 copii). La lotul de studiu au fost înregistrate valori mai mari ale plumbemiei comparativ cu lotul martor ($5,84 \pm 2,92$ versus $1,88 \mu\text{g/dL}$), diferențele fiind statistic semnificative ($p = 1,017$). Deși majoritatea valorilor plumbemiei înregistrate în acest studiu sunt $< 10 \mu\text{g/dL}$ (limita de siguranță stabilită de CDC), autorii menționează o serie de date din literatură care atestă efectul neurotoxic al acestui metal la valori inferioare acestui prag de $10 \mu\text{g/dL}$. Rezultatele studiului sugerează ca o cauză posibilă a tulburărilor de comportament de tipul – deficit de atenție – hiperactivitate – expunerea la plumb. Aceste dovezi pot reprezenta argumente pentru dozarea plumbemiei la copiii cu tulburări de atenție și comportament.

Cuvinte cheie: ADHD; expunere la plumb; copil

ABSTRACT

Correlation between behavioral problems (attention deficit and hyperactivity) and lead exposure in children

Authors study the association blood lead values and behavioral problems (attention deficit and hyperactivity) for a number of 39 children with an age average of $8,2 \pm 2,4$ years. Lead values in study group were compared with blood lead values of a control group (39 children). In study group lead values were higher than those in control group ($5,84 \pm 2,92$ versus $1,88 \mu\text{g/dL}$), differences being statistically significant ($p = 0,017$). Although, the great majority of lead values obtained in this study are $< 10 \mu\text{g/dL}$ (threshold established by CDC) authors present numerous studies found in the literature, that noticed the neurotoxic effect of this metal even for values lower than $10 \mu\text{g/dL}$. The results of this study suggest that lead poisoning is a possible cause for behavioral problems, like attention deficit and hyperactivity. These evidences could be arguments for measuring lead level in children with attention deficit and behavior problems.

Key words: ADHD; lead exposure; child

Plumbul este un element ubicuitar în mediul înconjurător. Sursele principale sunt reprezentate de motoarele care funcționează cu benzină cu plumb, cel mai frecvent vehicule. Aceste surse contaminează atmosfera cu depunerea plumbului în sol.

Comparativ cu adultul, copilul mic este mai expus contaminării cu plumb datorită *explorării* mediului înconjurător prin activitate mână-gură și datorită biodisponibilității crescute a plumbului (1) în special în prezența unor deficite nutriționale de fier, calciu (2, 3).

Intoxicația cu plumb perturbă activitatea multor sisteme și organe. Sistemul nervos central este cel mai vulnerabil. La copilul mic, la care sistemul nervos central este în dezvoltare, perturbările induse de plumb sunt mai ample. Plumbul interferează cu neurotransmișunea GABA și dopaminergică, se combină cu receptorii NMDA și inhibă pe termen lung potențialul de transmitere din regiunea hipocampusului (4). Se pare că efectele plumbului asupra sistemului nervos central nu sunt reversibile (5). Cel mai frecvent, manifestările expunerii la plumb sunt subclinice. Diferite

studii au demonstrat o relație inversă între coeficientul intelectual (IQ) și plumbemie (6- 8). La copii cu expunere amplă la plumb s-au înregistrat mai frecvent hiperactivitate, neatenție, capacitate organizatorică mai redusă (8-14). S-a constatat asociere între expunerea la plumb în perioada de copil mic și delinvența juvenilă (15, 16).

Măsurile de reducere a poluării atmosferice cu plumb au scăzut prevalența intoxicației cu acest metal și au modificat limitele admise ale plumbemiei. În SUA, din 1980, legislația interzice folosirea benzinei cu plumb. Această măsură a redus progresiv nivelul plumbemiei la copil. La categoria de vârstă 1-5 ani, în perioada 1976-1980 concentrația medie a plumbemiei a fost de $15 \mu\text{g/dL}$ (17), în 1988-1991 s-au înregistrat valori medii ale plumbemiei de $3,6 \mu\text{g/dL}$ (18), iar în 1999 valori medii de $1,3 \mu\text{g/dL}$ (19). Deși se acceptă pentru plumbemie pragul de siguranță de $10 \mu\text{g/dL}$, diferite studii demonstrează unele efecte neurocognitive pentru valori mai mici ale plumbemiei, sub acest prag de siguranță (4, 8, 15, 16, 20-23).

În acest studiu ne-am propus să urmărim asocierea dintre expunerea la plumb și unele tulburări de comportament (deficit de atenție, hiperactivitate).

METODOLOGIE

Lotul de studiu a fost alcătuit din copii examinați în Clinica de Psihiatrie Pediatrică Cluj-Napoca, pentru deficit de atenție și/sau hiperactivitate. Majoritatea copiilor au avut vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani. Studiul a fost efectuat în perioada februarie-mai 2005.

La lotul de studiu, format din 39 de copii, s-a măsurat plumbemia și au fost evaluați: coeficientul intelectual (IQ) prin testul Stanford-Binet, deficitul de atenție/hiperactivitate prin scala pentru profilul atențional al copilului (24), profilul comportamental prin scala pentru aprecierea comportamentului copilului (24).

Plumbemia s-a determinat și la un lot martor format din 39 de copii cu vârstă și sex asemănător, alcătuit din perechi probant-martor, cu diferență de vârstă de maximum 6 luni. În lotul martor au fost incluși doar copiii fără tulburări de dezvoltare, cognitive sau de comportament.

Atât pentru copiii din lotul de studiu cât și pentru cei din lotul martor a fost obținut acordul informal al aparținătorilor.

Plumbemia s-a determinat din sângele venos recoltat pe anticoagulant în tuburi de sticlă *lead-free*. Plumbemia s-a determinat cu spectrofotometrul de absorbție atomică, cu atomizare în cuptor.

Pentru evaluarea deficitului de atenție/hiperactivitate am utilizat: scala pentru aprecierea comportamentului și scala pentru profilul atențional al copilului (24).

Scala pentru aprecierea comportamentului (tabelul 1) are 14 itemi, fiecare item fiind evaluat în funcție de frecvența de apariție a comportamentului respectiv: niciodată (0), rareori (1), destul de des (2) și foarte des (3). Această scală scoate în evidență factori corelați cu neatenția și hiperactivitatea (itemii: 1-3; 6-8; 12-13) și factori corelați cu impulsivitate și hiperactivitate (itemii: 1, 2, 4, 5, 9-11, 14).

Pentru diagnosticul de deficit de atenție/hiperactivitate sunt necesare ≥ 8 simptome și un scor total ≥ 16 puncte.

Scala pentru profilul atențional al copilului a fost folosită pentru evaluarea gradului neatenției și

Tabelul 1
Scala pentru aprecierea comportamentului

Item	Comportamentul	Niciodată	Rareori	Destul de des	Foarte des
1.	Adesea se foiește pe scaun, dă din mâini sau din picioare	0	1	2	3
2.	Are dificultăți în a rămâne așezat	0	1	2	3
3.	Poate fi ușor tulburat	0	1	2	3
4.	Are dificultăți în a-și aștepta rândul	0	1	2	3
5.	Adesea răspunde precipitat la întrebări	0	1	2	3
6.	Are dificultăți în a urma instrucțiunile	0	1	2	3
7.	Are dificultăți în a-și menține atenția la o sarcină dată	0	1	2	3
8.	Adesea trece de la o activitate neterminată la alta	0	1	2	3
9.	Are dificultăți în a se juca în liniște	0	1	2	3
10.	Adesea vorbește excesiv	0	1	2	3
11.	Adesea îi întrerupe pe alții sau intervine inoportun	0	1	2	3
12.	Adesea pare că nu ascultă când i se vorbește	0	1	2	3
13.	Adesea pierde lucruri necesare pentru sarcinile sale	0	1	2	3
14.	Adesea se angajează în activități periculoase fizic fără să se gândească la consecințe	0	1	2	3

Tabelul 2
Scala pentru profilul atențional

Item	Comportamentul	Fals	Uneori (parțial adevărat)	Adesea (foarte adevărat)
1.	Nu reușește să termine activitățile pe care le începe	0	1	2
2.	Nu se poate concentra, nu poate fi atent mult timp	0	1	2
3.	Nu poate sta liniștit, se mișcă permanent	0	1	2
4.	Se foiește, deranjându-i pe cei din jur	0	1	2
5.	Visează cu ochii deschiși sau se pierde în propriile gânduri	0	1	2
6.	Este impulsiv, acționează fără să gândească	0	1	2
7.	Are dificultăți în a urma instrucțiunile	0	1	2
8.	Vorbește fără a fi întrebat	0	1	2
9.	Munca sa este murdară, dezordonată	0	1	2
10.	Este neatent, ușor de distras	0	1	2
11.	Vorbește excesiv de mult	0	1	2
12.	Are dificultăți în preluarea sarcinilor (nu înțelege sau înțelege doar parțial ceea ce are de făcut)	0	1	2

hiperactivității. Scala permite diferențierea copiilor cu deficit de atenție fără hiperactivitate de cei la care se asociază hiperactivitatea. Scala cuprinde 12 componente (tabelul 2). Fiecare item al scalei se raportează la un scor numeric cu 3 trepte, de la 0 la 2, în funcție de gradul de veridicitate al informației raportată la comportamentul vizat: fals (0), uneori (1), adesea (2). Scala se completează de către învățător în funcție de comportamentul copilului în ultima săptămână. Scorul are semnificație de diagnostic dacă se înregistrează > 15 puncte pentru băieți și > 11 puncte pentru fete. Neatenția este relevată prin însumarea scorurilor înregistrate la itemii: 1, 2, 5, 7, 9, 10, 12. Au semnificație clinică scorurile ≥ 9 la băieți și ≥ 7 la fete. Are semnificație clinică pentru hiperactivitate suma scorurilor pentru itemii 3, 4, 6, 8 și 11, cu valori ≥ 6 pentru băieți și ≥ 5 pentru fete.

REZULTATE

La copiii cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate s-a înregistrat un coeficient intelectual (IQ) de $88,58 \pm 11,58$, cu limite între 70 și 100 (tabelul 3).

La acești copii scorul profilului comportamental a fost de $26,65 \pm 7,28$, cu limite între 16 și 41, iar scorul pentru profilul atențional a fost de $17,64 \pm 2,71$, cu limite între 15 și 22.

Plumbemia la copiii cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate a înregistrat valori mai mari ($5,84 \pm 2,92$ mg/dL) comparativ cu valorile înregistrate la lotul martor format din perechi cu vârstă și sex asemănător cu al lotului de studiu ($4,45 \pm 1,88$ μ g/dL) (tabelul 4). Diferențele au fost statistic semnificative ($p = 0,017$). La lotul de studiu au fost înregistrate 3 valori > 10 μ g/dL (12,5; 13,5 și respectiv 16 μ g/dL).

Nu am constatat corelație statistic semnificativă între valorile plumbemiei și IQ ($r = 0,123$; $p = 0,46$); scorul pentru deficit de atenție/hiperactivitate ($r = 0,026$; $p = 0,88$) sau scorul pentru profilul comportamental ($r = 0,111$; $p = 0,50$).

Tabelul 3

Coeficientul intelectual (IQ) pentru deficitul de atenție și/sau hiperactivitate (ADHD) și scorul pentru profilul comportamental la lotul de studiu

	MA \pm DS	Limite
IQ	$88,58 \pm 11,58$	70-100
Profil comportamental	$26,65 \pm 7,28$	16-42
Profil atențional	$17,64 \pm 2,71$	12-22

DISCUȚII

Dozările plumbemiei la copiii cu tulburări de comportament de tipul deficit de atenție și/sau hiperactivitate au evidențiat valori medii mai mari comparativ cu lotul martor, diferențele fiind semnificative statistic ($p = 0,017$). Valori > 10 μ g/dL au fost înregistrate doar la copiii cu tulburări de comportament. Aceste rezultate sugerează o posibilă asociere între expunerea la plumb și tulburările de comportament de tipul deficit de atenție și/sau hiperactivitate.

Deși majoritatea valorilor plumbemiei înregistrate la copiii cu deficit de atenție – hiperactivitate au fost < 10 μ g/dL – pragul de toxicitate admis de CDC (20), studiul nostru precum și alte date din literatură menționează posibilitatea unor efecte neurotoxice subclinice ale plumbului la concentrații mai mici în raport cu valoarea de 10 μ g/dL (15, 23, 25, 26). Prin urmare nivelul sanguin de 10 μ g/dL nu reprezintă și valoarea prag pentru limita dintre domeniul de siguranță și domeniul toxic, deoarece efectul plumbului asupra organismului depinde și de alți factori: vârsta expunerii, durata valorilor sanguine crescute, susceptibilitatea individuală (1). Diferențele interindividuale de vulnerabilitate la plumb ar putea fi explicate prin polimorfismul genetic al unor procese care intervin în metabolizarea acestui metal: receptorii vitaminei D, proteine din structura hematiilor cu capacitate de legare a plumbului (dehidraza acidului aminolevulinic) (27, 28, 29).

Există numeroase studii care demonstrează efectul neurotoxic al plumbului la valori ale plumbemiei < 10 μ g/dL. Într-un studiu prospectiv asupra copiilor din Boston la care la vârsta de 2 ani au fost înregistrate valori medii ale plumbemiei de 7 μ g/dL se constată o asociere inversă între plumbemie și IQ la vârsta de 10 ani (25). La un lot de 101 copii care la vârstele de 6, 12, 18, 24, 36, 48 și 60 de luni au înregistrat valori ale plumbemiei < 10 μ g/dL s-a constatat o corelație inversă între plumbemie și IQ determinat la 3 și 5 ani (15). Într-un alt studiu efectuat la copii cu plumbemie < 10 μ g/dL se înregistrează o corelație inversă între funcția neuropsihică și valoarea plumbemiei (26).

Aceste studii demonstrează că valorile plumbemiei < 10 μ g/dL pot să producă efecte neurotoxice.

Există dovezi care arată o relație directă între plumbemie și unele tulburări de comportament cu impact asupra performanțelor școlare (9, 11, 12, 30).

Tabelul 4

Distribuția variabilelor la lotul de studiu și la lotul martor

Variabila	Lot de studiu (n = 39)	Lot martor (n = 39)	Semnificație statistică (p)
Vârsta (ani)	$8,2 \pm 2,4$	$8,2 \pm 2,5$	NS
Sex masculin (%)	82%	82%	NS
Valori medii ale plumbemiei, limite	$5,84 \pm 2,92$ (1,8-16)	$4,45 \pm 1,88$ (1,9-10)	0,017

Needleman HL et al (9), pe un lot de 158 de copii, constată o relație directă între nivelul plumbului în dentină și diferitele teste care măsoară deficitul psihologic și performanțele școlare. Autorii înregistrează o frecvență mai mare a comportamentului școlar nonadaptatic la cei cu concentrații mai mari ale plumbului în dentină. Thomson GO et al (11) constată o relație doză-efect între plumbemie și unele modificări de comportament (agresivitate, hiperactivitate). Bellinger D et al (12), într-un studiu prospectiv, urmărește efectele expunerii la plumb prenatal (prin dozarea plumbemiei în cordonul ombilical) și postnatal (prin dozarea plumbului în dentină) asupra comportamentului copilului la vârsta școlară. Nu s-au constatat asocieri între plumbemia din cordonul ombilical și problemele de comportament școlar, în timp ce nivelul

plumbemiei în dentină s-a asociat semnificativ cu scorul prin care au fost testate problemele de comportament școlar.

Studiul nostru nu evidențiază o corelație directă între plumbemie și scorurile care testează deficitul de atenție, hiperactivitatea și comportamentul. O explicație posibilă ar fi multitudinea de factori care pot influența comportamentul: nivelul de inteligență și educativ al mamei, calitatea îngrijirii și educației primite de copil în primii ani de viață etc. (23, 31- 33).

Datele din literatură și studiul nostru sugerează că una dintre cauzele posibile ale tulburării de comportament poate fi expunerea la plumb. Aceste dovezi pot reprezenta argumente pentru utilitatea dozării plumbemiei la copiii cu tulburări de atenție și comportament (34).

BIBLIOGRAFIE

- Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL et al – Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res*, 1978, 12, 29-34.
- Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H – Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban care clinic. *Am J Public Health*, 1999, 89, 1049-1053.
- Bradman A, Eskenazi B, Sutton P et al – Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environment. *Environ Health Perspect*, 2001, 109, 1079-1084.
- Schwartz J – Low-level lead exposure and children's IQ – a metaanalysis and search for a threshold. *Environ Res*, 1994, 65(1), 42-45.
- Bellinger DC – Lead. *Pediatrics*, 2004, 103, 1016-1022.
- Pocock S, Smith M, Baghurst PA – Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *BMJ*, 1994, 309, 1189-1197.
- Gatsonis C – Low-level lead exposure and the IQ of children. *JAMA*, 1990, 263, 673-678.
- World Health Organization/International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 165. Inorganic Lead. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995.
- Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A et al – Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*, 1979, 300, 689-695.
- Yule W, Urbanowicz MA, Landsdown R, Millar I – Teachers' ratings of children's behavior in relation to blood lead levels. *Br J Dev Psychol*, 1984, 2, 295-305.
- Thomson GO, Raab GM, Hepburn WS et al – Blood-lead levels in children behaviour-results from the Edinburg lead study. *J Child Psychol Psychiatry*, 1989, 30, 515-528.
- Bellinger D, Leviton A, Allred E, Rabinowitz M – Pre- and postnatal lead exposure and behaviour problems in school-aged children. *Environ Res*, 1994, 66, 12-30.
- Wasseman G, Staghezza-Jaramillo B, Shrout P et al – The effect of lead exposure on behaviour problems in preschool children. *Am J Public Health*, 1998, 88, 481-486.
- Burns J, Baghurst P, Sawyer M et al – Lifetime low-level exposure to environmental lead and children's emotional and behavioral development at ages 11-13 years: the Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 1999, 149, 740-749.
- Canfield RC, Henderson CR, Cory Slechte DA et al – Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl J Med*, 2003, 348, 1517-1526.
- Bellinger DC, Needleman HL – Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med*, 2003, 349, 500-502.
- Mahaffey KR, Annet JL, Roberts J, Murphy RS – National estimates of blood lead levels: United States, 1976-1980. Association with selected demographic and socioeconomic factors. *N Engl J Med*, 1982, 307, 573-579.
- Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW et al – The decline in blood lead levels in the United States. The national Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA*, 1994, 272, 284-291.
- Centers for Disease Control and Prevention – Blood lead levels in young children – United States and selected states, 1996-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2000, 49, 1133-1137.
- US Centers for Disease Control – Preventing Lead Poisoning in Young Children. Atlanta, GA, US CDC, 1991.
- Needleman HL, Gatsonis CA – Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA*, 1990, 263.
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA et al – The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead-exposure – intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. *Neurotoxicol and Teratol*, 1993, 15, 37-44.
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C – Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 µg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep*, 2000, 115, 521-529.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition Revised, American Psychiatric Association, Washington DC, 1987.
- Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL – Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics*, 1992, 90, 855-861.
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL – Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 2004.
- Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI et al – Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology*, 2000, 55, 1144-1150.
- Smith C, Wang X, Hu H, Kelsey K – A polymorphism in the delta aminolevulinic acid-dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. *Environ Health Perspect*, 1995, 103, 248-253.
- Schwartz BS, Lee BK, Lee GS et al – Association of blood lead, dimercaptosuccinic acid chelatable lead, and tibia lead with polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase gene. *Environ Health Perspect*, 2000, 108, 949-954.
- Dietrich KN, Ware JH, Salganik M et al – Effect of Chelation Therapy on the neuropsychological and Behavioral Development of Lead-Exposed Children after School Entry. *Pediatrics*, 2004, 114, 19-26.
- Schwartz J – Beyond LOEL's, p values, and vote counting: methods for looking at the shapes and strengths of associations. *Neurotoxicity*, 1993, 14, 237-246.
- Winneke G, Altman L, Kramer U et al – Neurobehavioral and neurophysiological observations in six year old children with low lead levels in East and West Germany. *Neurotoxicity*, 1994, 15, 705-713.
- Stone BM, Reynolds CR – Can the national Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) data help resolve the controversy over low blood lead levels and neuropsychological development in children? *Arch Clin Neuropsychol*, 2003, 613, 1-26.
- Committee on Environmental Health – Lead exposure in children: Prevention, Detection, and Management. *Pediatrics*, 2005, 116, 1036-1046.