

NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 2005-2006

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

I dati statistici sono costanti rispetto agli anni scorsi: circa 250 voci ritenute degne di interesse, circa 30 "bollini rossi", cioè argomenti pratici o quasi-pratici di uso comune. Molto altro materiale è di interesse meno immediato, e tuttavia giudicato dal compilatore di interesse per tutti. Pochi, molto meno del solito, i contributi italiani (dovuto forse al fatto che le fonti della rubrica sono riviste generalistiche e non specialistiche). Il compilatore giudica che, nel complesso, è stata una buona annata; pensa che il pediatra generalista deve conoscere molte cose (comunque molto meno di quanto si pubblica), ma che, per quanto almeno gli consta, fa molta fatica a riversarle nel suo quotidiano.

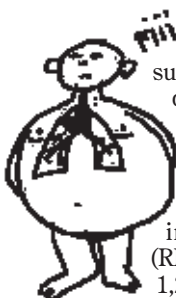


ALLERGIA E ASMA

turalmente viene rinforzato dall'eventuale passaggio a una condizione di fumo attivo)^{1,2}.

EPIDEMIOLOGIA: ASMA E OBESITÀ

Il tema è stato trattato più volte in questa rubrica. Una meta-analisi su 402 studi presi in considerazione (!!!) conferma che un peso alla nascita >3800 g e un BMI >85° centile costituiscono fattori di rischio indipendenti per asma (RR rispettivamente pari a 1,2 e a 1,5)³.

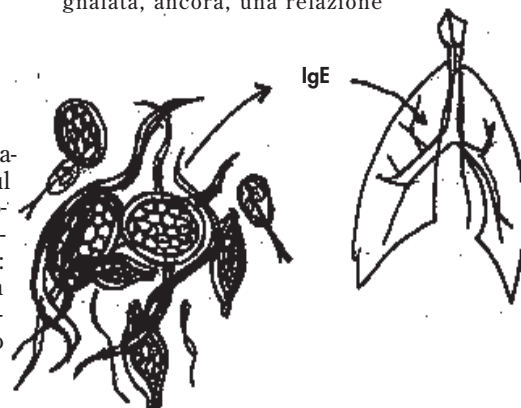


una correlazione tra questo effetto e quello delle tossine entero-batteriche a cui viene attribuito un ruolo protettivo primario dall'ipotesi igienica dell'atopia, supponendo che una delle cause dell'aumento dell'atopia nelle popolazioni ricche sia la scomparsa della infestazione cronica da elminti. L'ipotesi è sostenuta da altre osservazioni e considerazioni (*Lancet* 2000;356:1723; *id* 2001;358:1493), tra cui, recente, la dimostrazione di una significativa associazione negativa, a livello di popolazione, tra infestazione da geo-elminti ed eczema, in Germania^{4,5}.

Su questa base, uno studio ecuadoriano, condotto dallo stesso gruppo e sulle stesse popolazioni in cui era stata in precedenza segnalata, ancora, una relazione

EPIDEMIOLOGIA: ATOPIA E VERMI, L'IPOTESI IGIENICA

Alcune evidenze, in parte conflittuali, sono state presentate in passato sul rapporto inverso tra elmintiasi e patologia atopica. In particolare, Yaznabakhsh M e coll. (*Science* 2002;296:1493) avevano messo in evidenza un effetto immunoregolatore, antinfiammatorio, dei geo-elminti, e ipotizzato



■ EPIDEMIOLOGIA: LA PROGNOSI DEI BAMBINI CON ASMA PRECOCE

Uno studio di follow-up fino a vent'anni di età di 101 bambini ospedalizzati per asma prima dei due anni di vita ci racconta, in estrema sintesi, quanto segue. Quasi il 60% di questi ex bambini sono asintomatici; il 25% ha un asma lieve e il 15% un asma da moderato a severo; queste ultime cifre di prevalenza sono un po' più del doppio di quelle che si riscontrano nella popolazione di controllo. I fattori di rischio principali sono: a) la presenza di atopia (e relativa familiarità); b) il sesso femminile (il sesso maschile prevale nell'asma fino ai 15 anni: essere femmina e asmatica già a questa età è un elemento prognostico negativo); c) l'esposizione al fumo passivo (effetto che perdura alquanto più a lungo di quanto si potesse supporre, e che na-

inversa tra atopia (cutisensibilità) e infestazione da geoelmini, ha voluto testare gli effetti di un trattamento antelmintico sistematico e massivo (7 cicli per bambino), effettuato nelle scuole. Nessuna differenza di prevalenza della cutisensibilità o di manifestazioni asmatiche, a 12 mesi, nelle scolaresche trattate rispetto a quelle non trattate. Questo mancato effetto esclude la validità dell'ipotesi in questione⁶.

EPIDEMIOLOGIA: ISAACS

L'International Study of Asthma and Allergies in Childhood, una ricerca mondiale sulla prevalenza dei sintomi attribuibili all'asma, alla rino-congiuntivite allergica e alla dermatite atopica, è arrivata alla fase terza, completata a 7 anni di distanza dalla fase prima. Era un gigantesco pasticcio alla sua fase prima; lo è ancora alla fase terza: comunque ci conferma che asma, rino-congiuntivite ed eczema stanno smettendo di aumentare, che qualcosa aumenta qua e là, ma qualcosa anche diminuisce, con la tendenza all'aumento nella prima età scolare e alla diminuzione in adolescenza. Molto rumore di fondo, per nulla.

ASMA: CAMBIARE IL NOME? INDIVIDUARE FENOTIPI?

Is it not time to step out of the straitjacket of a seemingly unifying name that has outlived his usefulness? No, malgrado questa frase altisonante, non sembra sia ancora arrivato il momento, e l'anziano raccoglitore di spigolature non pensa che arriverà presto. Tuttavia c'è una ragionevole attenzione a individuare differenti fenotipi asmatici, con differenti storie naturali, probabilmente differenti co-fattori patogenetici e forse con differente approccio terapeutico (ma quale?). Su questo tema, rimandiamo a Novità dell'anno scorso.

Quest'anno, uno studio tedesco di coorte su più di 1000 pazienti ci dice (ma un poco lo sapevamo già) che il 90% delle asme non allergiche del bambino guarisce del tutto alla pubertà, e che invece la sensibilizzazione ad allergeni ambientali, massimamente se l'esposizione è continua, si associa a una prognosi di peggioramento.

Un'altra ricerca rileva che il polimorfismo Arg16Gly e Gln27Glu sono significativamente associati a una maggiore gravità e persistenza dell'asma, che i bambini/ragazzi con l'aplotipo Arg16Gln27 si ammalano 5 volte più di quelli che non lo possiedono, ma che solo il 3% dell'asma in adulti può essere attri-

buibile statisticamente a questo aplotipo^{8,11}.

PATOGENESI: RUOLO DELLA FLOGOSI ATOPICA E DEL TNF

Studio di 400 bambini con asma e valutazione del rapporto tra gravità clinica ed espressività biologica della sensibilizzazione (IgE, cutisensibilità). La conclusione è relativamente semplice: *increasing atopy is associated with increasing asthma severity*. In sostanza, più sono elevate le IgE, più importanti sono il rischio di ricovero, il punteggio globale di gravità dell'asma e il disturbo respiratorio funzionale; più importante è la cutireattività, ed egualmente maggiore è il rischio di ospedalizzazione e più gravi i segni di bronco-ostruzione; ma il rapporto tra cutireattività e punteggio globale non è conservato¹².

Rispetto ai soggetti con asma moderato-lieve e ai controlli, i soggetti con asma grave mostrano un'aumentata espressione di TNF-alfa legato alla membrana, di TNF-alfa recettori e di TNF-alfa converting enzyme; il trattamento con etanercept riduce la sensibilità alla metacolina.

■ TERAPIA: I BETA-AGONISTI LONG ACTING, SENTENZA IN APPELLO E MANCATA ASSOLUZIONE CON FORMULA PIENA

Nel 1995 uno studio caso-controllo su 25.000 pazienti dimostrò un rischio di morte tre volte superiore nei soggetti che ricevevano il salmeterolo, ma i numeri erano così piccoli (12 contro 2) da non produrre alcuna significatività statistica. Né si è vista differenza nell'uso del salmeterolo partendo dalle osservazioni dei casi di morte¹³.

Ma uno studio successivo (SMART: *Salmeterol Multicentric Asthma Research Trial*) ha messo in evidenza una mortalità significativamente, anche se debolmente, superiore ($p < 0,02$) nei soggetti che ricevevano salmeterolo contro i soggetti in placebo, indipendentemente dal concomitante uso dei corticosteroidi. Il rischio attribuibile al salmeterolo è di 1/700 (alquanto maggiore negli afro-americani); e questo, nel pensiero di Martinez, apre uno spazio agli antileukotrieni, ponendo il salmeterolo al terzo posto (dopo i corticosteroidi e gli antileukotrieni) nel trattamento dell'asma cronico¹⁴.

Quanto di tutto questo sia applicabile al bambino non si dice e non si può dire; ma studi di minore potenza sembrano indicare lo stesso aumentato rischio anche per il bambino, assieme a un maggior rischio di esacerbazione e di necessità di ricovero (Bisgaard H, *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391; Mann M, *Chest* 2003;124:70). Negli Stati Uniti l'associazione del fluticasone e salmeterolo è molto diffusa (utilizzata da quasi la metà dei bambini asmatici). Questa scelta non è tuttavia sostenuta da sufficienti prove di efficacia né di sicurezza, prove di cui tuttavia la pediatria avrebbe bisogno¹⁵.

■ TERAPIA: I CORTICOSTEROIDI INALATORI NON CAMBIANO LA STORIA NATURALE DELL'ASMA

I corticosteroidi inalatori servono (molto) solo finché si fanno. Anche questo è in linea con quanto si è riferito qui lo scorso anno e gli anni ancora passati (The Childhood Asthma Management Program Research Group Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054). Anche anticipando il trattamento, nei bambini ad alto rischio, all'età prescolare, o anche prima (2-3 anni) curando con steroidi inalatori gli episodi di broncospasmo infettivo^{16,19}.

ASMA E INFEZIONE: TERAPIA ANTIBIOTICA DELL'ASMA. FORSE DOMANI

Il legame sottile, ma non tanto, tra asma e infezioni respiratorie trova forse la più forte suggestione nella stagionalità dell'asma, che non è la stagionalità dei pollini o delle polveri, ma quella delle infezioni respiratorie (vedi Novità 2002-2003). La possibilità che l'asma sia sostenuto nel sottofondo da una infezione persistente o ricorrente da *Chlamydia* o da altri atipici è cara ad alcuni, anzi diciamo pure che non è priva di dimostrazioni. Un RCT effettuato dal gruppo TELICAST (Telitromicyne, Clamydiphyla and Asthma) affronta direttamente il problema trattando tutte le esacerbazioni di asma (in adulti) con telitromicina, un macrolide semisintetico, attivo sia contro il *Mycoplasma* e la *Chlamydia*, sia contro i pneumococchi multiresistenti. Il gruppo trattato con telitromicina è andato molto meglio del gruppo di controllo; per inciso, 2/3 dei soggetti presentavano effettivamente segni significativi di infezione da atipici. Non è perciò escluso che l'effetto sull'asma sia legato a un'a-

zione non-antibiotica ma piuttosto immunomodulatrice, proprietà secondaria ma ben nota dei macrolidi^{20,21}.

TERAPIA: ASMA ALLERGICO E OMALIZUMAB

Inevitabile un accenno all'omalizumab, anticorpo monoclonale contro il frammento Fc delle IgE, in sperimentazione da tempo, sinora con risultati deludenti, più "teorici" che pratici, anche se parzialmente positivi, sugli eosinofili del muco, sulla cutisensibilità, sulle prove da provocazione (e, naturalmente, con alti costi). È oggetto di un articolo sulla rubrica pratica della *New England Journal of Medicine*, con indicazioni molto strette (asma grave, IgE elevate, sensibilizzazione specifica)²².

■ DERMATITE ATOPICA E SENTIMENTI



È stato di recente dimostrato che un fattore neurotrofico (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) esercita un ruolo chiave nell'asma. Un ruolo altrettanto importante viene esercitato da

questo neuromediatore nella dermatite atopica (DA)²³.

Nei soggetti con DA, rispetto ai controlli, i livelli di BDNF sono risultati alquanto più elevati nel siero, nel plasma, negli eosinofili e nel sopranatante degli eosinofili dopo stimolazione ($p < 0,05$ -

0,001). Inoltre, l'espressione del recettore p75 della neurotrofina e del recettore della B-tirosin-kinasi negli eosinofili dei soggetti con DA è alquanto più marcata che nei controlli non-atopici ($p < 0,05$ -0,001). Infine, la stimolazione mediante BDNF inibisce l'apoptosi degli eosinofili ($p < 0,05$ -0,01) e aumenta l'indice di chemiotassi ($p < 0,001$) negli eosinofili dei soggetti con DA mentre è inefficace nei controlli non-atopici.

In conclusione, lo studio ci dà la prima evidenza (non già in ordine clinico, ma in ordine biologico) di un effetto neuromediato, direttamente dal cervello all'eosinofilo, sulla DA, diciamo di una componente psicosomatica non fantasiosa nella patogenesi di questa condizione morbosa²³.

Bibliografia

Epidemiologia e patogenesi

1. Goksor E, Amark M, Alm B, et al. Asthma symptoms in early childhood- wath happens then? *Acta Pediatr* 2006;95:471.
2. Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Asthma severity and atopy. How clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91:405.
3. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of hight weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91:334.
4. Cooper P, Chica ME, Vaca MG, et al. Effect of abendazole treatments on the prevalente of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites. A cluster-randomized trial. *Lancet* 2006;367:1598.
5. Shaker T, Meyer T, Ring J, et al. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/non atopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005;60:1014.
6. Lou S, Matricardi PM. Worms, asthma and the hygiene hypothesis. *Lancet* 2006;367:1556.
7. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one

and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733.

8. (No Authors listed). A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006;368:705.
9. Wenzel SE. Defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804.
10. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children. A birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763.
11. Hall IP, Blakey JD, Al Balushi KA, et al. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study. *Lancet* 2006;368:771.
12. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidente of a role of TNF-alfa in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697.

Terapia

13. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma. Case-control study. *BMJ* 2005;330:117.
14. Martinez FD. Safety of long acting beta-agonists. *N Engl J Med* 2005;353:2637.
15. Bisgaard H, Szefer S. Long-lasting beta-agonist in childhood asthma. *Lancet* 2006;367:286.
16. Guilbert TW, Morgan WJ, Geiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985.
17. Bisgaard H, Hermansen MD, Lohand L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1985.
18. Gold D, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:2058.
19. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754.
20. Johnston SL, Blasi F, Black PN, et al. The effect of telithromycin in acute exacerbation of asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1589.
21. Little FF. Treating acute asthma with antibiotics-Not quite yet. *N Engl J Med* 2006;354:1632.
22. Strunk RC, Blomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689.

Dermatite atopica

23. Raap U, Goltz C, Deneka N, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in non atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1268.



AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

WHO CHILD GROWTH STANDARDS

La novità dell'anno è rappresentata dalla pubblicazione dei WHO Child Growth Standards, frutto del lavoro del *Multicenter Growth Referent Study* (MGRS), di una valutazione "universale" e aggiornata delle curve di sviluppo ideali.

Non si tratta di un lavoro semplice. Nell'ultimo decennio i valori auxologici medi sono sensibilmente cambiati in molti Paesi, in parte in meglio (statura, QI), in parte in peggio (peso, circonferenza addominale). Definire degli standard che siano al tempo stesso oggettivi e ottimali è un'impresa concettualmente difficile. Le curve di sviluppo DEVONO essere dei MODELLI. Si tratta di documentare *"how the children should grow in all countries rather than merely how they grew at a particular time and place"*. Per ottenere questo risultato: a) sono stati selezionati bambini normali, che vivono in condizioni tali da consentire a priori uno sviluppo corrispondente al pieno potenziale genetico, allattati al seno, da madri non fumatrici; b) la selezione ha compreso bambini di tutti i Paesi e di tutte le razze (Brasile, Ghana, India, Norvegia, Oman, USA), cercando di mantenere le differenze genetiche ma di ridurre al massimo le variabili ambientali; c) oltre alle curve del peso e della statura, della circonferenza cranica, del

rapporto statura/peso, della circonferenza del braccio, dello spessore della plica cutanea, sono stati definiti i centili di raggiungimento delle 6 principali pietre miliari dello sviluppo motorio (posizione seduta, deambulazione a quattro o tre gambe, posizione eretta assistita, deambulazione assistita, deambulazione senza assistenza); d) la standardizzazione e la valutazione delle singole misure raccolte da parte dei singoli operatori sono state sottoposte a controlli assolutamente accurati, e i criteri di esclusione e di ripulitura dei dati e la costruzione computerizzata delle rispettive curve sono stati oggetto di accurati e condivisi calcoli matematici da parte del gruppo; e) si sono dovuti/voluti dunque tenere in considerazione solo i bambini che non presentassero eccessivi segni di ipernutrizione, escludendo dunque quelli che, a dispetto dei criteri rigidi di inclusione (alimentazione al seno per almeno 3 mesi), eccedessero troppo gli standard degli zeta score in modo da ottenere gaussiane non troppo deviate a destra. La pubblicazione del lavoro del gruppo, compreso un largo spazio dedicato alla metodologia, occupa un supplemento di *Acta Paediatrica* (n. 450). In bibliografia vengono riportati solo i lavori conclusivi^{1,3}.

ORCHIDOPESSI E SVILUPPO TESTICOLARE

L'orchidopessi ha, come si è sempre detto, un effetto trofico sul testicolo ritenuto (o, all'inverso, la ritenzione testicolare ha un effetto distrofico sul testicolo) ed è bene che l'intervento venga fatto il prima possibile. Lo dice con molta evidenza un RCT randomizzato (etico?): di 149 bambini con testicolo ritenuto, una metà è stata operata a 9 mesi, l'altra metà a 3 anni. A due anni di età il volume testicolare (ultrasonografia) era significativamente più grande nel gruppo degli operati (0,84 ml contro 0,63 ml, $p < 0,001$)⁴.

DIABETE E ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica sistematica (almeno 60 min al giorno) fa parte integrante e non sostituibile della terapia del diabete tipo 1 (anche del tipo 2, peraltro, e anche del soggetto normale). In effetti, un confronto tra la "quantità" di attività fisica svolta giornalmente da un ragazzo e

da un adolescente diabetico (evidentemente "educato" in questo senso) risulta significativamente alquanto maggiore rispetto a quella dei coetanei sani (evidentemente "non educati"). Inoltre, ciò che più importa, a tutte le età, si registra una correlazione inversa significativa tra il livello medio annuale di emoglobina glicosilata e il tempo trascorso in attività fisiche lievi e moderate, valutato mediante una monitoraggio continua dell'attività cardiaca^{5,6}.

MEDROSSIPROGESTERONE DEPOT E PEGGIORAMENTO DELL'OBESITÀ

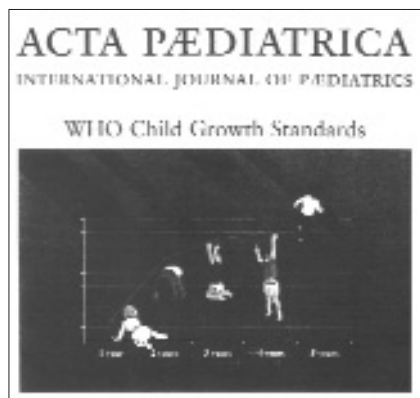
Nelle ragazze obese (e nelle ragazze di peso normale) la pillola anticoncezionale (OC) non produce un aumento del peso, mentre il medrossiprogesterone acetato depot (DMPA) provoca, nell'arco di 18 mesi, ma soltanto nelle ragazze obese, un aumento ponderale medio di 9,4 kg, contro i 3,1 kg del gruppo controllo⁷.

GENETICA DEL DIABETE NEONATALE, DELLA NESIDIOBLASTOSI E DEL DIABETE TIPO 2

Il diabete neonatale è dovuto a differenti errori genetici, due dei quali, entrambi codificanti per subunità proteiche del canale del potassio, spiegano il 50% circa di questa rara condizione, mal curabile con l'insulina, molto meglio con la sulfanilurea. Lo stesso bersaglio, la subunità proteica SUR 1 del canale del potassio, è invece alla base della altrettanto rara e misteriosa sindrome dell'ipoglicemia neonatale con nesidioblastosi^{8,10}.

Oltre alle alterazioni dei geni ABCC8 e KCNJ11 (entrambi co-codificanti per il canale del potassio ATP-sensibile delle beta-cellule pancreatiche-K ATP, e responsabili sia della comune forma autosomica recessiva sia di una più rara forma dominante) un'altra forma di iperinsulinismo è legata a una mutazione del gene GCK, codificante per la glucokinasi delle beta-cellule, che produce un'aumentata affinità dell'enzima per il glucosio¹¹.

Una terza forma di iperinsulinismo autosomico-dominante è dovuta a un'anomalia del gene GLUD1, che codifica per la glutamato-deidrogenasi mitocondriale, e che dà luogo alla forma leucino-dipendente (NB. Questa leucino-dipendenza è diversa dalla proteino-sensibilità, che si ritrova anche nella nesidioblastosi da alterazione del canale del potassio, e che è indotta da altri aminoacidi, tra



i quali sicuramente la glutamina)¹². Anche l'iperinsulinismo da mutazione del gene GLUD1 migliora con il diazossido (che agisce sul canale del potassio K ATP). Ma mi pare che ormai ne sappiamo troppo su una malattia che quasi non c'è.

Il diabete tipo 2 si associa significativamente (raddoppiato rischio negli omozigoti) a una variante del gene TCF7L2 (fattore di trascrizione 27-like). Il rischio attribuibile a questa associazione nella popolazione adulta è del 21%. La reale applicabilità pratica del riscontro e della diagnosi genetica precoce sul maggiore impegno preventivo nei portatori del polimorfismo facilitante è oggetto di discussione. Non sempre e non tutto merita una fatica "life-long" per essere prevenuto. Certamente, per noi pediatri, potrebbe essere interessante sapere se questa associazione (come sarebbe ragionevole attendersi) sia più forte nel diabete tipo 2 a insorgenza precoce (<18 anni) che costituisce oggi, in America, il 30% dei nuovi casi, e che forse meriterebbe uno sforzo maggiore¹³.

DIABETE TIPO 1, DISFUNZIONE ENDOTELIALE, E TERAPIA CON FOLATO E VITAMINA B6

Questa sembrerebbe una notizia più importante di quelle date nel paragrafo precedente, anzi, fin troppo importante per essere vera. Il trattamento con folato (5 mg/die) aumenta da 2,6% a 9,7% la dilatazione dell'arteria brachiale flow-mediated; il trattamento con vitamina B6 (100 mg/die) l'aumenta da 3,5% a 8,3%; il trattamento con folato+vitamina B6 la porta da 2,8% a 10,7%. L'effetto (che evidentemente non è significativamente migliorato dall'associazione delle due vitamine) non si associa a una modificazione del livello sierico di omocisteina, né del glucosio, né dell'emoglobina glicosilata, né della PCR ad alta sensibilità, e si mantiene per tutto il tempo dell'osservazione (8 settimane)¹⁴.

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs): INQUINAMENTO GLOBALE

È già una quarantina d'anni che, sulla base di osservazioni sugli animali selvatici, si è cominciato a pensare che ci fosse qualcosa di storto nell'ambiente, qualcosa che interferisse con il sistema ormonale. Green-

peace, il Fondo Mondiale per la Natura, e ora la Commissione Europea si sono fatti promotori di una comune strategia per affrontare il problema degli *Endocrine Disrupting Chemicals* (EDCs), sostanze inquinanti derivate dai più di 100.000 prodotti chimici artificiali, introdotti dall'uomo nell'ambiente. Si tratta dei pesticidi organico-clorurati, dei bifenili policlorurati (PCBs), del bifenolo A (BPA), dei fenoli alchilici e ftalati, in buona parte derivati da polistirolo e altro materiale plastico inerte, da cosmetici, creme solari, detergenti, infine di un gruppo di sostanze di origine vegetale (soia, fagioli), note come fitoestrogeni.

Tutte queste sostanze interferirebbero come agonisti, come antagonisti, o in entrambi i modi, sul sistema ormonale, a livello di sintesi, di trasporto, di metabolismo, di ricezione¹⁵.

I fenomeni epidemiologici osservati sull'uomo sono: la diminuzione della fertilità maschile, la diminuzione dei valori di conta degli spermatozoi nel seme, l'aumento del criptorchidismo, della ipospadia e del cancro testicolare (considerati aspetti diversi di una sindrome di disgenesia testicolare o TDS), le manifestazioni di telarca precoce nella femmina e di ginecomastia nel maschio oltre all'aumento generazionale della statura e all'anticipo del menarca (condizioni, queste ultime, sinora attribuite al benessere).

I fenomeni osservati sull'animale sono: la scadente mascolinizzazione degli alligatori nella Florida (DDT?), il riscontro di molti pesci intersex nelle acque britanniche (composti estrogenici di origine sanitaria?).

Dati osservazionali clinici sono, per esempio, l'effetto di una esposizione a composti xenoestrogenici (bifenile polibromurato) in utero sull'esordio (anticipato) della pubertà, la ridotta distanza anogenitale nei figli di donne che in gravidanza avevano presentato livelli ematici relativamente alti di ftalato, il ridotto livello ematico di testosterone che ricevevano latte ricco di ftalato, la ginecomastia e il telarca prematuro osservati in aree geografiche esposte al consumo di fitoestrogeni.

I dati positivi raccolti non sono sufficienti a predisporre una strategia che dovrebbe essere di impatto mondiale: il prossimo futuro sembra ancora destinato alla ricerca di evidenze più forti, di responsabilità più precise (a livello mole-

colare), di conoscenza sui meccanismi del danno. In questo senso parla la recente dichiarazione di Praga¹⁶, la creazione di un ente ad hoc (*Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe*), che coordina attualmente 4 progetti europei finanziati per un totale di 20 milioni di euro.

Bibliografia

1. WHO Multicenter Study Group; Child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr* 2006; 95 Suppl 450:76.
2. WHO Multicenter Study Group; WHO motor development study. Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr* 2006; 95 Suppl 450:86.
3. WHO Multicenter Study Group. Relationship between physical growth and motor development in the WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr* 2006;95 Suppl 450:96.
4. Kollin AE, Hesser U, Ritzen M, Karpe B. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months. A randomised, controlled study. *Acta Paediatr* 2006;95:318.
5. Massin MM, Lebrethon MC, Rocour D, et al. Patterns of physical activity determined by heart rate monitoring among diabetic children. *Arch Dis Child* 2005;90:1223.
6. Wolfsdorf JL. Children with diabetes benefit from exercise. *Arch Dis Child* 2005;90:1215.
7. Bonny AE, Ziegler J, Harvey R. Weight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:40.
8. Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355(5):456.
9. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. and Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355(5):467.
10. Sperling MA. ATP-sensitive potassium channels-neonatal diabetes mellitus and beyond. *N Engl J Med* 2006;355(5):507.
11. Wolfsdorf JL. Understanding protein-sensitive hypoglycemia. *J Pediatr* 2006;149:6.
12. Fournier SH, Stanley CA, Kelly A. Protein-sensitive hypoglycemia without leucine sensitivity in hyperinsulinism caused by K (ATP) channel mutations. *J Pediatr* 2006;149(1):47.
13. Janssens AC, Gwinn M, Valdez R, et al. Predictive genetic testing for type 2 diabetes. *BMJ* 2006;333:509.
14. Mackenzie KE, Wiltshire EJ, Gent R, et al. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2006;118(1):242.
15. Acerini CL, Hughes IA. Endocrine disrupting chemicals: a new and emerging public health problem? *Arch Dis Child* 2006;91:633.
16. Sculte-Oehlmann U. The Prague declaration on endocrine disruption. *Environ Sci Pollut Res Int* 2005;12:188.

