

Tre volte udito: a) Riflessioni sullo screening neonatale.

Un neonato su mille nasce con un difetto congenito dell'udito. Questa proporzione sale di trenta volte se si considerano i neonati a rischio (iperbilirubinemia, fetopatie, sofferenze neonatali). Molti Paesi, come l'Inghilterra e gli USA, hanno già adottato lo screening neonatale della sordità al fine di mettere in atto prontamente misure correttive che possano garantire ai bambini affetti un normale sviluppo del linguaggio e un soddisfacente inserimento scolastico e sociale. Da una metanalisi condotta dall'Istituto Tedesco per la Qualità e l'Efficienza delle Cure Sanitarie (una specie di NICE tedesco) (Wolff R, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:130-5) risulta che in realtà non vi sono studi sufficientemente accurati e controllati per stabilire quale sia la procedura di screening più conveniente nella popolazione generale di neonati non a rischio, anche se, sulla base di un singolo studio, lo screening sequenziale (otoemissioni acustiche in prima battuta e quindi conferma dei casi patologici con la tecnica dei potenziali evocati uditivi) avrebbe una sensibilità e una specificità accettabili, superiori rispettivamente al 90% e al 98%. Dalla stessa metanalisi risulta che l'identificazione e il trattamento precoce dei bambini con difetto congenito dell'udito comportano un significativo vantaggio sullo sviluppo del linguaggio ma che mancano in assoluto dati sugli effetti dello screening su altri parametri socialmente rilevanti per il paziente, quali il livello educativo e la qualità di vita. Inoltre, l'insieme degli studi non offre alcun dato che permetta di misurare gli effetti negativi nei casi risultati falsamente positivi. Pur senza negare l'utilità dello screening neonatale dell'udito, si tratta di un invito a non considerare la questione ancora completamente chiusa sul piano della scelta del test e del calcolo dei costi e dei benefici.

Tre volte udito: b) Impianto cocleare: meglio bilaterale.

L'impianto cocleare monolaterale è stato fino a ora considerato il trattamento di prima scelta per permettere al bambino con sordità grave di acquisire il linguaggio parlato (Rubinstein JT. *Lancet* 2002;360:483-5). Molto di re-

cente le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) hanno raccomandato che ai bambini con sordità grave debba essere data l'opzione di un impianto cocleare bilaterale (<http://www.nice.org.uk/guidance/TA166/Guidance/pdf/English>). L'impianto bilaterale comporta infatti la stimolazione biacustica e di conseguenza dovrebbe permettere una migliore localizzazione dei suoni. Fino a ora peraltro non si disponeva di nessuno studio che avesse messo a confronto la qualità uditiva e la qualità di vita dei bambini con impianto cocleare monolaterale o bilaterale "in prima battuta". In uno studio retrospettivo che ha messo a confronto trenta bambini sordi che avevano ricevuto d'emblée un impianto bilaterale con altri venti che avevano ricevuto un impianto monolaterale, l'impianto bilaterale si è effettivamente dimostrato correlato a una migliore capacità di localizzare i suoni e a distinguere la parola in presenza di un rumore di fondo. Nessuna differenza è invece emersa dallo studio per quanto riguarda la qualità di vita e il giudizio globale di salute dato dai genitori (Lovett RES, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:107-12).

Tre volte udito: c) Sordi da aminoglicosidi.

Gli aminoglicosidi sono antibiotici di grande (insostituibile?) utilità nelle infezioni a rischio di vita come le sepsi del neonato, quelle del bambino con leucemia o immunodeficienza, le infezioni respiratorie del fibrocistico, l'endocardite da Gram negativi ecc. Tra gli effetti collaterali possibili è ben nota sia la nefrotossicità che la ototossicità correlate a livelli ematici superiori al range terapeutico. Peraltro, seppur rara, esiste la possibilità che il danno ototossico degli aminoglicosidi sopravvenga su base genetica e sia indipendente dalla dose, realizzandosi in maniera irreversibile anche per una singola dose del farmaco. Questa possibilità riguarda i soggetti portatori di una mutazione del DNA mitocondriale (m.1555>G), presente in circa l'1 per mille della popolazione generale. L'assunzione di aminoglicosidi in presenza di questa mutazione provoca una severa compromissione della sintesi proteica a livello ribosomiale e la compromissione della fosforilazione ossidativa in tes-

suti particolarmente sensibili come quello cocleare. In uno studio pubblicato sugli *Archives of Disease in Childhood* (Biner-Glindzicz M, et al. 2010;95:153-5), vengono riportati tre casi di bambini leucemici trattati con aminoglicosidi a dosaggio corretto in occasione di un episodio settico e rimasti completamente e definitivamente sordi. Tutti e tre sono risultati portatori della mutazione m.155>G del DNA mitocondriale e hanno dovuto, una volta guariti dalla leucemia, subire un impianto cocleare. Gli Autori suggeriscono che, almeno nei casi in cui si possa prevedere con alta probabilità la terapia con aminoglicosidi e ci sia il tempo di avere la risposta dell'esame prima che sia necessario iniziare la terapia (diagnosi di leucemia, diagnosi di fibrosi cistica), dovrebbe essere eseguito il test genetico per individuare i casi in cui non eseguire il trattamento. Poiché il DNA mitocondriale si eredita soltanto dalla madre, gli Autori si domandano se non sarebbe il caso di valutare il rapporto costo/benefici di uno screening della mutazione m.155>G in corso di gravidanza.

Farmacoterapia in ospedale: quanto e come si sbaglia?

L'errore nella prescrizione e nella somministrazione dei farmaci non è raro. Probabilmente si sbaglia di più in pediatria che in medicina dell'adulto in relazione al dover adattare le dosi e le modalità di somministrazione all'età, al peso e alla superficie corporea del bambino e alla mancanza di preparazioni pediatriche per la maggior parte dei farmaci (Kaushal R, et al. *JAMA* 2001;285:2114-20). Uno studio prospettico inglese che ha coinvolto per sei mesi i diversi reparti pediatrici (di pediatria generale, di terapia intensiva pediatrica e neonatale, di chirurgia pediatrica) di 5 ospedali londinesi (4 di insegnamento, uno non di insegnamento specialistico) ha documentato una incidenza di errore piuttosto elevata sia nella prescrizione medica (13,2%) che nella preparazione e nella somministrazione da parte delle infermiere (19,1%). Nel caso delle prescrizioni gli errori più frequenti consistono nell'incompletezza della prescrizione stessa (manca la via di somministrazione, dose non chiara ecc.), nell'uso delle abbreviazioni,

nell'indicazione del frazionamento delle dosi nella giornata rispetto alla farmacocinetica del farmaco. Per quanto riguarda invece gli errori nella somministrazione, i più frequenti consistono nella scorretta modalità di preparazione (ad es. mancanza di asepticità per i farmaci endovenosi), nel tempo di infusione diverso da quello raccomandato, nelle dosi e nella modalità poco chiara e poco sicura con cui la somministrazione dei farmaci viene affidata ai genitori (Ghaleb MA, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:113-8). Dei 391 errori di prescrizione e dei 429 errori di somministrazione solo uno era stato rilevato e segnalato nell'ambito dell'attività di "sorveglianza e gestione del rischio" dell'ospedale. In singoli casi (errori di prescrizione e somministrazione di soluzioni elettrolitiche o di antibiotici) l'errore avrebbe potuto causare gravi danni. Forse non sarebbe male che facessimo tutti un po' più di autosorveglianza e "autocoscienza".

Bambini cinesi: da Confucio in poi, sempre più stressati. Il bambino cinese vive ancora secondo la profonda tradizione confuciana del rispetto assoluto dei genitori e degli anziani della famiglia, del dovere primario della pietà filiale, dell'obbedienza e della disciplina. Alle regole imposte dalla tradizione, sul bambino cinese di oggi (di regola figlio unico in conseguenza della forte politica di pianificazione delle nascite imposta dal governo) grava anche l'investimento assoluto della famiglia e l'aspettativa che attraverso di lui possa avvenire, nella Cina del boom, la tanto attesa emancipazione culturale ed economica. Ma cosa vuol dire tutto questo nei fatti? Vuol dire che i bambini cinesi sono sottoposti, a scuola come a casa, a uno stress che rovina loro la vita (l'80% ha una paura sproporzionata degli esami, il 70% ha paura di punizioni corporali e di violenza fisica a scuola come a casa ed è stato effettivamente più volte oggetto di pesanti pene corporali) e che induce una frequenza di sintomi psicosomatici (come mal di testa e mal di pancia) estremamente elevata (circa il 40% riferisce disturbi almeno settimanali) e più alta di quella rilevata in qualsiasi altra parte del mondo (Hesketh T, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:136-40).

"Cortisone" e crescita. Alte dosi di corticosteroidi (anche per via inalatoria) per tempi prolungati comportano nel bambino un significativo effetto negativo sulla crescita staturale. Peraltro il trattamento prolungato con corticosteroidi viene spesso prescritto per malattie che di per sé comportano un disturbo della crescita (MICI, connettiviti, sindrome nefrosica) e il problema sta quindi nell'individuare quella dose di corticosteroide che ha più probabilità, nel lungo periodo, di fare, anche per la crescita, più bene che male. Uno studio retrospettivo su 44 bambini con sindrome nefrosica ha documentato che una dose media di circa 0,5 mg/kg, anche prolungata nel tempo, non si associa a una riduzione della velocità di crescita, riduzione che invece appare significativa nei periodi in cui il trattamento sale a 0,75 mg/kg o più (Simmonds J, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:146-9).

Terapia del "piccolo male": la strada vecchia è sempre la migliore. Il piccolo male è la forma più frequente dell'epilessia a esordio pediatrico e comprende circa il 15% di tutti i casi. Questa forma di epilessia, caratterizzata dalle tipiche assenze e dall'EEG con onde-punte 3 cicli/sec, è spesso malinterpretata come una forma benigna di epilessia, anche se i bambini affetti possono alla lunga mostrare dei deficit cognitivi e psicosociali e la risposta ai farmaci può mancare. Il farmaco che veniva tradizionalmente utilizzato nella terapia del piccolo male era l'etosuccimide (*Zarontin*), ma, pur in assenza di studi comparativi, questa terapia è stata di fatto soppiantata dal sodio-valproato e più di recente dalla lamotrigina. Uno studio randomizzato controllato su 453 bambini con piccolo male ha dimostrato che l'etosuccimide e il sodio-valproato sono significativamente più efficaci della lamotrigina nel controllo della malattia entro 16 settimane (Glauser T, et al. *N Engl J Med* 2010;362:790-9). Ma, fatto molto importante per la qualità della vita e le prestazioni scolastiche del bambino, il disturbo dell'attenzione correlato alla terapia è risultato significativamente meno frequente (33% vs 49%) nei casi in cui viene utilizzata l'etosuccimide. Bene, ci sono voluti 30 anni per decidere in base alle evidenze e per tornare sul-

la strada vecchia che, a quelli che l'avevano percorsa (come all'editorialista che ha commentato il lavoro), era sembrata la migliore (Vining EP. *N Engl J Med* 2010;362:843-5).

Balbuie genetica: una forma frustra di mucopolidiosi (!). Circa il 5% dei bambini in età prescolare balbetta, ma solo in una minoranza dei casi la balbuzie persiste e costituisce nel tempo una grave limitazione nell'interazione sociale. La balbuzie persistente è spesso familiare e, sebbene si tratti sicuramente di un problema su cui molti fattori anche ambientali possono agire, l'ipotesi che abbia una base genetica è stata recentemente supportata da studi di linkage genetico in famiglie con ricorrenza del disturbo. Uno studio tanto sofisticato quanto originale appena pubblicato sul *N Engl J Med* (Kang C, et al. 2010;362:677-85) e che ha riguardato una larga famiglia pachistana con ricorrenza di balbuzie non sindromica, una larga serie di casi di balbuzie non sindromica non correlati (77 di origine pachistana e 270 tra inglesi e americani) e 372 soggetti di controllo (96 pachistani, 276 americani), ha potuto dimostrare una significativa correlazione fra tre mutazioni del gene GNPTAB e la balbuzie non sindromica. Il gene GNPTAB codifica per enzimi che a loro volta regolano il trasferimento intraliosomiale di diverse idrolasi e quindi lo "smaltimento" di diverse sostanze che tendono ad accumularsi nei lisosomi. Un difetto delle stesse idrolasi sta, di fatto, alla base di una rara forma di mucopolidiosi (tipo II), caratterizzata clinicamente da danni al sistema nervoso, al cuore e allo scheletro. L'efficienza del gene NAGPA (e di conseguenza di alcune idrolasi lisosomiali) è particolarmente importante per lo sviluppo dell'ippocampo e del cervelletto, strutture nervose che regolano sia l'emozione che la coordinazione del movimento, e questo potrebbe essere il nesso che lega il difetto metabolico alla balbuzie. Una vera apertura culturale, anche se, come sottolineato nell'editoriale (Fisher SE, pag. 750-2), tanto resta da capire: perché un difetto genetico si manifesta in maniera così selettiva, come si spiega la risoluzione del problema in alcuni casi familiari, quale prospettiva terapeutica viene ora ad aprirsi?