

MEDIC

Metodologia Didattica e Innovazione Clinica – *Nuova Serie*
Methodology & Education for Clinical Innovation – New Series

Pubblicazione Quadrimestrale Internazionale
An International Four-monthly Publication

ISSN 1824-3991

Volume 15, No 1 • Aprile 2007 • April 2007

11. Invito alla Lettura *An Invitation to Read*

EDITORIALE
EDITORIAL

13. Morte Cerebrale: Medicina Basata sull'Evidenza e Buona Pratica Clinica *Brain Death: Evidence-based Medicine and Good Clinical Practice*

EDUCAZIONE
EDUCATION

18. PBL e Mappe Concettuali Collettive per l'Apprendimento della Pediatria: un'Esperienza di Didattica Tutoriale a Piccoli Gruppi *Problem-based Learning and Collective Concept Maps for Learning Paediatrics: An Experience Small Groups Tutorials*

FRANCA PARIZZI, ...[et al.]

26. Nuove Prospettive nella Formazione dell'Ingegnere: le *Engineering Humanities* *New Perspectives in Engineering Education: the Engineering Humanities*

MARIA TERESA RUSSO

34. Sperimentazione di un "Progetto di Formazione a Distanza" in Campo Oncologico per Medici di Medicina Generale *Experimentation of a "Distance Education Project" in Oncology for General Practitioners*

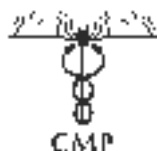
MARIA MICHELA GIANINO, L. MAINA, A. MORRA, O. BERTETTO, L. CIUFFREDA, G. RENGÀ

CLINICA E RICERCA DI BASE
CLINICAL MEDICINE AND BASIC RESEARCH

45. Nuove Acquisizioni sulla Patogenesi, Diagnosi e Terapia delle Sindromi Mieloproliferative Croniche *New Acquisitions in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloproliferative Disorders*

AZZURRA ANNA ROMEO, CAROLINA NOBILE, VALENTINA SUMMA, ELISABETTA CERCHIARA,
MARIANNA DE MURO, ROSA GRECO, O. M. OLIMPIERI, OMBRETTA ANNIBALI, MARIA CRISTINA TIRINDELLI

Segue in IV di copertina
Cont'd on the outside back cover





La rivista *MEDIC New Series*, Metodologia Didattica ed Innovazione Clinica si caratterizza per un approccio globale e unitario ai temi della Salute e della Formazione Bio-Medica. Essa intende proporsi come uno spazio di dialogo tra le cosiddette *due culture*, quella scientifica e quella umanistica, nello sforzo di offrire spunti di riflessione e di confronto alla luce di un neo-umanesimo medico che ha nella persona il suo punto di coesione e di equilibrio. Si tratta di una rivista scientifica multidisciplinare, che ospita revisioni della letteratura e lavori originali, nonché editoriali, lettere all'editore su argomenti di particolare interesse e recensioni di libri.

La rivista si propone di fornire un'occasione di confronto sul piano internazionale attraverso la pubblicazione di contributi attinenti alle seguenti sezioni: *Metodologia, Epidemiologia, Clinica e Ricerca di Base, Educazione Medica, Filosofia della Scienza, Sociologia della Salute ed Economia Sanitaria, Ingegneria Bio-Medica, Etica ed Antropologia, Storia della Medicina*.

Uno degli obiettivi prioritari della rivista è aprire un dibattito sui temi di maggiore rilievo scientifico in ambito bio-medico, affrontandoli sotto diverse angolature attraverso i contributi dei vari autori. *MEDIC New Series* vuole in tal modo offrire agli studiosi che si confrontano con le grandi questioni della salute e della malattia, della vita e della morte, del dolore e della sofferenza, uno scambio fecondo con colleghi di altre discipline, perché si giunga a una composizione del tema più ampia di quella consentita dall'esclusiva ottica della propria specialità.

Il dialogo tra le Scienze, per essere efficace e fruttuoso, deve essere prima di tutto un dialogo tra scienziati, capaci di analizzare la realtà anche con linguaggi diversi, per comprenderne aspetti che altrimenti resterebbero sottintesi o non sufficientemente elaborati e strutturati.

Ciascun manoscritto sottoposto per la pubblicazione verrà selezionato dai membri del Comitato Editoriale, in base alla tipologia di manoscritto e all'argomento contenuto, e sarà inviato dal responsabile della sezione specifica a due *referee* esperti che formuleranno un giudizio motivato. La decisione finale sull'accettazione del manoscritto verrà presa dal Comitato Editoriale, dopo aver conosciuto i pareri dei *referee*.

The scientific journal MEDIC New Series, Methodology & Education for Clinical Innovation distinguishes itself for its global and harmonious approach to Healthcare and Biomedical education issues. It wishes to foster the dialogue between the so called two cultures, the scientific and the humanistic one, in its effort to offer occasions of reflection and of confrontation in the light of a medical neohumanism which sees in the human being its point of cohesion and balance. It is a multidisciplinary scientific journal publishing literature reviews, original papers, editorials, letters to the Editor on topics of special interest as well as book reviews.

The journal intends to set up a space of comparison at an international level through the publication of papers relevant to the following sections: Methodology, Epidemiology, Clinical Medicine and Basic Research, Medical Education, Philosophy of Science, Health Sociology and Health Economics, Biomedical Engineering, Ethics and Anthropology, Medical History.

The journal's most important objectives is that of opening a debate on subject-matters of great scientific importance in biomedicine, tackling them from different view points through the contribution of various authors. Thus MEDIC New Series wishes to offer to scholars dealing with important issues such as health and sickness, life and death, pain and suffering, the opportunity of having a debate with colleagues of other disciplines so to make such discussion wider than it would be possible from the view point of a single specialty.

To make the dialogue among Sciences effective and fruitful, first of all it has to be a dialogue among scientists capable of analysing reality by using different languages, so to understand aspects that otherwise would be left unsaid or not sufficiently studied and explained.

Each manuscript submitted to publication will be selected by the members of the Editorial Board, on the basis of its typology and on its topic. It will be then sent by the responsible of the specific section to two expert referees who will express a motivated judgement. The final decision on the manuscript acceptance will be taken by the Editorial Board after having read the referees' opinion.

Editor Paolo Arullani, Roma	Massimo Baldini, Roma Renzo Caprilli, Roma Lucio Capurso, Roma	Giuseppe Galli, Macerata Enzo Grossi, Milano Renato Lauro, Roma	Scientific Secretariat Maria Teresa Russo, Roma Maria Dora Morgante, Roma
Associate Editors Paola Binetti, Roma Michelangelo Pelaez, Roma Daniele Santini, Roma Albertina Torsoli, Milano	Michele Cicala, Roma Saverio Cristina, Roma Francesco D'Agostino, Roma Paolo Dario, Pisa Ferdinando di Orio, L'Aquila Pier Paolo Donati, Bologna Antonio Farulla, Roma Giovanni Federspil, Padova Luigi Frati, Roma Luigi Frudà, Roma	Alessandro Liberati, Milano Luigi Marrelli, Roma Alessandro Martin, Padova Piero Micossi, Milano Almerico Novarini, Parma John Osborn, Roma Paolo Maria Rossini, Roma Cesare Scandellari, Padova Victor Tambone, Roma Luciano Vettore, Verona	Scientific Coordinator Ferdinando Dianzani, Roma
Editorial Board Maria Grazia Albano, Foggia Luciana Angeletti, Roma Dario Antiseri, Roma			

GRUPPO DI PRODUZIONE EDITORIALE/PUBLISHING STAFF

© CMP editore

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice Penale.

Direttore responsabile/Manager Michelangelo Pelaez Velasco; Produzione/Production Laura Caracciolo; Pubblicità/Advertising Francesca Usai; Abbonamenti/Subscription Elena Lieto; Stampa/Printed by Istituto Arti Grafiche Mengarelli, Roma

ABBONAMENTI E PUBBLICITÀ/SUBSCRIPTIONS & ADVERTISING

Abbonamenti per l'Anno 2007

Italia: privati, € 55; Istituti, Enti, Biblioteche, Ospedali, USL, € 95; Studenti, € 42.

Estero: € 109, \$ USA 117.

L'abbonamento decorre dal gennaio al dicembre. In caso di disdetta dell'abbandono è gradita una tempestiva comunicazione scritta. Per i fascicoli eventualmente non ricevuti l'abbonato potrà fare richiesta all'Editore. Se la richiesta sarà tempestiva, il fascicolo duplicato sarà fornito gratuitamente; altrimenti verrà addebitato in contro-assegno (prezzo del fascicolo separato più spese postali).

Pagamento: per abbonamenti arretrati e fascicoli arretrati sono validi i prezzi dell'anno corrente. Le richieste ed i versamenti debbono essere effettuati a: Critical Medicine Publishing srl - Ufficio Abbonamenti - Via G. Squarcina, 3 - 00143 Roma. Tel. 06.519511 r.a. - Fax 06. 5033071. Se si desidera la fattura, si dovrà farne richiesta al momento dell'ordine di abbonamento. Questo sarà attivato dopo il saldo della fattura. Si può richiedere una ricevuta-quietanza all'atto della sottoscrizione e del saldo dell'abbonamento allegando l'importo di € 5 per bollo e spese. Non saranno evase richieste di ricevute o fatture successive al momento dell'ordinativo. L'IVA è compresa nel prezzo di abbonamento (art. 74/C DPR 633/72).

L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a: Critical Medicine Publishing srl - Ufficio Abbonamenti - Via G. Squarcina, 3 - 00143 Roma. Le informazioni custodite nell'archivio elettronico dell'Editore verranno utilizzate al solo scopo di inviare agli abbonati vantaggiose proposte commerciali (D.lgs. 196/03 tutela dati personali).

Inserzioni pubblicitarie

Le richieste vanno indirizzate a: Critical Medicine Publishing srl - Produzione - Via G. Squarcina, 3 - 00143 Roma. Tel. 06.519511 r.a. - Fax 06.5033071. - E-mail: info@cmpedizioni.it - www.cmpedizioni.it

Subscriptions for 2007

Italy: Individual, € 55. Institutions, Libraries, Hospitals, USL, € 95. Students, € 42.

All other countries: € 109, \$ USA 117.

Subscriptions are effective from January to December. Change of address notification must be received at least one month before publication of the next issue. A subscription cancellation must be notified to the publisher in advance. In the event that an issue is not received, please notify the publisher; if the request is timely, the duplicate issue will be provided free; otherwise the issue and the postal charges must be paid.

Payment: current prices are in effect for back subscriptions and back issue. Subscription request and payment should be sent to: Critical Medicine Publishing srl - Ufficio Abbonamenti - Via G. Squarcina, 3 - 00143 Roma. Tel. 06.519511 r.a. - Fax 06.5033071. Invoiced must be requested with the subscription order. Subscription will begin after payment has been received. If you would like a receipt for payment, please enclose an additional US \$ 5.0. Receipts for payment and invoiced requested after the subscription order cannot be fulfilled. The price of subscription is inclusive of VAT (item 74/C DPR 633/72).

Advertising

Advertising should be sent to: Critical Medicine Publishing srl - Produzione - Via G. Squarcina, 3 - 00143 Roma. Tel. 06.519511 r.a. - Fax 06.5033071 - E-mail: info@cmpedizioni.it - www.cmpedizioni.it

Al massimo dell'efficacia

Asacol consente di ottenere la massima efficacia nella terapia delle **IBD**, se usato a dosaggi appropriati anche in terapia di mantenimento e quando vengono raggiunti le stesse sedi con quelle tipiche

ASACOL
MESALAZINA

nato per
dare risultati



Distrib. AGC Italiana S.p.A.
Concessionario esclusivo per la vendita
in Italia Bracco S.p.A.

GIULIANI

ASACOL[®]
MESALAZINA

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

[illegible]

GIULIAN



via della Libertà, 10 - 00187 Roma (RM)

**La soluzione
 con una marcia in più**



Il primo trattamento etiological delle patologie proctologiche.
PRESCRIVIBILE CLASSI C

ANTROLIN[®]
 ATC: C05AX
 NIFEDIPINA 0,3% + LIDOCAINA 1,5%

LA CREMA ANTROLIN®.

UNA NOVITÀ NEL TRATTAMENTO ETIOPATOGENETICO DELLA MALATTIA EMORROIDARIA

La malattia emorroidaria è frequente e di notevole rilevanza per costo sociale. I disturbi associati sono generalmente assai fastidiosi e motivo di cronico disagio per la riduzione dell'attività lavorativa. L'eziologia della malattia emorroidaria non è stata ancora ben definita. Diverse teorie e diversi meccanismi sono stati proposti per definire la patogenesi e stabilire una classificazione, e vi sono studi che hanno cercato di determinare una connessione del tipo causa-effetto con l'ipertono dello sfintere anale. I trattamenti proposti possono essere di tipo medico o chirurgico. Fino ad oggi la terapia medica della malattia emorroidaria non è stata oggetto di innovazioni di rilievo dal punto di vista scientifico. L'opinione prevalente in letteratura attribuisce alla terapia medica il controllo della sintomatologia delle emorroidi di I e II grado nella maggior parte dei casi. Tuttavia al trattamento chirurgico si ricorre spesso ed impropriamente se non c'è risposta alle misure conservative ed alle terapie alternative (scleroterapia, legatura elastica, crioterapia, fotocoagulazione ad infrarossi), con il possibile rischio di danno alla continenza sfinterica. Un nuovo approccio al trattamento conservativo della malattia emorroidaria, la trombosi emorroidaria, la ragade anale, e altre patologie proctologiche è stato introdotto con l'utilizzazione locale della crema Antrolin®, contenente nifedipina allo 0,3% e lidocaina all'1,5%. L'ipotesi sottostante è che la genesi delle emorroidi, e di altri disordini proctologici sia accomunata da un ipertono dello sfintere anale interno. Risolvendo, quindi, l'ipertono con meccanismo farmacologico, si evita il trattamento chirurgico e si possono curare alcune patologie proctologiche su base funzionale. La nifedipina agisce attraverso l'inibizione del flusso del Ca^{++} nel sarcoplasma della muscolatura liscia con conseguente risparmio di ossigeno, nonché una diminuzione della contrazione meccanica delle fibre muscolari. L'uso locale, sotto forma

di crema, provoca il rilasciamento dello sfintere anale interno. Studi sperimentali hanno peraltro riconosciuto alla nifedipina un'azione antinfiammatoria, modulatrice sul microcircolo e la possibilità di agire per via topica. Questo contribuisce a risolvere la componente infiammatoria che sostiene il circolo vizioso, responsabile del meccanismo patogenetico di patologie proctologiche sostenute da ipertono dello sfintere anale interno. La lidocaina completa l'associazione farmacologica. Il razionale di tale associazione è di tipo sinergico, in quanto la nifedipina assume un significato etiologico (avendo come bersaglio farmacologico la riduzione dell'ipertono sfinteriale riflesso), mentre la lidocaina mantiene il suo ruolo, consolidato da anni, di sintomatico nel trattamento del dolore. Nella malattia emorroidaria la crema Antrolin® ha determinato: la riduzione del grado della malattia emorroidaria nel 72,7% dei casi tra i pazienti portatori di emorroidi nei confronti dei controlli; la remissione totale della sintomatologia della trombosi emorroidaria nel 92% dei pazienti entro due settimane di trattamento nei confronti del 45,8% dei controlli; una risoluzione efficace della sintomatologia dolorosa post-emorroidectomia ed una riduzione significativa della assunzione di analgesici orali con minori effetti collaterali.

Pertanto nel panorama attuale nel quale il trattamento medico tradizionale è di tipo sintomatico ed invariato da decenni, ed altre recenti innovazioni (nitrat, botox, diltiazem) presentano limiti in termini di tollerabilità e sicurezza, la crema Antrolin® si propone come medicamento di *tipo etiologico*, con il maggiore effetto terapeutico e la minima incidenza di eventi avversi. Nei confronti della chirurgia vale la pena sottolineare che tale trattamento locale consente quasi sempre la scomparsa della sintomatologia dolorosa, e non intacca in alcun modo l'integrità degli sfinteri, evitando la chirurgia ed i rischi correlati.

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Manoscritti

I manoscritti possono essere presentati in italiano o in inglese e devono essere accompagnati da una Cover Letter ove si spiega brevemente l'*appeal* del lavoro.

Le pagine devono essere numerate consecutivamente.

La **prima pagina** deve comprendere (a) il titolo dell'articolo in italiano e in inglese, (b) le iniziali del nome (nel caso di nomi femminili il nome per esteso) e il cognome del/degli autore/i, (c) la (le) rispettiva(e) istituzione(i), (d) il titolo corrente per le pagine successive, (e) l'indirizzo per la corrispondenza di uno degli autori, (f) eventuali note a piè di pagina.

I manoscritti devono includere un **Sommario Breve** di circa 20 parole, tre-sei *Parole-Indice* e un **Sommario Esteso** (circa 200 parole) il tutto sia in italiano che in inglese strutturato a seconda del tipo di articolo, in uno dei due modi che seguono: **Premessa, Materiali e metodi, Risultati, Conclusioni** (per gli articoli contenenti dati di ricerche) oppure **Premessa, Contributi o Descrizioni, Conclusioni** (per le rassegne e commenti etc.)

Al manoscritto dovrebbe essere unito un dischetto da 3.5 pollici con il testo preferibilmente scritto con programma Win Word 6.0 o in formato ASCII.

In alternativa il lavoro e tutta la documentazione possono essere inviati all'indirizzo e-mail di MEDIC (medic@unicampus.it), rispettando le indicazioni sul formato del file

Riferimenti bibliografici

I riferimenti bibliografici nel testo devono essere numerati consecutivamente e riportati in Bibliografia, alla fine del manoscritto, nell'ordine di inserimento nel testo. I cognomi e le iniziali dei nomi di tutti gli autori, il titolo della rivista abbreviato in accordo con l'*Index Medicus*, l'anno di pubblicazione, il numero del volume, la prima e l'ultima pagine dell'articolo devono essere riportati secondo lo stile qui di seguito esemplificato:

Articoli di Giornali: Epstein O, De Villers D, Jain S, Potter BJ, Thomas HC, Sherlock S. Reduction of immune complex and immunoglobulins induced by D-penicillamine in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 274-278.

Libri: Blumberg BS. The nature of Australia Antigen:infectious and genetic characteristics. In: Popper H, Scaffener F, *Eds.* Progress in Liver Disease. Vol.IV. Grune and Stratton, New York and London 1972: 367-379

Tabelle e figure

Le **Tabelle** devono essere numerate consecutivamente con numeri romani e devono essere presentate su fogli separati. Le **Figure** devono essere numerate consecutivamente con numeri arabi e devono essere presentate anch'esse su fogli separati, accompagnate da esplicite *legende* con definizioni di tutti i simboli ed abbreviazioni usati. Sul retro, *in lapis*, deve essere riportato il nome del primo autore e deve essere indicato l'orientamento della figura mediante una freccia. In caso di Tabelle e Figure non correttamente imposte o poco chiare, il Giornale si riserva di sostituirle a spese degli autori. Nel caso di materiale illustrativo già pubblicato altrove o da altri autori,

Ringraziamenti

I ringraziamenti devono essere riportati su un foglio separato ed appariranno alla fine dell'articolo.

Autori

Nel caso di più autori si deve specificare il ruolo di ciascuno nel lavoro cui si riferisce l'articolo (es: ricercatore principale, autore *senior*, partecipante, etc; oppure più dettagliatamente). In mancanza di un'annotazione del genere, l'articolo verrà pubblicato con la nota "Il lavoro spetta in pari misura agli Autori".

Manoscritti riveduti e Bozze

I **manoscritti** verranno rinviati agli autori con i commenti dei *referees* e/o una revisione a cura della Segreteria Scientifica. Se accettati per la pubblicazione, i testi dovranno essere rimandati alla Segreteria Scientifica con il visto del primo autore. A meno di esplicita richiesta, la correzione delle **bozze** sarà effettuata direttamente dalla Segreteria Scientifica sulla base del testo finale vistato. Gli autori sono pregati di rinviare il materiale per *corriere rapido*.

Estratti e Stampe a Colori

25 estratti gratuiti saranno inviati al primo autore di ogni articolo pubblicato, che ne faccia richiesta al momento dell'invio del dattiloscritto vistato. Stampe a colori ed estratti oltre i 25 (da richiedere all'atto dell'invio del dattiloscritto vistato) saranno addebitati agli autori.

Copyright

I manoscritti e il relativo materiale illustrativo rimangono di proprietà del Giornale e non possono essere riprodotti senza un permesso scritto. Assieme al manoscritto gli autori sono pregati di inviare alla Segreteria Scientifica la seguente dichiarazione (a firma di ciascun autore): "I sottoscritti trasferiscono tutti i diritti d'autore del manoscritto (titolo dell'articolo) a Critical Medicine Publishing, Roma, nel caso il manoscritto sia pubblicato su MEDIC. Gli autori assicurano che l'articolo non è stato pubblicato in precedenza, ne è in corso di valutazione presso altro giornale".

Copie per gli Autori

A titolo di ringraziamento, al (primo) autore di ogni articolo saranno inviate due copie del corrispondente numero del Giornale.

Indirizzo per i Manoscritti

I **manoscritti (a doppio spazio)** devono essere inviati in **tre copie**, insieme con tre copie del materiale illustrativo e col dischetto, a MEDIC, Segreteria Scientifica, c/o Università "Campus Bio-Medico" di Roma, Via Emilio Longoni, 83 - 00155 Roma (tel. +39-0622541269 Fax +39-0622541270).

Indirizzo per l'invio via E-mail: medic@unicampus.it.

Lista di controllo

Prima di spedire il manoscritto, si prega di controllare la lista che segue per accertarsi che siano state debitamente osservate le Istruzioni per gli Autori:

1. Tre copie del manoscritto accompagnate da Cover Lettere dal dischetto
2. Tre copie del materiale illustrativo e delle legende
3. Cognome e iniziale del nome (i nomi femminili per esteso) degli autori
4. Istituzioni di appartenenza degli autori con il nome della città dello Stato
5. Titolo in italiano e in inglese
6. Titolo corrente
7. Sommario breve (circa 20 parole) in italiano e in inglese
8. Sommario esteso (circa 200 parole) in italiano e in inglese
9. Ringraziamenti
10. Autori (ruoli)
11. Dichiarazione di cessione dei diritti d'autore
12. Indirizzo completo di uno degli autori per la corrispondenza (incluso numero di fax)
13. Numeri consecutivi delle referenze nel testo
14. Riferimenti numerati in bibliografia secondo lo stile raccomandato
15. È stato consultato per lo stile un numero precedente della rivista?
16. Richiesta di estratti

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Manuscripts

Manuscripts can be submitted in Italian or English and have to be sent together with a cover letter. Pages must be numbered consecutively.

Title page should include (a) title of the article in Italian or English, (b) initials of first name (for ladies, first name in full) and surname(s) both author(s), (c) corresponding institutions and cities, (d) running head, (e) address for correspondence of one of authors, (f) footnotes.

The articles should also include: a **Short Abstract** of approximately 20 words, three to six Index Terms and an **Extended Abstract** (approximately 200 words), in Italian and English (for articles in Italian) or only English (for non-Italian authors), structured according the following format: **Background, Material and Methods, Result, Conclusion** (articles reporting research data), or **Background, Contributions or Description, Conclusion** (review articles critical comments etc).

A 3.5" floppy disc with the text written in conformance with the Win Word 6.0 or ASCII format, should be submitted together with the manuscript.

Alternatively the text and the complete documentation can be sent to the following E-mail: medic@unicampus.it

References

References in the text should be numbered consecutively and reported as a bibliography at the end of the manuscript, in the order which they appear. The names and the initials of all authors, the title of the journal abbreviated according to Index Medicus, year of publication, volume number, and first and last page of the article must be reported in accordance with the sample shown below:

Journal articles: Epstein O, De Viller D, Jain S, Potter BJ, Thomas HC, Sherlock S. Reduction of immune complexes and immunoglobulines induced by D- penicillamine in primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1979; 300: 274-278.

Books: Blumberg BS. The nature of Australian antigen: infectious and genetic characteristics. In: Popper H, Schaffner F, Eds. *Progress in Liver Disease*. Vol. IV. Grune and Stratton, New York and London 1972: 367-379.

Tables and Figures

Tables should be numbered consecutively by Roman numerals and submitted on separate sheets. **Figures** should be numbered consecutively by Arab numerals, and should also be submitted on separate sheets, accompanied by explicit legends defining all symbols and abbreviations used. On the back, in pencil, give the first author's name and indicate the top of the figure by an arrow.

In case of incorrect or unclear reproduction of Tables and Figure, the Journal reserves the right to substitute them at the author's expense. If illustrative material has already been published, written permission of the publishing company and the author should be submitted together with the article. For any other problem regarding the format please check with previous issues of the Journal.

Acknowledgements

Acknowledgement should be typed on a separate sheet to appear at the end of the article.

Authorship

In case of multiple authorship the role of the various authors should be specified (eg: principal investigator, senior author, participants, or in detail). In the absence of such statement, the article will be presented with the following foot-note: "All Authors participated equally in this work".

Revised Manuscript and Proofs

Manuscripts will be returned to the author with the referees' comments and/or the revisions by the Scientific Secretariat. If accepted for publication, the text should be returned to the Secretariat with the approval by the first author. Unless explicitly requested otherwise, the correction of the proofs will be carried out directly by the Scientific Secretariat on the grounds of the approved manuscript. The authors are kindly requested to return the material by **special delivery**.

Reprints and Colour Prints

25 reprints will be sent to the first author of each article free of charge, when requested on the manuscript. Colour prints and reprints more than 25 will be charged to the author(s).

Copyright

Manuscripts and corresponding illustrative material remain property of the Journal and should not be reproduced without written permission. Please enclose with to the manuscript the following statement: "If it is published, the undersigned authors transfer all copyright ownership of the manuscript entitled(titled of article) to Critical Medicine Publishing. The authors warrant that the article has not been previously published and is not under consideration for publication by another journal".

Copies for Authors

Two complimentary copies of the Journal's issue containing the article will be sent to the (first) author.

Address for Manuscript

Three copies of the manuscript (in double space) should be submitted, together with three copies of the illustrative material and the diskette, to MEDIC, Segreteria Scientifica, c/o Università "Campus Bio-Medico" di Roma, Via Emilio Longoni, 83 - 00155 Roma (tel. +39-0622541269 Fax +39-0622541270). For e-mail submission: medic@unicampus.it

Submission Checklist

Please use the following checklist before mailing the manuscript:

1. Three copies of the manuscript and diskette
2. Three copies of the illustrative material or legends
3. Full surname and initials (for ladies please first name in full) of all authors
4. Corresponding addresses of the authors
5. Title
6. Running head
7. Short Abstract (approx.20 words)
8. Extended Abstract (approx. 200 words)
9. Acknowledgements
10. Multiple authorship
11. Copyright statement
12. Full corresponding address of one of the authors (including FAX number and e.mail)
13. Consecutive numbers of the references given in the text
14. Bibliography references numbered following the recommended system
15. Have you checked a previous issue of the Journal for format of presentation?
16. Reprints required

Invito alla Lettura

An Invitation to Read

In accordo con la filosofia di MEDIC (Un Giornale per il Nostro Tempo, 1993; 1: 71-72), questo Numero comprende articoli di varia natura, aventi peraltro in comune l'interesse per i problemi d'ordine metodologico e/o riguardanti la didattica formativa.

Following the philosophy of MEDIC (A Journal for Our Times, 1993; 1: 71-73), this issue includes articles of various kinds, however all share a special interest in problem related methodology and/or education.

18. PBL e Mappe Concettuali Collettive per l'Apprendimento della Pediatria: un'Esperienza di Didattica Tutoriale a Piccoli Gruppi

Problem-based Learning and Collective Concept Maps for Learning Paediatrics: An Experience Small Groups Tutorials

Franca Parizzi et al.

MEDIC 2007; 15(1): 20-27

L'articolo presenta un'esperienza condotta con studenti del V anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, basata sull'utilizzo di un PBL (*Problem Based Learning*) per un primo approccio al paziente in età evolutiva. Viene illustrato anche il test di valutazione, somministrato sia all'inizio (pre-test) che al termine dell'attività didattica (post-test).

The article introduces an experience carried out with fifth year medical students. It is based on the use of Problem Based Learning as a first approach with younger patients. The evaluation test administered at the beginning of the course as well as at the end of it, is also explained.

26. Nuove Prospettive nella Formazione dell'Ingegnere: le *Engineering Humanities*

New Perspectives in Engineering Education: the Engineering Humanities

Maria Teresa Russo

MEDIC 2007; 15(1): 28-35

L'articolo illustra la crescente importanza che stanno assumendo le *Engineering Humanities*, ossia le Scienze umane, nel curriculum delle facoltà di Ingegneria. Si tratta di una novità che risponde all'esigenza di creare una tecnologia centrata sull'uomo e, pertanto, di formare un professionista che sia in grado di conciliare la perizia tecnica con una profonda sensibilità umanistica.

The paper explains the reasons of the growing importance Engineering Humanities - i.e. Human Sciences - are gaining in the syllabus of Engineering Faculties. We are referring to an innovation which answers the need of creating a human based technology, thus capable of educating a professional who can harmonise technical skill with a deep understanding.

34. Sperimentazione di un "Progetto di Formazione a Distanza" in Campo Oncologico per Medici di Medicina Generale

Experimentation of a "Distance Education Project" in Oncology for General Practitioners

Maria Michela Gianino, L Maina, A Morra, O Bertetto, L Ciuffreda, G Renga

MEDIC 2007; 15(1): 36-46

Si espone un programma di formazione a distanza, il "progetto Sophia", organizzato in Piemonte e Valle d'Aosta, per promuovere l'integrazione fra ospedale e medici di medicina generale, nell'ambito dei percorsi assistenziali ai pazienti oncologici.

The paper presents the distance learning project "Sophia" in the Italian regions of Piedmont and Aosta Valley. The project was developed in order to promote the integration of hospitals and general practitioners within the caring process of oncology patients

45. Nuove Acquisizioni sulla Patogenesi, Diagnosi e Terapia delle Sindromi Mieloproliferative Croniche

New Acquisitions about the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloproliferative Disorders

Azzurra Anna Romeo, Carolina Nobile, Valentina Summa, Elisabetta Cerchiara, Marianna De Muro, Rosa Greco, OM Olimpieri, Ombretta Annibali, Maria Cristina Tirindelli

MEDIC 2007; 15(1): 47-66

L'articolo offre una rassegna di quattro studi significativi, che nella primavera del 2005 hanno documentato la presenza della mutazione JAK2 V617F nella maggior parte dei pazienti affetti da Sindromi Mieloproliferative Croniche Ph-negative. Si illustrano le conseguenze positive che questa acquisizione ha avuto sul procedimento diagnostico e il possibile sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci.

The paper reviews the four important surveys which, starting from the spring of 2005, established the presence of the JAK2 V617F mutation in most patients with Ph-negative Myeloproliferative Disorders. The paper also explains the favourable consequences this information has had on the diagnosis and possible future effective therapeutical strategies.

65. Caratterizzazione del Diabete Doppio*Characterization of Double Diabetes*

P Pozzilli, Chiara Guglielmi

MEDIC 2007; 15(1): 67-73

L'articolo illustra le caratteristiche del cosiddetto "diabete doppio", introdotto recentemente tra le classificazioni tradizionali del diabete. Si tratta di una nuova forma di malattia, diffusa nei bambini e negli adolescenti, in cui sono presenti entrambe le forme di diabete, di tipo 1 e 2, l'insulino resistenza e l'obesità, insieme alla presenza dei *markers* dell'autoimmunità pancreatica.

The paper describes the features of the so called "double diabetes" recently introduced in the traditional classification of diabetes. It is a new expression of this illness, spread among children and adolescents, which is characterised by a mixture of the two types of diabetes - type 1 and type 2, insulin resistance and obesity – together with markers of pancreatic autoimmunity.

72. Il Trapianto Crossover: Aspetti Generali e di Etica*Crossover Transplantation: General and Ethical Aspects*

C Petrini, S Venettoni, A Nanni Costa

MEDIC 2007; 15(1): 74-85

L'articolo affronta il caso del trapianto cosiddetto "crossover" (o "incrociato"), come esempio emblematico dei problemi etici ricorrenti nel settore dei trapianti, alla luce di un documento del Centro nazionale trapianti entrato in vigore il 20 novembre 2006, che regola per la prima volta in Italia il trapianto di rene da donatore vivente con modalità incrociata.

The paper covers the specific case of crossover transplantation, as symbolic example that gives rise to many recurring ethical issues in the transplant field. The occasion is the issuing of a document by the Italian National Transplant Centre that was enforced as of November 20 2006 and that regulates crossover kidney transplantation from living donor for the first time ever in Italy.

84. Verso una Pedagogia della Nascita. Un'Indagine Qualitativa sulla Donazione del Sangue del Cordone Ombelicale.*Towards Birth Education. A Qualitative and Quantitative Survey on Cord Blood Donation*

Paola Anzilotti, Paola Binetti, Caterina De Luca, Irene Lorusso, Elisabetta Marfoli, Maria Cristina Tirindelli

MEDIC 2007; 15(1): 86-93

L'articolo espone i risultati di un'"indagine pilota" svolta nella Regione Lazio, finalizzata ad analizzare la sensibilità e la conoscenza dell'opinione pubblica, in particolare delle donne, sul tema della donazione del cordone ombelicale.

The article presents the results of a pilot study carried out in the Italian Lazio Region in order to analyse the responsiveness and awareness in public opinion, and especially among women, on the issue of cord blood donation.

Morte Cerebrale: Medicina Basata sull'Evidenza e Buona Pratica Clinica

Brain Death: Evidence-based Medicine and Good Clinical Practice

Da un punto di vista medico, un individuo che presenti una sostenuta ed irreversibile cessazione 1) della funzione cardiocircolatoria e respiratoria o 2) della totalità delle funzioni dell'intero encefalo, compreso il troncoencefalo (morte cerebrale), viene considerato morto.

Recentemente, la Pontificia Accademia delle Scienze ha organizzato un incontro nel quale neurologi esperti nel campo della morte cerebrale, dello studio funzionale encefalico e della neurofisiologia clinica sono stati invitati a rispondere in merito alla legittimità della morte cerebrale come "il criterio" di morte.

Sostanzialmente tutta la comunità scientifica concorda sul fatto che una persona sia deceduta quando il suo cervello è morto, dato che anche la completa cessazione della funzione cardio-respiratoria porta molto rapidamente alla morte cerebrale.

Negli anni, sebbene suscitati frequentemente qualche perplessità, questa importante concezione di morte cerebrale come sinonimo della morte è stato accettato da medici, operatori sanitari, religiosi e laici. Tali perplessità derivano dalla difficoltà di considerare che un corpo con un cuore battente, con attività elettrocardiografia e con un colorito cutaneo conservato sia morto.

Papa Giovanni Paolo II nell'anno giubilare 2000 (discorso del 29 Agosto 2000 al 18° Congresso Internazionale della Società dei Trapianti) ha definito la morte come un evento "consistente nella totale dis-integrazione di quel complesso unitario ed integrato che la persona in se stessa è, come conseguenza della separazione del principio vitale, o anima, della persona dalla sua corporeità". Nella stessa occasione, il Papa ha affermato che "la morte della persona, intesa in questo senso radicale, è un evento che non può essere direttamente individuato da *nessuna tecnica scientifica o metodica empirica*".

Sebbene la morte per ragioni etiche, legali e spirituali, vorremmo che fosse un momento ben identificabile, biologicamente la transizione dalla vita alla morte cerebrale è frequentemente un processo graduale. Infatti per il medico non è possibile determinare l'esatto momento della morte cerebrale, ma è possibile accertare lo stato di morte avvenuta di una persona già deceduta.

Il concetto di morte cerebrale può essere ricondotto alla fine degli anni 50 con le descrizioni pionieristiche da parte dei neurofisiologi francesi dell'esistenza di uno stato di coma caratterizzato da elettroencefalogramma "isoeletttrico o piatto" e uno specifico quadro neurologico, entrambi correlati a una pessima prognosi *quoad vitam*, inizialmente definito "coma dépassé".

Nel 1968 un comitato *ad hoc* presso la *Harvard Medical School* ha concepito l'idea di morte cerebrale come perdita irreversibile delle globali funzioni integrative dell'encefalo.

Andrebbe osservato che la medicina ad alto contenuto tecnologico, con l'impiego diffuso della ventilazione assistita e segni vitali che possono essere mantenuti artificialmente dopo che l'encefalo ha cessato di funzionare, ha giocato un ruolo storico maggiore nel promuovere l'elaborazione di criteri diagnostici di morte cerebrale. Sostanzialmente tutta la comunità medica è concorde nell'affermare che lo sviluppo di tali criteri non debba perseguire finalità ulteriori, ma che possa aiutare a rispondere ad alcuni interrogativi fondamentali: quando è legittimo spegnere le attrezzature di supporto vitale? Quando è appropriato l'espianto degli organi da trapiantare?

In letteratura vi sono state alcune modifiche dei criteri diagnostici. Ad esempio, nel 1977 il *National Institute of Neurological Diseases and Stroke* ha riesaminato i principali criteri diagnostici che includevano manovre semeiologiche e silenzio elettrico all'elettroencefalogramma (EEG). Quattro anni più tardi, la Commissione Presidenziale Americana per lo studio dei problemi etici in medicina ha elaborato criteri diversi, aumentando il numero dei riflessi troncoencefalici e rimuovendo l'obbligatorietà del criterio del silenzio elettrico cerebrale ("le circostanze mediche potrebbero richiedere l'impiego di test di conferma come l'EEG o misurazioni di flusso ematico cerebrale"). Tali criteri sono stati poi riconfermati nella Legislazione Federale Statunitense.

L'approccio basato sulle evidenze suggerito dalla letteratura scientifica attuale sembra supportare l'idea che la morte cerebrale sia una diagnosi clinica i cui criteri sono definiti e che test strumentali ancillari di conferma possa-

no essere impiegati soltanto in casi selezionati (laddove la diagnosi sia posta in dubbio). Da notare che la diagnosi di morte cerebrale secondo la *Evidence-Based Medicine* si fonda per lo più su evidenze di classe III (prodotte da opinione di esperti, controlli storici non randomizzati, o uno o più case report).

L'accertamento clinico della morte cerebrale prevede uno scrupoloso esame obiettivo neurologico documentante la perdita di tutti i riflessi del tronco e la dimostrazione di una continua apnea in un paziente persistentemente comatoso.

In particolare, i criteri diagnostici andrebbero applicati come segue:

1. Coma con apnea necessitante di ventilazione meccanica
2. Assenza di risposte motorie a uno stimolo dolorifico standardizzato, esclusi i riflessi spinali.
3. Assenza dei riflessi del tronco:
 - Assenza del riflesso fotomotore
 - Assenza del riflesso corneale
 - Assenza del riflesso oculocefalico
 - Assenza del riflesso oculo vestibolare alla prova calorica
 - Assenza del riflesso faringeo
 - Assenza di riflesso tussigeno alla stimolazione bronchiale

Una volta che si è documentata l'assenza dei riflessi del tronco, si procede al test dell'apnea: assenza di respirazione spontanea ad una pCO₂ di 60 mm Hg (con pH ematico minore di 7,40 in Italia o ad una pCO₂ di 20 mmHg sopra il valore basale negli USA). Va sottolineato che, nonostante varie perplessità, il test dell'apnea è semplice e scevro di complicanze se effettuato correttamente e se vengono prese le adeguate precauzioni (preossigenazione e adeguato supporto di ossigenazione per diffusione durante l'apnea). Ovviamente, il test dell'apnea richiede lo spegnimento dei ventilatori meccanici per eliminare falsi segnali da parte dei sensori.

Secondo le attuali evidenze, i test strumentali di conferma, ma non diagnostici, sono: l'elettroencefalogramma, il doppler transcranico, l'angiografia cerebrale e la scintigrafia cerebrale (con tecnecio Tc99m).

Da un punto di vista pratico, nell'accertamento di morte cerebrale, il medico, in particolare il neurologo, dovrebbe applicare i criteri della medicina basata sull'evidenza in questo ambito e deve, altresì, rapportarsi con le differenti disposizioni legislative riguardanti: numero di osservatori, specializzazione dei medici valutatori, durata del tempo di osservazione e impiego di test di conferma. Nel 1995 la *American Academy of Neurology* ha pubblicato delle raccomandazioni in cui viene specificato chiaramente che: "un test di conferma non è obbligatorio, ma consigliabile nei pazienti in cui specifici elementi della valutazione clinica non

possono essere effettuati o interpretati". Secondo lo Uniform Determination of Death Act (legislazione federale statunitense adottata dalla maggior parte degli Stati nordamericani che definisce legalmente la morte) la scelta di test di conferma viene lasciata alla discrezione del medico e la morte cerebrale può essere diagnosticata applicando i criteri neurologici. In questo modo, la legge statunitense non identifica specifici esami strumentali, ma presuppone che gli "standard medici accettati" evolvano negli anni. Al contrario, i test di conferma vengono richiesti per legge in molti Paesi europei, centroamericani, sudamericani e asiatici.

Una disamina dei criteri diagnostici di morte cerebrale ha mostrato che vi è una discreta uniformità in Europa in merito ai criteri di valutazione clinica (esame obiettivo neurologico), con l'eccezione del test dell'apnea, e che vi è una considerevole variazione nell'impiego di test strumentali di conferma, tanto che alcuni autori hanno proposto di sviluppare un chiaro elenco di criteri nell'Unione Europea suggerendo che si dovrebbe "considerare la standardizzazione". Anche la durata del periodo di osservazione varia nei diversi Paesi: in Italia per l'adulto si richiede un periodo di sei ore.

L'EEG è il test di conferma maggiormente validato e la sua applicazione nella morte cerebrale sospetta deve rispondere a precisi standard tecnici. L'elettroencefalogramma (richiesto in molti Paesi come in Italia) dovrebbe dimostrare l'assenza di reattività a stimoli nocicettivi-somatosensoriali, uditivi e, quando possibile, luminosi. In particolare, i potenziali evocati uditivi forniscono numerose informazioni circa le funzioni integrative del tronco.

In alcuni Paesi, come anche in Italia, le registrazioni elettroencefalografiche dovrebbero essere effettuate da un tecnico di neurofisiologia qualificato e sarebbe preferibile che l'esame fosse interpretato da un neurologo esperto di neurofisiologia clinica (elettroencefalografista qualificato).

I criteri clinici permettono di attestare una cessazione delle funzioni integrative cerebrali, ma nessun test attualmente disponibile permette di documentare in modo attendibile la morte di tutte le cellule cerebrali.

Talvolta, vi è la dichiarazione che vi siano stati dei "risvegli" dallo stato di morte cerebrale e ciò è stato utilizzato per prolungare la ventilazione assistita, la nutrizione e l'erogazione di prestazioni sanitarie nella speranza di un recupero. Secondo quanto a nostra conoscenza, quando sono stati applicati gli appropriati criteri diagnostici di morte cerebrale, in nessun caso nella letteratura scientifica vi è stato alcun recupero.

Nel discorso del 29 Agosto 2000 al 18° Congresso Internazionale della Società dei Trapianti, Papa Giovanni Paolo II ha affermato che il criterio adottato "di accerta-

mento della morte, cioè la cessazione totale ed irreversibile di ogni attività encefalica, se applicato scrupolosamente, *non appare in contrasto con gli elementi essenziali di una corretta concezione antropologica*".

Pur rimanendo l'esame obiettivo neurologico lo standard per l'accertamento di morte cerebrale, secondo noi, la decisione di basarsi unicamente su segni semeiologici viene frequentemente percepita da molti come legata ad una decisione acquisita *a priori* e alla necessità di accorciare i tempi per facilitare la donazione degli organi.

Infatti, quante volte nella nostra pratica clinica, sebbene siamo convinti di una determinata diagnosi, effettuiamo comunque esami strumentali per confermarla e per essere – in questo modo – ancora più sicuri? A questo proposito siamo convinti che l'utilizzo integrato dell'elettroencefalografia (documentante l'assenza di reattività a stimoli nocicettivi-somatosensoriali, uditivi e, quando possibile, luminosi), dei potenziali evocati (riferendosi alle risposte generate da circuiti troncoencefalici) e di misurazioni di flusso ematico cerebrale dovrebbero favorire un accertamento di morte ancor più attendibile.

In tal modo, potrebbe esserci il rischio di produrre alcuni "falsi negativi" (ovvero di ritardare la diagnosi di un vera condizione di morte cerebrale a causa della presenza di alcuni segni strumentali), ma – secondo il nostro punto di vista – questo rischio vale la pena di esserne corso.

Ciò ridurrebbe la possibilità teorica che – a causa di differenti disposizioni legislative fra i vari Paesi – un paziente dichiarato "morto cerebrale" in un luogo non lo sia in un altro.

From a medical point of view an individual who has sustained either 1) irreversible cessation of circulatory and respiratory function, or 2) irreversible cessation of all functions of the entire brain, including the brainstem (brain death), is considered dead.

Recently, the Pontifical Academy of Sciences organized a meeting in which neurologists expert in the field of brain death, brain functioning and clinical neurophysiology were invited to answer about the validity of brain death as "the criterion" for death.

Almost the whole of the scientific community agrees that a person is dead when his or her brain is dead, given that also the complete cessation of cardio-respiratory function leads very quickly to brain death. In the years, this important concept of brain death as a synonymous of death, has been accepted by physicians, health care workers, members of the clergy and laypeople, even if often meets some resistance. This resistance is due to the difficulty of consid-

ering that a body with a pumping heart, an electro-cardiographic activity and a preserved skin colour is died.

Pope John Paul II during the Jubilee Year 2000 (address of 29 August 2000 to the 18th International Congress of The Transplantation Society) defined the death as an event "consisting in the total disintegration of that unitary and integrated whole that is the personal self. It results from the separation of the life-principle (or soul) from the corporal reality of the person". In the same occasion, the Pope declared that "The death of the person, understood in this primary sense, is an event which no scientific technique or empirical method can identify directly".

Even if death for ethical, legal and spiritual reasons we would like that was an identifiable single event, biologically the transition from life to brain death is a often hazy process. In fact for the physician it is not possible to determine the exact moment of brain death, but it is possible to assess the state of death of a person who has already died.

The concept of brain death should be updated to the late '50s with the pioneering descriptions by the French neurophysiologists of the existence of a state of coma characterized by "isoelectric or flat" Electroencephalogram and a specific neurological pattern, both linked with a very bad prognosis for survival initially termed "coma dépassé".

In 1968 an ad hoc committee at Harvard Medical School codified the idea of brain death as irreversible loss of brain's general integrative functions.

It should be observed that the high-tech medicine, with the widespread use of mechanical ventilation and vital signs that can be maintained artificially after the brain has ceased to function, played a major historical role in promoting the elaboration of brain-death diagnostic criteria. Almost the whole medical community agrees that the development of such criteria should not serve further purposes, but may help in answering to fundamental questions: when is it right to turn off life support machines? When is it appropriate to harvest organs to be transplanted?

In literature there have been some modifications in the diagnostic criteria. For example in 1977 the US National Institute of Neurological Diseases and Stroke reviewed the principal diagnostic criteria that included physical examination manoeuvres and electrocerebral silence on electroencephalogram (EEG). Four years later, the US President's Commission for the Study of Ethical problems in Medicine has elaborated different criteria expanding the number of brain stem reflexes and removing the obligatoriness of the electrocerebral silence criterion ("medical circumstances may require the use of confirmatory studies such as EEG or blood flow study"). These criteria had been confirmed in the United States Federal Legislation.

The “evidence-based” approach suggested by actual scientific literature seems to support the notion that brain death is a clinical diagnosis whose criteria are defined and that ancillary confirmatory tests may be utilized only in selected cases (if the diagnosis is in doubt). It is to be noted that the diagnosis of brain death, according to the Evidence-Based Medicine, is based largely on class III evidences (provided by expert opinion, nonrandomized historical controls, or one or more case reports).

The clinical assessments for brain death requires a careful neurological examination documenting the loss of all brainstem reflexes and the demonstration of continuing apnoea in a persistently comatose patient.

In particular the clinical criteria for brain death should be performed as follows:

1. Coma with apnoea needing forced ventilation
2. Absence of motor responses to a standardized painful stimulus except for spinal reflexes
3. Absence of brainstem reflexes:
 - Absence of pupillary responses to light
 - Absence of corneal reflexes
 - Absence of oculoccephalic reflex
 - Absence of vestibular responses to caloric stimulation
 - Absence of gag reflex
 - Absence of coughing in response to tracheal suctioning

Once the absence of brain-stem reflex has been documented, the Apnea testing has to be performed: absence of respiratory drive at a PaCO₂ that is 60 mm Hg (with pH inferior to 7.4 in Italy or at a PaCO₂ of 20 mm Hg above normal base-line values in US). It must be underlined, despite many claims, that the apnea testing is simple and free of complications if performed correctly and if adequate precautions are taken (preoxygenation and adequate source of apneic diffusion oxygenation). Of course apnea testing needs the disconnection of mechanic ventilators in order to eliminate false readings of sensors.

According to actual evidences confirmatory, but not diagnostic, laboratory tests are: Electroencephalography (EEG), Transcranial Doppler Ultrasonography, Cerebral angiography, Cerebral scintigraphy (technetium Tc 99m hexametzime).

From a practical point of view, in the diagnosis of brain death the physician, particularly the neurologist, should follow the criteria of the evidence-based medicine in this field and has also to deal with differences in the law requirements for: number of observers, specialty of the assessing physicians, duration of observation and use of confirmatory tests. In 1995 the American Academy of Neurology published practice parameters in which it is clearly stated that: “a confirmatory test is not mandatory but is

desirable in patients in whom specific components of clinical testing cannot be reliably performed or evaluated”. According to the Uniform Determination of Death Act (the United States Federal Legislation adopted by most State Legislatures which legally defines death) the choice of confirmation tests is left to the discretion of the physician and the brain death can be diagnosed by neurological criteria. In this way the US law does not legislate particular laboratory tests but anticipates that “accepted medical standards” will evolve over time. On the contrary, confirmatory testing is required by law in several European, Central American, South American and Asian Countries.

A survey of brain death criteria showed that there is fairly uniform agreement in Europe regarding the criteria for the clinical evaluation (neurological examination) of brain death, with exception of the apnea test, and that there is considerable variation in the use of additional confirmatory tests so that some authors proposed to develop a clear set of criteria in the European Union suggesting that “standardization should be considered”.

Also the duration of the clinical observation can change in the different countries: in Italy for the adult is requested a period of 6 hours.

EEG is the most well-validated confirmatory test and its application in suspected brain has to follow some precise technical standards. Electroencephalography (required in many countries like in Italy) should demonstrate a lack of reactivity to intense noxious-somatosensory, auditory and, whenever possible, photic stimuli. Above all, the auditory evoked potentials give a lot of information about integrative functions of the brainstem.

In some Countries, such as in Italy, EEG records should be performed by a qualified neurophysiology technologist and it would be better if the exam was interpreted by a neurologist expert in clinical neurophysiology (qualified electroencephalographer).

The clinical criteria permit to document a loss of integrative brain function, but no laboratory test currently available can reliably document death of all brain cells.

Sometimes there is the assertion that there have been “awakenings” from brain death and this has been used to prolong artificial ventilation, feeding and medical support in the hope of a recovery. To our knowledge, when the proper diagnostic criteria of brain death have been employed, in no case of the scientific literature there was any recovery.

In the address of 29 August 2000 to the 18th International Congress of The Transplantation Society, Pope John Paul II affirmed that the criterion adopted “for ascertaining the fact of death, namely the complete and irreversible cessation of all brain activity (in the cerebrum, cerebellum

and brain stem) if rigorously applied, does not seem to conflict with the essential elements of a sound anthropology”.

Even if the clinical neurological examination remains the standard for the determination of brain death, according to us, the decision of rely only on physical signs is quite frequently seen by many as due to a pre-acquired decision and to the need of shortening time in order to facilitate organ donation.

In fact, how many times in our clinical practice even if we feel convinced about a given diagnosis, yet we do instrumental examinations to confirm this and to be – in this way – surer? In this regard we feel that the combined and integrated use of Electroencephalography (demonstrating a lack of reactivity to intense noxious-somatosensory, auditory and, whenever possible, photic stimuli), Evoked Potentials (for those responses generated within the brain-

stem relays) and blood flow measurements would much help in making more reliable the ‘brain death’ definition.

In this way there should be the risk of having some more “false negatives” (that is to delay the diagnosis of a real ‘brain death’ condition because of the presence of instrumental signs) but – in our opinion – this risk is worth to be run. This would also reduce the theoretic possibility that – because of the differences in legislation in various Countries – a patient who is ‘brain dead’ in a place would not so in another.

PM Rossini, JM Melgari

Neurologia
Università Campus Bio-Medico di Roma

PBL e Mappe Concettuali Collettive per l'Apprendimento della Pediatria: un'Esperienza di Didattica Tutoriale a Piccoli Gruppi

Problem-based Learning and Collective Concept Maps for Learning Paediatrics: An Experience Small Groups Tutorials

FRANCA PARIZZI[°], G MASERA*, MARIAGRAZIA DELL'ORTO^{°°}, E BIAGI^{°°}, M CITTERIO[•], TIZIANA COLIVA[•], MARIA GRAZIA DELL'ORO[•], CHIARA FOSSATI[•], VERONICA LEONI[•], MADDALENA MIGLIAVACCA[•], SARA PARATI[•], LORENA POZZI[•], M SPINELLI[•], ELENA VIGANÒ[•], VALENTINA DELL'ORTO[□], ELEONORA GALBIATI[□], S MANODORO[□], SERENA MOTTA[□], DANIELA PRATA PIZZALA[□], GILDA RECHICHI[□], RONILDA TERZIU[□]

Clinica Pediatrica – Università degli Studi di Milano Bicocca

* Direttore, ° Formatore e supervisore, °° Supervisor,

• Tutori, □ Studenti autori delle mappe pubblicate

Premessa Agli studenti del V anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, che non hanno ancora svolto il corso di lezioni di Pediatria, previsto dal piano didattico al VI anno del Corso di Laurea, viene presentato un PBL adeguato ad un primo approccio al paziente in età evolutiva. Suddivisi in piccoli gruppi, ciascuno coordinato da un *tutor*, gli studenti identificano gli obiettivi di apprendimento che emergono dal PBL e cercano autonomamente le fonti di apprendimento, discutendole tra loro e con il *tutor*, e successivamente elaborano le mappe concettuali relative agli obiettivi identificati. L'elaborazione collettiva delle mappe concettuali favorisce il "lavoro di squadra", stimola la discussione e la negoziazione tra gli studenti, facilita un apprendimento significativo e condiviso all'interno del gruppo, attraverso un lavoro di elaborazione, scelta, gerarchizzazione di nuovi concetti, che, ancorandosi alle conoscenze pre-esistenti, le rafforzano. L'ultimo incontro di didattica tutoriale si svolge come sessione plenaria, nella quale vengono presentate, discusse e confrontate le mappe elaborate da ciascun piccolo gruppo. La valutazione dell'apprendimento, effettuata mediante un test costituito da 20 domande somministrato sia all'inizio (pre-test) che al termine dell'attività didattica tutoriale (post-test), ha dimostrato l'83% di risposte esatte nel post-test vs. il 61% nel pre-test. È stata inoltre effettuata una valutazione del grado di soddisfazione del metodo da parte degli studenti mediante un questionario anonimo: il 68% degli studenti afferma di aver acquisito nuove conoscenze e il 66% ritiene che le nuove conoscenze acquisite siano utili per la futura attività professionale.

Parole chiave: Problem Based Learning, Lavoro in Piccoli Gruppi, Didattica Tutoriale, Mappe Concettuali Collettive, Pediatria

Background A problem suitable to a first approach to Paediatrics is submitted to the students of the 5th year of the course for the degree in Medicine, before the lessons of Paediatrics, planned in the 6th (last) year of course. Small groups of about 10 students, each coordinated by a tutor, apply the Problem Based Learning, identify the learning objectives emerging from the problem and look for the educational sources. After a collective critical discussion, in the small group with the tutor, on the data collected, the students draw up collective concept maps about the identified learning objectives. The method facilitates and promotes team work and discussion and allows to reach a significant learning. New concepts are discussed, shared, selected, placed in hierarchic order and linked to previous knowledge, strengthening and increasing it. Concept maps of each small group are presented, discussed and compared in plenary session at the end of the tutorial session. Anonymous pre-test and post-test of twenty questions (the same pre and post), submitted to the students to evaluate their learning, showed 83% of exact answers in the post-test versus 61% in the pre-test. An evaluation of the satisfaction of the method was performed by an anonymous questionnaire: 68% of the students says they acquired new knowledge and 61% think new knowledge is useful to their profession as medical doctor.

Index Terms: Problem-based Learning, PBL, Tutorial Small Groups, Collective Concept Maps, Paediatrics

Il lavoro spetta in pari misura agli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Dott.ssa Franca Parizzi
Via Volta, 37
20052 Monza
tel. 335 6563073
E.mail: francaregina@libero.it

Breve sommario:

Gli studenti del V anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia elaborano in piccoli gruppi mappe concettuali partendo da un PBL.

Brief summary:

The university students of the 5th year of the course for the degree in Medicine draw up collective concept maps in small groups, starting from a problem (PBL: problem-based learning)

Premesse**Opportunità e limiti del piano didattico**

L'attuale piano didattico del Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano Bicocca prevede per la Pediatria:

- al secondo semestre del V anno di Corso di Laurea la didattica non formale: gli studenti (circa 100) sono suddivisi in tre gruppi (di circa 33 studenti cad.) coordinati da tre tutori e un supervisore per ciascun gruppo, per un totale di otto incontri (4 ore cad.) per gruppo;
- al primo semestre del VI anno di Corso di Laurea la didattica formale: 28 ore di lezione ex cathedra;
- al secondo semestre del VI anno di Corso di Laurea il tirocinio professionalizzante in Pediatria, che prevede la frequenza per due settimane negli ambulatori dei pediatri di libera scelta (preliminarmente addestrati a svolgere il ruolo di tutore attraverso corsi di formazione), nella maggioranza dei casi organizzati in ambulatori di pediatria di gruppo, con un rapporto tutore/studente 1:1, mirato all'acquisizione di *clinical skills*.

L'organizzazione della didattica non formale della Pediatria per gli studenti ha pertanto dovuto tener conto di alcuni presupposti:

- l'assenza di conoscenze pediatriche di base da parte degli studenti;
- la numerosità dei gruppi di studenti e la difficoltà di un loro approccio diretto con i pazienti ricoverati nel reparto di Pediatria, sia perché in prevalenza affetti da patologie ematologiche severe, sia per la numerosità di medici (strutturati, specializzandi e laureati in attesa di ammissione alla Scuola di Specializzazione) e studenti interni già presenti in reparto.

Considerando il tempo limitato a disposizione e l'organizzazione nel reparto di Pediatria, si è privilegiata una formazione più concettuale che sul piccolo paziente. L'assenza da parte degli studenti di conoscenze preliminari di Pediatria acquisite attraverso le lezioni tradizionali è stata ri-

tenuta una buona opportunità sia per poter far emergere, attraverso una didattica interattiva, concetti acquisiti negli anni di corso precedenti con l'apprendimento delle altre discipline, sia per poterli guidare a identificare e realizzare nuovi obiettivi di apprendimento specifici dell'approccio al soggetto in età evolutiva, sia infine per utilizzare metodologie didattiche più mirate a un apprendimento significativo. Il problema della numerosità dei gruppi di studenti è stato affrontato suddividendo ulteriormente ciascun gruppo in piccoli gruppi di 10-11 studenti circa, ciascuno coordinato da un tutore. I tutori, specializzandi o medici in formazione interni della Clinica Pediatrica, sono addestrati a svolgere il loro ruolo con corsi di formazione mirati alle metodologie del Problem Solving (PS), del Problem Based Learning (PBL), delle mappe concettuali e alle caratteristiche del tutor, e sono coordinati da un supervisore con particolari competenze in Pedagogia Medica. Non essendo possibile un approccio diretto degli studenti al paziente pediatrico (che viene realizzato nel successivo anno di corso con la frequenza negli ambulatori dei pediatri di libera scelta), si è ritenuto opportuno utilizzare un problema clinico simulato (PBL) tale da suscitare interrogativi adeguati ad un primo approccio al paziente in età evolutiva, oltre che basilari e comuni nella pratica pediatrica.

Organizzazione della conoscenza e mappe concettuali

Le mappe concettuali sono strumenti che consentono di schematizzare e organizzare le conoscenze mettendo a fuoco le idee chiave¹ e stabilendo i rapporti tra i concetti. Nella costruzione della conoscenza, nuovi concetti ed esperienze che si acquisiscono nel corso della vita vanno ad intrecciarsi tra loro e con i concetti precedentemente appresi. Questi ultimi sono così intimamente radicati da influenzare inevitabilmente la scelta e le modalità di acquisizione di nuovi concetti e nuove esperienze, sì che per un apprendimento "significativo", cioè reale e duraturo, è necessario che ogni nuova informazione vada ad ancorarsi stabilmente alla conoscenza già intimamente posseduta. Ne consegue che l'apprendimento è un processo assolutamente individuale cui partecipano vissuti, conoscenze, stimoli, emozioni, e conseguentemente è assolutamente individuale il modo di ragionare, la capacità cioè di interpretare ed attribuire significato alle conoscenze e all'esperienza. Le mappe concettuali consentono di mettere a fuoco conoscenze e significati preesistenti, di esplorare il modo di ragionare dei discenti, facendone emergere differenze e analogie, potenzialità e limiti. Il ragionamento e il processo decisionale in Medicina, come più generalmente il ragio-

¹ Novak JD, Gowin DB "Imparando ad imparare" Ed. SEI Torino 1989.

namento e le scelte decisionali nella vita sociale e collettiva, passa tuttavia attraverso il confronto, la condivisione o il dissenso, il rispetto per l'altro e per le sue idee e la reciproca capacità di negoziazione, con il collega, con altro collaboratore sanitario, con il paziente, con il dirigente amministrativo, ecc. È utile pertanto che modi di ragionare diversi siano messi a confronto precocemente nella formazione per far sì che questo confronto possa essere utile e costruttivo per l'apprendimento. Le mappe concettuali collettive si prestano bene a questo scopo.

La scelta e la definizione dei concetti, la gerarchia tra questi (dai concetti più generali a quelli più specifici), le connessioni incrociate fra loro, sono processi che, realizzati da un piccolo gruppo di studenti, stimolano la discussione e il confronto e facilitano l'apprendimento.

Metodo: lavoro in piccoli gruppi, PBL e mappe concettuali collettive

Nel primo incontro di ciascun gruppo con i tutori, il supervisore presenta il PBL all'intero gruppo di 30-33 studenti sollecitandoli a identificare e chiarire i termini del problema, ipotizzare risposte in base alle conoscenze precedentemente acquisite, individuare gli obiettivi di apprendimento. Al dibattito in plenaria su questi temi segue un'illustrazione da parte del supervisore della metodologia delle mappe concettuali e l'invito a realizzare gli obiettivi di apprendimento identificati attraverso la costruzione di tali mappe, preferibilmente utilizzando un software gratuito presente nella rete, curato dalla University della West Florida (<http://cmap.coginst.uwf.edu>)². La fig. 1 illustra un PBL utilizzato e i relativi obiettivi di apprendimento identificati dagli studenti.

Successivamente gli studenti si suddividono in tre piccoli gruppi (di 10-11 studenti cad.), ciascuno coordinato da un tutore, che lavorano sugli obiettivi di apprendimento. La ricerca delle fonti di apprendimento da parte degli studenti avviene autonomamente e il tutor interviene (fornendo l'indicazione di testi, articoli di Pediatria e siti web ufficiali³) nel caso le informazioni acquisite, che vengono discusse nell'ambito del piccolo gruppo, siano poco attendibili scientificamente. Questo processo di ricerca autonoma delle informazioni (spesso sul web) è ritenuto fondamentale per

- stimolare l'apprendimento attivo,
- consentire, attraverso il lavoro di gruppo e l'interazione con i tutori, l'acquisizione di capacità di valutazione critica di informazioni comunemente reperibili nella rete.

Le mappe concettuali sono elaborazioni grafiche in cui vengono rappresentati i concetti chiave che emergono da un determinato argomento e i rapporti tra i diversi concetti attraverso connessioni di tipo incrociato e gerarchico⁴. Esse rappresentano uno strumento utile per:

- mettere a fuoco le idee chiave,
- collegare, organizzare nuove conoscenze,
- identificare conoscenze sbagliate o incomplete,
- pianificare l'apprendimento,
- fare emergere i significati insiti nel materiale di apprendimento,
- sintetizzare ciò che si è appreso,
- stimolare la creatività,
- sfruttare la potenza della memoria visiva.

Quando le mappe vengono elaborate, costruite collettivamente nell'ambito di un piccolo gruppo di studenti, esse favoriscono il "lavoro di squadra", stimolano la discussione e la negoziazione tra gli studenti, facilitano un apprendimento significativo e condiviso all'interno del gruppo, attraverso un lavoro di elaborazione, scelta, gerarchizzazione di nuovi concetti, che si ancorano alle conoscenze pre-esistenti, rafforzandole⁵.

Per la numerosità degli argomenti emergenti dal problema presentato, si è evidenziata la necessità di elaborare dieci diverse mappe concettuali (fig. 1). Nell'ultimo incontro della didattica tutoriale, caratterizzato da una sessione plenaria di tutti e tre i piccoli gruppi, sono state presentate, discusse e confrontate le mappe elaborate da ciascun piccolo gruppo. Le figg. 2 e 3 rappresentano due esempi di mappe elaborate dagli studenti nel lavoro a piccoli gruppi.

Risultati: valutazione dell'apprendimento e indice di gradimento

69 studenti hanno partecipato alla valutazione dell'apprendimento e del grado di soddisfazione da parte del metodo utilizzato e dei tutori. La valutazione dell'apprendimento è stata effettuata mediante un test anonimo costituito da 20 domande somministrato all'inizio (pre-test) e al termine dell'attività didattica tutoriale (post-test con le medesime domande) (fig. 4). Per ogni domanda era prevista

² R. Trinchero, C. M. Marchisio "Le mappe concettuali: uno strumento al servizio della Medicina - II parte: le risorse web" Tutor 2002, 2, 21-27.

³ Siti web di Pediatria consigliati agli studenti: www.airone-team.it, www.amicopediatra.it, www.epicentro.iss.it, www.acp.it, www.fimp.org.

⁴ C. Marchisio "Le mappe concettuali: uno strumento al servizio della Medicina - I parte: applicazioni didattiche" Tutor 2001, 1, 105-110.

⁵ U. Giani "C-DKN: una nuova metodologia per l'analisi delle reti concettuali collettive nell'apprendimento a distanza" Medic 2006, 14, 48-58.

Figura 1. Esempio di PBL utilizzato e obiettivi di apprendimento identificati dagli studenti

PBL: Una mamma di due bambine, Martina e Paola, rispettivamente di 8 mesi e mezzo e 12 anni, si reca dal Pediatra. Martina finora è sempre stata bene. Nata a termine da parto eutocico, alla nascita pesava 3.150 g. La mamma l'ha allattata al seno per 3 mesi, dopo ha introdotto un latte adattato. A 5 mesi ha introdotto la prima pappa e la frutta. Attualmente Martina mangia circa 200 g di un latte adattato (con due biscotti) al mattino, una pappa completa con carne e frutta a mezzogiorno, un vasetto di yogurt al pomeriggio e una pappa con formaggio la sera. La mamma chiede al pediatra se può introdurre nella dieta nuovi alimenti. Martina ha eseguito tutti gli screening consigliati, assume 400 u. al giorno di vitamina D dalla nascita, ma non ha ancora nessun dentino. Da circa 24 ore presenta febbre elevata (la temperatura rettale è attorno ai 39°C), è piuttosto sonnolenta, rifiuta il cibo. L'alvo è regolare. Il pediatra chiede alla mamma il calendario vaccinale della bimba. Esegue poi l'esame obiettivo, il peso è nella norma, al 75° percentile, e al 75° percentile sono anche la lunghezza e la circonferenza cranica. La temperatura auricolare è 38,5°C. La piccola è piuttosto sonnolenta, iporeattiva, reagisce alle manovre del pediatra con un pianto lamentoso. La fontanella è piana, non pulsante. Il faringe è roseo, deterso. All'esame otoscopico le membrane timpaniche sono rosee, si osserva il triangolo luminoso. L'ascoltazione del cuore e del torace non rivela nessun segno patologico. La FC è 112/min. La FR 24/min. L'addome è trattabile, non dolente alla palpazione, gli organi ipocondriaci sono palpabili all'arcata costale. La cute è modestamente pallida, normoidratata, normoelastica. L'esame neurologico è nella norma. Il pediatra ritiene opportuno inviarla al Pronto Soccorso per eseguire alcuni esami d'urgenza. La mamma chiede al medico se può visitare anche Paola, che ha 12 anni e presenta una piccola tumefazione dolente alla pressione in sede mammaria sin. (la ragazzina presenta un iniziale sviluppo del seno e peluria pubica) e saltuariamente lamenta giramenti di testa. La PA è 130/85 mmHg.	
OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO IDENTIFICATI	MAPPE CONCETTUALI ELABORATE
1. Che cosa si intende per parto eutocico e neonato a termine?	1. Neonato fisiologico e screening neonatali
2. L'alimentazione nel primo anno di vita: che cos'è un latte adattato, quando e come si preparano le prime pappe?	2. Allattamento 3. Svezamento e alimentazione dal 5° al 12° mese di vita
3. Quali screening sono raccomandati nel primo anno di vita? Quando? Perché? 4. Quali integrazioni sono raccomandate nel primo anno di vita? Perché?	4. Screening nel 1° anno di vita, bilanci di salute, integrazioni raccomandate
5. A quale età inizia la dentizione? Quanti e quali sono i denti da latte? Quando inizia la dentizione permanente?	5. Dentizione (decidua e permanente)
6. Qual è l'incremento del peso e della lunghezza nel primo anno di vita? Che cosa sono i percentili? Perché viene misurata la circonferenza cranica? 7. Come si misura la temperatura nel bambino nel primo anno di vita? Qual'è il valore limite al di sopra del quale si parla di "febbre" in rapporto alla modalità di misurazione? 8. Quali sono i valori normali della FC, FR e PA nel primo anno di vita? Come si misura la pressione nel bambino? Come si effettua un es. otoscopio in un lattante? Quali sono i reperti normali? Che cos'è la fontanella? Dove si trova? Quando si chiude? Martina è un po' pallida: com'è l'emocromo normale nel primo anno di vita?	6. Accrescimento nel 1° anno di vita e peculiarità dell'esame obiettivo. Peculiarità dell'emocromo nel 1° anno di vita
9. Come si effettua un esame neurologico in un lattante? Quali elementi si valutano? Quali sono i riflessi nel primo anno di vita? Quali sono le tappe dello sviluppo psicomotorio?	7. L'esame neurologico nel lattante. Le tappe dello sviluppo psicomotorio nel 1° anno di vita
10. Quali sono le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate? Qual'è il calendario vaccinale?	8. Le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate
11. Quali elementi clinici si devono valutare in un lattante che ha febbre elevata senza segni all'esame obiettivo che possano giustificare la febbre? Quando è opportuno effettuare degli esami urgenti? Quali? Perché? Quali sono le ipotesi diagnostiche? Quali sono i valori normali di questi esami nel primo anno di vita? Qual è la terapia antipiretica da utilizzare e quando?	9. La febbre senza segni di localizzazione nel lattante
12. Quali sono le tappe dello sviluppo puberale nella femmina? Qual'è il significato di una tumefazione mammaria monolaterale dolente in una ragazzina?	10. Lo sviluppo puberale

Figura 2. Esempio di mappa concettuale

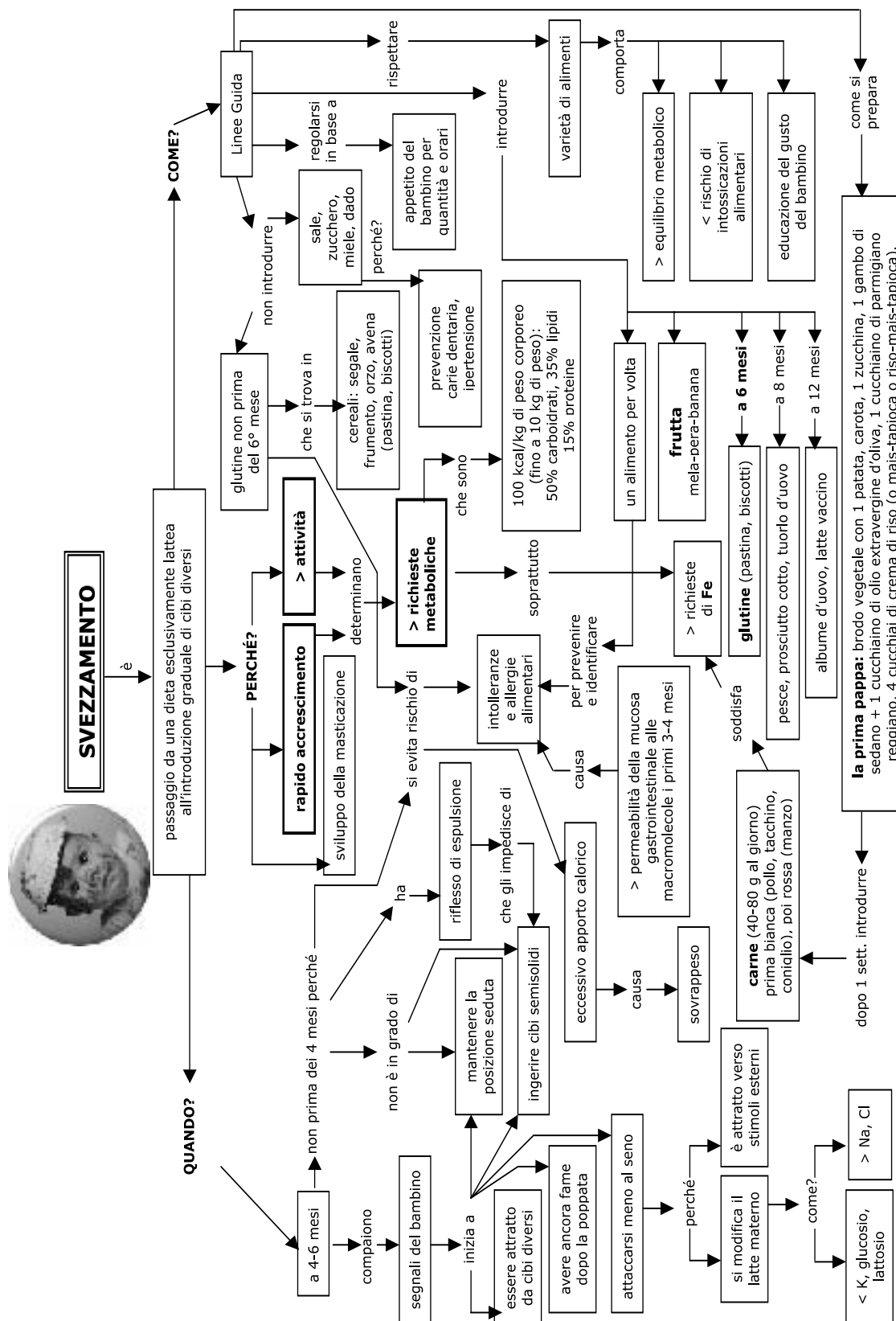


Figura 3. Esempio di mappa concettuale

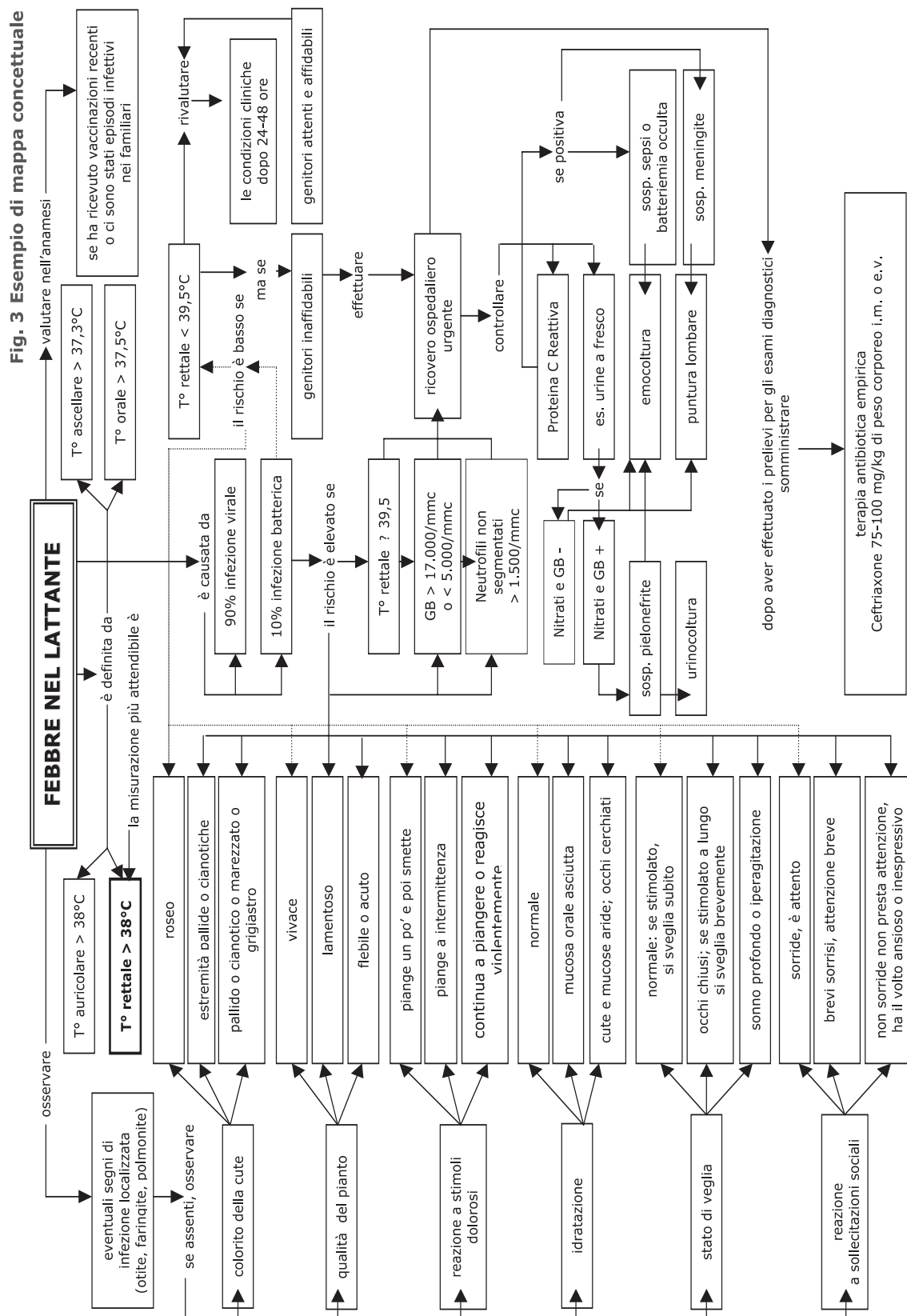


Figura 4. Valutazione dell'apprendimento: domande utilizzate per il pre-test e il post-test
(Ogni domanda prevede una tra le seguenti tre risposte: Sì, No, Non so)

1. L'allattamento artificiale è preferibile all'allattamento al seno?
2. Un peso alla nascita di 2.700 grammi rientra nei parametri che definiscono un neonato fisiologico?
3. Nell'allattamento al seno è giustificata la raccomandazione di rispettare un intervallo di 3 ore e ½ tra una poppata e l'altra?
4. I più comuni lattini adattati derivano dal latte di capra?
5. Il motivo principale per cui si inizia lo svezzamento al 4° mese è la necessità di abituare il bambino all'uso del cucchiaino?
6. Un bambino alimentato con solo latte fino a 8-9 mesi può andare incontro a carenza marziale?
7. E' giusto che un bambino a 7 mesi assuma 6 pasti di latte al giorno + una pappa + frutta?
8. La somministrazione di vitamina D è raccomandata a tutti i bambini nel primo anno di vita?
9. Una manovra di Ortolani negativa è sufficiente per escludere la lussazione congenita dell'anca?
10. Il numero dei denti da latte è lo stesso dei denti permanenti?
11. Una temperatura rettale di 37,8°C è da considerarsi febbre?
12. Il motivo per cui il vaccino antipoliomielite intramuscolare Salk ha sostituito il vaccino orale Sabin è perché è più efficace?
13. Ritieni che la vaccinazione anti-Haemophilus influenzae di tipo B sia da raccomandare a tutti i bambini?
14. Ritieni che la vaccinazione anti-morbillo sia da raccomandare a tutti i bambini?
15. E' giusto effettuare la vaccinazione di massa anti-rosolia (sia alle femmine che ai maschi)?
16. Un bambino che all'età di 6 mesi ha un peso e una lunghezza al 75° percentile ha un accrescimento normale?
17. E' normale che a 6 mesi un bambino presenti ancora la fontanella anteriore aperta?
18. L'esame otoscopico è una manovra di routine nell'esame obiettivo in Pediatria?
19. Nel sospetto di sepsi o meningite in un lattante la VES è un indice più attendibile rispetto alla proteina C reattiva?
20. L'assenza di rigor nuchalis in un lattante che presenta febbre elevata esclude il sospetto di meningite?

Figura 5. Questionario di valutazione del grado di soddisfazione dell'attività didattica tutoriale da parte degli studenti

1. Rispetto alle tue aspettative, la Didattica Tutoriale del Corso di Pediatria è stata
 - ☐ Molto soddisfacente ☐ Insoddisfacente ☐ Piuttosto insoddisfacente ☐ Totalmente insoddisfacente
 2. Rispetto a quanto già sapevi, il lavoro svolto ti ha dato informazioni nuove? ☐ Molte ☐ Alcune ☐ Nessuna
 3. Ritieni che i contenuti appresi nella Didattica Tutoriale del Corso di Pediatria ai fini della formazione del medico siano
 - ☐ Necessari ☐ Molto utili ☐ Utili ☐ Inutili
 4. Hai mai utilizzato le "mappe concettuali" prima di partecipare alla Didattica Tutoriale del Corso di Pediatria?
 - ☐ Ne avevo sentito parlare ☐ Le avevo già utilizzate nella Scuola Media Superiore
 - ☐ Le avevo già utilizzate in altri Corsi Integrati del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia ☐ Non le conoscevo
 5. Ritieni che la metodologia delle "mappe concettuali" ai fini dello studio sia
 - ☐ Molto utile ☐ Utile ☐ Poco utile ☐ Inutile
 6. Ritieni che la scelta degli obiettivi didattici per la Didattica Tutoriale del Corso di Pediatria sia stata adeguata come primo approccio alla Pediatria? ☐ Molto ☐ Abbastanza ☐ Poco ☐ Per niente
 7. Valutazione dei tutori
 - Disponibilità
 - ☐ Molto soddisfacente ☐ Soddisfacente ☐ Piuttosto insoddisfacente ☐ Totalmente insoddisfacente
 - Rapporto con gli studenti
 - ☐ Molto soddisfacente ☐ Soddisfacente ☐ Piuttosto insoddisfacente ☐ Totalmente insoddisfacente
 - Capacità di stimolare e guidare l'apprendimento
 - ☐ Molto soddisfacente ☐ Soddisfacente ☐ Piuttosto insoddisfacente ☐ Totalmente insoddisfacente
- Difficoltà incontrate.....
- Osservazioni e suggerimenti

Figura 6. Risultati del questionario di valutazione del grado di soddisfazione da parte degli studenti: valutazione del metodo

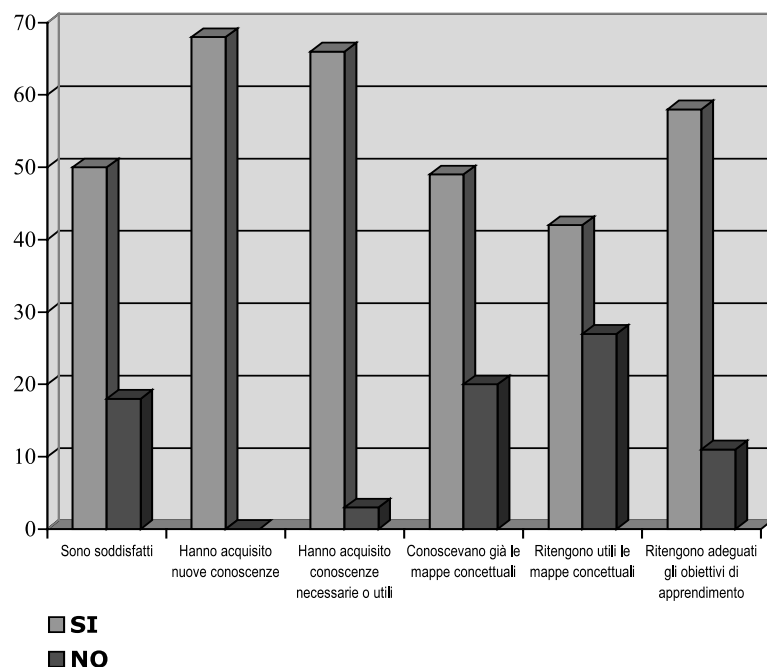
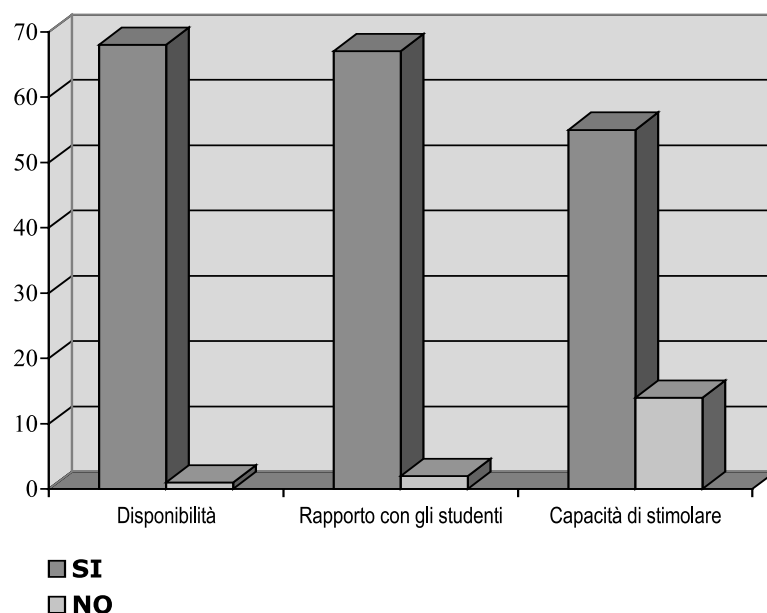


Figura 6. Risultati del questionario di valutazione del grado di soddisfazione da parte degli studenti: valutazione dei tutori



una risposta tra tre predefinite: sì, no, non so. È stata inoltre effettuata una valutazione del grado di soddisfazione dell'attività didattica tutoriale mediante un questionario anonimo (fig. 5). I risultati della valutazione dell'apprendimento hanno registrato l'83% di risposte esatte nel post-test vs. il 61% nel pre-test. Le figg. 6 e 7 illustrano i risultati della valutazione. È interessante notare come il 49% degli studenti conoscessero già le mappe concettuali, avendole utilizzate nella Scuola Media Superiore.

Conclusioni

Un PBL scelto accuratamente in modo da far emergere conoscenze già possedute dagli studenti e nuovi obiettivi di apprendimento adeguati a studenti che si accostano per la prima volta alla Pediatria ha rappresentato il momento iniziale dell'esperienza didattica. Il lavoro in piccoli gruppi e la costruzione di mappe concettuali collettive a partenza dal PBL sono stati il passo successivo. L'esperienza si è dimostrata un metodo valido per stimolare gli studenti a ricercare le informazioni necessarie, organizzarle, discuterle, per arrivare ad attribuire ad esse un significato reale e condiviso e a costruire mappe concettuali in cui la scelta dei concetti e delle connessioni tra di essi sono stati il risultato di un lavoro di squadra. Da parte loro, i docenti e i tutori hanno avuto l'opportunità, attraverso questo metodo, di valutare le conoscenze già possedute dagli studenti, il loro modo di ragionare e di reperire e valutare criticamente nuove informazioni.

Bibliografia

1. Novak JD, Gowin DB. Imparando ad imparare. Ed. SEI, Torino 1989.
2. Trincherò R, Marchisio CM. Le mappe concettuali: uno strumento al servizio della Medicina - II parte: le risorse web. Tutor 2002; 2: 21-27.
3. Siti web di Pediatria consigliati agli studenti: www.airone-team.it, www.amicopediatra.it, www.epicentro.iss.it, www.acp.it, www.fimp.org.
4. Marchisio C. Le mappe concettuali: uno strumento al servizio della Medicina - I parte: applicazioni didattiche" Tutor. 2001; 1: 105-110.
5. Giani U C-DKN: una nuova metodologia per l'analisi delle reti concettuali collettive nell'apprendimento a distanza. Medic 2006; 14: 48-58.

Nuove Prospettive nella Formazione dell'Ingegnere: *le Engineering Humanities*

New Perspectives in Engineering Education: the Engineering Humanities

MARIA TERESA RUSSO

Università Campus Bio-Medico, Roma

Premessa La formazione dell'ingegnere ha registrato una progressiva specializzazione, originando una figura professionale ben lontana dall'ideale dell'*artifex* rinascimentale, che coniugava la perizia tecnica con una profonda formazione umanistica. Oggi, invece, si assiste ad un'inversione di tendenza: il bisogno di rispondere più adeguatamente alla complessità delle sfide poste dalla tecnologia sta spingendo diversi Paesi a introdurre nel curriculum delle facoltà di Ingegneria discipline –come l'etica, l'antropologia, la storia della tecnica o addirittura l'estetica- che si possono chiamare *Engineering Humanities*, sul modello delle *Medical Humanities*.

Parole Indice Antropologia. Formazione dell'ingegnere. *Engineering Humanities*. Etica. Tecnologia centrata sulla persona

Background *Engineering education has registered a progressive specialization, creating a professional figure far from the ideal of the Renaissance "artifex" who united technical skill with a deep humanistic education. Today, instead we assist at a radical change of directions: the need to answer more adequately to the complexity of the challenges proposed by "technoscience" has forced various countries to introduce subjects such as ethics, anthropology, history of technique or even aesthetics, which can be called Engineering Humanities modelled on the Medical Humanities, in the syllabus of the Engineering Faculty.*

Index Terms *Anthropology, Engineering Education, Engineering Humanities, Ethics, Human-Centred Technology*

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof.ssa Maria Teresa Russo
Dipartimento di Antropologia ed Etica Applicata
Università Campus Bio-Medico di Roma
Via E. Longoni, 83
00155 Roma

1. La formazione poliedrica dell'*artifex polytechnes* del Rinascimento

La formazione ideale dell'ingegnere dell'antichità la troviamo tratteggiata da Vitruvio, che nell'introduzione al I libro del *De re architectura*, la considera un equilibrio di teoria e di pratica, dove convergano le *lettere*, il *raziocinio* e l'*esercizio della mano*. L'elenco di Vitruvio comprendeva disegno, geometria, storia, filosofia, musica, medicina, diritto, astrologia e astronomia¹. Alla preparazione dell'architetto, secondo Vitruvio, “[...] *concorrono gli apporti culturali di molte scienze e l'esperienza delle altre arti. Esiste infatti una pratica ed una teoria dell'architettura. La pratica consiste nel continuo esercizio di una attività manuale nei confronti di un qualsiasi materiale, per plasmarlo nella forma progettata. La teoria è, invece, quella capacità tecnica e metodologica che si concreta nella progettazione dell'opera. Pertanto quegli architetti che procedettero empiricamente, senza una adeguata formazione scientifica, non poterono acquistare fama e prestigio pari al loro impegno, mentre quelli che si sono affidati unicamente alla conoscenza teorica non hanno saputo concretare la loro arte. Coloro che, invece, ebbero sicuro possesso dell'uno e dell'altra [...] realizzarono i loro scopi e ottennero facilmente autorità nel loro campo*”².

Tale unità tra tecnica e arti liberali, sarà la cifra dell'*artifex polytechnes* rinascimentale.

Lorenzo Ghiberti scrive nel 1450: “*Conviene che allo scultore, etiamdio el piktore, sia ammaestrato in tutte queste arti liberali: Grammatica, Geometria, Philosophia, Medicina, Astronomia, Prospektiva, Istorico, Notoria, Teorica disegno, Aritmetica*”³.

In un noto saggio sull'arte rinascimentale, trattando della figura dell'*artifex* nel Rinascimento, André Chastel fa notare che il termine “artista” in quell'epoca non esisteva⁴. Invano lo si cerca negli scritti di Leonardo o anche del Vasari, che invece utilizza l'espressione “artefice del disegno” per chi “praticava le arti visive”, mettendo in luce l'importanza che si assegnava alla tecnica e al carattere “operativo” di un'attività che si orientava insieme al bello e all'utile. Una delle caratteristiche più interessanti di questi *artifices* era la poliedricità: la figura dell'*artifex polytechnes* è esemplarmente incarnata da Michelangelo, Giulio Romano, Verrocchio e altri. Nella figura dell'*artifex polytechnes* si esprime l'unità dell'attività tecnico-artistica, indicata dal Vasari con il termine, quanto mai complesso, di “arti del di-

segno”⁵. Per Michelangelo, infatti, il disegno era qualsiasi attività dove si esercitasse l'intelligenza, la *ratio*, fosse nella costruzione di case, nella navigazione o nello studio delle stelle. Il termine stesso *ingeniator* aveva due significati: il fatto che l'artefice svolgeva la sua attività con genialità e che geniali erano gli artifici da lui creati (*ingenia*)⁶. Questi ingegneri rinascimentali combinavano studi di tipo pratico –le tecniche di costruzione– a studi teorici, come la musica e la geometria, sforzandosi di utilizzare questi a sostegno degli obiettivi pratici. Non sorprende, pertanto, che l'architetto o ingegnere sia nel Rinascimento il rappresentante per eccellenza dell'arte-scienza, dove convergevano capacità e competenze speculative, immaginative e pratiche. L'esperto dell'*ars aedificandi* è, in un certo senso, l'uomo completo descritto da Pico della Mirandola, che è stato creato come un essere capace di dominare la natura. Giannozzo Manetti, nel *De dignitate et excellentia hominis*, afferma che la grandezza dell'uomo si manifesta nella sua capacità di costruire, attività elogiata anche da Ficino, come quella che rende chi la pratica quasi “*deus in terris*”⁷.

Leon Battista Alberti è una figura paradigmatica di tale poliedricità. Autore di opuscoli morali di grande rilievo, egli sostenne sempre la necessità di una formazione che combinasse la teoria con la pratica, scrivendo addirittura una satira sull'inutilità delle lettere sganciate dalla vita⁸. Nel trattato sulla pittura (1436), egli scriveva: “*Sed cupio pictorem [...] in primis esse virum et bonum et doctum bonarum artium*” / “*Ma piacerammi sia il pittore [...] uomo buono e dotto in buone lettere*” (*De pictura*, III 52). Anche all'epoca di Alberti vi erano nuove tecnologie, soprattutto nel campo dell'ingegneria civile, per le quali la necessità di nuove competenze non si considerava comunque separata dalla conoscenza filosofica. Nota A. Grafton, nel suo saggio su L. Battista Alberti: “Quando, nel 1400, i lavori di costruzione del duomo di Milano s'interruppero, ad esempio gli architetti coinvolti nel progetto s'impegnavano in accesi dibattiti pubblici su quale forma di arco fosse più resistente. Entrambe le fazioni misero in chiaro di considerare impossibile uno svolgimento rigoroso di tali discussioni senza ricorrere alla matematica e alla filosofia naturale aristotelica”⁹.

⁵ Cfr. E. GARIN, *L'uomo del Rinascimento*, Bari, Laterza, 1988, pp. 237-269.

⁶ Cfr. H. VERIN, *La gloire des ingénieurs. L'intelligence technique du XVIe au XVIIIe siècle*, Paris, Albin Michel, 1993, pp. 19-42.

⁷ Cfr. E. GARIN, *L'uomo del Rinascimento*, p. 257.

⁸ Si veda l'opera latina del 1428 di L. BATTISTA ALBERTI, *De commodis litterarum atque incommodis*, Firenze, L. S. Olschki, 1976.

⁹ A. GRAFTON, *Leon Battista Alberti. Un genio universale*, Roma-Bari, Laterza, 2003, p. 106.

¹ Cfr. VITRUVIO, *De re architectura*, 1.1.3.

² Ibidem.

³ L. Ghiberti *L. Commentarii*, Firenze, Giunti, 1998, p. 46.

⁴ Cfr. A. CHASTEL, *Art et humanisme à Florence au temps de Laurent Le Magnifique*, Paris, PUF, 1982.

Leonardo, pur definendosi “omo senza lettere”, cioè ignorante della lingua latina e greca, ebbe una conoscenza, sia pur indiretta, della filosofia del Ficino e la sua convinzione che le proporzioni matematiche costituivano la divina struttura delle cose derivò dalla sua frequentazione con Luca Pacioli, il frate matematico imbevuto delle dottrine neoplatoniche diffuse a Firenze. Il disprezzo di Leonardo per i letterati non derivava, pertanto, da un rifiuto del sapere umanistico, ma dalla sua attenzione alla “sperienza”, che — come nota E. Garin — “non è, o almeno non è soltanto, appello all’esperienza, ma significa, innanzitutto, un polemico appello ai naturali principi di contro a chi si smarrisce negli ‘accidental vestiti’¹⁰.”

Figlio di un mugnaio, Andrea di Pietro sarebbe forse rimasto un abile ed intelligente artigiano, capace di disegnare portali e monumenti funebri, ma non sarebbe diventato il famoso architetto Andrea Palladio, senza la formazione culturale resa possibile dall’amicizia con lo scrittore vicentino Gian Giorgio Trissino. Trissino fu determinante per Palladio non solo perché lui stesso fu un dilettante d’architettura molto dotato e perché ebbe un ruolo determinante nel raccomandarlo agli altri patrizi vicentini durante i primi anni della sua attività. L’aspetto più importante è dato dal fatto che molto probabilmente fu Trissino a guidare Palladio nelle sue prime letture di Vitruvio. Il che dovette essere di grande aiuto all’architetto, per acquisire una cultura di ampio raggio ed assimilare testi dove sapere teorico e pratico, scientifico e umanistico, si fondevano armonicamente¹¹.

2. La professionalizzazione dell’ingegnere e la progressiva separazione tra “le due culture”

La fondazione della prima scuola d’ingegneria che può chiamarsi tale avviene a Parigi nel 1747, la cosiddetta *École des Ponts et des Chaussées*, che segna l’inizio della professionalizzazione dell’ingegnere e contemporaneamente l’avvio di quel processo di specializzazione, che condurrà alla netta separazione della formazione tecnica da quella umanistica. A fianco ad essa, sorgerà a Parigi, nel 1783, l’*École des Mines*, sempre con lo scopo di formare ingegneri civili¹².

Le altre scuole di ingegneria, sorte in Francia più o meno in quegli anni, hanno invece una finalità militare. Si tratta dell’*École Royale du Génie*, nata nel 1748 nella cit-

tadella di Mézières, dell’*École des élèves du corps d’Artillerie*, sorta nel 1756 e dell’*École pour les élèves ingénieurs de la Marine*, nel 1765.

Più tardi, in pieno periodo del Terrore, su proposta dell’ingegnere Jacques Lamblardie, con il decreto del 21 ventoso anno II (11 marzo 1794), fu stabilita l’organizzazione di una nuova *École centrale des travaux publics*, di durata triennale, le cui materie di base erano la matematica e la fisica. Questa scuola, dipendente dal Ministero dei Lavori pubblici, doveva formare i futuri funzionari dei lavori pubblici e gli insegnanti di scienze esatte; i primi docenti furono nomi prestigiosi della scienza francese, come Gaspard Monge, Pierre Hachette, Joseph Louis Lagrange. La creazione dell’*École centrale des travaux publics* obbediva ad una strategia culturale e politica assieme. Da una parte, intendeva configurare, attraverso una scuola unica d’ingegneria, in modo più completo la preparazione dell’ingegnere, non finalizzandola esclusivamente a scopi bellici; dall’altra intendeva togliere potere alle scuole militari, i cui interessi erano sempre maggiori¹³. Tale progetto non poteva non incontrare opposizioni all’interno del governo. A causa degli eventi politici del Terrore, il timore che la scuola potesse essere soppressa motivò, su proposta di Lazare Carnot, membro del Comitato di Salute Pubblica, a trasformarne il nome e le finalità. Con la legge del 15 fruttidoro dell’anno III (1° settembre 1795), nasce, pertanto, la *École Polytechnique*, sotto la giurisdizione del Ministero dell’Interno e orientata a formare, oltre agli ingegneri civili, anche gli ufficiali d’Artiglieria e, più tardi, tutti coloro che intendessero esercitare una libera professione che richiedesse la conoscenza della fisica, della matematica e della chimica. Ispirata a una disciplina di tipo militare, l’*École* doveva dunque servire a formare ingegneri civili e militari indispensabili per il rilancio produttivo del paese e per le sue esigenze belliche¹⁴.

Napoleone Bonaparte conferirà all’*École Polytechnique* lo statuto di collegio militare, che conserverà per oltre due secoli¹⁵.

In Italia, specifici piani di studio per la professionalizzazione degli ingegneri furono introdotti su imitazione delle *Écoles* francesi, all’indomani dell’arrivo delle truppe napoleoniche, ma all’interno delle facoltà di Fisica e Chimica¹⁶. Le origini dei primi *Politecnici*, quello di Milano e di Torino, risalgono invece all’applicazione della Legge Ca-

¹⁰ E. GARIN, *La filosofia. Dal Rinascimento al Risorgimento*, vol. II, Milano, Vallardi, 1947, p. 97.

¹¹ Cfr. A. PALLADIO, *Quattro libri dell’architettura*, Venezia, De Franceschi, 1570.

¹² Cfr. B. BELHOSTE, *Les origines de l’École Polytechnique*, in «Histoire de l’éducation», 42, 1989, pp. 13-54.

¹³ Cfr. J. LANGINS, *La préhistoire de l’École polytechnique*, in «Revue d’Histoire des Sciences», 44, 1991, pp. 61-89.

¹⁴ Cfr. J. P. CALLOT, *Histoire et prospective de l’École polytechnique*, Paris, Lavauzelle, 1993.

¹⁵ Cfr. J. LANGINS, *La République avait besoin de savants: les débuts de l’École Polytechnique*, Paris, Belin, 1987.

¹⁶ Cfr. *Bollettino delle leggi della Repubblica italiana*, Milano, Regia Stamperia, 1802, pp. 295-308.

sati. Il 13 novembre 1859, infatti, era stata promulgata la Legge Casati sulla Pubblica istruzione, che sarebbe stata poi estesa a tutto il regno dopo l'unificazione, ispirata ad una rigida separazione tra cultura classica e cultura tecnica. L'istruzione classica aveva come scopo "ammaestrare i giovani in quegli studi mediante i quali si acquista una cultura letteraria e filosofica che apre l'adito agli studi speciali che menano al conseguimento dei gradi accademici nelle Università dello Stato" (art. 188), mentre l'istruzione tecnica consentiva di "dare ai giovani che intendono dedicarsi a determinate carriere del pubblico servizio, alle industrie e alla condotta delle cose agrarie, la conveniente cultura generale e speciale" (art. 272)¹⁷. La legge Casati sanciva, per gli studi di ingegneria, una suddivisione dei corsi universitari in due stadi: il primo di preparazione teorica, svolto dalle Università, il secondo, invece, demandato a scuole specialistiche che era necessario creare. Nascono così la Scuola di Applicazione per gli Ingegneri a Torino e l'Istituto Tecnico Superiore a Milano.

A Milano, già nel 1838 esisteva la "Società d'incoraggiamento d'arti e mestieri", con lo scopo di "migliorare le arti utili e le manifatture". Nel 1863 viene fondato l'Istituto Tecnico Superiore, ben presto conosciuto come "Politecnico", sotto la guida di Francesco Brioschi. Nel 1865, viene inaugurata la sezione speciale per gli architetti civili. Si definiscono così le due aree di competenza dell'Ateneo: l'architettura e l'ingegneria.

La preparazione impartita, di durata quinquennale, era unicamente tecnico-scientifica. Una vernice di formazione umanistica era rappresentata da due insegnamenti, se si esclude quello di storia dell'architettura, divenuta poi storia dell'arte, per gli ingegneri civili: l'insegnamento di una lingua straniera e quello di letteratura italiana, la cui cattedra fu ricoperta da Alfredo Panzini, fino al 1917. Ma entrambi gli insegnamenti ben presto divennero facoltativi e non avevano che una funzione decorativa¹⁸. In realtà, la preparazione, caratterizzata da un'estrema specializzazione, priva di visione generale, finirà per produrre la figura professionale di "un tecnico specialista ad alto livello, ma molto settoriale"¹⁹.

A Torino, il 18 aprile 1800, era stata decretata l'apertura dell'Università Nazionale e istituita una scuola di Architettura, nonché la prima Scuola di Disegno per gli Artisti Industriali e la prima Scuola di Misuratori. Nel 1859, in

applicazione della Legge Casati, viene creata la Regia Scuola di Applicazione per Ingegneri, che formerà gli ingegneri civili. Il Regio Politecnico di Torino nascerà come istituzione con la legge n. 231 dell'8 luglio 1906. Anche la preparazione del Politecnico di Torino ha un esclusivo carattere tecnico-scientifico. La presenza di alcune materie umanistiche – come l'economia politica e le materie giuridiche – non deve trarre in inganno: si trattava di insegnamenti totalmente marginali, il cui esame era di notoria facilità²⁰. Di questa netta separazione era consapevole la stessa cultura scientifica torinese: il matematico Fubini, professore stabile alla Scuola d'Ingegneria, non esitava ad affermare che la filosofia, come "insieme di sofismi", non interessava al futuro ingegnere, che "non si abbandona a vaghe disquisizioni", ma si prepara per affrontare e risolvere criticamente i diversi problemi²¹.

Come si può notare, soprattutto in Italia, la tradizione della formazione ingegneristica si muove su un duplice binario: quello della specializzazione e quello della statalizzazione²². Se le prime scuole d'ingegneria in Francia procedevano dalle corporazioni professionali ed erano relativamente indipendenti dal potere statale, non sarà così per l'*École Polytechnique*. Agli inizi del Novecento, nell'ambito dei progetti di riforma dell'istruzione secondaria, è significativo che in Francia avrà luogo un acceso dibattito per la proposta di riforma presentata dal ministro Léon Berard, che mirava alla netta separazione tra insegnamenti umanistici e insegnamenti tecnici. La riforma venne approvata nel 1923, ma nel 1925 fu nuovamente modificata, per ristabilire un'uguaglianza tra studi classici e studi tecnico-scientifici²³.

Più evidente fu il fenomeno in Italia, dove il processo di accentramento dello Stato unitario passerà anche attraverso la statalizzazione di tutta l'istruzione. Per quanto riguarda la specializzazione, il rigido dualismo della legge Casati sgretolerà qualsiasi resto di unità dei saperi, dando vita non solo alla separazione tra le cosiddette "due culture", ma assegnando alla nozione di competenza un esclusivo spessore tecnico.

¹⁷ Cfr. G. TALAMO, *La scuola dalla legge Casati all'inchiesta del 1864*, Milano, Giuffrè, 1960.

¹⁸ Cfr. G. B. STRACCA, *La formazione ingegneristica nel Politecnico di Milano*, in *Il Politecnico di Milano nella storia italiana*, Bari, Cariplo-Laterza, 1898, pp. 349-374. Cfr. anche V. CARDONE - F. P. LA MANTIA, *La storia dell'ingegneria e degli studi di ingegneria a Palermo e in Italia*, Salerno, CUES, 2006.

¹⁹ Ivi, p. 273.

²⁰ Cfr. B. BONGIOVANNI - F. LEVI, *L'università di Torino durante il fascismo. Le facoltà umanistiche e il Politecnico*, Torino, Giappichelli, 1976, pp. 195-196.

²¹ Cfr. Ivi, pp. 196-197.

²² Si tratta di un processo che interessa in generale l'istituzione universitaria europea, tra Ottocento e Novecento. Si veda G. TANZELLA NITTI, *Passione per la verità e responsabilità del sapere*, Casale Monferrato, Piemme, 1998, pp. 39-44.

²³ A questo dibattito prese parte anche il filosofo Henri Bergson, con due interventi: *La place et le caractère de la philosophie dans l'enseignement secondaire* (1902) e *Les études gréco-latines et la réforme dans l'enseignement secondaire* (1922): si veda M. T. RUSSO (a cura di), *Educazione, cultura, scuola in Henri Bergson*, Roma, Armando, 2000.

3. Gli esordi della filosofia della tecnica a partire dall'ingegneria

Paradossalmente, la tendenza alla specializzazione nella formazione tecnica comincia a invertirsi a partire dal XX secolo, proprio grazie allo sviluppo della tecnica. È in questo periodo che si cominciano, infatti, a porre in modo pressante problemi di carattere etico e antropologico relativi all'agire tecnico. I primi ad usare esplicitamente l'espressione *filosofia della tecnologia* saranno proprio alcuni ingegneri con interessi filosofici. Essi appartengono a quella corrente sviluppatasi nella seconda metà del Novecento, dopo la pubblicazione del saggio di Simon Moser, *Zur Metaphysik der Technik*²⁴ e la creazione, nel maggio del 1956, della società professionale *Verein Deutscher Ingenieure*. Basta ricordare i nomi dell'ingegnere meccanico russo Peter K. Engelmeier (1855-1941), dell'ingegnere chimico tedesco Eberhard Zschimmer (1873-1940) e di Friedrich Dessauer (1881-1963), antesignano di quello che oggi definiremmo un ingegnere biomedico.

P. K. Engelmeier fu tra i primi a riprendere l'espressione "filosofia della tecnica", utilizzata per la prima volta dal geografo e filosofo tedesco Ernst Kapp, nel 1877, facendola sua in una comunicazione presentata al IV Congresso Mondiale di Filosofia, del 1911. Engelmeier sarà poi autore di un saggio di filosofia della tecnica, dove esponeva tra l'altro alcune considerazioni sulla responsabilità sociale dell'ingegnere²⁵.

E. Zschimmer, ingegnere chimico piuttosto ignorato, a motivo dell'adesione al nazionalsocialismo tedesco, fu autore di un saggio in cui difendeva la tecnica dai suoi detrattori, presentandola neo-hegelianamente come espressione "della libertà di fronte alla materia"²⁶.

F. Dessauer, filosofo e dottore in fisica applicata, dopo la seconda Guerra Mondiale progettò una fabbrica di apparecchi di raggi X. Autore di un saggio di filosofia della tecnica²⁷, egli difende il valore della conoscenza tecnoscientifica, che, grazie all'ingegneria, determina un nuovo modo di esistere nel mondo.

Notevole importanza per il dialogo tra ingegneria e filosofia ha avuto la società professionale tedesca *Verein Deutscher Ingenieure* (VDI), ricostituita nel 1947 dopo la II guerra mondiale. Essa, nel 1956, ha promosso un Comi-

tato di carattere professionale denominato *Mensch und Technik*, che ha dato un grande impulso agli scambi culturali tra tecnici e filosofi, in vista di una riflessione congiunta sugli scopi e le implicazioni dell'agire tecnico²⁸.

Una tappa importante in questa progressiva consapevolezza della necessità di tornare all'unità tra i saperi è la "Carta della Transdisciplinarietà". Redatta il 6 novembre del 1994, è stata firmata ad Arrábida (Portogallo) da Basarab Nicolescu, Edgar Morin e Lima De Freitas. Nell'intenzione dei suoi firmatari, la *Carta* vuole esprimere la disponibilità di tecnici e scienziati del nostro tempo a condurre la scienza e le sue conquiste oltre i confini ove un sapere settoriale tenderebbe a rinchiuderle. Come viene precisato nel preambolo, la motivazione è anche di natura antropologica: "Tenendo presente che l'attuale proliferazione delle discipline accademiche e non accademiche conduce ad una crescita esponenziale del sapere, cosa che rende impossibile lo sguardo globale all'essere umano".

Questo compito include anche una dimensione etica, perché, in un'epoca di grandi progressi della conoscenza, la mancanza di dialogo e di circolazione dei saperi accresce la disuguaglianza fra quelli che posseggono tali conoscenze e coloro che ne sono sprovvisti²⁹.

Può essere interessante riportare il testo di due articoli, l'articolo 3 e il 5: "La transdisciplinarietà è complementare all'approccio disciplinare; essa fa emergere dal confronto delle discipline l'esistenza di nuovi dati, che fanno da giunzione o snodo fra le discipline stesse; essa ci offre una nuova visione della Natura e della Realtà. La transdisciplinarietà non cerca il dominio fra più discipline, ma l'apertura delle discipline a ciò che le accomuna e a ciò che le supera"(art.3).

E ancora: "La visione transdisciplinare è decisamente aperta, nella misura in cui essa supera il campo delle scienze esatte, per spingerle al dialogo e alla riconciliazione, non solo con le scienze umane ma anche con l'arte, la letteratura, la poesia e l'esperienza interiore" (art. 5).

4. Le *Engineering Humanities* come nuova esigenza nella formazione dell'ingegnere

In questo ultimo decennio, il bisogno di una formazione ingegneristica più adeguata alla complessità delle nostre sfide culturali sta spingendo diversi Paesi a introdurre nel curriculum delle facoltà di Ingegneria discipline che

²⁴ Cfr. S. MOSER, *Zur Metaphysik der Technik*, in *Metaphysik einst und jetzt*, Berlin, De Gruyter, 1958, pp. 231-294.

²⁵ Cfr. P. K. ENGELMEIER, *Filosofia Tekniki*, Mosca, 1912.

²⁶ Cfr. E. ZSCHIMMER, *Philosophie der Technik: vom Sinn der Technik und Kritik des Unsinn über Technik*, Jena, E. Diederichs, 1914.

²⁷ Cfr. F. DESSAUER, *Philosophie der Technik. Das Problem der Realisierung*, Bonn, F. Cohen, 1927. Trad. it: *Filosofia della tecnica*, Brescia, Morcelliana, 1945.

²⁸ Cfr. C. MITCHAM, *Philosophy of Technology in Germany*, in "Technology and Society", 4, 1993, pp. 329-381.

²⁹ B. NICOLESCU - E. MORIN - L. DE FREITAS, *Carta della transdisciplinarietà*, Convento da Arrábida, 6 novembre 1994. Cfr. B. NICOLESCU, *La Transdisciplinarietà. Manifeste*, Paris, Éditions du Rocher, 1999.

potremmo chiamare *Engineering Humanities*, sul modello delle *Medical Humanities*³⁰. Si tratta dell'etica, dell'antropologia, della storia della tecnica, della letteratura, addirittura dell'estetica. È significativo che proprio l'*École Polytechnique* abbia, dal 1976, inserito tra le sue strutture un *Département Humanités et Sciences Sociales* (HSS), promosso per integrare la formazione tecnica e scientifica con quella umanistica³¹.

Negli Stati Uniti sta emergendo diffusamente, a partire dagli anni Novanta, l'esigenza di integrare con studi umanistici la formazione dell'ingegnere³². Poiché la tecnica oggi non rappresenta più una semplice riserva di strumenti dei quali l'uomo si serve per la propria utilità; ma è piuttosto un processo dinamico che ha dato vita ad una nuova visione del mondo, essa sta modificando anche la percezione che l'uomo ha di se stesso. L'esigenza da più parti reclamata della cosiddetta *Human-centred technology* richiede, allora, il recupero di categorie come *uomo* e *umano*, delle quali si rischia di smarrire l'autentico senso, nonché della categoria di *responsabilità etica*.

L'introduzione delle Scienze umane, le *Humanities*, non rappresenta, pertanto, un supplemento decorativo, ma costituisce un orizzonte irrinunciabile ove collocare qualsiasi agire tecnico, perché non sia soltanto *dell'uomo*, ma anche, sempre, *per l'uomo*.

Le proposte più concrete interessano pertanto soprattutto l'inserimento di discipline come l'antropologia e l'etica. Si sta attingendo a filosofi del Novecento, come ad esempio Hans Jonas e Hannah Arendt, per elaborare categorie interessanti per lo sviluppo di un'antropologia e di un'etica dell'ingegneria.

H. Jonas ha sviluppato estesamente il cosiddetto *principio responsabilità*, applicandolo all'agire tecnico del mondo contemporaneo, che ha profonde differenze con quello antico e moderno. L'uomo rischia oggi di trovarsi in balia della tecnica, anziché dominarla, per cui deve cominciare a riflettere su alcune questioni di carattere etico, cruciali non soltanto per lui, ma anche per le generazioni future³³.

H. Arendt ha criticato con acume l'utilitarismo proprio di una certa tecnologia contemporanea, che sta plasmando una visione del mondo, osservando che esso ha in se stesso la sua condanna. Se l'utilitarismo considera ogni fine come destinato a divenire mezzo per qualche altro fine, "rimane preso nella catena interminabile dei mezzi e dei fini senza arrivare mai a un principio che giustifichi la categoria di mezzi e fini, cioè dell'utilità stessa. L'espressione "al fine di" è diventata il contenuto di "in nome di". In altre parole, l'utilità posta come significato genera l'assenza di significato"³⁴. Per questo, la sfida più urgente che la tecnica deve affrontare è interrompere il circuito perverso dei mezzi e dei fini e risalire a un fine che sia "fine in se stesso", che non possa essere usato "in funzione di". Prosegue la Arendt: "solo in un mondo strettamente antropocentrico, dove colui che usa, cioè l'uomo stesso, diventa il termine ultimo che interrompe la catena interminabile dei mezzi e dei fini, l'utilità in quanto tale può acquistare la dignità del significato"³⁵.

La *National Academy of Engineering* (NAE), degli Stati Uniti, nel *Meeting* annuale del 2000, riflettendo sulle sfide poste alla formazione ingegneristica dal terzo millennio, identificava nella *engineering ethics* l'aspetto più emergente, di cui tener conto nella preparazione professionale, a motivo "dell'enorme impatto degli ingegneri sugli individui e sulla società"³⁶.

Negli standard educativi fissati dall'*Accreditation Board of Engineering* (ABET)³⁷, appare sempre più prioritario l'invito a preparare professionisti "tecnicamente competenti ed eticamente sensibili"³⁸.

³⁰ Cfr. S. A. BANKS, *The Newcomers: Humanities and Social Sciences in Medical Education*, in "Texas Reports on Biology and Medicine", n. 32, 1974, pp. 19-30.

³¹ Nel sito del Département la presentazione mette in luce tale ricerca di unità: "C'est sur cette ligne de dialogue et d'échange que se tiennent aujourd'hui les formations et enseignements dispensés par le département. Et ceci non comme une sommation à contester les évidences, certitudes ou modèles des sciences exactes, mais au contraire comme une invitation à les mettre en perspective avec les données fondamentales de l'histoire des hommes, des structures du corps social ou plus simplement de la personnalité et de la créativité des individus qui les inventent, s'en emparent, en usent et les transforment". (Cfr. www.enseignement.polytechnique.fr/hss/presentation/index.html).

³² L'obiettivo di questi insegnamenti è così sintetizzato: "Humanities courses should furnish our students with the opportunity for personal reflection on the communal and personal meanings of the central ideas of culture [...] the humanities should provide the student with self-knowledge, the skill of critical thinking and the ability and desire to be a productive member of the community" (J. B. O'NEAL, *The humanities and their effect on engineering education*, in "Communications Magazine IEEE", vol. 28 (12), 1990, pp. 30-35).

³³ Cfr. H. JONAS, *Il principio responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica*, Torino, Einaudi, 1990.

³⁴ H. ARENDT, *Vita activa. La condizione umana*, Milano, Bompiani, 2000⁸, pp. 110-111.

³⁵ Ivi, p. 111.

³⁶ Cfr. Wm. A. WULF, *Engineering Ethics* (Editorial), in "The Bridge", n. 3, vol. 32, 2002, p. 1. L'intero volume della rivista, organo ufficiale della NAE, è dedicato al tema.

³⁷ Cfr. *ABET Engineering Criteria 2000*, consultabile online in www.abet.org.

³⁸ Cfr. J. HERKERT, *Continuing and Emerging Issues in Engineering Ethics Education*, in "The Bridge", n. 3, vol. 32, 2002, pp. 15-19. Si veda anche J. HERKERT, *Engineering ethics education in the USA: content, pedagogy and curriculum*, in "European Journal of Engineering Education", n. 25, 2000, pp. 303-313.

La categoria chiave di tale formazione etica è la nozione di “responsabilità professionale”, che è il risultato di un complesso di obiettivi così sintetizzati: “*Teaching engineering ethics [...] can achieve at least four desirable outcomes: a) increased ethical sensitivity; b) increased knowledge of relevant standards of conduct; c) improved ethical will-power (that is, a greater ability to act ethically when one wants to)*”³⁹.

Passare dalle intenzioni alla realizzazione pratica richiede tuttavia dei tempi tecnici: negli Stati Uniti, sono ancora una minoranza le facoltà di Ingegneria che hanno incluso corsi di Etica nei loro piani di studio⁴⁰. Nonostante l’esito nettamente positivo di tale inserimento, bisogna superare da un lato innegabili difficoltà di *budget*, dall’altro alcune perplessità sulla reale possibilità di integrare tali corsi con gli altri e sui metodi di insegnamento da usare⁴¹.

Anche in Europa, seppure con esiti concreti più lenti, sta affiorando la stessa sensibilità, come emerge dalle relazioni tenute nel 2002, in occasione del trentesimo congresso della *European Society for Engineering Education* (SEFI)⁴². Oltre a vari interventi, un’intera sessione è stata dedicata al tema *Awareness of Ethical & Communication Issues in the Education of the Renaissance Engineer*.

Già nel 1998, nel corso del congresso di Helsinki, la SEFI si era fatta promotrice di un *working group* sul tema *Ethics in Engineering Education*, per dare attuazione alle proposte espresse l’anno precedente, durante il congresso di Cracovia.

Non basta, tuttavia, l’aggettivo *etica*, per garantire un contenuto univoco all’educazione che si intende fornire. L’educazione etica può, infatti, essere impostata in modi molto diversi, a seconda dell’interrogativo a cui intende dare risposta. Se si orienta a rispondere soltanto agli interrogativi sulle regole da osservare e sui limiti oltre i quali non ci si può spingere, l’approccio sarà di un’etica tipo

procedurale, ispirato in definitiva a un modello di razionalità tecnica. L’etica diverrebbe così una sorta di prontuario, una cassetta degli attrezzi per risolvere dilemmi e situazioni di emergenza, spesso facendo ricorso al ragionamento che si limita a calcolare la differenza tra costi e benefici. Oppure s’identificherebbe con un codice deontologico la cui validità sarebbe comunque condizionata alla visione di persona e di lavoro che lo ispira e relativa alla comunità all’interno della quale il codice sia formulato.

L’impostazione sarà, invece, diversa, se l’interrogativo etico fondamentale riguarda il significato stesso dell’agire professionale, ossia lo sforzo di definire cosa s’intende per un *buon* ingegnere. A cosa ci si riferisce quando si usano genericamente termini come “professionalità” o “coscienza professionale”? Essi indubbiamente rispecchiano non soltanto un’efficienza tecnica, ma quella che è stata definita come un’*efficienza soggettiva integrale*, ossia la coerenza dell’attività professionale con la totalità del proprio progetto di vita⁴³.

Tale necessità di formazione antropologica ed etica appare ancora più importante laddove l’ingegneria è applicata alla medicina, come nel caso delle facoltà di ingegneria biomedica. L’applicazione della tecnologia alla medicina sta facendo innegabilmente raggiungere traguardi un tempo solo sognati, sia nel campo della diagnosi che della terapia. Tuttavia, non vanno ignorati i pericoli, che riguardano, sinteticamente, il deficit di umanizzazione che una medicina *high tech* può comportare, se non si riesce a conciliare la funzione tecnica con il significato, ossia la dimensione professionale con quella umanistica⁴⁴.

La tecnologia applicata alla medicina, come ha notato il filosofo H. Jonas, pur comportando un evidente progresso, ha contribuito gradualmente a modificare l’indiscutibile bontà etica dell’arte del guarire, giacché gli scopi che i nuovi mezzi tecnici rendono possibili possono essere totalmente diversi da un tempo e anche quelli tradizionali possono essere ottenuti con metodi nuovi. “La ‘fattibilità’ che soprattutto i più nuovi e i più ambiziosi di questi scopi e di queste vie ci offrono e che concernono in particolare l’inizio e la fine della nostra esistenza, il nostro nascere e il nostro morire, toccano questioni ultime del nostro essere uomini: il concetto di *bonum humanum*, il senso della vita e della morte, la dignità della persona, l’integrità dell’immagine dell’uomo (religiosamente l’*imago dei*)”⁴⁵.

³⁹ M. DAVIS, *Teaching ethics across the engineering curriculum*, in “Online Proceedings of International Conference on Ethics in Engineering and Computer Science”, marzo 1999. Consultabile online: <http://onlineethics.org>.

⁴⁰ Cfr. W. E. LEE, *Humanities Awareness: A Comparison Between Honors Program and Traditional Undergraduate Engineering Students*, in Proceedings of the 2002 American Society for Engineering Education Annual Conference & Exposition, Washington D. C., ASEE, CD-ROM, Session 1089.

⁴¹ Si veda M. RABINS, *Teaching engineering ethics to undergraduates: why? what? how?*, in “Science and Engineering Ethics”, 4, 1998, pp. 291-302.

⁴² Cfr. C. BORRI (a cura di), *The Renaissance Engineer of Tomorrow*, Florence 8-11 September 2002, Firenze, Edizioni Polistampa, 2002. Si veda, in particolare: G. STREET, *Literature as Means of Teaching Ethics to Science and Engineering Students*, pp. 26-27; M. T. RUSSO, *Teaching Humanities in the Curriculum of Biomedical Engineering*, p. 56.

⁴³ Cfr. R. ESCOLÁ - J. I. MURILLO, *Etica para ingenieros*, Pamplona, EUNSA, 2000, p. 290.

⁴⁴ Cfr. P. DONATI, *Il problema dell’umanizzazione nell’era della globalizzazione tecnologica*, in *The Humanization of care in the age of advanced technology*, Roma, EDIUN, 2000.

⁴⁵ H. JONAS, *Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio responsabilità*, Torino, Einaudi, 1997, p. 6.

L'esperienza di alcune facoltà di ingegneria biomedica⁴⁶, di inserire nel curriculum discipline come l'antropologia e l'etica riferite particolarmente alle questioni della salute e della cura riflette l'esigenza di garantire non una *curing society* tanto tecnicizzata quanto impersonale, ma piuttosto una *caring society* sempre a misura d'uomo.

Bibliografia

1. ABET Engineering Criteria 2000. <www.abet.org> [4 aprile 2007]
2. Arendt H. Vita activa. La condizione umana. Bompiani, Milano 2000.
3. Banks SA. The Newcomers: Humanities and Social Sciences in Medical Education. *Tex Rep Biol Med.* 1974;32:19-30.
4. Battista Alberti L. De commodis litterarum atque incommotis. L. S. Olschki, Firenze 1976.
5. Belhoste B. Les origines de l'École Polytechnique. *Histoire de l'éducation.* 1989; 42 :13-54.
6. Bollettino delle leggi della Repubblica italiana. Regia Stamperia, Milano 1802.
7. Bongiovanni B, Levi F. L'università di Torino durante il fascismo. Le facoltà umanistiche e il Politecnico. Giappichelli, Torino 1976.
8. Borri C. (a cura di), The Renaissance Engineer of Tomorrow. Florence 8-11 September 2002. Edizioni Polistampa, Firenze 2002.
9. Callot JP. Histoire et prospective de l'École polytechnique. Lavauzelle, Paris 1993.
10. Cardone V, LA Mantia FP. La storia dell'ingegneria e degli studi di ingegneria a Palermo e in Italia. CUES, Salerno 2006.
11. Chastel A. Art et humanisme à Florence au temps de Laurent Le Magnifique. PUF, Paris 1982.
12. Dessauer F. Filosofia della tecnica. Morcelliana, Brescia 1945.
13. The humanization of care in the age of advanced technology. EDIUN, Roma 2000.
14. Eescolà R, Murillo JI. Etica para ingenieros. EUNSA, Navarra 2000.
15. Engelmeier PK. Filosofia Tekniki. Mosca, 1912.
16. Garin E. L'uomo del Rinascimento. Laterza Bari 1988.
17. Garin E. La filosofia. Dal Rinascimento al Risorgimento. vol. II. Valardi, Milano 1947.
18. Ghiberti L. Commentarii. Giunti, Firenze 1998.
19. Grafton A. Leon Battista Alberti. Un genio universale. Laterza, Roma-Bari 2003.
20. Herkert J. Continuing and Emerging Issues in Engineering Ethics Education. *Bridge.* 2002; 32(3): 15-19.
21. Herkert J. Engineering ethics education in the USA: content, pedagogy and curriculum. *Eu J Engineering Edu.* 2000; 25:303-313.
22. Jonas H. Il principio responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica. Einaudi, Torino 1990.
23. Jonas H. Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio responsabilità. Einaudi, Torino 1997.
24. Langins J. La préhistoire de l'École polytechnique. *Revue d'Histoire des Sciences.* 1991; 44 :61-89.
25. Langins J. La République avait besoin de savants: les débuts de l'École Polytechnique. Belin, Paris 1987.
26. Lee WE. Humanities Awareness: A Comparison Between Honors Program and Traditional Undergraduate Engineering Students. In *Proceedings of the 2002 American Society for Engineering Education Annual Conference & Exposition.* Washington D. C., ASEE, CD-ROM, Session 1089.
27. Mitcham C. Philosophy of Technology in Germany. *Technology and Society.* 1993; (4): 329-381.
28. Moser S. Zur Metaphysik der Technik, in *Metaphysik einst und jetzt.* De Gruyter, Berlin 1958.
29. Nicolescu B, Morin E, DE Freitas L. Carta della transdisciplinarietà. Convento da Arrábida, 6 novembre 1994.
30. Nicolescu B. La Transdisciplinarité. Manifeste. Éditions du Rocher, Paris 1999.
31. O'Neal JB. The humanities and their effect on engineering education. *IEEE Commun.* 1990; 28(12):30-35.
32. Palladio A. Quattro libri dell'architettura. De Franceschi, Venezia 1570.
33. Rabins M. Teaching engineering ethics to undergraduates: why? what? How? *Science and Engineering Ethics.* 1998; 4(3): 291-302.
34. Russo MT. (a cura di), Educazione, cultura, scuola in Henri Bergson. Armando, Roma 2000.
35. Stracca GB. La formazione ingegneristica nel Politecnico di Milano. In *Il Politecnico di Milano nella storia italiana.* Cariplo-Laterza, Bari 1898.
36. Talamo G. La scuola dalla legge Casati all'inchiesta del 1864. Giuffrè, Milano 1960.
37. Tanzella Nitti G. Passione per la verità e responsabilità del sapere. Piemme, Casale Monferrato 1998.
38. Teaching ethics across the engineering curriculum. In *Online Proceedings of International Conference on Ethics in Engineering and Computer Science.* March 1999. <http://onlineethics.org> [4 aprile 2007]
39. Verin H. La gloire des ingénieurs. L'intelligence technique du XVIe au XVIIIe siècle. Albin Michel, Paris 1993.
40. Vitruvio. De re architectura.
41. Wulf AMA. Engineering Ethics (Editorial). *Bridge.* 2002; 32(3):1.
42. Zschimmer E. Philosophie der Technik: vom Sinn der Technik und Kritik des Unsinnns über Technik. E. Diederichs, Jena 1914.

⁴⁶ Ad esempio, la facoltà di Ingegneria Biomedica dell'Università Campus Bio-Medico di Roma prevede dal 1998 tre insegnamenti di carattere filosofico: Antropologia della tecnica, Etica generale, Etica applicata.

Sperimentazione di un “Progetto di Formazione a Distanza” in Campo Oncologico per Medici di Medicina Generale

Experimentation of a “Distance Education Project” in Oncology for General Practitioners

MARIA MICHELA GIANINO*, L MAINA*, A MORRA*, O BERTETTO**, L CIUFFREDA**, G RENGÀ*

* Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia – Università degli Studi di Torino,

**COES - ASO S. Giovanni Battista Torino

Premessa. Per promuovere l'integrazione fra Ospedale e Medico di Medicina Generale (MMG) nell'ambito dei percorsi assistenziali dei pazienti neoplastici, la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e il Dipartimento di Sanità Pubblica-Università di Torino hanno elaborato un programma di formazione a distanza: il “Progetto Sophia”. **Obiettivi.** Promuovere l'integrazione clinica e culturale fra MMG e Rete Oncologica, finalizzata al *management* del paziente oncologico

Metodi. La scelta è di un modello di formazione a distanza per:

- l'alto numero di MMG interessati (circa 4000);
- i minori costi, in rapporto alla formazione residenziale tradizionale;
- l'opportunità di standardizzare modalità didattiche, qualità e contenuti;
- i limiti temporali per formare tutti i MMG.

Il progetto è strutturato su tre livelli:

1. **di consultazione**, nel quale sono messi a disposizione del Medico di base articoli, linee guida, esperienze specifiche e documenti utili per la gestione del paziente;
2. **di interazione**, costituito da un forum in cui è possibile il confronto fra MMG e specialisti oncologi;
3. **d'aula virtuale**, nel quale è proposta la simulazione di casi clinici (è a disposizione un ulteriore forum ristretto di discussione); i casi sono strutturati in step successivi al fine di ripercorrere i passi reali del percorso del paziente.

Risultati. Tutti e tre i livelli sono stati attivati ed utilizzati.

Parole Indice: Formazione a distanza, Medico di Medicina Generale, Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta, Patologie oncologiche

Background In order to promote the integration between Hospital and General Practitioners in the preventive-diagnostic-therapeutic pathway of this kind of patient, the Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta (O.N.) and the Department of Public Health of the University of Turin planned an Education at Distance EAD program: the “SOPHIA PROJECT”. **Objectives** To promote the cultural and clinical integration between GP and O.N. for the correct management of cancer patient.

Methods we choose the EAD model for:

- the high number of GP interested (about 4000)
- the minor expenses compared with residential formation
- the possibility to standardize the didactic modalities, the quality and the contents
- the temporal limits.

The project organized in three levels:

1. **consultation**: putting at GP's disposal articles, Guidelines, specific experiences and useful documents on cancer management.
2. **interaction**: a forum between GP and O.N. oncologists
3. **virtual classroom**: simulation of clinical cases with forum, structured in different steps to simulate the real stages-path of a patient.

Conclusions. The three levels were put into action and used.

Index Terms: Distance Learning, General Practitioner, Oncological Network of Piemonte and Valle d'Aosta, Oncological diseases

MM. Gianino è responsabile del progetto e ha strutturato e scritto l'articolo;

L. Maina, A. Morra, O. Bertetto, hanno contribuito alla realizzazione del progetto;

G. Rengà ha revisionato l'articolo.

Indirizzo per la corrispondenza

Address for correspondence

Dott.ssa Maria Michela Gianino
Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia
Università degli Studi di Torino
Via Santena 5 bis - 10138 Torino
e-mail mariola.gianino@unito.it

Premessa

La formazione continua, intesa come un percorso formativo parallelo e complementare all'attività professionale e che si configura come processo culturale e di crescita delle conoscenze tecnico-professionali dell'individuo, è da tempo oggetto di attenzione in sanità da parte di legislatori¹, studiosi e società di formazione che si trovano accomunati nel tentativo di far fronte alle esigenze formative condizionate da due fenomeni che hanno ormai assunto una dimensione e peso significativo in ambito sanitario.

Il primo è la rapidità delle innovazioni e dello sviluppo tecnologico. Ciò che oggi è definito e consolidato, domani sarà superato da conoscenze nuove con la conseguenza che è molto difficile per i medici e per gli operatori sanitari in genere mantenere un adeguato livello di aggiornamento professionale, a cui segue il rischio di proporre prestazioni obsolete o, comunque, di minore efficacia rispetto alle migliori disponibili.

Il secondo è lo sviluppo di Internet. La sua diffusione se da un lato sembra facilitare l'aggiornamento continuo (facile accessibilità all'informazione, costi inferiori, disponibilità di motori di ricerca per ritrovare dati e risposte adatte ai bisogni di conoscenza di ciascuno...), dall'altra lo rende più complesso in quanto il volume di informazioni disponibili ha acquisito una così grande dimensione che, in questa copiosa e "rumorosa" libreria virtuale, diviene estremamente difficoltoso orientarsi e scegliere ciò che è realmente utile.

Al fine di rispondere ai bisogni formativi con modalità capaci di contemperare alla duplice esigenza di una formazione erogata con ritmi che seguono la velocità degli aggiornamenti e mirata negli obiettivi e contenuti al destinatario, il mondo della formazione professionale integra i tradizionali modelli d'aula residenziali con un modello innovativo in fase di sviluppo: la Formazione a Distanza (F.A.D.), in particolare la Formazione On Line, che si contraddistingue per includere tutte le attività per le quali non è necessaria la contemporanea presenza nello stesso luogo fisico di discenti e docenti (1) (2) (3).

¹ In Italia lo stesso legislatore ha provveduto a normare l'attività di formazione continua (art. 16 bis del Dlgs 229/99) specificando che è composta da due anime e precisamente l'aggiornamento professionale e la formazione permanente. La differenza tra i due è che mentre il primo attiene a tutte le attività successive al corso di diploma, laurea, specializzazione, formazione complementare, formazione specifica in medicina generale, volte ad incrementare le conoscenze professionali, la seconda invece riguarda tutte le attività finalizzate a migliorare le competenze e i comportamenti degli operatori sanitari, al fine di garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza all'assistenza prestata dal Servizio Sanitario Nazionale.

La formazione a distanza ha avuto origine alla metà dell'800 in Europa (Isaac Pitman è indicato come il pioniere della F.A.D. grazie ai suoi corsi inviati per posta in Inghilterra nel 1840) e negli Stati Uniti. Il primo strumento "tecnologico" utilizzato è stato il sistema postale, che ha messo specifici gruppi di popolazione (in particolare persone che lavoravano o vivevano in villaggi senza scuole) nella condizione di rispondere ai propri bisogni formativi. Questo nuovo sistema di insegnamento divenne molto popolare e diffuso a livello universitario (negli Stati Uniti i primi diplomi conseguiti attraverso la F.A.D. risalgono al 1874, presso la Illinois Wesleyan University) e nel 1926 fu fondato il The National Home Study Council (NHSC) per far fronte ai problemi di natura etica e qualitativa.

A questo periodo "embrionario" della formazione a distanza, seguono tre fasi successive legate ai gradi di sviluppo tecnologico del sistema:

1. la fase "radio-televisiva" in cui la comunicazione è ancora "a senso unico", monodirezionale, ma i materiali audiovisivi si sostituiscono al materiale di stampa. Sebbene con queste modalità siano utilizzati strumenti più sofisticati del materiale cartaceo (come i videotape e i CD-ROM in luogo delle dispense e dei libri), permane un basso livello di interattività fra i diversi attori del processo;
2. la fase del "World Wide Web" (internet) che introduce un elemento innovativo rappresentato da una comunicazione a "a due vie", bidirezionale, con maggiore possibilità di interattività –sincrona o asincrona – tra docente e discente. La condivisione di *files* e strumenti comunicativi come le *e-mail*, le *chat* e le videoconferenze sono tipiche di questo modello;
3. infine, la fase della "high technology" che consente ancora una comunicazione bidirezionale, ma l'uso di sistemi satellitari e di tecnologie integrate in sistemi combinati permettono di incrementare il livello di interattività sincrona, e di sostituire così la tradizionale aula residenziale anche nella formazione finalizzata al raggiungimento di competenze per le quali, allo stato attuale, è indispensabile la presenza dello studente in un luogo fisico ben definito.

Da oltre un secolo di storia della FAD è desumibile che la sua vera ragion d'essere sta nell'ampliare le opportunità oltre le barriere formative tradizionali per un maggiore numero di discenti, ad un livello di qualità costante o, se possibile, superiore, nel ridurre i tempi di accesso alla formazione e nel consentire ai professionisti un aggiornamento praticamente in tempo reale.

Per tali motivi in diversi paesi si stanno ampliando le iniziative di formazione a distanza ed in Italia tale modello formativo viene applicato in modo abbastanza diffuso in corsi organizzati dalle università anche se orientati al rilascio di diplomi.

In tale contesto si colloca il presente contributo che si propone di riprodurre una esperienza particolare di formazione a distanza. Si tratta di un progetto maturato nell'ambito della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta, realizzato sempre in ambito universitario, con destinatari i Medici di Medicina Generale (MMG) e su tematiche oncologiche, denominato SOPHIA, dal greco sapienza.

Dopo aver trattenuto le finalità e caratteristiche della Rete Oncologica e chiarita la ragione per cui il destinatario prescelto è stato il MMG, si entra nel vivo della trattazione, esplicitando gli obiettivi del progetto formativo, la sua articolazione, la metodologia seguita ed i soggetti coinvolti.

Il lavoro termina con una esposizione dei risultati e degli elementi critici che si sono dovuti affrontare e con alcune considerazioni conclusive.

LA RETE ONCOLOGICA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

Nella consapevolezza che le patologie neoplastiche hanno la peculiarità di:

- essere trasversali,
- coinvolgere un gran numero di specialità mediche,
- richiedere l'intervento di figure professionali diverse,
- avere percorsi di prevenzione, diagnosi e cura complessi e di lunga durata,

e di presentarsi con una fisionomia epidemiologica che vede nell'elevato numero di diagnosi neoplastiche, nell'aumento dell'incidenza e nel prolungamento della sopravvivenza i principali connotati ed infine constatando che il sistema sanitario risponde alle domande del paziente oncologico mediante una offerta di servizi che riscontra nella frammentarietà la sua principale criticità, la Regione Piemonte ha maturato la necessità di riconfigurare l'intero sistema di assistenza in campo oncologico. In particolare, partendo dal principio che tutte le attività oncologiche dovevano essere impostate, organizzate e gestite al servizio del paziente, ha ritenuto di dover innanzitutto intervenire favorendo l'integrazione e la comunicazione tra i diversi soggetti che erogano i servizi, in modo da garantire continuità di assistenza indipendentemente da dove essa si realizza e garantire uguale qualità di cura in qualunque struttura sanitaria.

La soluzione è stata l'adozione di un modello di organizzazione a rete del percorso del paziente neoplastico, che sostanzia nella "presa in carico" del cittadino la filosofia che lo ispira (4).

Presa in carico che vuol essere:

- *globale* nel senso che deve garantire l'assistenza al paziente in tutte le sue dimensioni, mediche, sociali, psicologiche;
- *estesa all'intero percorso*, a partire dal primo contatto del cittadino con il servizio sanitario sino alla conclusione della sua storia clinica;
- *trasversale* alle unità organizzative aziendali ed alle diverse aziende coinvolte in modo da garantire un collegamento tra i diversi tratti del percorso;
- *continua* nel senso che deve garantire il supporto, senza soluzioni di continuità, al paziente affetto da neoplasia durante tutto il decorso della sua malattia.

Il contesto entro cui trova attuazione è una rete oncologica articolata in nove Poli: sette dedicati al bacino di utenza di una porzione di territorio regionale e due senza un'area geografica di riferimento subregionale e perimetrata. Ogni Polo è composto da più aziende sanitarie ciascuna delle quali è coinvolta nell'assistenza oncologica con professionisti e unità organizzative di diversa branca specialistica e variamente dislocate sul territorio nelle articolazioni aziendali: dai presidi ospedalieri ai distretti.

Partendo dalla considerazione che il percorso assistenziale è un processo e che gli attori sono professionisti, la Rete oncologica ha trovato la risposta ai problemi di integrazione fra le diverse unità operative e professionalità coinvolte nella trattazione del paziente neoplastico nella istituzione della figura del *process manager*.

Fra le diverse alternative offerte dalle esperienze concrete e dalla letteratura (5) (6) (7) (8) relativamente alle caratteristiche con cui viene configurato il process manager, nella rete oncologica piemontese si è prescelta quella che:

- lo delinea come un gruppo multidisciplinare,
- gli assegna responsabilità di natura:
 - gestionale, in quanto programma, realizza e controlla le diverse fasi e figure professionali, migliorandone l'efficienza,
 - clinica, perché coinvolto nella scelta delle attività assistenziali e nella loro realizzazione.

Con la composizione a team e la responsabilità di natura gestionale si presidia l'integrazione organizzativa, dato che nel gruppo cooperano tutti i professionisti necessari a coprire lo spettro del fabbisogno presentato dal singolo paziente nella elaborazione del piano assistenziale, nella sua esecuzione e controllo.

Con la forma a gruppo e la responsabilità clinica si presidia l'integrazione clinico-culturale in quanto, definendo collegialmente il percorso assistenziale del singolo paziente, si garantisce uniformità di comportamenti assien-

ziali e si assicura un processo di apprendimento e di creazione di conoscenze comuni nell'ambito dell'organizzazione (learning by interacting) (9). Processo consolidato dal compito di studiare e sperimentare metodi innovativi per la cura della patologia attraverso una attività di ricerca che li coinvolge nella fase di definizione, rilevazione dei dati, loro elaborazione e analisi.

Sotto il profilo operativo, la soluzione prescelta vede l'istituzione presso ogni Polo di teams denominati Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) per ciascuna patologia neoplastica ivi trattabile, da definirsi sulla base di analisi epidemiologiche di fabbisogno, di volumi effettivamente trattati in quel polo, di livelli di qualità conseguiti e di esistenza di risorse umane e strumentali idonee.

Tre sono i compiti fondamentali dei GIC:

1. la presa in carico del paziente, per tutto il suo percorso assistenziale, dallo screening, alla diagnosi, alle terapie sino alla riabilitazione e alle eventuali cure in fase terminale. Ciò non significa che tutta l'ampiezza del percorso debba essere gestita dai GIC di un solo Polo, in quanto in una organizzazione a rete ed in caso di mobilità del cittadino, possono essere coinvolti più GIC di aree geografiche differenti;
2. la discussione collegiale dei casi trattati e la definizione interdisciplinare dei percorsi personalizzati nel rispetto delle linee guida e sulla base di protocolli condivisi;
3. la comunicazione con il paziente ed i suoi familiari, nel rispetto del codice deontologico.

In funzione di tali compiti è prevista una composizione che abbraccia numerose professionalità, dagli specialisti medici alla componente infermieristica a quella psicologica e che varia a seconda dello stadio del percorso del paziente.

Così ad esempio nella fase di definizione delle prestazioni da erogare per diagnosticare e per curare la patologia, costituiranno il GIC l'oncologo medico, il chirurgo oncologo, il radioterapista, i referenti dei servizi di diagnostica ed il medico di medicina generale; in una fase di dimissione e di cure domiciliari al paziente la composizione vedrà in primo piano ancora l'oncologo ed il medico di medicina generale con il servizio territoriale che eroga l'assistenza domiciliare.

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il modello organizzativo della Rete Oncologica ha tre importanti ricadute sul ruolo del medico di medicina generale.

La prima è connessa all'ampiezza del percorso di assistenza che parte dalla prevenzione, transita per la diagno-

si, prosegue con la trattazione e vede l'end point nelle cure in fase terminale, la cui realizzazione chiama a svolgere un ruolo attivo non solo le unità organizzative ospedaliere, ma anche le articolazioni del territorio, coinvolgendo il distretto ed al suo interno il MMG.

Si evidenzia così la necessità di reinterpretare il rapporto ospedale-territorio, riservando l'assistenza ospedaliera alla fase acuta della patologia ed individuando nel territorio da un lato la logica complementarietà nelle altre fasi della malattia e dall'altro, grazie al coinvolgimento del MMG, il punto di riferimento unitario e continuativo per le necessità assistenziali e sociali del paziente.

Questo nuovo equilibrio di ospedale-territorio riscopre il ruolo che possono svolgere le cure primarie e consente di introdurre la seconda ricaduta sul medico di base.

Definibili come "la gestione della medicina di primo contatto, l'assunzione di responsabilità longitudinale del paziente senza tenere conto della presenza o assenza di malattia, l'integrazione di aspetti fisici, psicologici e sociali della salute" (10), le cure primarie hanno come principale responsabile della loro erogazione il medico di medicina generale. A questo professionista spetta il compito di valutare lo stato di salute del paziente nel suo complesso, di educarlo alla salute, di indirizzarlo verso le terapie adeguate, di prescrivere esami per poter stabilire la terapia, di fornire informazioni sui servizi a disposizione, di inviarlo alle strutture del Polo di competenza e di interloquire con gli altri professionisti che lo avranno in cura.

Infine la terza ricaduta è connessa alla composizione ed ai compiti dei GIC. La composizione annovera fra le figure presenti con maggiore stabilità quella del MMG che deve assolvere ai compiti della presa in carico del paziente in più momenti del suo percorso e in tutte le fasi extra ospedaliere del suo iter, della discussione collegiale dei casi quando è coinvolto un suo assistito ed infine della comunicazione con il paziente e con i suoi familiari.

Quanto sino ad ora esposto evidenzia come la figura del MMG è centrale nella Rete Oncologica e la sua partecipazione è essenziale e deve esprimersi in atti concreti nelle diverse fasi in cui si articola la storia clinica ed assistenziale del suo paziente. In particolare gli è richiesto di:

- collaborare alla definizione e realizzazione di iniziative di prevenzione primaria, ed integrare con interventi di counselling individuali i messaggi delle campagne di popolazione verso i fattori di rischio evitabili (fumo, dieta, raggi UV...);
- contribuire, nella prevenzione secondaria, a definire la popolazione a rischio secondo criteri predefiniti, personalizzando l'informazione su vantaggi e svantaggi dei programmi di screening, intervenendo a sostegno delle persone con test dubbi e positivi, così come previsto dal modello nazionale ed europeo dei programmi di screening;

- realizzare diagnosi tempestive, trovando il giusto equilibrio nel tutelare i sani da procedure talora invasive, e nell'evitare ritardi diagnostici nei portatori di malattia;
- partecipare, in qualità di membro di un GIC, alla definizione del percorso preventivo-diagnostico-terapeutico;
- monitorare, nel corso dell'assistenza extraospedaliera ai soggetti in terapia, la malattia e i possibili effetti collaterali delle cure, e valutare come il paziente, e la sua famiglia, stiano affrontando una situazione di particolare difficoltà, rilevando la comparsa di disturbi psichici (ansia, depressione) o i bisogni di supporti psicosociali;
- valutare periodicamente, nel follow up dopo la terapia, la possibile comparsa di recidive e di effetti collaterali tardivi;
- attivare le cure domiciliari nel momento delicato della fase terminale, dando risposte che richiedono l'intervento di più figure professionali e vanno oltre la medicina, che necessitano di elementi di sociologia e di comunicazione, aspetti da sempre presenti nel patrimonio originale della medicina di famiglia, che vanno recuperati e aggiornati.

Per supportare il MMG nello svolgimento di tutte queste attività si è ritenuto opportuno attivare un programma di formazione, il progetto SOPHIA, che si connota per:

- essere specificatamente orientato al target di riferimento;
- fornire un percorso personalizzato di apprendimento;
- utilizzare una tecnologia FAD.

La necessità di fornire un percorso di apprendimento mirato al MMG nasce dalla constatazione che tale figura è in larga misura ignorata dalle fonti più autorevoli e più diffuse della letteratura scientifica: infatti per loro natura le ricerche cliniche che appaiono sui più importanti organi di diffusione sono per lo più indirizzate ad approfondire i campi della medicina specialistica e comunque ospedaliera. Il medico di base è quindi costretto per sviluppare il proprio aggiornamento a rivolgersi a fonti, libri o riviste che gli forniscono informazioni e conoscenze da selezionare e spesso non in linea con quanto serve nella pratica quotidiana.

L'opportunità di personalizzare il percorso è la logica conseguenza della constatazione che ogni professionista deve misurarsi con le proprie esigenze formative e di aggiornamento (11) e che ogni MMG, a seconda della popolazione di pazienti che lo hanno scelto, evidenzia alcuni bisogni formativi piuttosto che altri.

Infine la ragione della scelta di una tecnologia F.A.D. è sostanzialmente rappresentata dall'alto numero di MMG potenzialmente interessati. Infatti, il numero totale di medici delle due Regioni (Piemonte e Valle d'Aosta) è di circa 3.700, ampiamente disseminati sul territorio. Questo

aspetto rende difficile l'utilizzazione di corsi residenziali tradizionali finalizzati a iniziative formative "diffuse" per le seguenti ragioni:

- **logistiche:** creare aule costituite da una media di 25 discenti significherebbe formare 150 aule distribuite su un territorio molto ampio, con alti costi per MMG e docenti;
- **temporali:** la formazione erogata ai partecipanti alle prime edizioni diventerebbe probabilmente obsoleta prima di completare tutte le successive edizioni. Ad esempio, è stato stimato che il numero di ore richieste per un aggiornamento base sulle patologie neoplastiche più diffuse colon-rettale, mammaria, polmonare e prostatica richiederebbe non meno di 4 giornate d'aula residenziale, peraltro con la difficoltà, dovuta a ragioni organizzative, di permettere al singolo medico di decidere di prendere parte ad un singolo evento di maggiore interesse per le proprie necessità di formazione;
- **metodologiche:** il gran numero di aule richiederebbe un elevato numero di docenti, con problemi di standardizzazione della qualità e dei contenuti o, in alternativa, il limitare il numero di docenti imporrebbe un lungo periodo per l'erogazione degli eventi. Inoltre, la formazione residenziale offre raramente la possibilità di una interazioni docente-discente e discente-discente finalizzata ad approfondimenti e aggiornamenti successivi alla fine dei corsi;
- **economiche:** i costi stimati per l'aggiornamento di 3.700 MMG, sulla base di aule da 25 partecipanti, sarebbero considerevolmente più alti per le aule tradizionali rispetto alla F.A.D..

IL PROGETTO SOPHIA

Obiettivi del progetto

Obiettivo generale del progetto è creare e garantire – attraverso un programma di formazione a distanza – una maggiore interazione fra Rete Oncologica e Medici di Medicina Generale, al fine di una migliore gestione del paziente neoplastico.

Gli obiettivi specifici sono:

- progettare e sviluppare un sito internet per la F.A.D. in campo oncologico per i MMG del Piemonte e della Valle d'Aosta;
- creare e sperimentare un sistema di formazione interattivo e continuo per i MMG del Piemonte e della Valle d'Aosta, basato su differenti gradi di interattività: dalla semplice consultazione di documenti scientifici alla partecipazione a corsi in aule virtuali;
- sviluppare e applicare un sistema di valutazione del progetto.

Gli attori del progetto

La FAD si avvale della rete telematica non solo per la trasmissione dei materiali ma anche come ambiente per dare vita ai processi di apprendimento autonomo e collaborativo.

Per tale ragione il fattore umano riveste una importanza fondamentale sia nella fase progettuale:

- nella definizione degli obiettivi, contenuti e nella scelta delle modalità ed iter di somministrazione del corso;
- nella scelta di un applicativo web non eccessivamente complesso per le finalità del corso in esame al fine di evitare che il discente dedichi un surplus di attenzione e di studio alle modalità di utilizzo dell'applicativo che sarebbero sottratte al raggiungimento degli obiettivi del corso, sia nella fase di erogazione:
- come supporto ai discenti,
- per il monitoraggio del corso,
- per la sua valutazione.

Alla luce di tale consapevolezza, la realizzazione del progetto ha richiesto l'intervento di diverse figure di seguito indicate con la specificazione del loro ruolo

- *Responsabile Web*: crea, gestisce e aggiorna l'interfaccia web;
- *Coordinatore dei tre livelli*: gestisce e coordina gli specifici contenuti dei tre livelli di progetto, che come verrà esplicitato nel paragrafo successivo sono: *Biblioteca*, *Piazza* e *Aula Virtuale*;
- *Responsabile Clinico*: garantisce la correttezza e la standardizzazione dei contenuti clinici;
- *Responsabile Metodologico*:
 - garantisce la coerenza metodologica,
 - assicura la standardizzazione dei contenuti formativi,
 - collabora con il Responsabile clinico ai fini della coerenza tra contenuti e metodologia didattica,
 - coordina i tutors;
- *Responsabile dei MMG*, garantisce la coerenza dei contenuti con la finalità del progetto ed i suoi destinatari e ne vaglia l'utilità per i medici di base;
- *Redattore*:
 - è responsabile del primo livello,
 - si accerta che i documenti da inserire siano coerenti con le finalità formative del progetto,
 - indirizza i documenti agli esperti,
 - pubblica sul web il documento da loro approvato;
- *Moderatore* che ha il compito di gestire e coordinare i contenuti specifici dell'interfaccia telematica del secondo livello ed in particolare:
 - definire form specifici per domande e risposte,
 - definire i criteri di assegnazione delle domande agli esperti,
 - indirizzare le domande agli esperti,

- definire criteri per la formulazione delle risposte,
- garantire l'aderenza ai criteri previsti per le risposte;
- *Tutors*:
 - operano nel terzo livello,
 - collaborano alla definizione dei contenuti in accordo con il Responsabile Clinico e Metodologico,
 - coordinano le attività di aula virtuale,
 - relazionano su eventuali problemi e proposte di modifica;
- *Esperti Clinici*:
 - suggeriscono l'inclusione di documentazione scientifica nella *Biblioteca*,
 - rispondono alle domande poste nel forum presente al livello *Piazza*,
 - contribuiscono alla definizione dei contenuti dei corsi offerti al livello *Aula*.

Gli esperti clinici non sono esclusivamente oncologi e specialisti in patologie neoplastiche, ma anche nutrizionisti, esperti in questioni etiche, e MMG con particolare esperienza in campo oncologico;

- *Medici di Medicina Generale* chiamati a proporre documentazione e a monitorare l'andamento del corso.

Metodi

Il progetto ha una strutturazione impostata su tre livelli.

Il primo è denominato livello di *consultazione* (o *Biblioteca*).

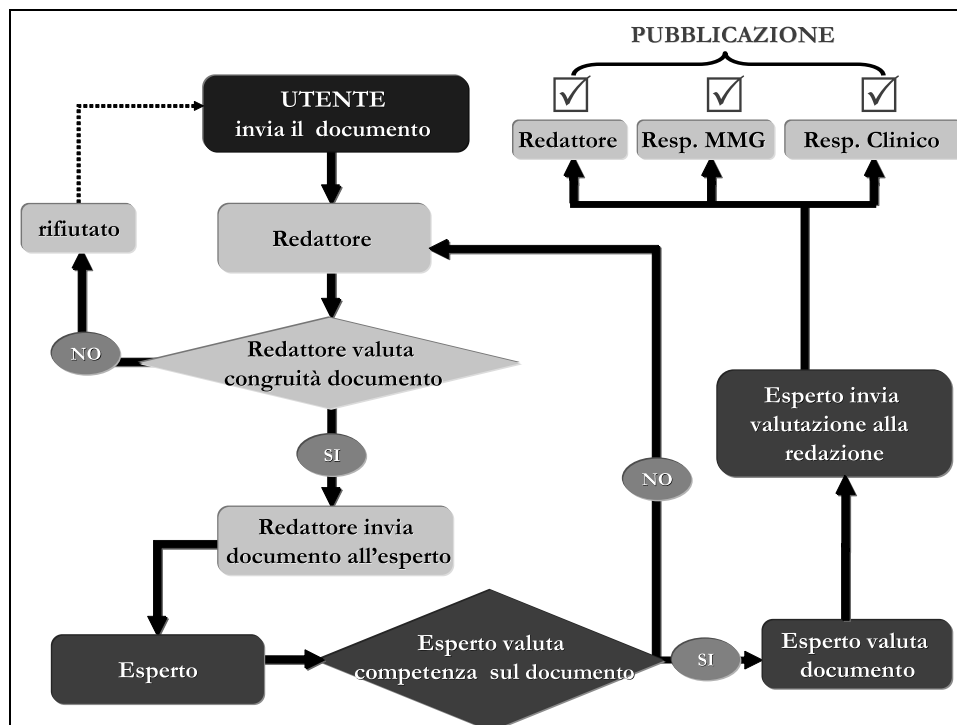
Documenti su tematiche oncologiche, sono messi a disposizione dei MMG, reperibili anche grazie ad un adeguato motore di ricerca interno in due lingue (italiano e inglese) e con diverse modalità di accesso: ricerca per categorie tassonomiche, per full text e per accesso diretto.

Affinchè i contenuti siano effettivamente basati sull'evidenza, orientati alle performances dei MMG e coerenti con la filosofia della Rete il progetto applica una metodologia, che presuppone a monte la definizione delle neoplasie su cui concentrare inizialmente l'attenzione, degli argomenti da trattare in via privilegiata e della tipologia di documenti da inserire e prevede l'attivazione di tre punti di controllo. (Fig. 1)

L'intento infatti non era quello di creare una biblioteca onnicomprensiva ed esaustiva, ma lo scopo era di fornire quella che viene considerata la bibliografia essenziale e di base per la pratica della medicina generale per cui si sono identificate:

- le neoplasie che più frequentemente devono essere trattate dai MMG individuandole nei tumori alla mammella, al colon retto, al polmone ed alla prostata, senza dimenticare le altre neoplasie che sono state classificate in una categoria denominata “altri tumori”;

Figura 1. Flow chart della metodologia seguita per la pubblicazione dei documenti



- gli argomenti che sono di maggior interesse per il medico di base in quanto lo vedono coinvolto in prima persona e ravvisabili nei seguenti 9:
 - comunicazione con il paziente ed educazione dei familiari,
 - etica,
 - diagnosi precoce,
 - effetti collaterali,
 - nutrizione,
 - terapia antalgica,
 - cure palliative,
 - markers,
 - follow up;
- le tipologie di documenti da inserire sostanziate in: linee guida, documenti originali redatti apposta per il presente progetto, abstracts di review, abstract di libri, abstracts di articoli della letteratura internazionale, normative, schede informative per i propri pazienti.

In merito ai punti di controllo, il primo è inerente alla tipologia di soggetti che possono proporre documenti da inserire nella biblioteca che si identificano con i MMG o i professionisti esperti delle diverse neoplasie e dei vari argomenti. Dopo il ricevimento, il redattore effettua una prima valutazione che verte solo sulla congruità del docu-

mento inviato rispetto al progetto Sophia e solo se l'esito è positivo provvede ad identificare, a secondo dell'argomento, l'esperto ed a inviare il documento.

Un secondo step valutativo si ha con l'intervento del professionista specialista dell'argomento che effettua un vero e proprio referaggio inerente il contenuto del documento al fine di inserire nella biblioteca i documenti che soddisfano all'evidence based medicine.

Infine il terzo punto in cui si esercita un controllo si ha quando il documento, dopo aver superato la valutazione dell'esperto, prima di essere giudicato come idoneo alla pubblicazione deve aver avuto un ultimo parere favorevole da parte del responsabile dei MMG e da parte del responsabile clinico. Solo quando tutte e tre le figure (redattore, responsabile oncologi e responsabile medi di base) lo hanno giudicato idoneo il documento viene inserito nel livello consultazione.

È previsto un sistema di aggiornamento dei documenti attraverso l'attivazione di una *task force* composta dal redattore, da alcuni MMG e da esperti, con il compito di monitorare la letteratura nazionale e internazionale per proporre eventuali nuovi documenti da inserire nel database e/o documenti originali su determinati argomenti.

Questo livello è valutato in considerazione: del numero di accessi, della tipologia di documenti consultati dai sin-

goli MMG, utile per valutare la domanda formativa espressa dai MMG, del numero e della tipologia di pareri negativi espressi dai MMG, necessaria alla valutazione della non comprensibilità o dell’inutilità dei documenti.

Il secondo è qualificato come livello di *interazione* (o *Piazza*).

Questo livello è strutturato come un forum, con possibilità di interazione fra esperti della Rete Oncologica e MMG, su problematiche e dubbi proposti dagli stessi medici generici.

Si basa su di una metodologia didattica che parte dalla autoidentificazione di un problema formativo del singolo medico di base che adotta un comportamento attivo per risolverlo, ponendo specifiche domande nella piazza (11).

L’iter formativo di questo livello, riprodotto in Fig. 2, parte con l’esplicitazione del quesito da parte del MMG.

Le domande effettuate non sono immediatamente leggibili sulla piazza ma devono prima essere sottoposte ad una operazione di screening a cura del moderatore del forum, che deve verificare che gli argomenti e le domande siano pertinenti rispetto agli obiettivi del progetto e garantire la standardizzazione delle risposte, facilitata dalla predisposizione di un form e dalla declinazione di criteri per la formulazione della risposta.

Al fine di fornire risposte che si basano su prove di efficacia e formulate da operatori competenti, vengono co-

involti solo gli esperti che sono contattati direttamente dal moderatore a seconda della neoplasia e dell’argomento su cui vertono. Al fine di accelerare i tempi di risposta è previsto che siano inviati solleciti temporalmente ravvicinati.

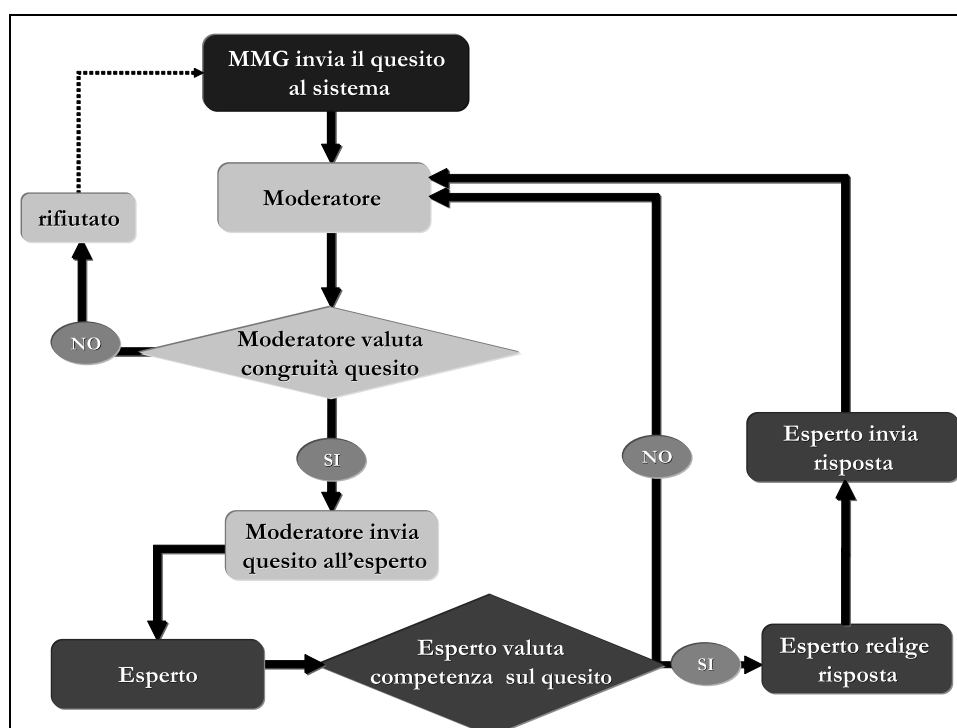
Nel caso in cui i MMG dimostrino – sulla base della frequenza dei contatti – un particolare interesse in relazione a specifiche problematiche, una documentazione più specifica e completa va ad integrare il livello Biblioteca relativamente al tema in oggetto.

Questo livello è valutato sia chiedendo direttamente a ciascun MMG, che riceve una risposta nell’ambito del forum, un giudizio sulla risposta ottenuta in relazione alla comprensibilità e all’attinenza, sia con indicatori basati su:

- numero di accessi stratificati per gruppi omogenei di domande. Si tratta di una modalità di valutazione dei bisogni formativi dei MMG,
- numero di chiarimenti/approfondimenti richiesti rispetto alle risposte ottenute, al fine di vagliare la comprensibilità ed esaustività delle risposte,
- numero di giudizi negativi espressi dai MMG in relazione alla comprensibilità e al rilievo della risposta ottenuta, utile ai fini della valutazione della chiarezza e della loro utilità.

Infine il terzo livello identificato come *ad elevata interazione* (o *Aula Virtuale*).

Figura 2. Flow chart della metodologia seguita nel processo di domanda e risposta nel livello piazza



I medici di base prendono parte all'attività di aule virtuali composte al massimo da 25 partecipanti e si avvalgono di supporto tutoriale.

La metodologia applicata è quella della *didattica attiva* orientata ai processi formativi *knowing-in-action*, attraverso la simulazione di casi clinici, strutturati in passi successivi che simulano la reale interazione fra paziente e medi-

co. Ai discenti si richiede di selezionare la migliore scelta clinica per lo specifico paziente, nelle differenti fasi della malattia. In questo modo, un medico può individuare le proprie eventuali carenze teoriche e verificare la propria capacità di applicare le nuove conoscenze acquisite.

Gli obiettivi, i metodi e i contenuti del terzo livello sono presentati specificamente in tabella 1.

Tabella 1. Livello ad elevata interazione (o Aula Virtuale): obiettivi, metodi e contenuti

Obiettivi	Il livello ad elevata interazione (o Aula Virtuale) è finalizzato a sviluppare le capacità di: • identificazione delle aspettative del paziente e della famiglia in termini di comunicazione; • identificazione degli elementi di criticità nella comunicazione fra MMG e paziente/familiari; • utilizzo di procedure più corrette ed efficaci per evitare o ridurre il ritardo diagnostico; • conoscenza ed applicazione dei criteri che determinano la sequenza corretta di valutazioni diagnostiche per le principali malattie oncologiche; • conoscenza ed applicazione dei criteri che determinano le corrette scelte terapeutiche per le principali malattie oncologiche; • identificazione, controllo e riduzione degli effetti collaterali della terapia; • identificazione dei bisogni di cura e assistenza dei pazienti oncologici nelle fasi avanzate di malattia e acquisizione della capacità di fornire risposte coerenti ed efficaci.
Metodi	In ogni sequenza di attività (rappresentate sotto forma di un diagramma di flusso), sono presentati diversi “snodi decisionali”; la correttezza della scelta effettuata da un MMG consente il passaggio agli step successivi del diagramma. Sebbene il corso non miri ad un trasferimento passivo di informazioni, viene fornita una base documentale per mettere a disposizione strumenti che permettano ai MMG di coprire i propri eventuali gap di conoscenza e per agevolarli nell'ottenere le informazioni utili attraverso una analisi critica del materiale scientifico disponibile; questi documenti possono essere estratti dalla letteratura disponibile o elaborati <i>ad hoc</i> ad opera di esperti. Durante il corso, i medici hanno l'opportunità di interagire con i docenti e con i colleghi e di ottenere chiarimenti in relazione ad eventuali dubbi che non possono ovviamente essere previsti <i>in toto</i> durante la pianificazione del corso. Al termine del corso, vengono proposti un test di apprendimento, per verificare la coerenza delle scelte diagnostico-terapeutiche del medico e un test di gradimento, come elemento utile alla valutazione del livello <i>ad elevata interazione</i>.
Contenuti	I corsi riguardano tre aree principali: • <u>approccio al paziente e alla sua patologia</u>: affinché al MMG sia garantito un ruolo di “<i>co-manager</i>” nella cura del paziente oncologico non è sufficiente aggiornare le sue conoscenze sulle novità diagnostico-terapeutiche, ma anche agevolare il fatto che il suo comportamento sia concordato con i medici ospedalieri circa la comunicazione della diagnosi e della prognosi, le procedure diagnostiche e le scelte terapeutiche. Il corso è prevalentemente focalizzato sulla tempestività della diagnosi in relazione alle principali malattie oncologiche, prendendo avvio dal carcinoma colon-rettale; • <u>gestione del paziente nella fase post-dimissione</u>: per ridurre il disagio psicologico del paziente, è necessario limitare la permanenza in ospedale attraverso lo sviluppo dell'assistenza domiciliare, con una conseguente crescita del ruolo giocato dal MMG nella capacità di rilevazione precoce di metastasi e recidive neoplastiche; • <u>gestione del paziente nelle fasi avanzate di malattia (cure palliative)</u>: a causa del continuo sviluppo tecnologico e dell'incremento di terapie efficaci, quello delle malattie neoplastiche si sta progressivamente trasformando in un ampio gruppo di patologie croniche; in conseguenza di ciò, il periodo causato da uno stato di sofferenza fisica e psichica è sempre più lungo. La cura palliativa “...<i>improves the quality of life of patients and families ..., by providing pain and symptom relief, spiritual and psychosocial support from diagnosis to the end</i>” (WHO)². L'obiettivo di questa area è la promozione e la condivisione di protocolli per la gestione del paziente e di procedure per l'attivazione dei servizi.

² “...incrementa la qualità di vita dei pazienti e dei familiari [...], fornendo sollievo rispetto al dolore e ai sintomi, supporto spirituale e psicosociale, dalla diagnosi alla fine della vita”

I RISULTATI...

I risultati conseguiti sono esplicitati per ciascuno dei tre obiettivi specifici del progetto.

Ob. 1. Progettare e sviluppare un sito internet per la F.A.D. in campo oncologico per i MMG del Piemonte e della Valle d'Aosta.

È stato attivato un sito a cui si accede attraverso una pagina di presentazione che illustra gli scopi dell'opera e a cui segue la pagina iniziale vera e propria attraverso la quale si potrà accedere direttamente a ognuno dei 3 previsti livelli. L'accesso è possibile attraverso riconoscimento da parte del sistema di username e password dell'utente (all'utente che accede per la prima volta viene richiesta una registrazione). L'accesso ai primi due livelli è riservato a tutti i MMG del Piemonte e Valle d'Aosta, mentre l'attività relativa all'aula virtuale è riservata ai MMG che ne fanno specifica richiesta.

Il sito è ospitato su un server dell'Università di Torino che ne garantisce il funzionamento e la manutenzione dello stesso.

Un link diretto al sito del progetto è presente sulla homepage del sito della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.

Ob. 2. Creare e sperimentare un sistema di formazione interattivo e continuo per i MMG del Piemonte e della Valle d'Aosta, basato su differenti gradi di interattività: dalla semplice consultazione di documenti scientifici alla partecipazione a corsi in aule virtuali.

Tutte e tre i livelli sono stati realizzati, traducendo operativamente le linee metodologiche descritte ed attivando la figura del Coordinatore dei tre livelli, e sono stati implementati e aggiornati, con la costante supervisione del Coordinatore Metodologico. In particolare:

- relativamente al livello biblioteca si sono resi disponibili, in conformità al progetto iniziale, i documenti relativi alle 4 patologie oncologiche precedentemente individuate (tumore colon-retto, mammella, prostata e polmone) e ai 9 argomenti cosiddetti trasversali, cioè non specifici di singole patologie tumorali (effetti collaterali, comunicazione al pz e ai familiari, cure palliative, diagnosi precoce, terapia antalgica, l'anziano e il cancro, nutrizione in oncologia, etica, follow up), e a cui si accede con ricerca per categoria tassonomica, per full text e per accesso diretto. Sono stati inizialmente identificati circa 3.000 documenti che dopo le fasi di vaglio si sono ridotti a meno di 100 da inserire nel sito. Allo stesso tempo sono stati redatti alcuni documenti originali sulla chemioterapia, sugli effetti collaterali, sulle pompe portatili e sulla nutrizione oncologica. Al momento della stesura del presente articolo è in fase di realizzazione una nuova ricerca bibliografica al fine di aggiornare la documentazione.

I contatti totali sono stati negli ultimi dodici mesi 31.641, con una media giornaliera di 133 (497 nel mese di aprile 2006, ultimo dato disponibile);

- riguardo al livello piazza: è stata definita la metodologia prevista (e i relativi *tools* informatici) per la "moderazione" della discussione onde mantenere le domande e le risposte nell'ambito della specificità degli obiettivi del progetto; sono stati predisposti form per le domande e per le risposte al fine di facilitare l'archiviazione e sono stati individuati i criteri per la standardizzazione di queste ultime.

È stato altresì progettato un apposito motore di ricerca, a cui potevano accedere gli utenti al fine di:

- ridurre il numero delle domande ripetute,
- fornire un database di argomenti interrogabile direttamente dagli utenti,
- proporre argomenti che per la loro frequenza di interrogazione potessero essere inseriti, come documentazione specifica, nell'offerta del primo livello.

Inoltre l'interfaccia di questa sezione del web è stata resa maggiormente *friendly* e adattata in modo diverso a seconda della categoria di fruitore.

Attualmente tale livello è sottoutilizzato e il responsabile dei tre livelli, con il supporto del Responsabile dei MMG e dei clinici, ha individuato come possibili cause sia l'errata aspettativa dei medici di base di poter usufruire di un servizio di consulenza sia la scarsa conoscenza informatica degli utenti, che induce ad utilizzare solo gli strumenti più semplici messi a disposizione dal sito (biblioteca) limitando l'accesso ai livelli che richiedono una conoscenza minimamente più approfondita. In merito alla prima causa nulla si è potuto fare in quanto non era nelle finalità del progetto fornire consulenza che viene soddisfatta mediante altri canali all'interno della Rete Oncologica, mentre per ovviare al secondo motivo sono stati realizzati corsi di informatizzazione accreditati ECM per fornire ulteriori strumenti di conoscenza e abilità per superare almeno in parte queste criticità;

- relativamente al livello aula, sono stati individuati gli obiettivi formativi dell'aula virtuale e sono stati creati quattro corsi.

Allo stato attuale sono state somministrate le prime edizioni dei corsi relativi a tre casi clinici orientati alla diagnosi tempestiva formando 34 medici di base ed è in corso di erogazione il quarto inerente il caso clinico dal titolo "Trattamento delle Metastasi Ossee".

Ob. 3. Sviluppare e applicare un sistema di valutazione del progetto.

Sono stati realizzati:

- un questionario di gradimento (per la valutazione della qualità della formazione, output interno);
- un questionario di apprendimento (per la valutazione dell'apprendimento, output finale).

Relativamente all'obiettivo di sviluppare e sperimentare il sistema di valutazione dell'impatto del progetto sulla qualità dell'assistenza al paziente oncologico e sull'organizzazione della R.O.P (outcome) non è ancora possibile esprimere il raggiungimento di un risultato dato l'esiguo tempo di sperimentazione del progetto.

... E GLI ELEMENTI DI CRITICITÀ

I principali punti di criticità si sono dovuti affrontare in fase di pianificazione ed hanno reso più complesso il lavoro di progettazione.

La prima difficoltà è derivata dalla consapevolezza che la FAD è una tipologia di formazione che non si concretizza in una semplice traduzione di corsi residenziali in documenti informatici, ma richiede una pianificazione specifica che conduca ad una strutturazione complessa e organizzata e che tenga conto delle sue peculiarità, come l'opportunità di passare da didattiche asincrone a didattiche sincrone, di implementare l'autoapprendimento, di utilizzare una ampia gamma di strumenti : link internet, risorse audio e video, forum, e-mail.

Per queste ragioni, si è strutturato un gruppo di discussione di esperti metodologici, oncologi, MMG ed esperti in FAD, con il mandato di identificare le aree di bisogno, definire gli obiettivi specifici nell'ottica delle opportunità offerte dalla F.A.D e studiare la più appropriata sequenza di fasi operative finalizzate al raggiungimento degli obiettivi, pianificando differenti livelli di interattività.

Un altro elemento che ha richiesto un attento presidio è la garanzia di un reale orientamento ai bisogni formativi del MMG, cercando di evitare un approccio iperspecialistico assolutamente inutile per il medico di base. Tutti gli sforzi si sono orientati a confezionare una proposta formativa capace di fornire le conoscenze ed a sviluppare capacità in stretta connessione con l'attività quotidianamente svolta dal medico generico.

Un ultimo punto critico è derivato dall'analisi del livello di conoscenze e competenze informatiche dei MMG. Sebbene i servizi sanitari regionali del Piemonte e della Valle d'Aosta abbiano fortemente promosso l'informatizzazione dei MMG, il numero di medici che utilizza quotidianamente il computer per la propria attività professionale è ancora piuttosto basso e spesso limitato all'utilizzazione di software di gestione dei pazienti. Dal momento che una interfaccia "friendly" del sito web costituisce una modalità piuttosto semplice per superare questa difficoltà, gli sforzi si sono concentrati sulla progettazione di una *web interface* di immediata comprensibilità e che non richiede complesse conoscenze informatiche. Lo stesso principio è stato utilizzato nello sviluppo del motore di ricerca interno. Inoltre per ovviare a tale condizione limitante sono stati predisposti corsi residenziali di alfabetizzazione sull'uso delle risorse on-line per la formazione professionale.

CONCLUSIONI

La sperimentazione del progetto SOPHIA, nelle sue diverse fasi, dalla progettazione alla rilevazione dei primi risultati, consente un paio di considerazioni conclusive.

La prima è legata ai vantaggi della FAD, per la cui fruibilità non solo occorre fornire materiali di elevata qualità e mirati ai bisogni formativi dei destinatari, avvalersi di un supporto tecnologicamente efficiente e di facile utilizzo ma è necessario diffondere una vera e propria cultura dell'e-learning, capace di far comprendere che la formazione a distanza supporta la creazione attiva delle conoscenze e potenzia il valore dell'interazione fra peers e con esperti.

La seconda considerazione è inerente alla evidenza che la FAD ha dei campi di utilizzo perimetrati sia in ambito di contenuti da trattare sia in relazione al numero di discenti, che se scende sotto un certo limite quantitativo rende tale forma di erogazione indubbiamente antieconomica, sia con riferimento alle tipologie di allievi, fra i quali sono votati a trarre maggiori benefici quelli adeguatamente motivati, con buona propensione all'uso di strumenti informatici, con disponibilità ad ampliare il proprio bagaglio culturale.

In conclusione, come tutte le innovazioni, la FAD richiede tempo prima di essere apprezzata appieno, anche se il destino della formazione a distanza, magari in alternanza a momenti tradizionali in aula, non può che rappresentare una strada da percorrere e nella quale dovranno cimentarsi tutti i formatori.

Bibliografia

1. Belanger F, Jordan DJ Evaluation and implementation of distance learning: technologies, tools, and techniques. Idea Group Pub, Hershey, PA 2000.
2. Curran VR. Tele-education. J Telemed Telecare. 2006;12(2):57-63.
3. Trentin G. Apprendimento in rete e condivisione delle conoscenze. Franco Angeli, Milano 2004.
4. Appiano S., Bertetto O., Ciccone G., Gianino M.M., Merletti F., Mussa A., Monchiero G., Nieddu S., Segnan N. La Rete Oncologica Piemontese, Politiche Sanitarie 2002; 4.
5. Mintzberg H. La progettazione dell'organizzazione aziendale. Il Mulino, Bologna 1996.
6. Verme G, Rosina F., Visconti F. Percorso di aziendalizzazione di un ospedale polispecialistico. *Mecosan* 1997; 21:109-118.
7. Casati G. (a cura di). Il percorso del paziente. Egea, Milano 1998.
8. Trinchero E. Case management: approccio sistemico alla gestione del paziente. *Mecosan* 1999; 32:34-37.
9. Lipparini A. Lorenzoni G. Le organizzazioni ad alta intensità relazionale. Riflessioni sui meccanismi di learning by interacting nelle aree ad alta concentrazione di imprese., *L'industria* 1996; 4:73-92.
10. Starfield B. Primary care: balancing health needs, services and technology. Oxford University Press, Oxford 1998.
11. Grant J. Learning needs assessment: assessing the need. *BMJ* 2002; 324:156-9.

Nuove Acquisizioni sulla Patogenesi, Diagnosi e Terapia delle Sindromi Mieloproliferative Croniche

New Acquisitions in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloproliferative Disorders

AZZURRA ANNA ROMEO, CAROLINA NOBILE, VALENTINA SUMMA, ELISABETTA CERCHIARA, MARIANNA DE MURO, ROSA GRECO, O M OLIMPIERI, OMBRETTA ANNIBALI, MARIA CRISTINA TIRINDELLI

Cattedra di Ematologia – Università Campus Bio-Medico, Roma.

Premessa Nel 2005, quattro studi pubblicati a breve distanza l'uno dall'altro hanno documentato la presenza della mutazione JAK2 V617F nella maggior parte dei pazienti affetti da Sindromi Mieloproliferative Croniche Ph-negative. Questa mutazione determina la sintesi di una proteina JAK2 mutata che viene inattivata in minor misura e, quindi, trasduce più efficientemente il segnale indotto dal legame dei fattori di crescita ai loro specifici recettori, stimolando la proliferazione cellulare e determinando una riduzione dell'apoptosi delle cellule emopoietiche. La mutazione JAK2 è presente in più del 95% dei pazienti con Policitemia Vera (PV) e nel 50% circa dei pazienti affetti da Trombocitemia Essenziale (TE) e Mielofibrosi Idiopatica (MI). Ciò ha permesso di facilitare, rendendolo più accurato, il procedimento diagnostico e ha consentito di ipotizzare nuovi criteri diagnostici. Inoltre, l'identificazione dei meccanismi molecolari che sono alla base di PV, TE e MI potrebbe favorire lo sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci, così come è avvenuto per la Leucemia Mieloide Cronica con l'uso dell'Imatinib Mesilato, che ha notevolmente modificato la prognosi di questa malattia.

Parole Indice Mutazione del gene JAK2, Sindromi Mieloproliferative Croniche Ph negative, Patogenesi, Diagnosi, Terapia

Background In the spring of 2005, in a few weeks, four studies independently documented the presence of JAK2 V617F mutation in most of the patients with Ph-negative Myeloproliferative Disorders. This mutation induces the synthesis of a modified JAK2 protein able to induce an increase in cell proliferation associated to a reduction in haematopoietic cells apoptosis. More than 95% of patients with Polycythemia Vera (PV) have the JAK2 mutation and the same mutation is present in about 50% of patients with Essential Thrombocythemia (ET) and Idiopathic Myelofibrosis (IM). The JAK2 gene mutation better clarifies the pathogenesis of Ph-negative Myeloproliferative Disorders, simplifies the diagnostic process and may rapidly modify the therapeutic approach to these disorders, as happens for Chronic Myeloid Leukemia with the use of Imatinib Mesylate, a tyrosinkinase inhibitor which has considerably modified the prognosis of this disease.

Index Terms JAK2 gene mutation, Ph-negative Myeloproliferative Disorders, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

Il lavoro spetta in pari misura a tutti gli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Dott.ssa Maria Cristina Tirindelli
Università Campus Bio-Medico di Roma
Via Emilio Longoni, 83
00155 Roma
e-mail: m.tirindelli@unicampus.it

Nel 1951 il medico americano William Dameshek riunì sotto il nome di “Sindromi Mieloproliferative Croniche” (SMC) alcune entità clinicamente diverse come la Trombocitemia Essenziale (TE), la Policitemia Vera (PV), la Mielofibrosi Idiopatica (MI) e la Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in considerazione del fatto che presentavano alcune caratteristiche comuni, quali un’alterata proliferazione mielopoietica, una più o meno marcata fibrosi midollare e la variabile tendenza all’evoluzione in Leucemia Acuta¹.

Negli anni successivi le SMC sono state oggetto di numerosi studi tesi a chiarirne i meccanismi patogenetici, con particolare attenzione per la LMC. Grazie a questi studi, nel 1960 quest’ultima divenne la prima neoplasia ad essere associata ad un preciso marker citogenetico (Cromosoma Philadelphia), in seguito caratterizzato come una traslocazione reciproca coinvolgente i cromosomi 9 e 22: t(9;22) (q34;q11)². La successiva caratterizzazione molecolare di questa traslocazione cromosomica ha portato alla scoperta del prodotto della ricombinazione Bcr/Abl, che ha favorito notevoli progressi in ambito clinico e, soprattutto, terapeutico per quanto riguarda la storia naturale della LMC, tanto da farla ritenere, attualmente, un’entità separata dalle altre SMC dette per questo motivo Philadelphia negative (Ph-), cioè prive della t(9;22).

Più complesso si è rivelato lo studio della patogenesi della PV, della TE e della MI, e solo negli ultimi anni nuove caratterizzazioni genetiche e molecolari hanno permesso di gettare maggior luce sui loro meccanismi patogenetici.

PATOGENESI DELLE SMC Ph-

Studio della clonalità

Una prima evidenza che le SMC (Ph-) potessero derivare dalla trasformazione di una cellula staminale emopoietica è derivata dall’analisi delle anomalie cariotipiche³ e dallo studio dei sistemi di inattivazione del Cromosoma X. Per mantenere, infatti, un bilanciamento genetico fra uomo e donna, in una fase precoce dell’embriogenesi degli individui di sesso femminile, si ha un’inattivazione casuale (fenomeno della Lyonizzazione) di uno dei due cromosomi X (materno o paterno). Questo fenomeno avviene in tutte le cellule e quindi la progenie di ogni cellula erediterà questo pattern di inattivazione e, di conseguenza, ogni tessuto in una donna adulta sarà un mosaico genetico. Di conseguenza una popolazione di cellule tumorali, essendo clonalmente derivata da una singola cellula, esprimerà omogeneamente lo stesso cromosoma X attivo (materno o paterno). Studi basati sui polimorfismi del gene della Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) e sui recettori umani degli androgeni (HUMARA)⁴ in pazienti con PV hanno consentito

di identificare una singola isoforma di questi geni in eritrociti, granulociti, piastrine e nei precursori eritroidi e granulocitari, mostrando per tali cellule una derivazione clonale. Al contrario, nei linfociti, risultavano espresse entrambe le forme del gene analizzato (come in una popolazione policlonale) ad indicare che la linfopoiesi in questi pazienti non era interessata dalla noxa patogena⁵. Simili pattern di espressione sono stati riscontrati anche nei pazienti affetti da TE e MI. Studi più sensibili, basati sull’analisi della metilazione del DNA genomico come parametro di inattivazione, pur confermando i risultati precedentemente ottenuti, hanno evidenziato, in una piccola popolazione di pazienti affetti da TE e PV, la presenza di granulociti e linfociti T policlonali. Questo potrebbe significare che, in alcuni pazienti, solo una parte dei granulociti potrebbe derivare dal clone neoplastico, postulando quindi la presenza contemporanea di una emopoiesi clonale e policlonale, oppure che il clone granulocitario non sia coinvolto affatto nel processo neoplastico. In quest’ultimo caso la cellula primariamente coinvolta nel processo di trasformazione sarebbe in una fase avanzata di maturazione⁶.

Recettori e ligandi

Nel 1974 Prchal e Axelrad dimostrarono, con esperimenti che avrebbero portato ad una svolta decisiva nella ricerca sulla patogenesi delle SMC Ph-, che progenitori eritroidi prelevati dal midollo osseo di pazienti affetti da PV erano capaci di crescere in coltura in assenza di eritropoietina (EPO)⁷. Questa scoperta concentrò l’attenzione dei ricercatori sul recettore dell’eritropoietina (EPOR), nell’ipotesi che alterazioni a carico dell’apparato molecolare preposto alla ricezione e trasduzione del segnale all’interno della cellula potessero essere il *primum movens* nella genesi di questa patologia. In seguito vennero effettivamente individuate mutazioni a carico dell’EPOR in rari casi di policitemia congenita e familiare, la maggior parte delle quali caratterizzate da troncamenti precoci del polipeptide e da perdita di porzioni, più o meno estese, del dominio regolatore intracitoplasmatico⁸. Ciò nonostante nessuna mutazione acquisita ricorrente è, al giorno d’oggi, mai stata individuata a carico del gene EPOR in nessun paziente affetto da queste patologie⁹. Nuovo impulso alla ricerca si ebbe però con la scoperta di una forma di policitemia ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, endemica nelle regioni russe della Chuvashia; la causa di questa forma congenita di eritrocitosi venne individuata in una mutazione a carico del gene VHL (von Hippel-Lindau) che si trova sul cromosoma 3p25. Il ruolo della proteina VHL consiste nel favorire la degradazione di HIF-1 β (subunità 1-alfa del fattore indotto dall’ipossia) tramite ubiquitinazione. La mancata eliminazione di HIF-1 β conduce ad una deregolazione dei

geni dipendenti (fra cui il gene codificante l'eritropoietina) e quindi ad un incremento dell'eritropoiesi¹⁰. Questa scoperta contribuì a spostare l'attenzione internazionale dal recettore EPOR in sé, alle cascate enzimatiche di attivazioni sottostanti, indicando la strada che avrebbe portato alla caratterizzazione di una mutazione a carico di una Tirosin kinasi chiamata Janus kinasi 2 (JAK2).

Un'altra linea di ricerca si è concentrata, negli ultimi anni, sul ruolo della Trombopoietina (TPO) e del suo recettore (C-MPL) nello sviluppo delle SMC Ph- e della TE in particolare. In alcuni rari casi di trombocitosi familiare è stata riscontrata una mutazione a carico della regione 5'UTR del gene della TPO capace di indurre un incremento nella sintesi di TPO e un'iperplasia megacariocitaria¹¹, ma nessuna alterazione è mai stata trovata in pazienti affetti da TE né a carico del gene della TPO, né a carico del C-MPL. Ciò nonostante, è stato evidenziato che in alcuni pazienti affetti da TE coesistono due isoforme diverse del C-MPL, una "completa" ed una risultante da una glicosilazione difettosa, incapace di condurre il segnale in maniera corretta.^{12,13}

In considerazione dell'assenza di mutazioni acquisite a carico di EPO e TPO, altre due molecole sono state studiate estensivamente: Transforming Grow Factor- β 1 (TGF- β 1), con i suoi recettori TGF- β RI e TGF- β RII, e PRV-1 (o CD177).

TGF- β 1 è un potente inibitore dei progenitori ematopoietici più precoci, soprattutto nella megacariocitopoiesi, ed è prodotto dai megacariociti e dalle piastrine come controllo a feedback negativo della loro produzione. Nei pazienti affetti da TE i megacariociti mostrano una ridotta sensibilità al TGF- β 1, probabilmente dovuta ad una ridotta attività del TGF- β RII; inoltre, è stato dimostrato che nelle cellule CD34+ dei pazienti affetti da MI vi è una diminuita espressione di TGF- β RII, così come nei granulociti neutrofili di pazienti affetti da PV, TE e LMC¹⁴.

PRV-1 (anche conosciuta come CD177 o NB1) è una proteina della famiglia uPAR/CD59/Ly6, proteine di membrana collegate alla membrana citoplasmatica tramite "ancore" lipidiche che hanno un ruolo di trasduzione del segnale per mezzo (ma non solo) del pathway JAK/STAT. La funzione specifica di PRV-1 non è al momento ancora chiarita, ma la sua espressione, normalmente elevata solo nei precursori emopoietici più immaturi, è conservata a livelli molto alti nei neutrofili di pazienti affetti da PV e TE. L'analisi dei livelli di espressione di PRV-1, valutata per mezzo di RT-PCR, sembra capace di discriminare pazienti affetti da PV da pazienti con eritrocitosi secondaria¹⁵.

Queste ultime alterazioni, così come l'assenza di mutazioni acquisite a carico di EPO e TPO, confermano i dati recentemente acquisiti che indicano nei meccanismi di trasduzione del segnale, e più specificamente nella via JAK/STAT, il momento patogenetico predominante nello

sviluppo delle SMC Ph-; ciò nonostante alterazioni a carico dei recettori dei fattori di crescita o di proteine "d'accompagnamento" possono spiegare la diversità clinica esistente fra PV, TE e MI.

JAK 2

Come era precedentemente avvenuto per la LMC con la scoperta del prodotto della t(9;22) Bcr-Abl, una rivoluzione nell'interpretazione della patogenesi delle SMC Ph- è stata rappresentata dall'identificazione nel 2005 di una singola mutazione somatica ricorrente associata a tali patologie. Tale mutazione è a carico di una tirosin kinasi appartenente alla famiglia delle Janus kinasi, ed è risultata alla base di molte delle manifestazioni di queste patologie.

Come menzionato precedentemente, una delle caratteristiche della PV è la formazione di colonie eritroidi endogene in assenza di EPO; simili dati possono essere dimostrati anche in una significativa percentuale di pazienti affetti da TE e MI, ma mai in individui sani. Sebbene inizialmente fosse ritenuta una crescita "EPO-indipendente", studi successivi hanno mostrato che in realtà tale crescita è dovuta ad una aumentata sensibilità all'EPO. Tali reperti hanno portato ad indagare eventuali anomalie a carico del recettore per l'EPO, ma, tranne in alcuni casi di eritrocitosi familiare, tali recettori sono risultati assolutamente normali. Peraltro, studi successivi hanno rivelato che cellule midollari di pazienti con PV mostravano un'aumentata sensibilità non solo all'EPO, ma anche ad altri fattori di crescita, come interleuchina 3 (IL-3), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), stem cell factor (SCF) e insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Per tale ragione si è ipotizzato che fossero coinvolti eventi successivi nella traduzione del segnale rispetto al recettore. La via di trasduzione del segnale utilizzata dal recettore dell'EPO e da quelli similari, riuniti in una famiglia denominata "type 1 cytokine receptor", è quella di JAK-STAT. La via di trasduzione del segnale JAK-STAT è una delle più dirette verso il nucleo ed è stata scoperta inizialmente in studi sugli interferoni. In seguito al legame con il proprio ligando, i recettori di superficie attivano una classe di tirosin kinasi citoplasmatiche chiamate JAK, che attivano a loro volta, mediante fosforilazione, delle proteine regolatrici latenti denominate STAT (signal transducers and activators of transcription); tali proteine, una volta attivate, si muovono nel nucleo e stimolano la trascrizione di specifici geni.

Strutturalmente, le tirosin kinasi JAK, sono legate alla porzione citoplasmatica del recettore di membrana e sono caratterizzate da 3 domini critici: JH1 (il dominio della kinasi) nella porzione carbossi-terminale; JH2, con struttura simile a quella di JH1, ma senza funzione di kinasi; FERM, in posizione amino-terminale, responsabile del le-

game non covalente ai “box1/motifs” presenti nella regione citoplasmatica iuxtamembrana dei recettori tipo 1¹⁶. (Fig.1)

Analisi conformazionali sul recettore dell'EPO hanno dimostrato che, al momento del legame, si verifica un avvicinamento di due porzioni recettoriali citoplasmatiche a cui due molecole di JAK sono legate, ed un ampio scivolamento che avvicina notevolmente i domini citoplasmatici di JAK; si ritiene che tale configurazione sia responsabile della reciproca attivazione di JAK mediante cross-fosforilazione.

Sono stati identificati numerosi meccanismi molecolari che regolano l'attività delle JAK chinasi. Nello stato non legato, il più importante è rappresentato dal dominio JH2 adiacente alla kinasi; JH2, infatti, interagisce con l'ansa di attivazione del dominio della kinasi (JH1) impedendo un'attivazione costitutiva. In assenza di JH2 un dominio JH1 isolato porta ad un'attivazione continua di STAT. Esperimenti di mutagenesi hanno dimostrato che la regione di aminoacidi in posizione 619-670 è indispensabile per l'inibizione di JH1 da parte di JH2¹⁷.

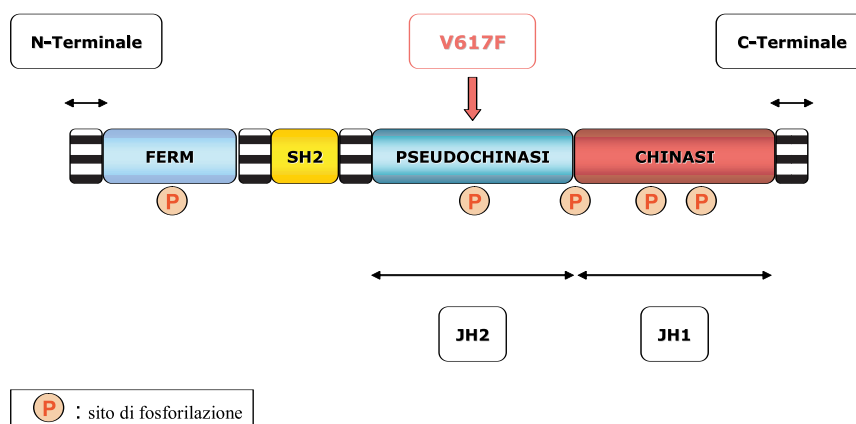
Ulteriori livelli di regolazione operano in stadi successivi al legame. Ad esempio, in seguito al legame con il ligando, i complessi ligando-recettore sono velocemente in-

ternalizzati mediante processi clatrina ed ubiquitina-mediati¹⁸; una down-modulazione dell'espressione del recettore riduce ulteriori attivazioni di segnale. Un altro meccanismo prevede la rimozione, tramite fosfatasi associate ai recettori, di residui di tirosina fosforilata critici nel meccanismo del segnale. Infine, l'attivazione di JAK porta invariabilmente all'attivazione di STAT; un gruppo di geni rapidamente indotti dall'attività trascrizionale di STAT è quello della famiglia dei soppressori del segnale indotto da citochine (SOCS); le proteine SOCS si legano sia a JAK che ai residui di tirosina fosforilata, bloccando il segnale¹⁹.

Basandosi sulle osservazioni appena descritte, è stato ipotizzato che le SMC Ph- potessero rappresentare disordini della trasduzione del segnale delle citochine, e diverse osservazioni sembrano supportare questa ipotesi. Ad esempio, in cellule ematiche di pazienti affetti da queste patologie è stata evidenziata un'attivazione costitutiva di STAT3. In un recente lavoro, Baxter e collaboratori²⁰ hanno descritto mutazioni somatiche missense a carico di JAK2 nel 97% dei pazienti affetti da PV, nel 57% di quelli affetti da TE e nel 50% di quelli affetti da MI, mentre in nessuno dei controlli sani tali mutazioni erano evidenziabili. Casistiche simili, anche se non completamente so-

Figura 1. Modello strutturale e domini funzionali di JAK2

JAK2 è una proteina chinasi con architettura a domini multipli, funzionalmente distinti. Dall'estremità N-terminale il primo dominio riconoscibile è **FERM**, la cui presenza è essenziale per un'interazione stabile tra JAK2 e il recettore trans-membrana cui è associata, per mezzo di legami tra aminoacidi idrofobici. La sequenza di questi residui idrofobici appare fortemente conservata in tutta la famiglia delle Janus-Chinasi. Il dominio successivo, **SH2**, è presente in molte Tirosina-Chinasi e gioca un ruolo fondamentale nel modulare l'attività catalitica mediante un'interazione diretta con le fosfotirosine della coda C-terminale della molecola. In JAK2 però un simile ruolo appare poco probabile a causa della considerevole distanza intercorrente tra queste due regioni; una interazione reciproca richiederebbe una modificazione conformazionale eccessivamente complessa e quindi inverosimile, il che suggerisce per questo dominio un ruolo silente o, quanto meno, ancora indefinito. Il dominio **JH2** è una pseudochinasi con funzione regolatoria; agisce interagendo con l'ansa di attivazione del dominio della kinasi (JH1) impedendone l'attivazione costitutiva. La regione di aminoacidi in posizione 619-670 è risultata indispensabile per l'inibizione di JH1 da parte di JH2. E' in questo dominio che cade la mutazione V617F, attualmente ritenuta momento patogenetico fondamentale nella genesi delle SMC Ph-. Il dominio **JH1** in posizione carbossi terminale è altamente conservato in tutta la famiglia delle Tirosina-Chinasi, in quanto forma il sito catalitico della proteina ed è responsabile della sua funzione. Nella figura sono inoltre evidenziati i principali siti di fosforilazione.



vrapponibili, sono state prodotte da Levine e collaboratori²¹ e James e collaboratori²². Altro dato molto rilevante emerso dalle osservazioni di Kralovics e collaboratori²³ è che pazienti portatori della mutazione presentano una prognosi peggiore, con una maggiore probabilità (statisticamente significativa) di sviluppare mielofibrosi, complicanze emorragiche e trombosi. La mutazione in questione è dovuta alla sostituzione, nella posizione 617 della catena aminoacidica che costituisce il gene JAK2, dell'aminoacido Valina (V) con l'aminoacido Fenilalanina (F) e quando presente viene segnalata nel seguente modo: JAK2 V617F. Questa mutazione del gene JAK2 è presente nella maggior parte dei portatori allo stato di eterozigosi, anche se si può riscontrare omozigosi in circa un terzo di questi, come risultato di crossing over nella mitosi ed espansione clonale. In alcuni pazienti con PV ed eritrocitosi JAK2 V617F-negativi, sono state di recente evidenziate diverse mutazioni a carico dell'esone 12 di JAK2²⁴.

È chiaro che tali dati aprono nuove prospettive nella patogenesi delle SMC Ph-; infatti, molti dei fattori di crescita coinvolti in queste patologie (EPO, SCF, GM-CSF, IL-3, IGF-1) utilizzano la via di trasduzione di JAK2; inoltre, in tutti i pazienti studiati, è stata identificata la stessa mutazione, nonostante ci fossero pochissimi casi di familiarità degli individui. La mutazione è stata identificata come acquisita, dal momento che risulta essere presente solo in cellule "giovani" e non in linfociti o cellule della mucosa orale; ulteriore osservazione è il fatto che il sito di mutazione su JAK è immediatamente adiacente ad una regione del dominio necessario per l'inibizione della kinasi nell'interazione JH1-JH2. Inoltre, è stato evidenziato che solo progenitori eritroidi portatori della mutazione sono in grado di formare colonie in assenza di EPO, e la riduzione dell'espressione di JAK2 porta ad una notevole diminuzione della formazione delle colonie stesse. L'espressione della kinasi mutata nelle cellule renali umane conduce anche in esse a meccanismi di autofosforilazione; l'acquisizione dello stato di omozigosi per la mutazione sembrerebbe rappresentare un vantaggio proliferativo rispetto allo stato di eterozigosi. Infine, il trapianto di cellule midollari mutate in topi precedentemente sottoposti ad alte dosi di radiazione, in assenza di kinasi wild-type, produce una marcata eritrocitosi, con ematocrito pari a circa il 60%.

Nonostante il grande interesse prodotto da questi studi, permangono ancora senza risposta i seguenti interrogativi:

1. è possibile che una sola mutazione sia alla base di diversi disordini, o esistono alterazioni genetiche aggiuntive non ancora evidenziate?
2. è possibile il coinvolgimento della via di segnale di JAK2 in altre patologie?
3. quale può essere la causa delle SMC familiari o in quei pazienti in cui la mutazione V617F non viene dimostrata?

È comunque evidente che la scoperta di questa mutazione del gene JAK2 costituisce attualmente un importante strumento diagnostico per le SMC Ph-, consentendo di porre una diagnosi rapida ed affidabile nella maggior parte dei pazienti; inoltre, sull'esempio di quanto avvenuto nella LMC, nuove prospettive si aprono anche nella ricerca di una terapia mirata.

Alterazioni citogenetiche

A differenza della LMC, anche se non sono mai state riscontrate alterazioni cromosomiche patogenetiche per le SMC Ph-, tuttavia sono state evidenziate delle anomalie cariotipiche ricorrenti, riscontrabili in un terzo dei pazienti affetti da PV e MI ma rare in pazienti con TE. Alcune delle alterazioni più frequentemente documentate, in special modo la monosomia del cromosoma 5 e del cromosoma 7, spesso associate alle Sindromi Mielodisplastiche (SMD), sono quasi invariabilmente secondarie a terapie citotossiche ed associate a cariotipi complessi, espressione di un danno cellulare avanzato²⁵. Diverso è il caso di alcune alterazioni ben documentate, che esamineremo singolarmente, e che potrebbero, in associazione con la mutazione JAK2 V617F, giustificare ulteriormente le diversità cliniche e prognostiche delle differenti SMC.

Delezione del braccio lungo del cromosoma 20: del (20q)

Dewald e collaboratori²⁶ evidenziarono l'importanza della del(20q) nelle emopatie maligne analizzando numerosi campioni di sangue midollare provenienti da pazienti con queste patologie; la maggior parte delle analisi diede come risultato la presenza di una singola alterazione genetica, e la del(20q) fu seconda come frequenza solamente alla t(9;22). Oltre che nelle Malattie Mieloproliferative, del(20q) risultò presente nel 4% dei pazienti con SMD e nel 2% dei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA)²⁶. Alcuni autori hanno ipotizzato che questa alterazione possa essere correlata con un sottogruppo di malattie mieloproliferative croniche caratterizzata da displasia eritroide e megacariocitaria, e solo raramente granulocitaria²⁷. La delezione avviene spesso in una cellula molto precoce, con potenziale maturativo sia mieloide che linfoide, come ha dimostrato il riscontro contemporaneo di questa alterazione in BFU-E, CFU-GM, CFU-GEMM e linfociti B nello stesso paziente²⁸. Asimakopoulos *et al.* hanno inoltre dimostrato come questa alterazione possa essere talvolta riscontrata nei precursori midollari ma non nei neutrofili circolanti nel sangue venoso periferico, il che suggerirebbe una difficoltà maturativa o comunque una ritenzione midollare delle cellule portatrici²⁹. Ulteriori studi strutturali hanno permesso di individuare una regione cromosomica

più frequentemente deleta (CDR), che si estende da 20q11 a 20q13 e che probabilmente contiene uno o più geni oncosoppressori³⁰. Studi recenti hanno ulteriormente sottolineato l'importanza della del(20q), documentando come in alcuni pazienti con TE e PV il numero di granulociti portatori della delezione superava in numero quello dei portatori della mutazione JAK2V617F, il che suggerirebbe, almeno in alcuni casi, una precocità di del(20q) rispetto a mutazioni di JAK2 nella patogenesi di tali disordini³¹. Ulteriori studi dovranno stabilire quale (o quali) dei geni codificati in questa regione è responsabile di alterazioni favorevoli la trasformazione neoplastica nelle cellule emopoietiche; attualmente i geni maggiormente indagati sono SFRS6, L3MBTL e MYBL2.

La delezione del braccio lungo del cromosoma 13: del(13q)

La del(13q) è riconosciuta come la più comune anomalia cromosomica nella Leucemia Linfocitica Cronica, ed è spesso associata ad altre emopatie linfoidi come, ad esempio, il Mieloma Multiplo³². Lo studio della del(13q) nelle malattie mieloproliferative è un'acquisizione recente; una CDR di 14 cM è stata evidenziata nelle SMC; questa regione coinvolge geni quali RFP2, BCMSUN e BCMS, un gene esteso per tutta la CDR e che probabilmente è composto da DNA non codificante. Analisi con RT-PCR hanno confermato una ipoespressione di questi geni nei pazienti in cui è stata evidenziata la delezione, soprattutto per quanto riguarda il gene RFP2³³. Il loro ruolo nella patogenesi delle malattie mieloproliferative è, comunque, ancora in discussione.

La duplicazione di segmenti del braccio lungo del cromosoma 1: dupl(1q)

La dupl(1q) è stata documentata in un sottogruppo di pazienti con PV, TE e MI, così come in altre neoplasie mieloidi, in tutti gli stadi, dalla diagnosi all'evoluzione³⁴. È stata isolata una regione più frequentemente duplicata che si estende da 1q23 a 1q32, non ancora sottoposta ad una accurata caratterizzazione molecolare. La duplicazione è spesso secondaria a traslocazioni non bilanciate, ad esempio der(1)t(1;9) e der(1)t(1;7) con monosomia del cromosoma 7³⁵.

Trisomia del cromosoma 8: 8+

La trisomia del cromosoma 8, oltre che nelle Malattie Mieloproliferative croniche, è stata documentata anche nel 10-15% dei pazienti con SMD, 5% dei pazienti con LMA e nel 35% dei pazienti affetti da LMC³⁶. Alcuni studiosi hanno supposto che le cellule portatrici di questa alterazione cariotipica potrebbero avere un vantaggio proliferativo perché, almeno in colture in vitro, la frequenza della trisomia dell'8

è maggiore nelle cellule in metafase piuttosto che nelle cellule in interfase³⁷. Price *et al.* hanno evidenziato una trisomia dell'8 nelle BFU-E e CFU-GM di due pazienti con PV, ma non in cellule linfoidi, suggerendo che questa alterazione possa originare in precursori multipotenti commissionati su linee mieloidi³⁸. In considerazione della grande estensione del cromosoma 8, una fine analisi molecolare di screening per probabili oncogeni che giustificerebbero un vantaggio proliferativo delle cellule portatrici ed una tendenza all'evoluzione in forme acute è tuttora in corso.

La traslocazione bilanciata di una parte del braccio corto del cromosoma 8 (8p11)

La sindrome mieloproliferativa 8p11 è una rara patologia caratterizzata da una traslocazione bilanciata che coinvolge una parte del braccio corto del cromosoma 8, caratterizzata da linfadenomegalie diffuse ed astenia. L'analisi del midollo osseo documenta una marcata proliferazione mieloide e la traslocazione è identificabile sia in precursori eritroidi, granulocitari e megacariocitari che nei linfociti, il che spiega le linfadenomegalie e l'aumentata tendenza alla formazione di linfomi non Hodgkin a cellule T. La prognosi di questi pazienti è infausta, con una spiccata tendenza all'evoluzione in LMA. La traslocazione più frequentemente riscontrata è la t(8;13) (p11;q12), mentre t(8;9) (p11;q34) e t(6;8) (q27;p11) sono più rare. Questa traslocazione coinvolge il gene del recettore 1 del fattore di crescita fibroblastico (FGFR1) su 8p11, il cui prodotto è una proteina della famiglia dei recettori tirosina chinasi³⁹. Il partner di traslocazione più frequentemente coinvolto è ZNF198 sul cromosoma 13q12, codificante per una proteina composta da un dominio di oligomerizzazione ricco in prolina. La fusione del tratto codificante per questo dominio con la tirosina chinasi di FGFR1 permette una dimerizzazione del recettore indipendente dal ligando, cui segue un'attivazione costitutiva della chinasi tirosinica con fosforilazione di tutti i substrati a valle, fra cui spicca RAS⁴⁰. In questo caso desta interesse la notevole similitudine di FGFR1/ZNF198 con il prodotto di fusione Bcr/Abl nella LMC, per la possibilità, alla luce dell'individuazione dei nuovi inibitori delle tirosina-chinasi, di notevoli implicazioni terapeutiche.

CLINICA 41-43

Le caratteristiche cliniche delle SMC Ph - croniche sono determinate dall'eccessiva produzione di cellule del sangue mature e la sintomatologia iniziale può essere del tutto assente o aspecifica. Può risultare utile dividere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche per le diverse entità nosologiche.

Policitemia Vera (PV)

Il paziente affetto da PV ha spesso un aspetto pletorico (viso di un color rosso vinoso laccato con cianosi delle labbra, del naso e delle orecchie).

Generalmente i segni clinici all'esordio sono assenti o aspecifici, determinati dall'aumentata viscosità ematica. Il più delle volte tali sintomi sono correlati alla presenza di disturbi circolatori minori, legati ad eventi trombotici soprattutto a carico del sistema nervoso centrale (cefalea, ronzii, vertigini, disturbi visivi, rallentamento dell'ideazione) o della circolazione periferica (turgore dei vasi retinici, claudicatio intermittens, ischemia delle estremità, priapismo, trombosi ricorrenti anche in sedi non comuni, come la Sindrome di Budd Chiari e la Trombosi della vena porta). Tuttavia, in alcuni casi i disturbi circolatori sono più gravi e si manifestano con stroke, attacchi ischemici transitori, angina pectoris, infarto del miocardio, embolia polmonare. In altri casi le prime manifestazioni che conducono il paziente dal medico possono essere di tipo emorragico come la presenza di epistassi, ecchimosi oppure di emorragie gastroenteriche. Infine, la malattia può presentarsi con un attacco di gotta (iperuricemia) o ipertensione arteriosa. Un sintomo molto frequente è la presenza di prurito diffuso intrattabile che si manifesta subito dopo il bagno o la doccia o dopo essere andati a letto (dovuto all'aumento considerevole di mast-cells ed istamina).

Circa il 75% dei pazienti presenta una splenomegalia palpabile nel corso della malattia e questo segno, quando è presente, permette di differenziare la PV da una policitemia secondaria mentre, in altri casi, può essere necessaria l'esecuzione di un'ecografia per dimostrarne la presenza. Il 30%-50% dei pazienti presenta anche una moderata epatomegalia.

Dal punto di vista laboratoristico costantemente presente nella PV è l'aumento della massa eritrocitaria, che nella maggioranza dei casi comporta un aumento del valore dell'emoglobina e dell'ematocrito; altri parametri caratteristici sono una normale saturazione dell'O₂ ($\geq 92\%$), (mentre nelle policitemie false è diminuita), una VES molto bassa (per l'aumentata viscosità del siero), ridotti valori di eritropoietina sierica, aumento dell'uricemia e della fosfatasi alcalina leucocitaria. Essendo una sindrome mieloproliferativa cronica, sebbene l'iperplasia sia prevalentemente a carico della linea eritroide, all'esame emocrometrico spesso si possono riscontrare neutrofilia e trombocitosi con deficit di aggregazione. La biopsia midollare non è caratteristica ed evidenzia un'iperplasia emopoietica trilineare, specie eritroblastica, con lieve fibrosi che si accentua con il tempo; caratteristica è la carenza assoluta di emosiderina, perché tutto il ferro è impegnato nella sintesi dell'eritrone.

Trombocitemia Essenziale (TE)

L'80% circa dei pazienti è asintomatico, mentre 15-20% presenta una sintomatologia caratterizzata da emorragie o trombosi che talvolta si possono manifestare contemporaneamente.

Le emorragie (molto frequenti se le piastrine sono $> 1.500.000/\mu\text{l}$, perché seppur numerose, sono qualitativamente non funzionanti per un ridotto corredo di ADP) sono simili a quelle osservate in corso di trombocitopatie o trombocitopenie. Possono comparire spontaneamente o dopo traumi minimi e sono molto frequenti a livello cutaneo, mucoso e del tratto gastroenterico; in rari casi possono essere gravi. Le trombosi, sia arteriose (più frequenti) che venose, possono interessare tutti i diversi distretti (cerebrale, retinico, coronarico, splenico, portale, mesenterico) e caratteristico è l'interessamento del microcircolo con comparsa di eritromelalgia, caratterizzata da dolore urente a livello delle estremità, generalmente scatenata dal caldo e dall'esercizio e che si accompagna alla presenza di eritema nelle aree coinvolte, in forma simile alla livedo reticularis. L'esposizione al freddo ed il sollevamento delle estremità coinvolte fa diminuire la sintomatologia; l'ischemia del microcircolo può portare a gangrena e necrosi delle aree interessate se non si intraprende prontamente una terapia antiaggregante. Nelle donne si possono presentare infarti multipli placentari e conseguente poliabortività, parti prematuri e ritardi nella crescita fetale. Splenomegalia ed epatomegalia non sono molto frequenti e, quando presenti, sono di modesta entità.

Agli esami di laboratorio si riscontrano: numero di piastrine $> 700.000/\mu\text{l}$ con spiccata anisocitosi delle stesse, tempo di emorragia allungato in circa il 20% dei pazienti e deficit di aggregazione piastrinica in risposta ad ADP, collagene, adrenalina (in considerazione della riduzione del numero dei granuli densi, di ADP, ATP, 5-HT e Ca²⁺ e della riduzione dei recettori sia α -adrenergici che per la prostaglandina D₂), aumento della fosfatasi alcalina leucocitaria, leucocitosi all'esame emocromocitometrico, con possibile presenza di precursori in circolo.

Nel midollo osseo sono presenti megacariociti enormi e dismorfici, con spiccata ploidia nucleare, spesso raggruppati in clusters, e nel sangue periferico è presente un notevole aumento delle piastrine, spesso riunite in aggregati, e di aspetto megalico.

Mielofibrosi Idiopatica (MI)

La sintomatologia clinica alla diagnosi è variabile e dipende dallo stadio di progressione della malattia e dall'età del paziente. Circa un quarto dei pazienti sono asintomatici alla diagnosi che è spesso occasionale. Nei pazienti sintomatici alla diagnosi, il 40% circa presenta sintomi costituzionali quali febbre, perdita di peso, sudorazione notturna,

dolori ossei, prurito, astenia, pallore (a causa dell'anemia marcata) e sindrome emorragica minore (petecchie, ecchimosi). La splenomegalia, secondaria a metaplasia mieloide, è presente in oltre l'80% dei casi, massiva in circa il 10%, e comporta senso di ripienezza epigastrica, senso di sazietà precoce, crisi dolorose determinate da infarti splenici. Anche l'epatomegalia è frequente ed è dovuta all'emopoiesi extramidollare. Alcuni pazienti presentano inoltre deformazioni scheletriche, specialmente a carico degli arti inferiori, ed alla radiografia dello scheletro si evidenzia un aspetto pagetiforme della colonna, del bacino, del femore e dell'omero. L'emopoiesi extramidollare può interessare diversi organi e apparati causando sintomi legati al loro interessamento (papule cutanee, linfadenomegalia, versamenti nelle sierose, insufficienza polmonare, ematuria...).

Il quadro ematologico è eterogeneo: oltre il 50% dei pazienti presenta un'anemia normocitica secondaria ad insufficienza midollare, emodiluizione (secondaria alla splenomegalia) o emolisi. L'emoglobina può raggiungere valori < 8 g/dL in un quarto dei pazienti. Il numero dei globuli bianchi è moderatamente aumentato nella metà dei pazienti e nel 10% circa può raggiungere valori > 30.000/ μ L; tuttavia, alcuni pazienti possono avere valori di globuli bianchi < 3000/ μ L. Un terzo dei pazienti può presentare una trombocitopenia dovuta in parte all'insufficienza midollare ed in parte all'ipersplenismo, mentre poco più del 25% mostra una trombocitosi.

Oltre alle alterazioni dell'esame emocromocitometrico descritte in precedenza, nella MI è presente un aumento della fosfatasi alcalina, della LDH e dell'uricemia. In alcuni pazienti è stata documentata anche la presenza di un test di Coombs positivo con anemia emolitica, di anticorpi antinucleo (ANA), di Lupus anticoagulant (LAC).

Caratteristico è l'esame citomorfologico del sangue venoso periferico che evidenzia anisopoichilocitosi (dovuta alla presenza di numerosi dacriociti – emazie a goccia –), piastrine di forma irregolare e nuclei di megacariociti in circolo.

La mielobiopsia generalmente non dà esito positivo (punctio sicca); diagnostica è invece la biopsia ossea che mostra fibrosi midollare più o meno intensa con iperplasia megacariocitaria e megacariociti displastici, osteosclerosi e dilatazione dei sinusoidi midollari con ematopoiesi intravascolare.

COMPLICANZE

Le complicanze delle SMC Ph- sono una diretta conseguenza dell'eccessiva proliferazione degli elementi cellulari delle diverse linee implicate nel processo neoplastico.

Si tratta di eventi determinanti per il decorso clinico di tali patologie; per la loro rilevanza clinica e l'elevata fre-

quenza, infatti, risultano in grado di condizionare quantità e qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti⁴⁴.

Gli eventi avversi che più frequentemente caratterizzano tali sindromi sono a carico del sistema emo-coagulativo. Nella TE e PV, l'incidenza di trombosi clinicamente significative è maggiore rispetto agli eventi emorragici, mentre il contrario si osserva nella MI.

In uno studio condotto su 187 pazienti affetti da TE, il 50% ha avuto almeno un episodio trombotico a distanza di 9 anni dalla diagnosi⁴⁵, mentre nei pazienti affetti da PV si calcola che più di un terzo di essi svilupperà questo tipo di complicanze nel corso della malattia.

Nell'ambito degli eventi trombotici, quelli di natura arteriosa avvengono più frequentemente di quelli venosi, sebbene circa il 25% degli eventi trombotici totali, siano a carico delle vene profonde degli arti inferiori.

Le complicanze trombotiche si presentano soprattutto nella microcircolazione periferica. Molti pazienti, infatti, manifestano eritromelalgia ed ischemie transitorie arteriolari delle estremità che possono complicarsi fino alla gangrena ed alla necrosi delle zone interessate; in altri pazienti, invece, prevalgono complicanze legate all'interessamento del circolo cerebrale o di altri organi vitali (TIA, ictus, infarto del miocardio, ecc.). Un ampio spettro di complicanze neurologiche colpisce circa il 25% dei pazienti affetti da TE, i quadri clinici che ne possono derivare sono di entità variabile: cefalea intensa, trombosi delle arterie retiniche, segni di danno focale, fino a deficit neurologici permanenti.

Per quanto riguarda invece il distretto venoso, la maggior parte degli eventi trombotici si verifica a carico delle estremità inferiori (trombosi venose profonde) e del circolo polmonare (embolia polmonare); non sono comunque rare le trombosi del distretto intraddominale (trombosi della vena porta o delle vene sovraepatiche); le sindromi mieloproliferative infatti rappresentano la causa più spesso riscontrata nei pazienti con sindrome di Budd-Chiari.

Una considerazione a parte deve essere fatta in merito alla gravidanza, in quanto di per sé correlata ad un aumentato rischio trombotico. Un recente studio ha dimostrato che la percentuale di aborti spontanei sale al 43 % nelle pazienti affette da TE rispetto al 15% della popolazione normale.

La presenza di infarti multipli a carico della circolazione materno-fetale può predisporre ad una insufficienza placentare; ciò comporta aborti spontanei ricorrenti, ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro e/o abruptio placentae. Tali complicanze, possibili anche in corso di PV, riguardano il 5% delle donne in gravidanza affette da TE e giustificano una profilassi con aspirina fino ad una settimana prima del parto.

Accanto ai fattori di rischio a valenza prognostica oramai consolidata, si sta recentemente studiando anche il ruolo di altri fattori che possono influenzare l'incidenza delle complicanze trombotiche in tali patologie come l'aumento dell'ematocrito, dei leucociti circolanti, la presenza

della mutazione del JAK2, l'espressione di PRV1, c-mpl ecc. La mutazione del JAK2 in particolare è, correlata con un'iperattivazione leucocitaria nonché piastrinica, responsabili di una maggiore incidenza degli eventi trombotici.⁴⁶

Sebbene meno frequenti, anche le emorragie possono complicare il decorso clinico delle sindromi mieloproliferative e possono essere sia spontanee che secondarie a traumi; altre volte complicano il decorso post-chirurgico di questi pazienti.

Le complicanze più gravi sono comunque legate alle emorragie che coinvolgono il distretto gastro-intestinale, anche se possono essere interessati altri distretti come la cute, la mucosa delle vie urinarie e genitali ecc. Questo genere di complicanze è, come si è detto, più frequente nella MI mentre nella TE sono prevalenti in presenza di una conta piastrinica molto elevata, assumendo le medesime caratteristiche cliniche degli eventi emorragici in corso di piastrinopenie e/o piastrinopatie.

La storia naturale delle sindromi mieloproliferative oltre che dalle complicanze trombotiche è fortemente condizionata dalle possibili trasformazioni. In particolare la PV, con il passare degli anni, è caratterizzata dal passaggio alla fase di metaplasia mieloide, detta anche "fase spenta", durante la quale si osserva una progressiva anemizzazione associata, inizialmente, ad un aumento dei leucociti e delle piastrine e successivamente, con il progredire della splenomegalia e della fibrosi midollare, a una pancytopenia durante la quale i pazienti diventano sintomatici per anemia ingravescente, infezioni ed emorragie.

In genere questa fase della malattia compare in circa il 10% dei pazienti che vivono almeno 10 anni dalla diagnosi e raggiunge il 30% nei pazienti che vivono più di 20 anni.

La percentuale di trasformazione leucemica varia nell'ambito delle diverse sindromi mieloproliferative passando dal 10% della MI, al 3% della TE per la quale rimane un'evenienza piuttosto rara. Nella PV, invece, un aumentato rischio di trasformazione leucemica è associata allo sviluppo della "fase spenta".

Uno studio multicentrico condotto su 163 pazienti ha riportato un rischio relativo pari a 6,3 di sviluppare una leucemia dopo 10 anni dalla diagnosi di PV; mentre nel trial randomizzato PVSG.01 (Polycythemia Vera Study Group 01) si osservava un'incidenza di leucemia acuta a 18aa di follow-up pari all'1,5% nei pazienti trattati solo con salassi, del 10% nei pazienti trattati con fosforo radioattivo e del 13% dei pazienti trattati con clorambucil.

Il fenotipo che caratterizza la trasformazione leucemica è generalmente mieloide ma sono stati descritti anche casi di pazienti che hanno sviluppato leucemia linfoblastica o forme miste. Resta ancora difficile stabilire quanto questa complicanza sia da correlare alla storia naturale delle diverse malattie mieloproliferative e quanto ad un effetto leucemogenico dei farmaci utilizzati e/o ad una patologia più

aggressiva, che pertanto necessita della terapia citoriduttrice per un periodo più prolungato.⁴⁷

Meno frequenti sono le neoplasie solide che si possono associare alle sindromi mieloproliferative; nella PV, in particolare, risulta aumentata l'incidenza delle neoplasie non ematologiche specie nei pazienti trattati con clorambucil e fosforo radioattivo. Il rischio di tumori solidi è maggiore in siti come la cute ed il tratto gastrointestinale e risulta correlato al trattamento.

Sebbene, nelle fasi finali della patologia, le complicanze della MI siano relative alla trasformazione leucemica o alla pancytopenia con gravi infezioni e fenomeni emorragici, le complicanze caratteristiche della MI sono più spesso una conseguenza dell'emopoiesi extra midollare che può occasionalmente interessare altri organi e apparati. Dal punto di vista clinico ciò può tradursi in quadri di compromissione sistemica anche gravi quali insufficienza respiratoria, tamponamento cardiaco, neuropatie da compressione.

Un'altra complicanza tipica della MI è la comparsa acuta o subacuta di un infarto splenico associato a violenti dolori addominali ed a sintomi sistemici.

Nei pazienti con MI è inoltre presente un importante aumento del flusso ematico splenoportale e una ridotta compliance vascolare associata a trombosi delle vene epatiche; la grave ipertensione portale che ne deriva è, a sua volta, responsabile di ulteriori complicanze quali ascite, varici esofagee e gastriche, sanguinamenti gastrointestinali ed encefalopatia epatica.

Anomalie dei meccanismi dell'immunità umorale, infine, sono stati osservati in circa la metà dei casi di MI che presentano positività per anticorpi antieritrocitari, anti-piastrine, antinucleo, anti-gammaglobuline. Sono state descritte anche associazioni tra MI e malattie a patogenesi autoimmune come Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjögren, Sclerodermia, a confermare un possibile ruolo del meccanismo autoimmune nella patogenesi della MI.

Infine, sono state ampiamente documentate, nelle sindromi mieloproliferative, complicanze quali ulcera peptica, ipertensione polmonare ed anomalie valvolari cardiache.

DIAGNOSTICA

Impatto della mutazione JAK2 V617F

Come abbiamo già detto parlando della patogenesi di queste malattie, nella primavera 2005, in un arco di poche settimane, ben quattro studi hanno documentato la presenza della mutazione JAK2 V617F nella maggior parte dei pazienti affetti da SMC Ph.²⁰⁻²³ e gli ultimi protocolli diagnostici^{48,49} hanno rapidamente introdotto lo screening per

questa mutazione nei soggetti con sospetta SMC. Prima della scoperta della specifica mutazione, la ridotta conoscenza della patogenesi di tali disordini ha comportato sia una scarsa accuratezza diagnostica che un'incertezza circa la definizione prognostica, cui si associava l'impiego di approcci terapeutici non mirati. Per contro, la definizione della base molecolare della LMC ha consentito di utilizzare sia metodi diagnostici sofisticati che farmaci molecolari specifici, quali l'*Imatinib Mesilato*, capaci di competere con l'azione del gene ibrido Bcr-Abl. L'identificazione dei meccanismi molecolari che sono alla base di PV, TE e MI potrebbe consentire di sviluppare anche per questi pazienti metodi diagnostici più attendibili, strumenti più accurati per la definizione del rischio individuale ed, in prospettiva, anche strategie terapeutiche più efficaci.

Fino ad oggi, la diagnosi delle SMC Ph- si è basata sui criteri, universalmente riconosciuti, elaborati dal "Polycythemia Vera Study Group" (PVSG) e dalla "World Health Organization" (WHO)^{50,51} che prendono in considerazione sia variabili oggettive (come la volemia, l'ematocrito, la conta piastrinica, i livelli sierici di EPO) che variabili soggettive (come l'esame istologico della biopsia ossea la cui refertazione è operatore dipendente). Tuttavia, parte degli

esami diagnostici richiesti per valutare la presenza o meno dei suddetti criteri sono costosi, non universalmente disponibili e carenti in sensibilità e specificità.

La scoperta della mutazione JAK2 V617F ha consentito di ipotizzare nuovi criteri per la diagnosi delle SMC Ph-, che potrebbero sostituire quelli attualmente in uso, consentendo una maggiore accuratezza del processo diagnostico.

La *PCR* (polymerase chain-reaction) allele-specifica⁵²⁻⁵⁵, la *pyrosequencing*⁵⁵⁻⁵⁷, la *BsaXI restriction analysis*^{52,54,55} e la *real-time* (RT) *PCR*⁵⁸ sono tutti esami ampiamente disponibili e sufficientemente sensibili e specifici nell'identificazione della mutazione JAK2 V617F allo stato eterozigote e possono essere considerati, quindi, utili test diagnostici.

Questa mutazione costituisce il razionale molecolare di un comune meccanismo patogenetico su cui basare nuovi criteri per la diagnosi delle SMC Ph-. In base alla presenza o meno della mutazione del gene JAK2, possiamo distinguere le SMC Ph- in forme JAK2 + (quando è presente la mutazione) o JAK2 - (quando la mutazione non è presente)^{59,60}.

Tenendo conto di ciò, sono stati elaborati dei percorsi diagnostici specifici sia per la PV che per la TE e la MI che vengono riassunti in Figura 2 e 3.

Figura 2. Criteri Diagnostici proposti per la diagnosi delle SMC Ph- JAK2 +

[Adattata dalle tabelle 3 e 4 della voce bibliografica 60]

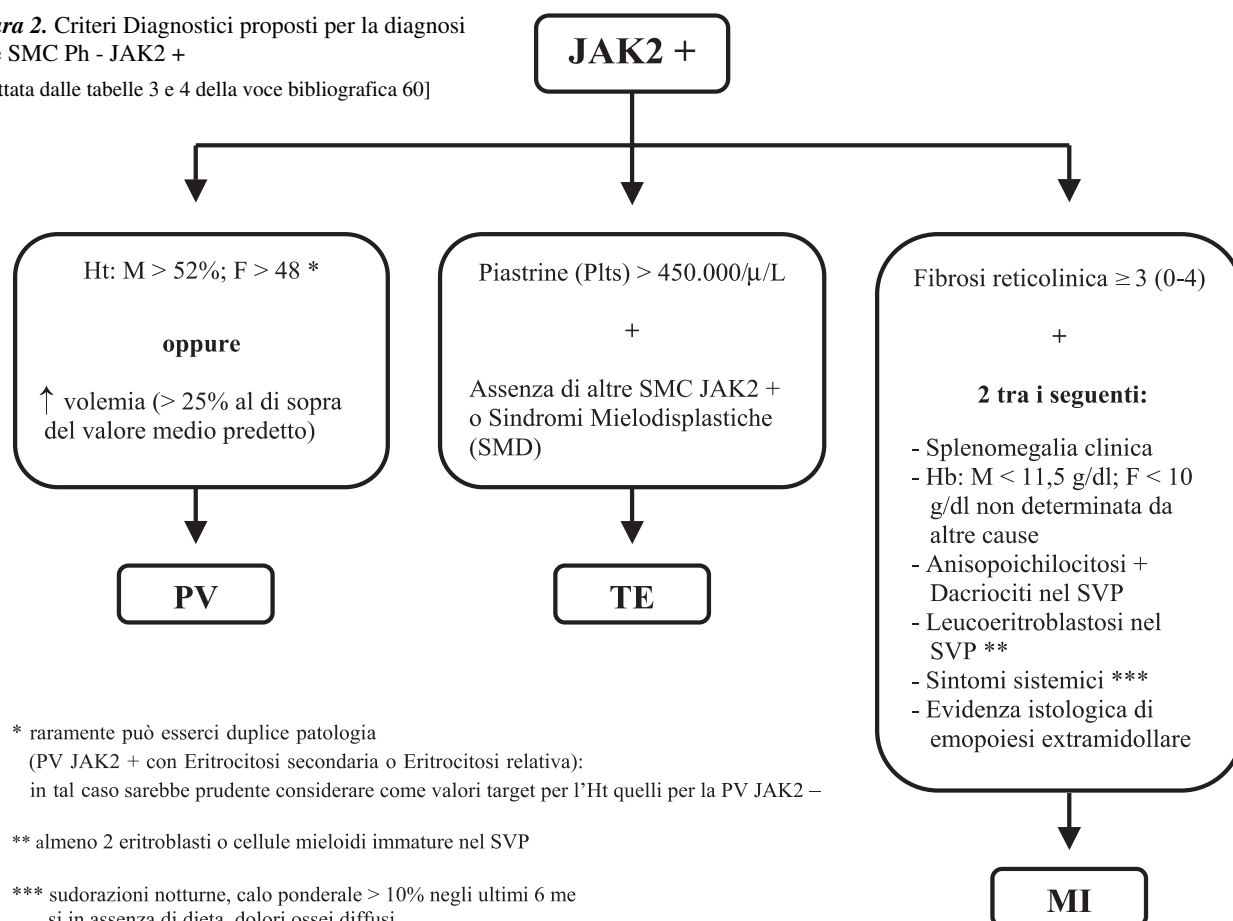
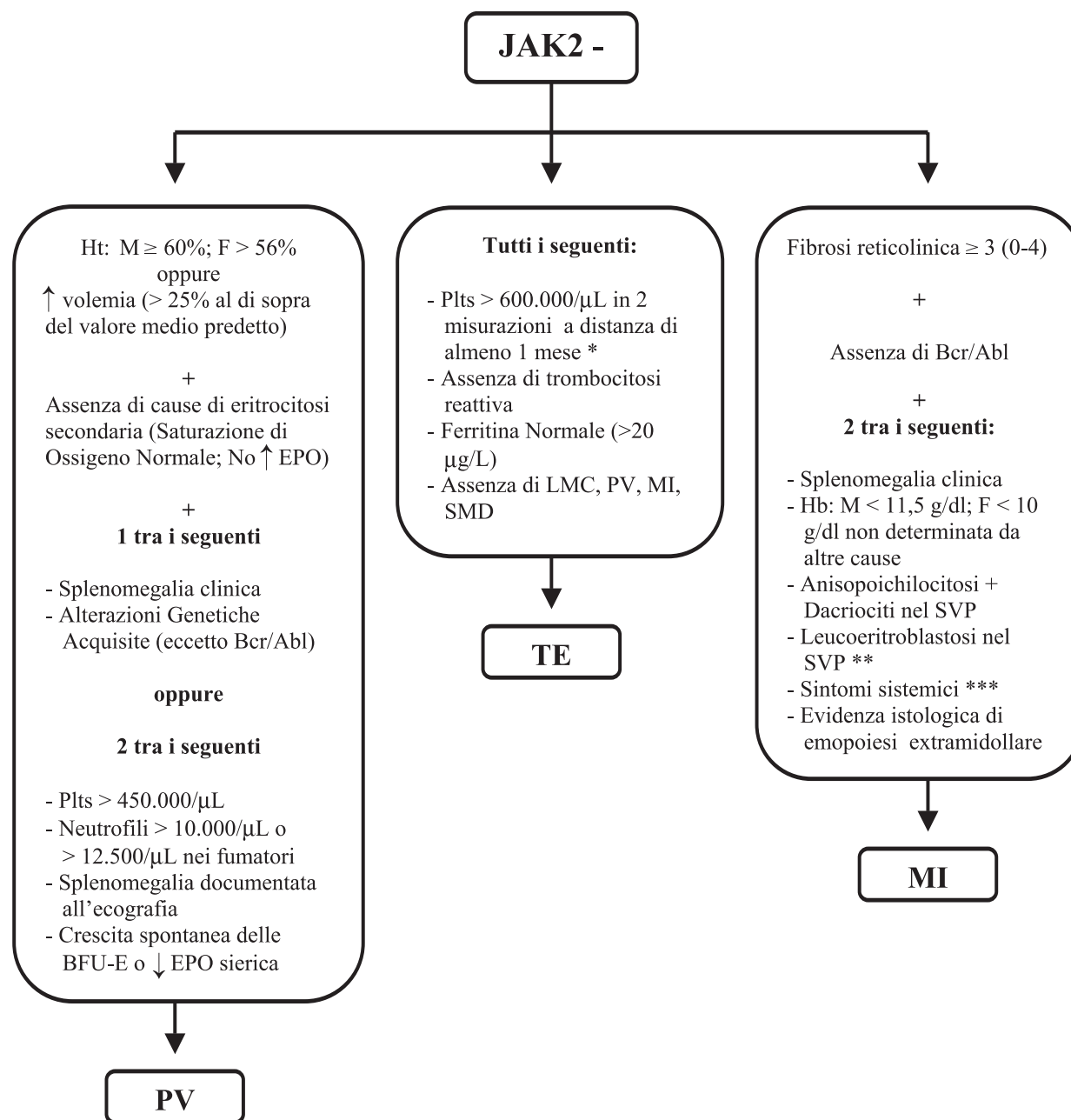


Figura 3. Criteri Diagnostici proposti per la diagnosi delle SMC Ph - JAK2 -

[Adattata dalle tabelle 3 e 4 della voce bibliografica 60]



* il limite delle Plts è importante in pazienti senza la mutazione JAK2, data la difficoltà ad escludere la trombocitosi reattiva ed il fatto che il 2,5% di persone senza un disordine mieloproliferativo hanno un valore di Plts > del normale

** almeno 2 eritroblasti o cellule mieloidi immature nel SVP

*** sudorazioni notturne, calo ponderale > 10% negli ultimi 6 mesi in assenza di dieta, dolori ossei diffusi

Dall'esame della letteratura medica è evidente che la mutazione JAK2 è presente nella maggior parte dei pazienti con PV (>95%)^{52,58,59} e nel 50% circa dei pazienti affetti da TE^{52,58-63} e MI^{52,58,59,62,64,65}. In considerazione dell'elevata prevalenza di questa mutazione nella PV, la sua presenza nei pazienti con aumento dell'Ht o della volemia, è sufficiente per porre diagnosi di PV. Inoltre, è importante sottolineare che la determinazione della volemia è esame necessario per consentire la diagnosi differenziale tra PV JAK2 + e TE JAK2 +, quando prevale un elevato numero di piastrine con Ht nella norma.

Alla luce di quanto esposto, è raccomandabile introdurre la ricerca della mutazione JAK2 V617F come test di screening in tutti i pazienti con sospetta PV. Poiché non è possibile escludere la presenza di PV JAK2 - (< 5%)^{52,58}, è appropriato eseguire, in concomitanza alla ricerca della mutazione, il dosaggio del livello sierico di EPO per ridurre la percentuale di falsi positivi e falsi negativi. Come riassunto nella figura 4, se la mutazione JAK2 è assente ed il livello sierico di EPO è aumentato o normale, è improbabile la diagnosi di PV ed, in questo caso, è raccomandato indagare altre cause di eritrocitosi secondaria. Invece, se la mutazione JAK2 è presente ma l'EPO è aumentata/normale oppure se la mutazione è assente e l'EPO è ridotta, è opportuno un approfondimento diagnostico mediante biopsia ossea (BO), per confermare o escludere la diagnosi di PV o di altre SMC⁵⁵.

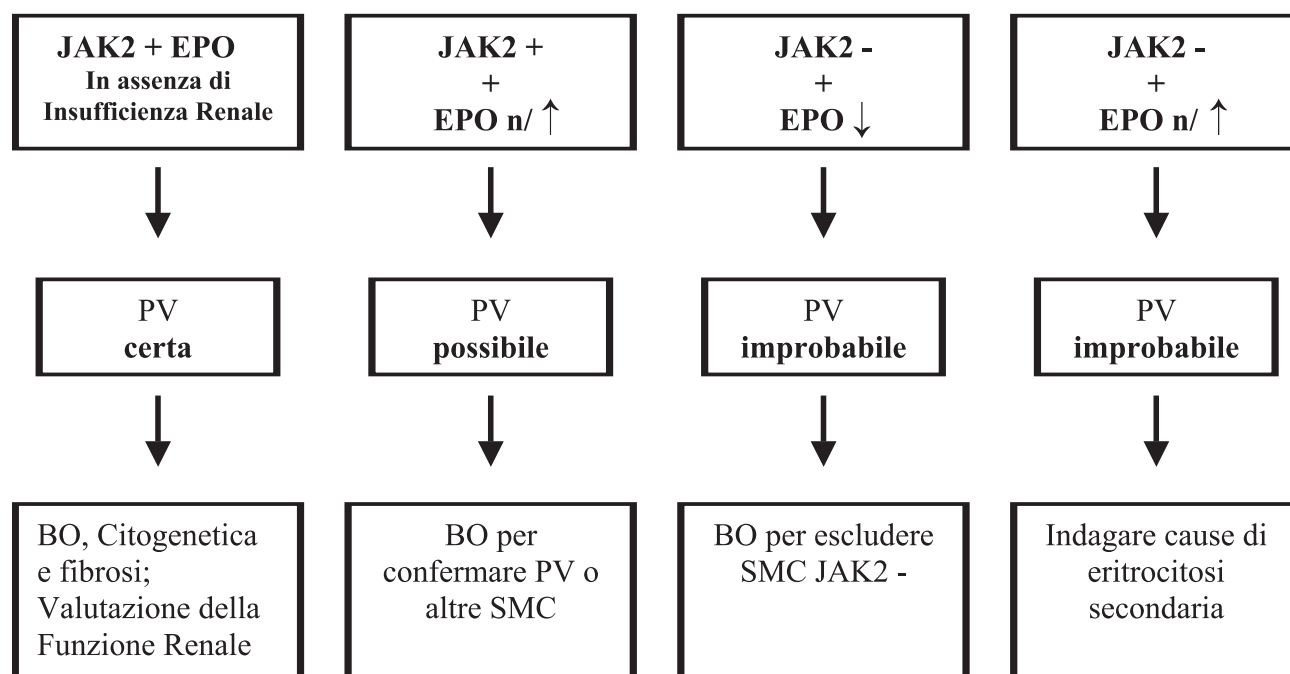
Nei casi rari di PV JAK2 -, è necessario escludere la poliglobulia apparente mediante la determinazione della volemia oppure la poliglobulia secondaria attraverso la dimostrazione dell'aumento dell'EPO⁶⁰ ed altre indagini volte a determinarne la causa (ecografia dell'addome con particolare attenzione a fegato e reni, spirometria, saturazione arteriosa di ossigeno, ecocardiogramma, RX del torace, RMN dell'encefalo...).

Inoltre, considerando che i pazienti con trombocitosi reattive/secondarie e le persone sane non hanno la mutazione, la presenza della stessa in un paziente con trombocitosi ha un alto valore predittivo positivo per un disordine mieloproliferativo^(22,23,52,58) (PV o TE). Al contrario, sempre in presenza di trombocitosi, nel caso in cui la mutazione JAK2 sia negativa è necessario escludere altre cause secondarie per porre diagnosi di SMC.

I criteri per la diagnosi di MI, indicati nelle figure 1 e 2, si basano sull'integrazione di dati clinici, laboratoristici, istologici, immunofenotipici e molecolari. Essi definiscono una sindrome clinica nella quale la fibrosi reticolinica del midollo è accompagnata da specifiche caratteristiche clinico-laboratoristiche e possono essere utilizzati sia per la diagnosi della MI che per la diagnosi di fibrosi evoluta da PV o TE.⁵⁹

Figura 4. Algoritmo diagnostico in caso di sospetto di PV, sulla base dello stato del JAK2 e dell'EPO sierica

[Adattata dalla figura 1 della voce bibliografica 55]



Ruolo della Biopsia Osteomidollare

Nella LMC l'identificazione del cromosoma Philadelphia t(9;22) e del riarrangiamento Bcr-Abl ha reso inutile la valutazione della biopsia osteo-midollare sia alla diagnosi che durante il follow up. Al contrario, la scoperta della mutazione di JAK2 non ha modificato, almeno fino ad oggi, l'indicazione alla biopsia osteomidollare nelle SMC Ph – poichè la mutazione, per quanto specifica, non discrimina tra le varie entità ed è assente in parte dei pazienti. Recenti studi clinici^{48,49} sottolineano l'importanza della biopsia osteo-midollare nel procedimento diagnostico dei soggetti con quadri clinici sospetti per PV, TE o MI, soprattutto se negativi per la mutazione di JAK2. A questo proposito, la WHO⁵¹ ha stabilito precisi criteri istopatologici per la diagnosi di PV, TE e MI, riassunti nella Tabella

I. Questi criteri si basano essenzialmente sulla valutazione dei seguenti parametri istologici:

- a) rapporto tra cellularità emopoietica e tessuto adiposo, in relazione all'età del paziente;
- b) rapporto leuco-eritroblastico;
- c) aspetti citologici;
- d) modalità di aggregazione e localizzazione topografica dei megacariociti;
- e) contenuto in fibre reticoliniche midollari (fibrosi midollare), valutato mediante una scala semiquantitativa (da 0 a 3), tramite colorazioni basate sull'impregnazione argentea (di solito tecnica di Gomori).⁶⁶

A quasi due anni di distanza dall'identificazione della mutazione JAK2 V617F, mancano in letteratura studi di correlazione tra il nuovo dato molecolare e il quadro morfologico midollare. Questi studi potrebbero da un lato ve-

Tabella I. Parametri Istopatologici nelle SMC Ph -

	PV (prevalentemente proliferante)	TE (prevalentemente proliferante)	MI (prevalentemente proliferante)	MI*
Cellularità midollare aumentata in relazione all'età	MPN, leuco e eritroblastico +TBL da parte eritroblastica non Fick	MPN, leuco e eritroblastico	MPN, leuco e eritroblastico +TBL da parte eritroblastica non Fick o diminuita in relazione all'età	MPN, leuco e eritroblastico non Fick +TBL da parte eritroblastica non Fick
Midollare ingrossata proliferante	Leuco: non Megalo: 0/100 Eritro: 0/100 Plasmocitici (non linfocitici eritroidi)	Megalo: non/ non Eritro: 0/100 Plasmocitici 0/100	Megalo: non/ non Eritro: 0/100 Plasmocitici 0/100	Megalo: non/ non Eritro: 0/100 Plasmocitici 0/100
Aspetti morfologici	Da normale (0-1) o diminuita	Diminuita (0-1)	Diminuita (0-1)	Normale
Morfologia	Prevalente (da granuli a piccoli) senza difetti di maturazione	Alipici, alcuni supporti con difetti di maturazione, molti alipici o monocitici eritroidi	Alipici, alcuni supporti con difetti di maturazione o molti alipici o monocitici eritroidi	Da granuli a piccoli con difetti di maturazione, senza difetti di maturazione (fibre o eritroidi eritroidi)
Tipi di aggregazione	Prevalente (da piccoli a grandi)	Prevalente (da piccoli a grandi)	Prevalente (da piccoli a grandi)	Da piccoli a grandi
MPN	MPN da parte eritroblastica (0) MPN da parte eritroblastica (1)	Da parte eritroblastica (0) Da parte eritroblastica (1)	Da parte eritroblastica (0-1) Da parte eritroblastica (1-2)	Da parte eritroblastica (0) Da parte eritroblastica (1-2)

[da: E. Boveri, A. Castello, B. Burrone, U. Magrini. *Ruolo dell'istologia osteo-midollare nella diagnosi e nel follow up delle malattie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative (Ph- CMPDs)* Haematologica reports 2006; 2: 6-10]

rificare la specificità dei criteri istopatologici nell'escludere forme non mieloproliferative e dall'altro valutare la presenza di possibili differenze istopatologiche tra casi mutati e casi non mutati.

La specificità della *PCR* per la diagnosi delle SMC Ph – è quasi del 100% ma, come già detto, vi sono SMC Ph – che sono anche JAK2 –. Quindi, per ottenere il massimo di specificità e sensibilità nella diagnosi sia delle SMC Ph – JAK2 + che di quelle JAK2 –, è ancora oggi necessario combinare markers biologici (JAK2-V617F; EPO; attività della fosfatasi alcalina leucocitaria ecc.) e parametri emocromocitometrici con l'esame istologico del tessuto osseo midollare⁶⁷.

TRATTAMENTO

Policitemia Vera

Per una corretta gestione terapeutica della PV, è necessario conoscere il rischio trombotico di ogni paziente secondo quanto indicato nella Tabella II.

L'età maggiore di 60 anni e/o la storia di pregressi eventi trombotici rappresentano dei fattori di rischio trombotico per i pazienti affetti da PV. La conta piastrine maggiore di 1.500.000/ μ L rappresenta invece un rischio emorragico e non è ancora certo il suo ruolo come fattore trombotico. Al contrario, l'incremento dei globuli bianchi è stato recentemente identificato quale fattore di rischio trombotico.

L'impiego del salasso terapeutico in pazienti anziani con storia di trombosi sembra predisporre a nuovi eventi trombotici. Nello studio ECLAP⁶⁹ l'incidenza di eventi cardiovascolari è stato maggiore negli anziani di età > di 65 anni e nei pazienti con pregressi eventi trombotici. La frequenza e la quantità di sangue prelevato, invece, non correla con rischi trombotici. Utilizzando la banca dati dei pazienti afferenti allo studio ECLAP è stato recentemente dimostrato che l'incremento dei globuli bianchi rappresenta un fattore

di rischio indipendente: pazienti con globuli bianchi > 15.000/mL presentano un rischio del 70% di sviluppare un evento trombotico (più frequentemente si tratta di un infarto del miocardio) rispetto ai pazienti che presentano globuli bianchi < 10.000/mL.⁷⁰ Dati simili sono stati recentemente riportati nei pazienti affetti da TE.^{71,72} Al contrario, da questi studi non è emersa una correlazione fra rischio trombotico e numero di piastrine.

Per quanto riguarda invece i fattori di rischio cardiovascolari unanimemente accettati quali ipertensione, arteriosclerosi, diabete, iperlipidemia e fumo di sigaretta, i risultati circa la loro importanza nel determinare il rischio trombotico sono discordanti e sono probabilmente da mettere in relazione alla numerosità del campione preso in esame. È plausibile, tuttavia, che tali fattori possano giocare un ruolo importante nella genesi della trombosi in questi pazienti; pertanto, è consigliabile rimuovere e trattare i fattori di rischio. Infine, non è stato dimostrato che la presenza di fattori trombofilici aumenti il rischio trombotico, per cui non è consigliato lo screening trombofilico⁷³. Del tutto recentemente, alcuni autori hanno messo in relazione la presenza della mutazione del JAK2 con un aumentato rischio trombotico.⁷⁴

Tenendo conto del gruppo di rischio trombotico cui appartiene un paziente con PV, le modalità terapeutiche da adottare nei pazienti con PV sono riassunte in Tabella III.

Ruolo del Salasso

Lo scopo del salasso è quello di ridurre rapidamente la volemia rendendo sideropenico il paziente. La riduzione della volemia è molto importante in quanto elimina molti dei disturbi legati al suo aumento; la sideropenia secondaria ai salassi, invece, inibisce fortemente la produzione dei globuli rossi contribuendo così al controllo della policitemia.

La salassoterapia ha lo scopo di mantenere i pazienti con un ematocrito intorno a 45% se di sesso maschile o al 40% se di sesso femminile. Tuttavia studi più recenti hanno di-

Tabella II. Rischio Trombotico nella PV, in base all'età, storia di trombosi e rischio cardiovascolare (Adattata dalla voce bibliografica 68)

Gruppo di rischio trombotico	Età > di 60 anni e/o storia di trombosi	Rischio cardiovascolare (Ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta).
Basso	NO	NO
Intermedio	NO	SI
Alto	SI	SI

Tabella III. Modalità terapeutiche nella PV in base al gruppo di rischio trombotico. (Adattata dalla voce bibliografica 55)

Categoria di rischio trombotico	Terapia
Basso	Salasso + Aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die)
Intermedio	Salasso + Aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die)
Alto	Salasso + Aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) + citoriduzione

mostrato che l'ematocrito fra il 45 ed il 55%, non è associato ad un incremento del rischio trombotico⁷⁵, anche se sono necessari ulteriori studi per confermare ciò. I salassi devono essere effettuati prelevando un volume di sangue intero variabile da 250 a 500 cc, con una cadenza anche giornaliera se necessario, fino ad ottenere un ematocrito del 40-45%. Nei pazienti anziani, con rischio cardiovascolare, si consiglia di prelevare un volume pari a 200-300 cc di sangue con una frequenza di due volte a settimana. Quando si è raggiunto un ematocrito normale, si possono effettuare controlli dell'emocromo ogni quattro-otto settimane, per decidere la frequenza dei salassi. Considerando che uno degli scopi del salasso è quello di provocare una sideropenia, non bisogna mai somministrare ferro ai pazienti anche se sideropenici.

Ruolo dei farmaci inibitori della tirosin kinasi

In considerazione del fatto che più del 90% dei pazienti affetti da PV presenta la mutazione del JAK2, sono stati intrapresi studi per verificare l'efficacia di alcuni farmaci inibitori della tirosin kinasi, anche se è ancora molto precoce dare delle indicazioni a questo riguardo in mancanza di risultati.⁷⁶

Trombocitemia Essenziale

Nel caso di pazienti affetti da TE, prima di iniziare un trattamento è necessario prendere in considerazione sia la presenza di fattori di rischio cardiovascolari (già esaminati per quanto attiene la PV), che la presenza di una storia personale e familiare di episodi tromboembolici. I pazienti che mostrano familiarità o storia personale di trombosi, devono essere sottoposti ad uno screening trombofilico con ricerca del Fattore V Leiden, della mutazione 20210 del gene della Protrombina, Lupus anticoagulant, Anticorpi antifosfolipidi, dosaggio della Antitrombina III, Proteina C, Proteina S ed omocisteinemia.

L'atteggiamento attuale è quello di intraprendere un trattamento citoriduttivo in presenza di un numero di piastrine > 1.500.000/ml o di un elevato rischio tromboembolico come riassunto in Tabella IV. Nei casi a rischio basso o intermedio è consigliata una terapia solo con basse dosi di aspirina (75-100 mg/die) se il numero della piastrine sia inferiore a 1.500.000/ml.

La Tabella V riporta una sintesi delle indicazioni terapeutiche stabilite dalle linee guida della Società Italiana di Ematologia (SIE), della Società Italiana di Ematologia

Tabella IV. Modalità terapeutiche nella TE in base al gruppo di rischio. (Adattata dalla voce bibliografica 55)

Categoria di rischio trombotico (vedi tabella II)	Terapia
Basso	Basse dosi di aspirina (75-100 mg/die)
Intermedio	Basse dosi di aspirina (75-100 mg/die)
Alto	Basse dosi di aspirina (75-100 mg/die) + Citoriduzione

Sperimentale (SIES) e del Gruppo Italiano di Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) per il trattamento della TE in caso di pazienti ad alto rischio.

L'obiettivo del trattamento citoriduttivo è il raggiungimento di un valore di piastrine intorno a 400.000/mL oppure a 600.000/mL, qualora un incremento del dosaggio induca tossicità.

I disturbi del microcircolo comportano sempre la necessità di terapia con acido acetil salicilico a basso dosaggio (75-100 mg/die).

Ruolo dell'Anagrelide

L'anagrelide esplica la sua azione nella fase post mitotica dello sviluppo dei megacariociti, regolandone la maturazione. In tal modo è in grado di ridurre la produzione ed il numero delle piastrine. Il farmaco attraversa la barriera placentare, motivo per il quale è controindicato in gravidanza.

Il dosaggio iniziale è di 0,5 mg ogni 12 ore per 7 giorni ma, in corso di mancata risposta si può incrementare la dose di 0,5 mg/die ogni settimana, fino ad ottenimento del valore di piastrine ottimale. Nella maggior parte dei casi la dose minima efficace è di 2 mg/die e la risposta è ottenuta in 20-25 giorni. Dosi maggiori aumentano il rischio di effetti collaterali rappresentati da cefalea, diarrea, astenia, edema da ritenzione idrica, nausea, dolori addominali, tachicardia.

È importante monitorare la funzionalità cardiaca prima di iniziare e durante il trattamento, a causa della tonicità sul sistema cardiovascolare indotta dal farmaco. L'anagrelide è stata recentemente approvata come farmaco di se-

conda scelta nel trattamento citoriduttivo della TE in caso di resistenza o tossicità all'idrossiurea.

Interferone alfa (INF α)

L'INF α inibisce la proliferazione dei progenitori ematopoietici ed antagonizza l'azione del Platelet Derived Growth Factor (PDGF) e di altre citochine che contribuiscono all'evoluzione in mielofibrosi.

In considerazione del costo e dell'assenza di teratogenicità viene riservato alle donne in età fertile o in gravidanza, ai pazienti giovani, ai pazienti refrattari all'idrossiurea ed anche ai pazienti con PV e prurito resistente alla terapia. Il maggiore effetto collaterale della terapia con INF è rappresentato dalla sindrome simil-influenzale, che può essere contenuto con la somministrazione serale del farmaco e con l'assunzione di paracetamolo. La presenza di tossicità da INF (depressione, mialgia, sintomi gastroenterici e cardiovascolari, perdita di peso e di capelli) è la causa della sospensione del farmaco in circa 1/3 dei pazienti. Il suo impiego è sconsigliato nei pazienti tireopatici o con disturbi mentali.⁷⁷

Mielofibrosi Idiopatica

A tutt'oggi, nonostante i numerosi farmaci utilizzati, nessun approccio terapeutico è stato in grado di ridurre in maniera efficace la mortalità per tale patologia. Pertanto l'obiettivo principale della terapia della MI è prettamente conservativo ed ha come scopo quello di migliorare la qualità della vita e rallentare la progressione della malattia.

Tabella V. Presidi terapeutici di prima linea nella TE per fasce di età nei pazienti ad alto rischio (Adattata dalla voce bibliografica 77)

Età < 18 anni	Età > 60	Età > 18 e < 60 anni
Anagrelide o Interferone	> 60 e < 70 Idrossiurea	Maschio: Anagrelide o Interferone
	> 70 Idrossiurea o Pipobromano o Busulfano	Femmina: <i>senza potenzialità di gravidanza:</i> Anagrelide o Interferone <i>con potenzialità di gravidanza:</i> Interferone
		Soggetto con storia di trombosi ed età > 40 e < 60 aa: Idrossiurea

Androgeni e steroidi

Gli androgeni come nandrolone, testosterone, fluoximetasone, enantone e danazolo, usati per il trattamento dell'anemia, hanno permesso di ottenere una risposta nel 30-40% dei casi.⁷⁸

Il danazolo è un'anabolita sintetico con attività androgenica che viene usato alla dose di 400-800 mg/die e permette un incremento dei valori di emoglobina in 1/3 dei pazienti con anomalie del cariotipo, con un tempo mediano di durata di risposta di 5 mesi.⁷⁹

È stata, inoltre, dimostrata l'efficacia dei corticosteroidi per il miglioramento dei sintomi costituzionali e dell'anemia. Con gli steroidi, l'anemia può essere controllata nel 30% dei pazienti soprattutto nei casi in cui la genesi dell'anemia sia su base emolitica.^{80,81}

Eritropoietina

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'impiego di eritropoietina ricombinante (EPO) nel ridurre il fabbisogno trasfusionale in pazienti anemici affetti da MI.⁸²⁻⁸⁵ La dose di EPO utilizzata in questi studi variava da 300 a 1.500 U/Kg alla settimana. Rodriguez *et al.*⁸³ hanno dimostrato che livelli di EPO sierici inferiori a 123 mU/ml sono fortemente predittivi di una risposta alla terapia con EPO. Questo è stato recentemente confermato anche da uno studio di Cervantes *et al.*⁸⁵ in cui il 45% dei pazienti otteneva una risposta con un dosaggio settimanale di 30.000 Unità. Infine, un trattamento combinato con talidomide ed EPO potrebbe rappresentare un valido approccio terapeutico in una fase avanzata di malattia.⁸⁶

Interferone Alfa

Il ruolo immunomodulante dell'Interferone α nel trattamento delle sindromi mieloproliferative, suggerisce un ruolo potenziale nella MI. L'IFN- α , inibisce la proliferazione dei megacariociti e dei fibroblasti e controlla la produzione di collagene inibendo in vitro ed in vivo citochine come TGF- β 1 e PDGF.

Comunque numerosi studi prospettici hanno dimostrato una risposta solo nei pazienti che presentano leucocitosi e/o trombocitosi.^{87,88}

Farmaci citotossici

L'idrossiurea è largamente utilizzata nel controllo della leucocitosi, trombocitosi e splenomegalia nella MI.

Sebbene non ci siano evidenze che questo farmaco modifichi la storia naturale della patologia, esso è considerato il trattamento di prima linea alla dose di 15-20 mg/Kg al giorno.^{89,90} Altri farmaci citotossici, impiegati in alter-

nativa all'idrossiurea, sono stati il melphalan a basse dosi, il busulfano, la 6-tioguanina e la 2 clorodesossadenina (2-CDA).⁹¹

Splenectomia

La splenectomia è stata utilizzata a scopo palliativo nella MI; recentemente Mesa *et al.*⁹² hanno valutato 314 pazienti sottoposti a splenectomia dal 1976 al 2004; la percentuale di mortalità perioperatoria (infezioni, trombosi ed emorragie) era del 27.7 % e la mortalità operatoria era del 6,7%. Dopo splenectomia il miglioramento dei sintomi era ottenuto nella maggior parte dei pazienti e circa il 50% presentava un incremento dei livelli di emoglobina. La sopravvivenza mediana dal momento dell'intervento era di 19 mesi.

Approcci sperimentali

La talidomide è stata usata nella MI per le sue proprietà anti-angiogenetiche ed immunomodulanti.

Un'analisi su 62 pazienti provenienti da 5 studi⁹³⁻⁹⁷ trattati con talidomide al dosaggio di 100-600 mg al giorno, ha dimostrato un incremento dei livelli di emoglobina e delle piastrine ed una riduzione della splenomegalia rispettivamente nel 29%, 38%, 41% dei 49 pazienti trattati per più di 4 settimane⁹⁸. Uno studio di fase II in cui la talidomide era impiegata al dosaggio di 50 mg/die associata a prednisone alla dose di 0.5 mg/kg al giorno per 3 mesi, ha mostrato un miglioramento dell'anemia (62%) e della conta piastrinica nel 95% dei pazienti.⁹⁸ Pertanto, la combinazione di basse dosi di talidomide con il prednisone sembra essere meglio tollerata e più efficace.

Anche la lenalidomide, un'immunomodulatore di II generazione derivato della talidomide, è stato utilizzato in questa patologia al dosaggio di 10 mg al giorno per 3-4 mesi, ottenendo una risposta del 22% per l'anemia, 33% per la splenomegalia e 50% per la trombocitopenia¹⁰⁰.

Per quanto riguarda l'imatinib mesilato, un'inibitore specifico delle tirosin Kinasi Abl utilizzato come terapia standard per la LMC, quando è stato utilizzato nella MI ha fornito risultati modesti.

Trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali allogeniche risulta essere l'unica terapia curativa per i pazienti con MI con la possibilità di eliminare la fibrosi a livello midollare¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

L'uso di regimi di condizionamento mieloablativi è stato associato ad un'elevata mortalità e morbidità. In particolare, l'età > 45 anni dei pazienti sottoposti ad allotrapianto sembra essere un fattore prognostico sfavorevole, infatti solo il 14% di questi pazienti ha una sopravvivenza che supera i 5 anni. La recente introduzione di regimi di

condizionamento a ridotta intensità ha consentito di ridurre la mortalità nei pazienti di età > 45 anni.

Un elevato numero di cellule CD 34 + nel sangue venoso periferico può permettere in alcuni casi la raccolta di cellule staminali per effettuare un Trapianto Autologo. Esso trova, però, indicazione solo nei pazienti di età > 45-50 anni non candidati a trapianto allogenico per mancanza di donatore HLA compatibile e la sua ridotta efficacia ne limita l'impiego terapeutico.

Bibliografia

- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372-5.
- Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960;25:85-109.
- Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976;295:913-6.
- Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, Roseblatt HM, Belmon JW. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 1992;51:1229-39.
- el-Kassar N, Hetet G, Briere J, Grandchamp B. Clonality analysis of hematopoiesis in essential thrombocythemia: advantages of studying T lymphocytes and platelets. *Blood* 1997;89:128-34.
- Harrison CN, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A large proportion of patients with a diagnosis of essential Thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999;93:417-24.
- Prchal JF, Axelrad AA. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N Engl J Med* 1974;290:1382.
- Kralovics R, Indrak K, Stopka T, Berman BW, Prchal JF, Prchal JT. Two new EPO receptor mutations: truncated EPO receptors are most frequently associated with primary familial and congenital polycythemia. *Blood* 1997;90:2057-61.
- Gregg XT, Prchal JT. Erythropoietin receptor mutations and human disease. *Semin Hematol* 1997;34:70-6.
- Ang SO, Chen H, Gordeuk VR, Sergueeva AI, Polyakova LA, Misnikova GY, Kralovics R, Stockton DW, Prchal JT. Endemic polycythemia in Russia: mutation in the VHL gene. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:57-62.
- Wiestner A, Schlemper RJ, van der Maas AP, Skoda RC. An activating splice donor mutation in the thrombopoietin gene causes hereditary thrombocythemia. *Nat Genet* 1998;18:49-52.
- Moliterno AR, Hankins WD, Spivak JL. Impaired expression of the thrombopoietin receptor by platelets from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med* 1998;338:572-80.
- Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, Shiraga M, Kosugi S, Tadokoro S, Kato T, Miyazaki H, Tomiyama Y, Kurata Y, Matsuzawa Y, Kanakura Y. Markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential Thrombocythemia. *Blood* 1997;90:4031-8.
- Li J, Bench AJ, Huntly BJ, Green AR. Mutation and methylation analysis of the transforming growth factor beta receptor II gene in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2001;115:872-80.
- Temerinac S, Klippel S, Strunk E, Roder S, Lubbert M, Lange W, Azemar M, Meinhardt G, Schaefer HE, Pahl HL. Cloning of PRV-1, a novel member of the uPAR receptor superfamily, which is overexpressed in polycythemia rubra vera. *Blood* 2000;95:2569-76.
- Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:533-7.
- Saharinen P, Vihinen M, Silvennoinen O. Autoinhibition of Jak2 tyrosine kinase is dependent on specific regions in its pseudokinase domain. *Mol Biol Cell* 2003;14:1448-59.
- Argetsinger LS, Kouadio JL, Steen H Stensballe A, Jensen ON, Carter-Su C. Autophosphorylation of JAK2 on tyrosines 221 and 570 regulates its activity. *Mol Cell Biol* 2004;24:4955-67.
- Wormald S, Hilton DJ. Inhibitors of cytokine signal transduction. *J Biol Chem* 2004;279:821-4.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005 Jul 9-15;366(9480):122.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Frohling S, Dohner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garcon L, Raslova H, Berger R, Bannaceur-Griscelli A, Villevall JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459-68.
- Mertens F, Johansson B, Heim S, Kristofferson U, Mitelman F. Karyotypic patterns in chronic myeloproliferative disorders: report on 74 cases and review of the literature. *Leukemia* 1991;5:214-20.
- Dewald GW, Schad CR, Lilla VC, Jalal SM. Frequency and photographs of HGM11 chromosome anomalies in bone marrow samples from 3,996 patients with malignant hematologic neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;68:60-9.
- Kurtin PJ, Dewald GW, Shields DJ, Hanson CA. Hematologic disorders associated with deletions of chromosome 20q: a clinicopathologic study of 107 patients. *Am J Clin Pathol* 1996;106:680-8.
- Hollings PE, Rasman I, Beard ME. A 20q deletion originating in a pluripotent stem cell. *Blood* 1994;83:305-6.
- Asimakopoulou FA, Holloway TL, Nacheva EP, Scott MA, Fenaux P, Green AR. Detection of chromosome 20q deletions in bone marrow metaphases but not peripheral blood granulocytes in patients with myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndromes. *Blood* 1996;87:1561-70.
- Bench AJ, Nacheva EP, Hood TL, Holden JL, French L, Swanton S, Champion KM, Li J, Whittaker P, Stavrides G, Hunt AR, Huntly BJ, Campbell LJ, Bentley DR, Deloukas P, Green AR. Chromosome 20 deletions in myeloid malignancies: reduction of the common deleted region, generation of a PAC/BAC contig and identification of candidate genes. *UK Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). Oncogene* 2000;19:3902-13.
- Theocharides A, Buser AS, Tichelli A, Skoda RC. et al. Acquisition of the V617F mutation of JAK2 is a late genetic event in a subset of patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2006;108:1377-80.
- Schaffner C, Dohner H, Stilgenbauer S, Lichter P. Down-regulation of candidate tumor suppressor genes within chromosome band 13q14.3 is independent of the DNA methylation pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:4116-21.
- Pastore C, Nomdedeu J, Volpe G, Guerrasio A, Cambrin GR, Parvis G, Pautasso M, Daglio C, Mazza U, Saglio G. Genetic analysis of chromosome 13 deletions in BCR/ABL negative chronic myeloproliferative disorders. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;14:106-11.
- Knuutila S, Ruutu T, Partanen S, Vuopio P. Chromosome 1q+ in erythroid and granulocyte-monocyte precursors in a patient with essential thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1983;9:245-9.

35. Swolin B, Weinfeld A, Westin J. Trisomy 1q in polycythemia vera and its relation to disease transition. *Am J Hematol* 1986;22:155-67.
36. Jenkins RB, Le Beau MM, Kraker WJ, Borell TJ, Stalboerger PG, Davis EM, Penland L, Fernald A, Espinosa R 3rd, Schaid DJ. Fluorescence in situ hybridization: a sensitive method for trisomy 8 detection in bone marrow specimens. *Blood* 1992;79:3307-15.
37. Schmetzer HM, Gerhartz HH, Wilmanns W. GM-CSF stimulates proliferation of clonal leukemic bone marrow cells in acute myeloid leukemia (AML) in vitro. *Ann Hematol* 1999;78:449-55.
38. Westwood N, Barrett AJ, Greaves MF. Simultaneous genotypic and immunophenotypic analysis of interphase cells using dual-color fluorescence: a demonstration of lineage involvement in polycythemia vera. *Blood* 1992;80:1033-8.
39. Xiao S, Nalabolu SR, Aster JC, Ma J, Abruzzo L, Jaffe ES, Stone R, Weissman SM, Hudson TJ, Fletcher JA. FGFR1 is fused with a novel zinc-finger gene, ZNF198, in the t(8;13) leukaemia/lymphoma syndrome. *Nat Genet* 1998;18:84-7.
40. Xiao S, McCarthy JG, Aster JC, Fletcher JA. ZNF198-FGFR1 transforming activity depends on a novel proline-rich ZNF198 oligomerization domain. *Blood* 2000;96:699-704.
41. Anastasi J and Vardiman W. Chronic Myelogenous Leukemia and the Chronic Myeloproliferative Disease. Knowles DH, Thompson DD, Anastasi J et al. Neoplastic Hematology II Edition Lippincott Williams and Wilkins 2001;49:1762-1775.
42. Sante Tura. Mielofibrosi Idiopatica, Policitemia Vera (Morbo di Vaquez), Trombocitemia Essenziale. Lezioni di Ematologia VI edizione Esculapio 2003: 231-247.
43. Ercole Brusamolino e Francesco Passamonti. Leucemia Mieloide Cronica e Sindrome Mieloproliferativa Croniche. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P et al. Medicina oncologica VII edizione Masson Italia 2003;56:1428-1439.
44. Gugliotta L, Pieghe A, Bulgarelli S. Il rischio trombotico ed emorragico nelle malattie mieloproliferative croniche Ph-negative. *Haematologica reports* 2006;2:23-27.
45. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G, Pileri A. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1999;12:539.
46. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leucocyte activation as contributing mechanism for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006;91:169-175.
47. Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Semin Hematol* 2004;41:15.
48. Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, Schwager SM, Li CY, Dingli D, Wolanskyj AP, Steensma DP, Mesa RA, Gilliland DG. Concomitant neutrophil JAK2V617F mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythemia. *Br J Haematol* 2005;131:166-171.
49. Tefferi A, Pardanani A. Mutation screening for JAK2 V617F: when to order the test and how to interpret the results. *Leuk Res* 2006;30:739-44.
50. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Hematol* 1999;36:9-13.
51. Jaffe ES, Harris NL, Stein H. World Health Organization Classification of Tumors: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press 2001:17-44.
52. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-6.
53. Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, Duffy A, Boyd EM, Bench AJ, Scott MA, Vassiliou GS, Milligan DW, Smith SR, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Harrison CN, Green AR; United Kingdom Myeloproliferative Disorders Study Group; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-53.
54. Campbell PJ, Scott LM, Baxter EJ, Bench AJ, Green AR, Erber WN. Methods for the detection of the JAK2 V617F mutation in human myeloproliferative disorders. *Methods Mol Med* 2006;125:253-64.
55. Tefferi A. Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the JAK2 V617F Era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 240-5.
56. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, Score J, Seear R, Chase AJ, Grand FH, White H, Zoi C, Loukopoulou D, Terpos E, Vervessou EC, Schultheis B, Emig M, Ernst T, Lengfelder E, Hehlmann R, Hochhaus A, Oscier D, Silver RT, Reiter A, Cross NC. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
57. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Prchal JT, Verstovsek S, Beran M, Estey E, Kantarjian HM, Issa JP. JAK2 mutation 1849G_T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* 2005;106:3370-3.
58. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, Zahrieh D, Lee S, Chagnon P, Gilliland DG, Busque L. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveals a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006;107:4139-41.
59. Peter J Campbell, Anthony R. Green. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-66.
60. Peter J. Campbell, Anthony R. Green. Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:201-8.
61. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, Longo G, Bosi A, Vannucchi AM. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2005;19:1847-9.
62. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, Score J, Seear R, Chase AJ, Grand FH, White H, Zoi C, Loukopoulou D, Terpos E, Vervessou EC, Schultheis B, Emig M, Ernst T, Lengfelder E, Hehlmann R, Hochhaus A, Oscier D, Silver RT, Reiter A, Cross NC. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
63. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ, Gilliland DG, Tefferi A. JAK2 mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005;131:208-13.
64. Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, Dohner H, Kusec R, Haselbalch HC, Larsen TS, Pallisgaard N, Giraudier S, Le Bousse-Kerdiles MC, Desterke C, Guerton B, Dupriez B, Bordessoulle D, Fenaux P, Kiladjian JJ, Viallard JF, Briere J, Harrison CN, Green AR, Reilly JT. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006;107:2098-100.
65. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY, Wadleigh M, Gary Gilliland D. The JAK2(V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005;131:320-8.
66. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading of bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90:1128-1132.
67. Michiels JJ, Bernema Z, Van Bockstaele D, De Raeve H, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (TE), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathol Biol (Paris)* 2007 Mar;55(2):92-104.
68. Finazzi G, Barbui T. How to treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;30 [Epub ahead of print].
69. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, Marilus R, Villegas A, Tognoni G, Barbui T. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23:2224-32.
70. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, Tognoni G, Marchioli R; European Collaboration on Low-

- Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP). Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2446-52.
71. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:159-166.
 72. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2310-3.
 73. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, Oscier D, Polkey MI, Reilly JT, Rosenthal E, Ryan K, Pearson TC, Wilkins B. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:174-95.
 74. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P. Influence of the JAK2V617F mutational load at diagnosis on major clinical aspects in patients with polycythemia vera. *Blood* 2006; 108:6a.
 75. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, Leone G, Marfisi R, Porreca E, Ruggeri M, Rutjes AW, Tognoni G, Vannucchi AM, Marchioli R; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2006;136: 249-259.
 76. Silver RT. Imatinib mesylate (Gleevec™) reduces phlebotomy requirements in polycythemia vera. *Leukemia* 2003;17:1186-7.
 77. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Tura S. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89:215-32.
 78. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342:1255-1265.
 79. Cervantes F, Alvarez-Lazzan A, Domingo A, Arellano Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and Tolerability of danazol as a treatment for anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol* 2005;129:771-775.
 80. Adeyinka A, Dewald GW. Cytogenetic of chronic myeloproliferative disorders and related myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991;77:502-508.
 81. Tefferi A. Treatment approaches in myelofibrosis with myeloid metaplasia: the old and the new. *Semin Hematol* 2003;40:S18-S21.
 82. Rodríguez JN, Martino ML, Muniz R, Prados D. Recombinant Human erythropoietin for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Am J Haematology* 1995; 48:135-136.
 83. Rodríguez JN, Martino ML, Diequez J, Prados D. rHuEpo for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in patients and meta-analytic approach. *Haematologica* 1998;83:616-621.
 84. Hasselbach HC, Clausen NT, Jensen BA. Successful treatment of anemia in idiopathic myelofibrosis with recombinant human erythropoietin. *Am J Hematol* 2002;70:92-99.
 85. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Torrealbandell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of anemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;127:399-403.
 86. Visani G, Mele A, Malagola M, Isidori A, Finelli C, Piccaluga PP. Sequential combination of thalidomide and erythropoietin determines transfusion independence and disease control in idiopathic myelofibrosis previously insensitive to both drugs used as single agents. *Leukemia* 2003;17:1669-1670.
 87. Bacleitner-Hofmann T, Gisslinger H. The role of interferon-alfa in the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol* 1999; 78:533-538.
 88. Wilhelm M, Bueso-Ramos C, O'Brien S, Pierce S, Keating M, Talpaz M, Kantarjian HM. Effect of interferon-alpha therapy on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998;12:65-70.
 89. Lofvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1988;41:375-381.
 90. Manoharan A. A Management of myelofibrosis with intermittent hydroxyurea. *Br J Haematol* 1991;77:252-254.
 91. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, Spadea A, Montefusco E, Aloe Spiriti MA, Avvisati G, Breccia M, Pescarmona E, Mandelli F. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;116:576-81.
 92. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006;107:361-70.
 93. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082-4085.
 94. Canepa L, Ballerini F, Valardo R, Quintino S, Reni L, Clavio M, Miglino M, Pierri I, Gobbi M. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol* 2001;115:313-315.
 95. Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Comar C, Kikic F, Festini G. Thalidomide therapy in compensated and decompensated myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica* 2001;86:772-773.
 96. Piccaluga PP, Visani G, Pileri SA, Ascani S, Grafone T, Isidori A, Malagola M, Finelli C, Martinelli G, Ricci P, Baccarani M, Tura S. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia* 2002;16:1609-1614.
 97. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, Hook CC, Ansell SM, Levitt RM, Geyer SM, Tefferi A. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;117:288-296.
 98. Giovanni B, Michelle E, Letizia C, Filippo B, Pier Paolo P, Giuseppe V, Monia M, Gabriele P, Francesca Z, Ayalew T. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pooled analysis of individual patient data from five studies. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2301-2307.
 99. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541.
 100. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, Allred JB, Jones D, Byrne C, Zeldis JB, Ketterling RP, McClure RF, Giles F, Kantarjian HM. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-64.
 101. van Besien K, Deeg HJ. Hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Semin Oncol* 2005;32:414-421.
 102. Guardiola P, Anderson JE, Gluckman E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;343:659.
 103. Przepiorka D, Giral S, Khouri I, Champlin R, Bueso-Ramos C. Allogeneic marrow transplantation for myeloproliferative disorders other than chronic myelogenous leukemia: review of forty cases. *Am J Hematol* 1998;57:24-28.
 104. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, Cervantes F, Runde V, Arcese W, Bacigalupo A, Przepiorka D, O'Donnell MR, Polchi P, Buzyn A, Sutton L, Cazals-Hatem D, Sale G, de Witte T, Deeg HJ, Gluckman E. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center collaborative study. *Blood* 1999;93:2831-2838.
 105. Daly A, Song K, Nevill T, Nantel S, Toze C, Hogge D, Forrest D, Lavoie J, Sutherland H, Shepherd J, Hasegawa W, Lipton J, Messner H, Kiss T. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:35-40.
 106. Ditschkowski M, Beelen DW, Trensche R, Koldehoff M, Elmaagali AH. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:807-813.

Caratterizzazione del Diabete Doppio

Characterization of Double Diabetes

P POZZILLI, CHIARA GUGLIELMI

Area di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico

Premessa Nell'ultima classificazione del diabete pochi anni fa i termini "diabete di tipo 1" (T1D) e "diabete tipo 2" (T2D) sono stati introdotti per sostituire, rispettivamente, i termini "insulino dipendente" e "non insulino dipendente" riflettendo così due forme distinte della malattia in termini di patogenesi.

Negli ultimi anni si è evidenziato un aumento di nuovi casi sia di T1D che di T2D e parallelamente si è notato un aumento considerevole nei bambini e negli adolescenti di una nuova forma di malattia in cui sono presenti entrambe le forme di diabete, che è stata denominata "diabete doppio" (DD). L'insulino resistenza e l'obesità, insieme alla presenza dei markers dell'autoimmunità pancreatica, vale a dire autoanticorpi rivolti verso gli antigeni delle Beta cellule, definiscono tipicamente questa condizione.

Questi soggetti potrebbero avere un rischio maggiore per le complicanze connesse con la perdita della funzione delle beta cellule, compresa l'ipoglicemia, la chetoacidosi e le complicanze micro e macrovascolari tipicamente connesse con T2D.

Tuttavia, il riconoscimento del DD può porre i problemi. Nella maggior parte dei casi un ridotto "carico autoimmune" e un aumentato "carico metabolico" favoriscono una diagnosi corretta di DD in un bambino/adolescente diabetico.

Parole Indice Diabete doppio, prevenzione, caratterizzazione

Background In the latest classification of diabetes, the terms "type 1 diabetes" (T1D) and "type 2 diabetes" (T2D) were introduced to replace "insulin-dependent" and "non-insulin-dependent" diabetes, respectively, reflecting with the new nomenclature two distinct forms of the disease, in terms of pathogenesis.

The incidence of both type 1 and type 2 diabetes has shown a rise, in parallel with a notable increase in the incidence of a new expression of the disease in children and adolescents, with the characteristics of a mixture of the two types of diabetes, and referred to as "double diabetes". Insulin resistance and obesity, together with the presence of markers of pancreatic autoimmunity – namely, autoantibodies to Beta cell antigens – typically define this condition.

These subjects could have a greater risk for complications related with the loss of the beta cells function, such as hypoglycaemia, ketoacidosis and micro and macrovascular complications typically related with T2D.

However, recognition of DD can pose problems. In most cases, a reduction in the 'autoimmune load' and an increase in the 'metabolic load' are helpful for attaining a correct diagnosis in a diabetic child.

Index Terms Double diabetes, prevention, characterization

Il lavoro spetta in pari misura agli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Professor Paolo Pozzilli
Area di Endocrinologia e Diabetologia,
Università Campus Bio-Medico
Via Longoni 83 - 00155 Roma, Italy
Tel: +39 0622541 556
Fax: +39 0622541 456
p.pozzilli@unicampus.it

Premessa

Recenti dati suggeriscono che le differenze fra le due forme classiche di diabete (T1D e T2D) non sempre sono definite ed in molti casi i processi patogenetici possono coesistere (1).

Non sorprendentemente questo ha significato mettere in discussione la classificazione attuale del diabete e ha portato alcuni a proporre di declassificare questa malattia (2).

Anche il migliore modello animale di T1D (il topo NOD) ha dimostrato di avere un certo background genetico che lo può predisporre all'insulino resistenza prima della distruzione delle beta cellule ed in assenza di iperglicemia (3).

Queste osservazioni suggeriscono che anche i processi non immunologici possono essere importanti nella cascata degli eventi che conducono alla distruzione delle beta cellule e, per contro, un processo immuno mediato può accelerare la distruzione delle beta cellule nel T2D.

In ogni caso entrambe le forme di diabete sono in aumento in quasi tutti i paesi; il T1D è la malattia cronica più prevalente nell'infanzia e il T2D sta ora raggiungendo la proporzione di un'epidemia mondiale. L'aumento di incidenza del T1D nella decade passata, particolarmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni (4), può essere attribuito a cambiamenti dei fattori ambientali quantitativi o qualitativi, ma è assai improbabile che sia conseguenza di un effetto genetico in un periodo così breve.

L'aumentata incidenza di T2D nei bambini e negli adolescenti è più probabile che sia stata causata da un aumento di obesità e di vita sedentaria nei paesi sviluppati (5,6).

I giovani affetti da T2D mostrano caratteristiche di insulino resistenza (obesità, acanthosis nigricans, livelli elevati di insulina e di C-peptide, sindrome dell'ovaio policistico nelle ragazze) e tipicamente una storia familiare per T2D (7). Da un punto di vista clinico la loro iperglicemia è moderata, la chetosi è rara e il management dell'iperglicemia prevede l'utilizzo di ipoglicemizzanti orali ed una dieta idonea.

Descrizioni

Il termine diabete doppio (DD) applicato alla popolazione diabetica pediatrica è stato per la prima volta introdotto da Libman e da Becker (8,9) in riferimento a soggetti affetti da una forma atipica del diabete, che venne anche denominata diabete ibrido, diabete tipo 1.5 o LADY. La presenza dei *markers* di autoimmunità rivolti verso le beta cellule, anticorpi GAD, IA-2 e IAA, definiscono tipicamente i casi di DD nei pazienti affetti da T2D (10).

Seguendo l'attuale classificazione del diabete è difficile definire il tipo di malattia che caratterizza questi soggetti poichè essi sono affetti da T2D, in quanto obesi ed insulino resistenti, ma sono anche affetti da T1D perchè presentano anticorpi rivolti verso le beta cellule (11).

Non c'è dunque dubbio che questi soggetti presentano un fenotipo misto sia di T2D che di T1D (Tabella). Nella popolazione adulta questi oggetti sono solitamente definiti come LADA (12-14).

Tale definizione è basata generalmente sulla positività verso gli anticorpi, sull'età all'esordio della malattia (circa 35 anni) e sull'insulino-indipendenza dopo la diagnosi di iperglicemia per un periodo di almeno sei mesi.

Numerosi studi hanno dimostrato un corso più aggressivo della malattia nei soggetti LADA caratterizzato da un insuccesso della terapia con ipoglicemizzanti orali e da una perdita progressiva delle beta cellule che conduce solitamente alla dipendenza dall'insulina in cinque anni dalla diagnosi nei soggetti con più di un anticorpo rivolto verso le beta cellule (15). Il LADA è stato riscontrato in circa il 10% di tutti i casi di T2D, ma comunque l'insulino resistenza e l'obesità non sono caratteristiche principali dei soggetti affetti da LADA (16) mentre lo sono per il DD. Si può dunque dire che il LADA rappresenta l'estremità di un arcobaleno del diabete autoimmune che è distinguibile dalla forma classica di T1D solo perché viene diagnosticato nell'età adulta e si presenta con alcune caratteristiche cliniche, antropometriche e metaboliche generalmente associate al T2D (17). Malgrado l'obesità e la sindrome metabolica siano in aumento, in particolare fra gli Ispanici e gli Afro-Americani ma anche nei giovani Caucasici (18), conosciamo molto poco circa la prevalenza del DD. La prevalenza e il significato dei *markers* di autoimmunità nei giovani che si presentano clinicamente con T2D deve essere stabilita in diverse popolazioni. In particolare deve essere valutato se i giovani che presentano anticorpi anti beta cellule progrediscono più rapidamente verso l'insulino dipendenza rispetto a quelli con T2D senza anticorpi rivolti verso le beta cellule.

Ciò è inoltre di grande rilevanza perchè questi giovani possono presentare un rischio maggiore per complicanze associate alla perdita di funzionalità beta cellulare (chetoadidosi), al difficile management della malattia e alle complicanze microvascolari (19), oltre che alle complicanze macrovascolari tipicamente associate con il T2D.

• Il ruolo della genetica nel Diabete di tipo 1

Il T1D è una patologia multifattoriale in cui la suscettibilità genetica è un aspetto molto importante, anche se da solo sembra non sia sufficiente a determinare la patologia stessa. Studi genetici compiuti su famiglie con più membri affetti dalla malattia, su coppie di gemelli mono- zigoti e su modelli animali indicano come in questa patologia la componente genetica sia forte ma complessa e non possa essere classificata secondo un modello specifico di eredità. Il T1D è una malattia multigenica in cui i geni coinvolti non rappresentano varianti alterate da mutazioni deleterie ma sono geni polimorfici presenti in va-

Tabella: Caratteristiche cliniche e patogenetiche del Diabete di Tipo 1 (T1D), del Diabete Doppio (DD) e del Diabete di Tipo 2 (T2D).

	T1D	DD	T2D
Età di insorgenza della malattia	Infanzia +++ Adolescenza +++ Adulta +	Infanzia ++ Adolescenza ++ Adulta (LADA) +	Infanzia + Adolescenza ++ Adulta +++
Predisposizione genetica	HLA classe I e II, Ins VNTR, CTLA-4 PTPN 22,	?	AMP1, PPR γ 2 PC-1, TCF7L2
Fattori ambientali	Dieta, virus latte di mucca nell'infanzia	Stile di vita (dieta, vita sedentaria)	Stile di vita (dieta, vita sedentaria)
Anticorpi circolanti rivolti verso la beta cellula	+++	+	-
Immunità cellulo-mediata verso la beta cellula	+++	++	-
Secrezione C-peptide	-	+	+++
Insulino resistenza	- o +	++	+++
Markeres infiammatori (citochine, adipochine)	+	++	+++
Complicanze macro vascolari	+	++	+++

+++ : frequenza alta
 ++ : frequenza media
 + : frequenza bassa
 - : assenza

rianti alleliche ognuna con frequenza maggiore dell'1% nella popolazione generale. L'evento malattia è dato dall'interazione di più geni interessati con la partecipazione rilevante di fattori ambientali favorenti. La suscettibilità al T1D è pertanto multigenica ma di particolare rilevanza risulta essere il sistema HLA (Human Leukocyte Antigens), sebbene altri loci genici non-HLA contribuiscano alla comparsa del T1D nell'uomo. La prevalenza nei fratelli dei probandi diabetici è all'incirca del 6% (16), mentre la prevalenza nella popolazione generale è dello 0.4% (17).

• Il ruolo della genetica nel Diabete Doppio

È noto ed accettato che sia la genetica che l'ambiente svolgono un ruolo fondamentale nel T1D come è dimostrato dall'osservazione che la concordanza di malattia fra i gemelli identici è 30-50% (20, 21). È stato calcolato che l'HLA rappresenta circa 40% del rischio genetico, anche se altri geni sono coinvolti (22-24).

Il ruolo della genetica nel DD è certamente di grande interesse. Si può supporre che i principali geni associati con la predisposizione verso il T1D o verso il T2D, possono rappresentare i fattori genetici determinanti per il DD. Si può anche speculare che nel DD la frequenza del maggiore gene di suscettibilità per T1D (HLA) può essere ridotto mentre potrebbe esistere una più forte associazione con i geni associati con il rischio di T2D.

Di maggiore interesse per il DD sono i geni, che in considerazione della loro funzione, possono influenzare i processi patogenetici che funzionano sia nel T1D che nel T2D (25-32).

• Il ruolo dell'ambiente nel Diabete di tipo 1

Il T1D è una malattia cronica autoimmune a patogenesi multifattoriale in cui ad una suscettibilità genetica si associa l'interazione dell'organismo con l'ambiente.

Purtroppo la valutazione dei fattori ambientali è abbastanza difficile in quanto la varietà dell'ambiente e la mol-

tepicità delle possibili interazioni rendono questo studio particolarmente complesso. Tuttavia, data l'importanza di questo aspetto nella patogenesi del T1D sono stati intrapresi studi in proposito i cui risultati attuali sembrano essere molto interessanti e che sicuramente lo potranno essere ancor più nel prossimo futuro quando si potrà effettuare una valutazione a lungo termine di questi stessi studi.

Al momento sono stati proposti come particolarmente significativi numerosi fattori ambientali tra cui le infezioni virali, i vaccini, l'incompatibilità materno fetale e diversi fattori dietetici (33-37).

• *Il ruolo dell'ambiente nel Diabete Doppio*

I fattori ambientali che influenzano i processi che portano all'insorgenza di T1D e T2D possono effettivamente svolgere un ruolo importante nel DD. Sappiamo che un'epidemia mondiale di obesità come conseguenza dello stile di vita influenza il processo che determina l'insorgenza di T2D, ma ancora non sappiamo come questa circostanza o altri fattori connessi con l'obesità possano interessare o modulare il processo che conduce alla distruzione delle beta cellule. Sorprendentemente, in un terzo di bambini alla diagnosi di diabete è stato segnalato un aumento dell'indice di massa corporea (BMI), una forma di presentazione clinica che non era stata mai segnalata nel passato per il diabete diagnosticato nell'infanzia (38).

Numerose ipotesi sono state proposte. L'*Accelerator Hypothesis* sostiene che T1D e T2D siano lo stesso disordine metabolico legato all'insulino resistenza e predice un rapporto inverso fra BMI ed età alla diagnosi di T1D (39). L'aumento del BMI e l'insulino resistenza nei soggetti a rischio per T1D potrebbero accelerare il processo che conduce alla distruzione delle beta cellule. È ben noto che le adipocitochine (ed altri indicatori infiammatori collegati con l'obesità e l'insulino resistenza) hanno effetti immunomodulatori. Tali effetti possono innescare una risposta autoimmune determinando una modifica dell'equilibrio Th1/Th2 o alterando la funzione regolatrice delle cellule T (cellule CD4+CD25+). Un ruolo importante a tale riguardo può essere attribuito ai livelli di leptina che, mentre regolano la digestione del cibo e il BMI, sono direttamente correlati al grasso corporeo.

Un'altra interessante possibilità su come un BMI aumentato può favorire lo sviluppo di una risposta autoimmune verso la beta cellula è la recente osservazione che l'alto titolo di anticorpi antiGAD si collega positivamente ad un aumento del BMI.

Il meccanismo presunto può essere collegato ad una aumentata espressione di autoantigeni rivolti verso le beta cellule associati con IL-1, IFN e TNF, che favorisce la loro vulnerabilità verso una distruzione autoimmune. Di conseguenza aumentano le evidenze che la leptina e le cito-

chine correlate con l'obesità possano svolgere un ruolo predominante nel controllare l'autoimmunità suggerendo un loro potenziale effetto nell'amplificazione della risposta autoimmune nel DD (40).

• *Il ruolo dell'autoimmunità nel Diabete di tipo 1*

Nel T1D è possibile evidenziare nel pancreas la presenza di un'insulite, conseguente ad un'attivazione del sistema immunitario con movimento autoanticorpale, che determina il danno beta cellulare. Per insulite (41, 42) si intende un quadro istologico caratterizzato dall'infiltrazione delle beta cellule da parte di linfociti T, sia CD4+ che CD8+, di linfociti B, di cellule NK e di macrofagi (43).

È importante sottolineare che gli eventi autoimmuni e lo sviluppo di insulite possono iniziare anche diversi anni prima della manifestazione clinica della malattia, infatti, poiché siano evidenti i primi segni clinici, deve essere distrutta gran parte delle beta cellule pancreatiche.

Un aspetto fondamentale nello studio dell'autoimmunità cellulo-mediata nel T1D è l'evidenza di un numero elevato di antigeni presenti nelle beta cellule, bersaglio della risposta autoimmune.

L'evento cruciale patogenetico è proprio l'alterato riconoscimento da parte delle cellule T dell'autoantigene presentato dalle cellule APC. L'alterato riconoscimento induce la formazione di cloni di linfociti T autoreattivi, responsabili delle successive alterazioni della beta cellula.

Gli autoanticorpi, secondo numerosi studi, sembrano non partecipare direttamente alla distruzione beta cellulare né nel diabete umano né in modelli animali quali il topo NOD e il ratto BB. Tuttavia lo studio della risposta anticorpale ha contribuito in maniera fondamentale all'approfondimento delle conoscenze sull'origine e sulla storia di questa malattia (44).

• *Il ruolo dell'autoimmunità nel Diabete Doppio*

Attualmente per predire il T1D si valutano gli autoanticorpi rivolti verso gli antigeni delle beta cellule e la ridotta secrezione del C-peptide. Diversi studi hanno confermato che la combinazione di tre anticorpi (GAD, IA-2 ed IAA) è in grado di predire il T1D in cinque anni in quasi tutti i casi (45, 46). Per il DD, i dati raccolti suggeriscono che la progressione verso la distruzione delle beta cellule è più lenta. L'affinità di un anticorpo insieme all'analisi degli epitopi possono contribuire a raffinare la capacità di predire la progressione verso la distruzione delle beta cellule (47-49).

• *Diagnosi di Diabete Doppio*

Una volta che si è sviluppata iperglicemia in un bambino o in un adolescente obeso, il riconoscimento del tipo di

diabete può presentare alcuni problemi. I seguenti parametri clinici e biochimici possono essere utili nel diagnosticare un giovane affetto da DD:

- Presenza di caratteristiche cliniche di T2D, ipertensione, dislipidemia, aumentato BMI con aumentato rischio cardiovascolare rispetto ai bambini con un T1D classico. La storia familiare per T2D e T1D può essere presente.

- Presenza di un numero ridotto di caratteristiche cliniche tipiche di T1D tra cui perdita di peso, poliuria/polidipsia, insorgenza di chetoacidosi; la terapia insulinica non è la prima terapia di scelta rispetto ai soggetti affetti da T1D classico.

- Presenza di anticorpi rivolti verso gli antigeni beta cellulari ma a titolo ridotto.

• *Quale terapia per il Diabete Doppio*

Vista la rapidità con cui insorgono le varie problematiche associate all'obesità, i tentativi di prevenire lo sviluppo di una condizione come quella del DD risultano altamente rilevanti. Sfortunatamente, i trials clinici volti a prevenire la perdita progressiva di Beta-cellule che si osserva nel T1D sono stati condotti senza successo (50,51). Considerando che nel DD la funzione Beta-cellulare al momento della diagnosi è in gran parte conservata e che il suo declino risulta più lento rispetto al T1D classico, un intervento in grado di interferire con alcuni dei meccanismi coinvolti nei processi patogenetici potrebbe essere molto utile. Pertanto, un trial di immunomodulazione simile a quelli utilizzati nel T1D, potrebbe essere preso in considerazione per il DD.

Benché nel T1D la prevenzione sia ancora un obiettivo lontano, è stato dimostrato che nel T2D la prevenzione è possibile ed utile. I cambiamenti nello stile di vita sono determinanti nell'arrestare o quanto meno ritardare la progressione verso la malattia in soggetti a rischio per il T2D, probabilmente come conseguenza di un aumento della sensibilità all'insulina, come è stato dimostrato dal *Diabetes Prevention Program* (52). È stato infatti, è stato dimostrato che la dieta e l'attività fisica hanno un effetto altamente significativo nella prevenzione dell'insorgenza del T2D rispetto al placebo (l'incidenza è ridotta del 58%); i cambiamenti nello stile di vita hanno un effetto superiore anche alla terapia con la metformina (l'incidenza è ridotta del 31% rispetto al placebo). Non è stato ancora dimostrato se tale approccio alla malattia possa essere efficace nel DD, in tale patologia, infatti, svolgono un ruolo determinante anche i meccanismi autoimmuni.

Sono stati proposti nuovi trials per soggetti diabetici adulti con positività verso gli anticorpi insulari (LADA), utilizzando metformina e glitazone, volti a ridurre la resistenza all'insulina e a prevenire il declino della funzione Beta-cellulare. Un intervento mirato a modificare le abitu-

dini alimentari potrebbe anche alterare il corso della risposta autoimmune cambiando il pattern di secrezione delle adipocitochine (53). Si potrebbe argomentare che tali cambiamenti nel paziente obeso potrebbero avere un'influenza positiva nello sviluppo della malattia, interrompendo o arrestando temporaneamente il progresso della distruzione autoimmune delle Beta-cellule (limitando l'aumento del titolo autoanticorpale ed il numero di linfociti T che vengono convertiti nel pattern Th1 nei pazienti che perdono peso), con conseguente preservazione della massa Beta-cellulare. Mentre una dieta a basso contenuto calorico potrebbe essere sconsigliata in bambini in crescita, un programma che intervenga sulla perdita di peso con l'attività fisica dovrebbe forse essere il primo approccio nella prevenzione dello sviluppo del DD.

A tal riguardo, programmi di questo tipo dovrebbero essere considerati fondamentali nella nostra società. Qualora si presenti iperglicemia, la dieta e l'esercizio fisico dovrebbero essere la terapia di prima scelta. Nel caso in cui dovessero fallire tali interventi, deve essere introdotto il trattamento farmacologico. I vari regimi terapeutici consigliati per il T2D ad insorgenza giovanile, metformina, sulfaniluree, inibitori delle glucosidasi, tiazolidinedioni, glucagon-like peptide 1 (GLP1) e insulina possono essere considerati tutti validi nella terapia del DD. Quest'ultima però risulta particolarmente interessante come terapia di prima scelta in quanto è stato dimostrato, in uno studio condotto nel T1D a lenta progressione (54), come protegga la funzione beta cellulare e limiti la progressione verso l'insulino-dipendenza.

Conclusioni

È necessario condurre ulteriori ricerche sul DD, dalla caratterizzazione di questa forma di diabete in diversi gruppi etnici a studi di follow-up mirati a prevenire la morte Beta-cellulare. Debbono essere stabiliti protocolli appropriati per monitorare l'iperglicemia, considerando che bambini e adolescenti affetti da DD sono esposti a sostanze potenzialmente dannose per la loro salute. L'aspetto più importante, in fine, riguarda lo sviluppo di complicanze macrovascolari precoci in soggetti affetti da DD; tale fenomeno è di notevole rilevanza a causa della giovane età dei soggetti colpiti da tale forma di diabete. I dati ricavati dal *The Search for Diabetes in Youth Study* (SEARCH) mostrano che molti giovani sotto i 20 anni affetti da diabete hanno diversi fattori di rischio per le patologie cardiovascolari (55), ciò dovrebbe incoraggiare la creazione di linee guida per combattere la diffusione dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti e per prevenire lo sviluppo di patologie cardiovascolari in questi soggetti una volta divenuti adulti.

Bibliografia

- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2005; 48(6): 1038-1050.
- Gale EA. Declassifying diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:1989-1995.
- Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 12217-12218.
- Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
- Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005;164(11):705-707.
- Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(2):737-44.
- Libman IM. and Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 110-113.
- Becker DJ. et al. Changing phenotypes of IDDM. Is it type 1 or type 2? *Pediatric Research* 2001; 49: 93A.
- Gilliam LK, Brooks-Worrell BM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Pihoker C. Autoimmunity and clinical course in children with type 1, type 2, and type 1.5 diabetes. *J Autoimmun* 2005; 25(3): 244-250.
- Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: Double Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(2):52-57.
- Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 536-538.
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissen M, Ehrnstrom BO, Forsen B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48(1): 150-157.
- Pozzilli P. and Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460-1467.
- Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5): 1654-1659.
- Vadacca M. et al. Gender differences and the Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes with or without Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD). *Diabetes* 2006; 55: A283.
- Reinher T, DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child.* 2006; 91: 473-477.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 484-486.
- Muntoni SA, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A, Ciampalini P, Multari G, Suppa M., Matteoli MC, Lucentini L. Sebastiani LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini 13, Muntoni S. Incidence of insulin-dependent type 1 diabetes mellitus among Sardinian heritage children born in Lazio region (Italy). *Lancet* 1997; 349:160-162.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-1526.
- Metcalfe KA, Hitman GA, Rowe RE, Hawa M, Huang X, Stewart T, Leslie RD. Concordance for type 1 diabetes in identical twins is affected by insulin genotype. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 838-842.
- Gorodezky C, Alaez C, Murguia A, Rodriguez A, Balladares S, Vazquez M, Flores H, Robles C. HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmun Rev* 2006; 5(3):187-194.
- Laine AP, Nejentsev S, Veijola R, Korpinen E, Sjöroos M, Simell O, Knip M, Akerblom HK, Ilonen J. A linkage study of 12 IDDM susceptibility loci in the Finnish population. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(2): 144-149.
- Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1210-1217.
- Freeman H, Cox RD. Type-2 diabetes: A cocktail of genetic discovery. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 202-209.
- Sigal RJ, Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Codon 972 polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene, obesity, and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1657-1659.
- Federici M, Hribal ML, Ranalli M, Marselli L, Porzio O, Lauro D, Borboni P, Lauro R, Marchetti P, Melino G, Sesti G. The common Arg972 polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes apoptosis of human pancreatic islets. *FASEB J.* 2001; 15(1): 22-24.
- Federici M, Petrone A, Porzio O, Bizzarri C, Lauro D, D'Alfonso R, Patera I, Cappa M, Nistico L, Baroni M, Sesti G, di Mario U, Lauro R, Buzzetti R. The Gly972-->Arg IRS-1 variant is associated with type 1 diabetes in continental Italy. *Diabetes* 2003; 52(3): 887-890.
- Altschuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES. The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000; 26(1): 76-80.
- Dalquist G, Kallen B. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 671-675.
- Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, Pozzilli P. Cell-mediated immune response to t3-casein in recent onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet* 1996; 348: 926-928.
- Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonnrot M, Koskela P, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Hyoty H; Finnish TRIGR Study Group. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 271-277.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, Valente L, Khazrai M, Visalli N; IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(11): 680-683.
- Kukreja A. and Maclaren NK. NKT cells and type-1 diabetes and the "hygiene hypothesis" to explain the rising incidence rates. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 323-333.
- Dube MC, Joannise DR, Prud'homme D, Lemieux S, Bouchard C, Perusse L, Lavoie C, Weisnagel SJ. Muscle adiposity and body fat distribution in type 1 and type 2 diabetes: varying relationships according to diabetes type. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(12): 1721-1728.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-54.
- Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Evidence for heterogeneous pathogenesis of insulin-treated diabetes in black and white children. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2876-2882.
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(7): 914-922.
- Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 89-117.
- Bach H. Insulin dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1995; 15: 516-542.

42. Castano L, Eisenbarth GS. Type I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 647-679.
43. Knip M, Kukko M, Kulmala P, Veijola R, Simeil O, Akerblom HK, Ilonen J. Humoral beta cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002; 115(1): 48-54.
44. Tuomilehto J, Zimmet PZ, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamäki K, Stengard J, Rowley MG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994; 343: 1383-1385.
45. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PG, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998; 47(12): 1857-1866.
46. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M. Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3896-3902.
47. Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E. In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1830-1832.
48. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2004; 114(4): 589-597.
49. Schlosser M, Banga JP, Madec AM, Binder KA, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R, Gilliam LK, Luo D, Hampe CS. Dynamic changes of GAD65 autoantibody epitope specificities in individuals at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(5): 922-930.
50. Gale EA, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925-931.
51. Rhodes ET, et al. Effect of low-dose insulin treatment on body weight and physical development in children and adolescents at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1948-1953.
52. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2003; 346: 393-403.
53. Kuchroo VK, Nicholson LB. Immunology: Fast and feel good? *Nature* 2003; 422: 27-28.
54. Maruyama T, et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005: 362-369.
55. Rodriguez BL, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1891-1896.

Il Trapianto Crossover: Aspetti Generali e di Etica

Crossover Transplantation: General and Ethical Aspects

C PETRINI¹, S VENETTONI², A NANNI COSTA²

1. Unità di Bioetica - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità. 2. Centro Nazionale Trapianti - Istituto Superiore di Sanità

Premessa La trapiantologia solleva vari problemi di forte rilevanza etica. Alcuni problemi sono comuni per ogni tipo di trapianto (per esempio: consenso informato, rischi di commercializzazione, priorità tra i pazienti in attesa, valutazione dei rischi). Esistono poi problemi specifici per il trapianto da cadavere (per esempio: accettazione da parte dell'opinione pubblica della definizione e dell'accertamento della morte con criteri neurologici) ed altri per il trapianto da vivente (per esempio: motivazioni del donatore e rischi per il donatore). Ciascuno di tali problemi è, a sua volta, collegato con una più vasta serie di argomenti oggetto della bioetica. Una discussione completa dei problemi di etica dei trapianti d'organo richiederebbe una trattazione molto ampia ed articolata. Il presente articolo affronta il caso specifico del trapianto cosiddetto "crossover" (o "incrociato"), come esempio emblematico che solleva molti dei problemi di etica ricorrenti nel settore dei trapianti. Lo spunto è offerto da un documento del Centro Nazionale Trapianti entrato in vigore il 20 novembre 2006 che regola per la prima volta in Italia il trapianto di rene da donatore vivente con modalità incrociata [1]. Gli aspetti di etica del trapianto cosiddetto "crossover" sono qui presentati all'interno della problematica più vasta del trapianto da donatore vivente.

Parole Indice Bioetica. Trapianto. Trapianto da Vivente. Italia

Background Transplantation raises various issues of high ethical impact. Some problems are common for all kinds of transplantation (such as informed consent, risks of trading, priority of allocation to patients on waiting lists, risk assessment). Some others are specific to cadaveric transplantation (such as acceptance by public opinion of brain death definition and diagnosis) and others for living transplantation (such as donor motivations and risks for the donor). Each issue is in turn linked to a more extensive series of bioethical subjects. A thorough discussion of the ethical issues in organ transplantation would require a broad and clear coverage. Such paper covers the specific case of crossover transplantation, as symbolic example that gives rise to many recurring ethical issues in the transplant field. The occasion is the issuing of a document by the Italian National Transplant Centre that was enforced as of November 20 2006 and that regulates crossover kidney transplantation from living donor for the first time ever in Italy [1]. The ethical facets of the so called crossover transplant are here discussed within the broader issue of transplant from living donor.

Index Terms Bioethics. Transplantation. Living Donor Transplantation, Italy

Il lavoro spetta in pari misura agli autori
All authors participated equally in this work

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Carlo Petrini
Unità di Bioetica
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità
Via Giano della Bella 34
00162 Roma - Italia
Tel. (+39) 0649904299
Fax (+39) 0649904303
E-mail: carlo.petrini@iss.it

Riassunto breve

L'articolo presenta aspetti generali e di etica del trapianto da vivente nella modalità cosiddetta "incrociata", che è stata introdotta e regolamentata in Italia con un documento del Centro Nazionale Trapianti.

Short summary

The paper illustrates general and ethical aspects of the so called "crossover" transplantation, which has been introduced and regulated in Italy by a document issued by the National Transplantation Centre.

1. Definizione di trapianto crossover

1.1. Il trapianto crossover

Il trapianto crossover può essere attuato quando vi sono almeno due coppie, ciascuna delle quali è composta da un paziente in attesa di trapianto di rene e da una persona a lui consanguinea o affettivamente vicina (*emotionally related*) disposta alla donazione, ma biologicamente incompatibile. Se si constata che vi è compatibilità biologica tra il donatore della prima coppia e il ricevente della seconda e viceversa, e se vi è il consenso dei quattro soggetti, è possibile effettuare una donazione "incrociata" tra le coppie.

Il trapianto crossover fu proposto per la prima volta nel 1986 da Felix T. Rapaport [2] L'anno successivo la proposta fu presentata in modo più articolato [3].

1.2. Le modalità diretta ed indiretta

Il trapianto "crossover" nella modalità sopra descritta è definito di tipo "diretto". È questo il tipo più praticato ed è quello attualmente regolamentato anche in Italia. Nel caso più semplice coinvolge due coppie, ma sono possibili anche trapianti crossover diretti che coinvolgono un numero maggiore di coppie, per trovare le migliori compatibilità possibili [4].

Sono stati anche proposti, almeno teoricamente, trapianti crossover "indiretti". La modalità indiretta, analogamente a quella diretta, ha origine da una coppia in cui un soggetto necessita del trapianto e l'altro soggetto, consanguineo o legato affettivamente, è disposto alla donazione, ma incompatibile. In questo caso, tuttavia, la donazione non avviene tra due coppie nelle stesse condizioni (come il caso diretto sopra descritto): l'organo del donatore viene trasferito ad un soggetto che si trova in lista d'attesa per il trapianto da cadavere, ed il paziente inizialmente associato al donatore prende il posto del ricevente nella lista d'attesa [5].

Un caso particolare di trapianto indiretto è lo schema cosiddetto "domino", proposto nel 2006. In questo caso al-

l'origine vi sono: un soggetto (donatore A) disposto a donare un organo ed una coppia (donatore B e ricevente C) nella situazione sopra descritta. Se vi è compatibilità, A può donare l'organo a C, e B può accettare di donare l'organo ad un ricevente E di un'altra coppia (donatore D e ricevente E) nelle stesse condizioni. A sua volta D può donare l'organo al ricevente di un'altra coppia, innescando così una "cascata" [6, 7].

Il trapianto crossover diretto è praticato in vari Paesi. I modelli indiretti sono invece stati finora proposti teoricamente come simulazioni. Essi sollevano tutti i problemi tipici del trapianto crossover, ed in aggiunta ulteriori problemi di giustizia ed equità in quanto interferiscono con le priorità nelle liste d'attesa.

2. Il trapianto crossover in Italia

Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) italiano ha prodotto un documento intitolato "Protocollo per la realizzazione del trapianto di rene da vivente in modalità incrociata". Il documento è frutto dei lavori di una Commissione ad hoc iniziati nel 2005 e discussi in una "Consensus conference" convocata a Roma, all'Istituto Superiore di Sanità, il 20 settembre 2006.

Il CNT è l'autorità italiana di indirizzo e controllo nel settore dei trapianti [8]. Il CNT ha tra i suoi compiti la definizione di "linee guida rivolte ai centri regionali e inter-regionali per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale"[9].

Il documento italiano sul trapianto incrociato rappresenta un'innovazione di grande portata. La tecnica è infatti diffusa in alcuni Paesi (di cui si dirà nel seguito), è stata da più parti sollecitata (nell'ottobre 2005 un quotidiano nazionale commentava il primo trapianto crossover eseguito in Germania con un editoriale dall'eloquente titolo: "La nostra legge non lo vieta, ma nessuno lo fa" [10]), ma allo stesso tempo suscita profondi interrogativi, dai punti di vista sia tecnico che di etica [11].

Il documento italiano contiene prevalentemente indicazioni su aspetti tecnici e clinici per l'esecuzione degli interventi chirurgici. Enuncia però anche una serie di requisiti di etica irrinunciabili (per esempio: consenso informato, valutazione dei rischi e dei benefici, divieto di commercializzazione), sui quali si tornerà nei paragrafi successivi di questo articolo. Il documento evidenzia come gli aspetti tecnici e gli aspetti di etica siano fortemente connessi o collegati.

Il punto 2.5 del documento stabilisce: "La valutazione di fattibilità del trapianto incrociato riguarderà non solo aspetti clinici e immunologici, ma anche aspetti etici (concernenti eventuali pre-valutazioni positive o negative etiche dei donatori e dei riceventi), sociali (concernenti la reale situazione sociale relativamente alla tematica del tra-

pianto incrociato, dei donatori e dei riceventi) e psicologici (concernenti l'atteggiamento psicologico dei riceventi e dei donatori relativamente alla modalità incrociata in quanto tale, alla capacità individuale di affrontare l'iter dell'inserimento in lista di attesa, l'attesa, la fase pre-operatoria e quella post-operatoria. Tale valutazione sarà effettuata da una parte terza prima a livello regionale, e successivamente, a livello nazionale (centrale) da una commissione identificata dal Centro Nazionale Trapianti".

Il successivo punto 2.6 prevede che la commissione nazionale sia composta da:

- 4 membri del Centro Nazionale Trapianti e i direttori e/o responsabili dei Centri Interregionali di Riferimento (CIR);
- 1 chirurgo trapiantatore, 1 nefrologo, 1 immunologo per area (scelti dai responsabili delle aree interregionali);
- 1 esperto in trapianti, 1 medico legale, 1 psicologo/psichiatra, 1 esperto in campo etico-bioetico (individuati dal Centro Nazionale Trapianti);
- 1 rappresentante del Ministero della salute;
- 1 rappresentante delle Regioni;
- 1 rappresentante dei pazienti;

Allo stesso punto si stabilisce inoltre che "Partecipano alla riunione della commissione di parte terza nazionale anche i componenti delle parti terze regionali che sono coinvolte nella procedura"

Ovviamente il trapianto crossover, in quanto caso particolare di trapianto da vivente, deve essere conforme anche alle norme più generali che regolano il trapianto da vivente. In Italia è in vigore la legge n. 458 del 26 giugno 1967 intitolata "Trapianto del rene tra persone viventi" [12], che risale ad un'epoca in cui il trapianto crossover non era stato ancora proposto.

Altri riferimenti vincolanti sono le "Linee guida per il trapianto renale da donatore vivente" [13] del CNT e le "Linee guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi della Conferenza Stato-Regioni" [14].

3. Il trapianto crossover nel mondo

Il trapianto "crossover" è praticato in varie Nazioni.

3. 1. Corea del Sud

La Corea del Sud è stata la prima nazione ad introdurre un programma di trapianto crossover. Nel 1991 fu avviato un programma al Yonsei University College of Medicine di Seoul. Il programma fu inizialmente applicato a pazienti affetti di patologie renali in stadio terminale. Esso subì successivi aggiornamenti, specialmente ampliando le cate-

gorie dei possibili donatori. Sono accettati come donatori: familiari con uno stretto legame di parentela, coniugi, amici, volontari. I donatori vengono accettati sulla base della compatibilità biologica e di un approfondita valutazione delle motivazioni e delle caratteristiche psicologiche [15].

3. 2. Germania

Il primo trapianto crossover in Germania è stato effettuato nel mese di ottobre 2005 presso le università di Amburgo ed Essen.

La normativa tedesca sui trapianti entrata in vigore nel 1997, che consentiva il trapianto da donatore vivente consanguineo o legato affettivamente, vietava il trapianto crossover. Tuttavia, nel 2003 la Corte Sociale Federale promulgò una normativa a seguito di un caso iniziato nel 1999, quando una coppia tedesca si recò in Svizzera per effettuare un trapianto crossover con una coppia locale. L'assicurazione tedesca all'epoca rifiutò il rimborso delle spese, in base al fatto che in Germania la pratica era illegale. La Corte si pronunciò però a favore della coppia, imponendo il pagamento da parte dell'assicurazione ed aprendo così la possibilità di effettuare la pratica anche in territorio tedesco [16, 17].

3. 3. Gran Bretagna

Il 25 aprile 2006 la *Human Tissue Authority* inglese ha annunciato l'entrata in vigore dal 1 settembre 2006 di una nuova norma che autorizza il trapianto crossover [18, 19]. In tale data entra anche completamente in vigore [20, 21] lo *Human Tissue Act* promulgato nel 2004 [22].

3. 4. Olanda

In Olanda è operativo dal 2004 il programma nazionale di trapianto crossover, che coinvolge sette centri: Amsterdam, Groningen, Leiden, Maastricht, Nijmegen, Rotterdam e Utrecht. Il sistema olandese è completamente centralizzato: vi è un unico database nazionale delle coppie di donatori e riceventi, che con opportuni algoritmi seleziona gli scambi migliori sulla base della compatibilità biologica, delle liste di attesa, dell'età e di molti altri parametri. Il programma prevede che i due donatori si trasferiscano nel centro dove è situato il ricevente e che gli interventi chirurgici siano effettuati contemporaneamente in condizioni di anonimato (le procedure garantiscono infatti che le due coppie non vengano a conoscersi tra loro). Il programma prevede una valutazione non soltanto di tutti gli aspetti medico-clinici necessari, ma anche colloqui per la valutazione delle caratteristiche psicologiche dei componenti delle coppie e per fornire le informazioni necessarie per una scelta consapevole [23, 24, 25].

3. 5. Stati Uniti d'America

Negli Stati Uniti d'America il trapianto crossover è praticato in numerosi centri.

Nel 2003 alla John Hopkins University di Baltimora è stato effettuato il primo trapianto crossover al mondo coinvolgente tre coppie (e quindi con sei interventi chirurgici svolti contemporaneamente) [26].

Il 13 settembre 2006 al Mary Hitchcock Memorial Hospital di Lebanon (New Hampshire) è stato praticato un trapianto crossover tra due coppie in una delle quali il ricevente aveva già subito un trapianto di rene nel 1991 [27].

In alcuni Stati sono attivi programmi per la realizzazione di trapianti crossover. Per esempio nel Massachusetts esiste il *New England Program for Kidney Exchange* [28].

3. 6. Altri Stati

Il trapianto crossover è praticato anche in altri Stati, tra cui:

- Israele [29];
- Messico [30];
- Romania [31];
- Svizzera [32].

In ogni Stato in cui è stata introdotta, la procedura crossover ha permesso di effettuare un numero considerevole di interventi. Per esempio in Olanda nel periodo intercorso tra gennaio 2004 e gennaio 2006 hanno partecipato al progetto 116 coppie, per 58 delle quali è stato possibile individuare una compatibilità ed effettuare il trapianto [33].

I proponenti del trapianto crossover indiretto con modalità domino hanno stimato, mediante modelli matematici, che se il modello fosse stato applicato negli Stati Uniti nel periodo dal 1998 (quando fu eseguito il primo trapianto indiretto da vivente) al 2006, durante il quale secondo i dati dell'*United Organ of Network Sharing* (UNOS) sono stati effettuati 302 trapianti, si sarebbero potuti effettuare 583 interventi [7].

4. Il trapianto crossover nei documenti istituzionali

Per affrontare gli aspetti di etica del problema del trapianto crossover, come di altri argomenti rilevanti per la bioetica, è opportuno innanzi tutto fare riferimento alla normativa vigente ed ai documenti emanati da istituzioni nazionali ed internazionali.

Alla normativa italiana si è accennato nel paragrafo 2.

I documenti istituzionali si configurano in modi diversi (pareri, linee guida, dichiarazioni, etc.). In genere essi non sono vincolanti, ma costituiscono riferimenti autorevoli che non possono essere trascurati.

Esistono molti pronunciamenti sul trapianto da vivente, ma sono pressoché assenti riferimenti specifici al trapianto

to crossover. Qui di seguito si riportano in modo sintetico i punti più rilevanti di alcuni documenti istituzionali sul trapianto da vivente. Tali principi, infatti, sono applicabili anche al trapianto crossover. Una delle poche istituzioni che hanno preso esplicitamente posizione sull'argomento (sebbene all'interno di un documento riguardante l'intera problematica del trapianto da vivente, e non specialmente dedicato al trapianto crossover) è la Commissione Nazionale di Etica per la Medicina (NEK-CNE) svizzera [34]. Nel seguito ci si soffermerà quindi in particolare sul documento della NEK-CNE.

4. 1. Organizzazione Mondiale della Sanità

Il documento *Guiding principles on human organ transplantation* [35] dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riguarda il trapianto sia da cadavere, sia da vivente.

Al trapianto da vivente è dedicato il principio n. 3, dove si afferma: "Gli organi per trapianto devono essere rimossi preferibilmente dai corpi di persone decedute. Comunque, persone viventi adulte possono donare organi, ma in generale tali donatori dovrebbero essere geneticamente legati ai riceventi. Si possono fare eccezioni nel caso di trapianti di midollo osseo o altri tessuti rigenerativi accettabili. Un organo può essere rimosso dal corpo di un donatore vivente adulto se il donatore dà libero consenso. Il donatore deve essere libero da ogni indebita influenza e pressione e sufficientemente informato per comprendere e soppesare rischi, benefici e conseguenze del consenso".

Al successivo principio 4 si afferma: "Nessun organo deve essere rimosso dal corpo di un minore con lo scopo di trapianto. Eccezioni possono essere previste dalla legge nazionali nel caso di tessuti rigenerativi".

Sono significativi anche per il trapianto crossover, e non soltanto per quello da vivente, i principi che trattano dei rischi di commercializzazione.

Al principio n. 5 si stabilisce che "Il corpo umano e le sue parti non possono essere soggette a transazioni commerciali. Di conseguenza, dare o ricevere pagamenti (incluso ogni altro compenso o remunerazione) deve essere proibito".

Il principio n. 6 riguarda la pubblicità: "Fare pubblicità della necessità o della disponibilità di organi, nella prospettiva di offrire o chiedere un pagamento, deve essere vietato".

Per rafforzare il divieto di commercializzazione l'OMS stabilisce, al principio n. 7, che "Per i medici e gli altri professionisti sanitari deve essere proibito impegnarsi in procedure di trapianto di organi se vi sono ragioni per ritenere che gli organi impiegati siano stati soggetti a commercializzazione". Nella stessa direzione è orientato il principio n. 8: "Deve essere vietato per ogni persona o struttura ricevere qualsiasi pagamento che ecceda una giustificabile tariffa per i servizi resi".

4. 2. Associazione Medica Mondiale

Durante la sua 52ma Assemblea, svoltasi ad Edimburgo nell'ottobre 2000, l'Associazione Medica Mondiale ha adottato una dichiarazione sulla donazione ed il trapianto di organi e tessuti umani [36]. Il documento riguarda i trapianti da vivente e da cadavere. Si richiamo qui sinteticamente i punti salienti del documento della WMA, con particolare riferimento al trapianto da vivente.

La WMA stabilisce innanzi tutto alcuni obblighi di carattere generale per i medici. Tra questi viene ricordata in primo luogo la centralità del paziente, sia esso donatore oppure ricevente. Si ricordano anche i doveri sociali che spettano ai medici, e tra questi la promozione di un equo utilizzo delle risorse, la prevenzione, la promozione del benessere e della salute. Si ribadisce anche il dovere di rispettare tutte le regole e normative vigenti.

La WMA individua inoltre una serie di valori fondamentali rilevanti per il trapianto d'organo, ed in particolare:

- L'altruismo disinteressato verso persone sofferenti.
- La scelta libera e consapevole che deve caratterizzare l'atto del dono e il consenso dato da chi si sottopone all'intervento per ricevere un organo.
- Il rispetto della privacy e della dignità di ogni persona.
- Il diritto ad accedere alle cure necessarie ed efficaci.
- La WMA si sofferma anche su alcuni aspetti sociali:
- La promozione di strategie nazionali complete e coordinate per regolare il settore dei trapianti.
- La promozione di politiche atte a favorire la donazione.
- La coerenza che vi deve essere tra tali politiche ed i valori sociali condivisi.
- La necessità che i cittadini siano consapevoli della possibilità di donare gli organi e dei significati della scelta, tanto quando essa sia verso l'assenso per la donazione, quanto nel caso opposto.
- La necessità di promuovere decisioni consapevoli sia nel caso che si adotti il criterio del "consenso presunto", sia nel caso che si scelga la politica della scelta esplicita.
- L'opportunità di istituire registri nazionali, allestiti e mantenuti garantendo la riservatezza e la tutela dei dati personali, sia di coloro che consentono alla donazione, sia di coloro che non consentono.
- Una parte rilevante del documento della WMA è dedicata alle caratteristiche del consenso per la donazione:
- Per le persone impossibilitate ad esprimere il consenso occorre fare riferimento ai familiari più stretti o a chi ha legalmente il compito della tutela.
- Il consenso del donatore è indispensabile ed è il primo criterio da considerare.

- Prima di qualsiasi intervento si deve verificare che il consenso sia realmente libero ed informato.
- L'efficacia dei programmi per la donazione di organi non si misura sulla base del numero di persone che esprimono consenso, bensì sulla base della qualità dell'informazione fornita e dell'autonomia nella decisione.
- Le persone che si trovano in condizioni tali da non poter esprimere un consenso privo di condizionamenti, come ad esempio i prigionieri, dovrebbero essere esclusi da programmi di donazione di organi (a meno che il ricevente sia un familiare legato da uno stretto vincolo di parentela).

La WMA elenca inoltre le principali informazioni che dovrebbero sempre essere fornite prima di chiedere il consenso. Tra queste vi sono: i rischi ed i benefici, le tecniche utilizzate, le possibili alternative.

Il punto 26 del documento della WMA riguarda specificamente la donazione da vivente, a proposito della quale si afferma che "devono essere fatti particolari sforzi per assicurare che la scelta circa la donazione sia libera da coercizioni. Gli incentivi finanziari per fornire o ottenere organi e tessuti per trapianto potrebbero essere coercitivi e devono essere proibiti. Gli individui incapaci di intraprendere decisioni consapevoli, come per esempio i minori e le persone mentalmente incompetenti, non devono essere presi in considerazione come potenziali donatori viventi, se non in circostanze molto limitate, sulla base di pareri di comitati etici o di protocolli stabiliti. Al fine di evitare conflitti di interesse, i medici che ottengono il consenso informato dal donatore vivente non dovrebbero far parte dell'équipe chirurgica per il ricevente".

4. 3. Consiglio d'Europa

4. 3. 1. Il "Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina riguardante il trapianto di organi e tessuti di origine umana"

La "Convenzione del Consiglio per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina" [37] prevede una serie di protocolli addizionali su temi specifici, alcuni dei quali sono già stati promulgati. Uno di questi riguarda il trapianto di organi e tessuti di origine umana [38], ed è stato definitivamente approvato il 24 gennaio 2002.

Una parte considerevole del documento (ed in particolare il capitolo III) è dedicato ai trapianti da vivente.

Nel documento del Consiglio d'Europa si afferma innanzi tutto che il prelievo di un organo da una persona vivente può essere effettuato per il beneficio terapeutico del ricevente quando non vi sia disponibilità di un organo adat-

to da cadavere e quando non vi siano terapie alternative al trapianto e di efficacia comparabile. Si afferma poi che donatore e ricevente devono essere legati da una stretta relazione personale definita dalla legge o, in assenza di questa, sotto condizioni definite dalla legge e con l'approvazione di un organismo indipendente appropriato. Una particolare attenzione è raccomandata per i rischi che può correre il donatore, sotto i profili sia psicologico, sia fisico: il prelievo dell'organo non deve essere effettuato se si intravedono rischi gravi. Il protocollo ricorda inoltre come il donatore debba ricevere informazioni complete ed appropriate, che gli permettano di esprimere un consenso libero e consapevole. Le informazioni devono riguardare anche i diritti prescritti dalla legge per la protezione dei donatori, ed in particolare il diritto ad avere accesso ad un parere indipendente sui rischi, fornito da un professionista con esperienza appropriata e non coinvolto nelle procedure di rimozione o di successivo trapianto. Tra i diritti vi è anche la possibilità di ritirare il consenso, in ogni momento fino a quando l'intervento è compiuto in modo irreversibile. Il Consiglio d'Europa elenca inoltre una serie di circostanze in cui eccezionalmente è possibile procedere ad un espianamento anche da soggetti incapaci di esprimere il consenso.

Altri punti del Protocollo particolarmente significativi per quanto riguarda i trapianti da vivente si riferiscono alla proibizione di guadagni economici e di traffici commerciali (capitolo VI), alla tutela della confidenzialità (capitolo VII), alla cooperazione tra le parti coinvolte negli interventi (capitolo IX).

4. 3. 2. Altri documenti

Nell'ambito del Consiglio d'Europa è istituito un "Comitato di esperti sugli aspetti organizzativi di cooperazione nel trapianto d'organo" (SP-CTO). Nell'ambito di tale Comitato è stata preparata una bozza di "Raccomandazione sul trapianto di reni da donatori viventi che non sono geneticamente correlati con il ricevente (*non-genetically related living kidney transplants*)" [39].

Il documento enuncia, tra l'altro, una serie di situazioni in cui può essere autorizzato il trapianto da donatore vivente non consanguineo. Secondo il Comitato l'autorizzazione può essere concessa quando:

- il donatore vivente, sia esso coniuge, suocero o amico da lungo tempo delle famiglie coinvolte ha una ben radicata relazione affettiva con il ricevente;
- il donatore vivente comprende completamente i rischi coinvolti;
- il donatore vivente è stato adeguatamente esaminato per valutare ogni controindicazione fisica o psicologica/psichiatrica;
- al donatore si offre un follow-up a lungo termine.

4. 4. I Comitati Nazionali per la Bioetica

I Comitati Nazionali di vari Paesi si sono occupati del trapianto da vivente in generale, ma senza riferimento al trapianto crossover. Tra questi vi è anche il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) italiano [40]. I punti principali enunciati dal CNB sono sostanzialmente condivisi anche dagli altri Comitati nazionali che si sono pronunciati sull'argomento. Pertanto, si richiamano qui brevemente i principi proposti dal CNB come esempio significativo.

4. 4. 1. Il trapianto da vivente secondo il Comitato Nazionale per la Bioetica italiano

Nel documento "Il problema bioetico del trapianto di rene da vivente non consanguineo" il CNB enuncia alcune raccomandazioni [41]:

- "Non si deroghi dal principio dell'apprezzamento serio della compatibilità immunologica, per l'adeguata tutela del ricevente".
- "Il prelievo da vivente non possa essere eseguito in caso di rischi eccessivi per il donatore".
- "Tutte le eventuali conseguenze a carico della salute del donatore devono essergli comunicate e chiarite con precisione".
- "Il donatore dia consenso valido, libero e informato".
- "Il donatore sia consanguineo e affettivamente vicino al ricevente (*emotionally related*)".
- "La documentazione relativa a tale vincolo di prosimità deve essere raccolta e resa disponibile per eventuali necessità".
- "La donazione avvenga alla presenza e sotto l'egida del magistrato".

Il CNB pertanto manifesta un parere "a favore di un'estensione – anche se molto controllata – del prelievo da vivente anche non consanguineo ma solo *emotionally related*".

È interessante notare che "il CNB ritiene che la valutazione nei casi "non semplici" di prelievo di organi necessiti di una duplice riflessione:

- "a livello prettamente morale: (...) sotto il profilo morale ogni atto di vera donazione, anche se qualificabile come super-erogatorio, non può che godere di altissimo apprezzamento;
- a livello legislativo: (...) si ritiene di dover rimettere ad un atteggiamento prudenziale del legislatore la possibilità di limitare o eliminare l'eccezione già prevista alla regola (la regola generale che vieta la donazione di organi tra non consanguinei) qualora si dovesse reputare che proprio la previsione di tale eccezione possa incoraggiare una degenerazione della corretta prassi dei trapianti, specie in direzione di una compravendita degli organi" [42].

Queste affermazioni rispetto ai casi che lo stesso CNB definisce "non semplici" sono particolarmente interes-

ti per la situazione in esame, ed offrono due criteri importanti: la valorizzazione del dono come gesto gratuito e generoso; la necessità di una precisa regolamentazione orientata verso posizioni prudenziali.

4. 4. 2. *Il trapianto da vivente ed il trapianto crossover secondo la Commissione Nazionale di Etica per la Medicina svizzera*

Nel già citato “Parere n. 6/2003 - Regolamentazione del prelievo di organi da viventi nella legge sui trapianti”, approvato il 17 novembre 2003, la NEK-CNE dedica un paragrafo al trapianto crossover. La NEK-CNE individua sei punti rilevanti per l’etica, che pone in forma interrogativa. A ciascun punto la Commissione fornisce una molto breve risposta:

- “La donazione crossover riduce il “beneficio” psicologico del donatore?” Secondo la NEK-CNE “non è giustificato prevedere una limitazione della donazione cross-over solo per questo motivo”.
- “La donazione cross-over permette di compiere progressi nel campo della trapiantologia?” Secondo la NEK-CNE “poiché la sopravvivenza di un organo donato da vivente è superiore a quella di un organo da donatore in morte cerebrale, la ricerca e la combinazione di coppie presentano un interesse terapeutico. Quest’ultimo non può tuttavia costituire un argomento contro il trapianto cross-over. La questione deve essere affrontata ogni qualvolta ci si trovi di fronte ad una ponderazione che concerne le parti coinvolte”.
- “Esiste un “fattore di costo psicologico” dovuto al fatto che il ricevente non conosce il donatore?” Secondo la NEK-CNE “questo fattore è del tutto individuale e può essere percepito solo dai diretti interessati. In generale, non mette in forse questo tipo di trapianto”.
- “La donazione cross-over può essere considerata una sorta di relazione commerciale?” Secondo la NEK-CNE “la donazione di un organo compatibile (...) non può essere considerata un’operazione commerciale” e “le situazioni di pressione che possono sorgere non differiscono da quelle che caratterizzano la donazione diretta”.
- “Per questo aspetto di donazione vi è un rischio maggiore di commercializzazione?” Secondo la NEK-CN il rischio di commercializzazione è insito in ogni tipo di donazione, anche non cross-over e “il divieto generalizzato di commercio di organi è sufficiente per prevenire tale rischio”.
- “Il ricevente ha il diritto di conoscere il donatore?” A questo proposito la NEK-CNE afferma: “L’esperienza insegna che è per lo più difficile garantire che le

coppie rimangano estranee l’una all’altra, poiché nel caso di donazioni cross-over quattro pazienti devono essere assistiti e curati da quattro team nello stesso centro trapianti. Questo aspetto non parla a sfavore della donazione cross-over, ma dev’essere discusso apertamente con i donatori e i riceventi prima della decisione finale. Il ricevente non può avere il diritto “esplicito” di conoscere il donatore poiché la donazione di un organo non può essere vincolata ad obblighi o condizioni nei confronti del ricevente”.

Sulla base di questi argomenti la NEK-CNE “non ritiene che sia opportuno inserire nella legge svizzera particolari restrizioni alla donazione incrociata” [43].

Il documento svizzero presta dunque attenzione prevalentemente a due argomenti: gli aspetti psicologici ed i rischi di commercializzazione. Non entra invece nel merito di altri problemi di etica sollevati dal trapianto crossover.

5. I problemi di etica più rilevanti posti dal trapianto crossover

5. 1. *Modelli di etica per il trapianto da vivente*

Secondo gli autori che hanno proposto il trapianto crossover con modalità “domino” [7], vi sono tre principali modelli etici con cui viene valutata la donazione di organo da vivente:

- Il modello centrato sul donatore privilegia la probabilità di successo dell’intervento.
- Il modello centrato sul ricevente ritiene che si debba accordare priorità a chi si trova in maggiore necessità.
- Il modello centrato sulla società privilegia il criterio dell’equità rispetto ai criteri del successo e della necessità.

Secondo i medesimi autori il trapianto crossover con modalità “domino” soddisfa tutti tali modelli: quello centrato sul donatore perché si aumenta le probabilità di successo, quello centrato sul ricevente perché si riducono le liste d’attesa e quello centrato sulla società perché gli organi vengono allocati a partire dalle prime posizioni nelle liste d’attesa.

Indipendentemente dal giudizio particolare sul trapianto “domino”, che pone ulteriori interrogativi rispetto al trapianto crossover diretto, l’individuazione dei tre modelli è utile per comprendere le diverse prospettive dalle quali ci si può porre per affrontare i problemi di etica del trapianto crossover.

Come si è già accennato nella prima parte, il trapianto crossover pone tutte le problematiche tipiche del trapianto da vivente ed in aggiunta alcune problematiche che nascono dalla situazione specifica, in cui sono coinvolte due o più coppie di donatore-ricevente.

Per potere adeguatamente considerare le problematiche di etica specifiche è necessario avere prima affrontato le problematiche più generali. È quindi utile cercare richiamare gli aspetti più generali dell'etica del trapianto da vivente, per poi passare a quelli più specifici riguardanti il trapianto crossover.

5. 2. *Requisiti di etica per il trapianto da vivente*

Come per ogni altra pratica clinica, anche per il trapianto il primo requisito di eticità è la scientificità. Tutte le considerazioni specificamente di etica presuppongono che a monte vi siano conoscenze, tecniche, procedure, requisiti scientificamente solidi. Tra questi particolarmente importante è l'attenta valutazione di tutti i parametri di compatibilità biologica tra donatore e ricevente [44].

5. 2. 1. *Primum non nocere*

Dalla prospettiva propriamente di etica, occorre innanzi tutto considerare come il prelievo da un donatore di parti sia non rigenerabili (come il rene o il fegato) sia rigenerabili (come il midollo osseo) pone il problema della realizzazione di un atto medico non soltanto privo di utilità terapeutica per il donatore, ma addirittura dannoso e con rischi non indifferenti. Vengono così palesemente violati il principio di beneficienza ed il precetto ippocratico *primum non nocere*, che sono tra i fondamenti basilari dell'etica medica. Il fatto che un altro paziente ne tragga beneficio non è una risposta adeguata al problema: se si accettasse come criterio di eticità il maggiore beneficio per un altro paziente, si cadrebbe in un utilitarismo esasperato, che potrebbe legittimare qualunque atto purché porti ad un risultato utile.

5. 2. 2. *La solidarietà*

Il principio che fonda il trapianto da vivente e che offre una risposta al problema del *primum non nocere* è la solidarietà che ognuno deve verso gli altri uomini, ed in particolare verso chi si trova in condizioni di maggiore necessità [45]. Il principio di solidarietà è radicato nella natura relazionale dell'uomo. Lo stesso principio di autonomia, spesso enfatizzato come primo criterio di giudizio nell'etica biomedica, sarebbe svuotato di senso se gli uomini fossero isolati e privi di relazioni. Nessuno può essere forzato a compiere un sacrificio (fino a quello della vita) per il bene degli altri, ma tutti percepiamo come altamente meritorie le scelte di coloro che espongono se stessi a rischi e perdite per il bene altrui.

5. 2. 3. *La nozione di "dono"*

La donazione di organi può essere concepita in vari modi.

Un modo è l'espressione di generosità spontanea. È il dono gratuito, non richiesto e non aspettato.

Un secondo modo è di tipo contrattualistico. L'approccio contrattualistico si basa sul riconoscimento di un "dovere sociale" verso il funzionamento del sistema, offrendo la propria disponibilità per la donazione.

Un terzo approccio considera la donazione come un gesto di lealtà nei confronti della comunità. In questo caso la relazione tra individui e comunità non si limita ad un semplice contratto. È qualcosa di più profondo: un patto, un'alleanza. L'individuo e la comunità sono "alleati" in quanto l'individuo è sostenuto dalla comunità, ed ha verso di questa doveri [46].

Con la donazione di organi da vivente sono esaltate alcune caratteristiche morali di ogni dono autentico: la gratuità, la generosità, il carattere definitivo, la perdita che subisce l'autore del dono.

Ogni dono è per sua natura definitivo. È irreversibile, viene compiuto una volta per tutte e non può essere in alcun modo pretesa la restituzione.

Il trapianto crossover può sembrare ispirato ad un principio di scambio e non di dono. La donazione di organo non dovrebbe essere vincolata ad obblighi e condizioni nei confronti del ricevente: il dono è definitivo ed irrevocabile, nella consapevolezza che gli esiti per i due riceventi possono differire in termini di successo.

Secondo gli estensori del documento del CNT, tuttavia, il trapianto incrociato non può essere considerato propriamente né un "dono" (essendo l'atto condizionato da un accordo che coinvolge una coppia estranea), né uno "scambio" (avendo lo "scambio" in genere una componente utilitaristica). Secondo il CNT si dovrebbe pertanto considerare l'atto che origina il trapianto incrociato come una "cessione". Anche su questo aspetto si ritornerà nel seguito, quando si analizzeranno brevemente i principali interrogativi di etica che caratterizzano il trapianto crossover.

5. 2. 4. *Il confronto tra rischi e benefici*

L'accettabilità sotto il profilo etico del trapianto da vivente dipende anche da un'analisi comparativa tra i rischi cui si sottopone il donatore ed i benefici per il ricevente. Questi ultimi dovranno essere di entità e probabilità sufficientemente forti da giustificare un rischio per il donatore. Nel confronto si devono valutare anche tutte le possibili alternative. Il trapianto da vivente, infatti, è giustificato se apporta un beneficio superiore rispetto a quello che si potrebbe ottenere con il trapianto da cadavere, o nelle situazioni di urgenza e necessità in cui non vi è disponibilità da cadavere.

5. 2. 5. *Il consenso informato*

Il consenso informato è, come per ogni pratica medica, un requisito fondamentale. Esso deve essere espresso in mo-

do libero e consapevole sia dal donatore, sia dal ricevente. Estremamente importante è l'informazione fornita prima di chiedere il consenso: sia il donatore, sia il ricevente devono essere informati nel modo più completo possibile.

È evidente che la procedura del consenso informato necessita di una particolare attenzione per quanto riguarda il donatore, trattandosi di una situazione assai diversa rispetto alla normale pratica clinica con finalità terapeutiche.

Le informazioni fornite per chiedere il consenso al donatore devono essere chiare e complete a proposito di:

- Rischi.
- Assenza di benefici clinici (possono eventualmente esservi benefici psicologici)
- Procedure da adottare.
- Gratuità del "dono", come gesto di altruismo disinteressato, gratuito, definitivo ed irreversibile.
- Possibilità di revoca del consenso fino all'ultimo momento prima dell'espanto.
- Assistenza sanitaria garantita dopo l'intervento.

È importante che, dopo aver fornito le dovute informazioni, si offra ai soggetti un adeguato tempo di approfondimento prima di decidere per un eventuale consenso. Ciò, tra l'altro, riduce la probabilità di ripensamenti all'ultimo momento.

5. 2. 6. I rischi di commercializzazione

Per diminuire i rischi di commercializzazione ed altre forme di abuso il trapianto da vivente è in genere consentito tra consanguinei o persone con una forte relazione affettiva.

L'articolo 10 del "Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina relativo al trapianto d'organi e tessuti umani" stabilisce: "Il prelievo di organi da donatore vivente può essere effettuato in favore di un ricevente che abbia relazioni personali strette come definito dalla legge, o, in assenza di tale relazione, unicamente sotto le condizioni definite dalla legge e con l'approvazione di un'appropriata istanza indipendente" [38].

La raccomandazione che il donatore vivente sia consanguineo o affettivamente vicino al ricevente (*emotionally related*) è ampiamente condivisa ed è ripresa anche, come si è già detto, dal Comitato Nazionale per la Bioetica nei termini seguenti: "Il donatore sia consanguineo o affettivamente vicino al ricevente (*emotionally related*): il donatore prossimo non consanguineo può essere il coniuge, il convivente stabile o un amico, di cui si provi l'effettivo vincolo di affettività tale da giustificare un atto altruistico come la donazione di un proprio organo, limitato a casi particolari" [47].

Lo stretto legame, preferibilmente familiare, riduce i rischi di condizionamenti, sfruttamenti, traffici, commercializzazioni. Tuttavia in ogni situazione è possibile che si de-

terminino pressioni psicologiche e morali inaccettabili. Per questo motivo prima degli interventi chirurgici è doveroso un approfondimento psicologico del donatore.

5. 2. 7. L'approfondimento psicologico

Per molti dei motivi di cui sopra è indispensabile un adeguato supporto psicologico al fine di garantire che il donatore abbia i requisiti adeguati [48].

Le motivazioni del dono devono essere oggetto di attento esame nel preventivo accertamento delle condizioni psicologiche del donatore. L'esame deve accertare la spontaneità e l'assenza di forme di "egoismo altruistico" [49].

5. 2. 8. Il criterio dell'urgenza ed i requisiti di giustizia

Secondo l'OMS "Alla luce dei principi di giustizia distributiva ed equità, gli organi devono essere resi disponibili sulla base della necessità clinica e non sulla base di considerazioni finanziarie o di altro tipo" [50].

I criteri per l'allocatione degli organi disponibili e la gestione delle liste d'attesa rispondono a regole precise. È evidente che il criterio della necessità non deve mai essere offuscato da prevaricazioni ed abusi.

5. 3. Ulteriori requisiti di etica specifici per il trapianto crossover

L'etica del trapianto da vivente è oggetto di un'abbondante letteratura. Il trapianto crossover non è invece ancora stato oggetto di un approfondimento vasto nelle pubblicazioni specializzate. Per esempio l'argomento non è citato nell'*Encyclopedia of Bioethics* [51], né nell'*Encyclopedia of Applied Ethics* [52], né nell'*Encyclopedia of Ethics* [53].

5. 3. 1. Aspetti generali

Si è già ricordata sopra l'importanza del criterio della scientificità.

Per il trapianto crossover, come per ogni trapianto, l'attenta valutazione della compatibilità biologica è un requisito essenziale. Il modello centralizzato, scelto dall'Italia e dall'Olanda, permette di valutare le possibili associazioni non a livello dei singoli centri autorizzati per gli interventi di trapianto, bensì in un registro centrale. Ciò, tra l'altro, amplia le possibili combinazioni e permette di individuare la migliore compatibilità disponibile.

Il sistema centralizzato permette anche di superare alcune difficoltà che una gestione a livello locale comporterebbe. Potrebbe infatti risultare difficile condurre in un unico ospedale quattro interventi chirurgici contemporaneamente, e certamente in un unico ospedale sarebbe pressoché impossibile garantire l'anonimato. Con lo schema centraliz-

zato, invece, le due coppie verosimilmente sono distanti tra loro. Ciò richiede che uno dei due componenti di ciascuna coppia (il donatore) si rechi dove si trova il ricevente dell'altra coppia per effettuare l'intervento. I quattro interventi chirurgici devono essere eseguiti nello stesso momento: è infatti importante non soltanto la contemporaneità all'interno di ciascuno dei due centri (per ovvie necessità di trapiantare immediatamente l'organo spiantato), ma anche tra i centri, per garantire il rispetto degli accordi sottoscritti con il consenso. In questo caso, infatti, la situazione è molto particolare, poiché dal consenso di una coppia dipende anche l'altra coppia. Come per ogni pratica clinica il consenso può però essere ritirato fino all'ultimo momento utile, in cui la situazione è ancora reversibile.

5. 3. 2. L'anonimato

La scelta italiana, espressa del CNT [1], è stata per l'obbligo dell'anonimato. Tale scelta, sebbene non sia l'unica possibile, è la più diffusa. Come si è detto, la scelta dell'anonimato è stata adottata anche nel modello olandese [22], che rappresenta uno dei programmi nazionali più completi finora programmati ed attuati. L'Italia, come l'Olanda, garantisce l'anonimato attraverso un registro nazionale centralizzato.

L'anonimato è un'efficace garanzia per evitare rischi di commercializzazione, di abusi, di indebite pressioni, di rinvase, ed è particolarmente importante al fine di:

- Evitare sentimenti negativi tra le due coppie, che potrebbero tradursi nell'annullamento di entrambi i trapianti.
- Evitare confronti tra gli esiti dei trapianti, che potrebbero essere diversi per i due riceventi e generare sentimenti negativi nella coppia che ha subito l'esito sfavorevole.

A favore della scelta per l'anonimato vi è, tra l'altro, il fatto che sondaggi di opinione svolti tra coppie disponibili ad interventi crossover hanno dimostrato una netta preferenza per l'anonimato (14 coppie su 14) [54].

Alcuni spunti interessanti sul significato dell'anonimato sono offerti dall'*Health Council* olandese [55].

L'*Health Council* olandese, è critico verso la donazione diretta non anonima. È invece favorevole alla donazione anonima, motivata soltanto dall'altruismo (per la quale si adotta spesso l'espressione di "buon Samaritano" [56]). Per quanto riguarda la donazione diretta nominativa, l'*Health Council* intravede due situazioni. La prima consiste in un rapporto non stretto (*distant relationship*) tra potenziale donatore e ricevente (si parla di "circolo ampio", come un vicino di casa, un collega, etc.). La seconda consiste in un rapporto unidirezionale (*one-sided relationship*), come può accadere nel caso di un ammiratore che intende donare l'organo in favore di una persona celebre.

L'*Health Council* delinea tre problematiche principali sotto il profilo dell'etica: il consenso (che potrebbe non essere libero, specialmente nel caso del "rapporto unidirezionale"), i rischi connessi al non-anonimato, la possibile violazione del principio di giustizia.

Da queste considerazioni l'*Health Council* sviluppa tre argomenti principali:

- La motivazione della donazione può essere più rischiosa e meno accettabile nel caso di persone prive di legami tra loro rispetto al caso di persone aventi legami genetici o emozionali.
- La nozione di "uguali opportunità" è superiore a quella di "inequali opportunità".
- L'anonimato permette di evitare alcuni problemi che possono insorgere nel caso di non-anonimato.

Per quanto riguarda il terzo punto, l'*Health Council*, come si è detto, considera accettabile soltanto la donazione anonima e pone l'anonimato come condizione *sine qua non*. Considerando che la donazione diretta è incompatibile con l'anonimato (in quanto in ogni caso le circostanze creerebbero molte occasioni per venire a conoscenza dei nomi), l'*Health Council* giudica inaccettabile la donazione diretta.

La regola dell'anonimato può però incontrare difficoltà pratiche. Ad essa sono state mosse anche critiche.

Per quanto riguarda le difficoltà pratiche, l'esperienza acquisita in alcune nazioni circa i trapianti crossover mostra come talvolta non sia facile garantire che le coppie rimangano estranee l'una all'altra, specialmente nel caso che i quattro interventi chirurgici vengano eseguiti nello stesso centro.

Ulteriori difficoltà a garantire l'anonimato potrebbero emergere durante il *follow-up* dei quattro soggetti e per il fatto che la documentazione è nominativa.

Per quanto riguarda le critiche teoriche possono essere significative alcune considerazioni sviluppate a commento della posizione dell'*Health Council* olandese sopra citata. Esse si collocano in una prospettiva tipicamente consequenzialista/utilitarista di confronto tra le conseguenze volute e non volute dell'anonimato. Si è infatti osservato che:

- La regola potrebbe restringere le possibilità, impedendo alcuni trapianti: una persona appartenente ad una larga cerchia intorno al soggetto con necessità di trapianto (amici, lontani parenti, etc.) potrebbe essere disposta al dono soltanto verso quello specifico soggetto in necessità. L'obbligo all'anonimato potrebbe quindi ledere il principio di beneficiarietà.
- Una giustificazione di tipo etico dovrebbe essere portata per sostenere l'anonimato, e non per sostenere il contrario: il dono del "buon Samaritano" non è verso una persona generica, bensì verso uno specifico individuo.

- Le finalità che si vogliono raggiungere con l'anonimato (e cioè impedire circostanze non volute, come la commercializzazione, le pressioni psicologiche, etc.) potrebbero essere raggiunte con una serie di regole da rispettare [57].

5. 3. 3. Il consenso informato

L'informazione fornita prima di chiedere il consenso deve includere, oltre tutti gli aspetti tipici del trapianto da vivente, anche quelli specifici del trapianto crossover.

Si deve prevedere, per esempio, che gli esiti dei trapianti siano differenti: è infatti possibile che soltanto uno dei due trapianti abbia esito favorevole. Questo aspetto, tra l'altro, depone ulteriormente a favore dell'anonimato, in quanto il successo in una coppia e l'insuccesso nell'altra potrebbe generare sentimenti negativi. È importante che queste diverse eventualità siano chiaramente enunciate nel fornire le informazioni preliminari al consenso.

Un'altra circostanza che può accadere, e che deve essere anch'essa prevista nelle informazioni fornite preliminarmente al consenso, è il fatto che al momento dell'espianto da uno dei due donatori si constati che l'organo non è impiantabile. Per quanto siano sofisticate tutte le indagini effettuate prima del trapianto, è possibile che durante l'intervento si constatino anomalie che precedentemente era stato impossibile diagnosticare. In questo caso soltanto uno dei due candidati riceventi otterrà l'organo, mentre l'altro inevitabilmente dovrà attendere un'opportunità successiva. Questo tipo di situazioni rende importante chiarire esplicitamente che il trapianto crossover non deve essere considerato come uno "scambio" condizionato, bensì come una "cessione", nella quale un donatore accetta di "cedere" un organo, ma senza che il partner ricevente abbia una garanzia assoluta di riceverne un altro. Anche questi elementi depongono a favore della scelta dell'anonimato, per evitare l'insorgenza di sentimenti negativi tra le coppie.

Come indicato anche nel documento del CNT [1] l'informazione preliminare al consenso dovrà quindi includere:

- Tutela dell'anonimato.
- Criteri con cui vengono abbinati le coppie.
- Possibilità che al momento dell'intervento si constati che soltanto uno degli interventi può essere portato a termine.
- Alternative che l'eventualità di cui sopra apre.
- Possibilità che i due interventi abbiano esiti diversi.
- Chiarimento che si tratta di una cessione e non di uno scambio.
- Modalità per un eventuale ritiro del consenso.
- Conseguenze dell'eventuale ritiro del consenso.

Bibliografia

1. Centro Nazionale Trapianti (2006). Protocollo per la realizzazione del trapianto di rene da vivente in modalità incrociata. Versione definitiva in vigore dal 20 novembre 2006.
2. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc* 1986; 18 (2): 5-9.
3. Rapaport FT (1987). Exchange donor program in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19 (1): 169-173.
4. Saidman SL, Roth AE, Sönmez T, Ünwer MU, Delmonico FL. Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two- and three-way exchanges. *Transplantation* 2006; 81 (5): 773-782.
5. Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, Stoff JS, Himmelfarb J, Harmon W, Pavlakis M, Mah H, Goguen J, Luskin R, Milford E, Basadonna G, Chobanian M, Bouthot B, Lorber M, Roher RJ. Donor kidney exchanges. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1628-1634.
6. Brook NR, Nicholson ML. Non-directed live kidney donation. *Lancet* 2006; 368 (9533): 346-347.
7. Montgomery RA, Getry SE, Marks WH, Warren DS, Hiller J, Houpp J, Zachary A, Melancon JK, Maley WR, Rabb H, Simpkins C, Segev DL. Domino paired kidney donation: a strategy to make best use of live non-directed donation. *Lancet* 2006; 368 (9533): 419-421.
8. Legge 1 aprile 1999, n. 91, Disposizioni in materia di trapianti di organi e tessuti, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* No. 87 (15 aprile 1999).
9. Repubblica Italiana, *Cit.*, art. 8, comma 5, lett. D (1999).
10. Editoriale L'opinione. La nostra legge non lo vieta, ma nessuno lo fa. *Corriere salute* 2005 (16 ottobre 2005): 59.
11. Veatch R. *Transplantation ethics*. Georgetown University Press, Washington D.C., 2000: 186-188.
12. Legge 26 giugno 1967, n. 458. Trapianto del rene tra persone viventi. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* No. 160 (27 giugno 1967).
13. Centro Nazionale Trapianti. Linee guida per il trapianto renale da donatore vivente. Disponibile al sito: http://www.ministerosalute.it/-imgs/c_17_normativa_356_allegato.pdf/.
14. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Linee-guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi. Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee-guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi". Repertorio atti n. 1876 (26 novembre 2003).
15. Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange donor programme in kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67 (2): 336-338.
16. Tuffs A. Surgeons perform Germany's first crossover kidney transplantation. *BMJ* 2005; 331 (7520): 798-799.
17. Porciani F. Gli scambisti del trapianto di rene. *Corriere salute* 2005 (16 ottobre 2005): 59.
18. Human Tissue Authority. HTA announces new life-saving forms of transplants and issues first ever licence. Press release. April 25, 2006. Disponibile al sito: www.hta.gov.uk/newsroom/media_releases.cfm?cit_id=185&widCall=customWidgets.content_view_1&use-cache=false
19. Dyer C. Paired kidney transplants to start in the United Kingdom. *BMJ* 2006; 332 (7548): 989.
20. Furness PN. The Human Tissue Act. *BMJ* 2006; 333 (7567): 512.
21. Editorial. Effective implementation of the Human Tissue Act. *Lancet* 2006; 368 (9539): 891.
22. United Kingdom Parliament. Human Tissue Act. 2004 Disponibile al sito: <http://www.opsi.gov.uk/acts/acts2004/20040030.htm>
23. Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Academisch Ziekenhuis Groningen, Leids Universitair Medisch Centrum, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam 2004. National protocol crossover kidney transplantation.

24. Kraneburg L, Visak T, Weimer W, Zuidema W, De Clerk M, Hilhorst MT, Passicher J, IJzermans JNM, Busschbach JJV. Starting a crossover kidney transplantation in the Netherlands: ethical and psychological considerations. *Transplantation* 2004; 78 (2): 194-197.
25. De Clerk M, Keizer KM, Claas FHH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJM, Weimar W. The Dutch National Living Donor Kidney Exchange Program. *Am J Transplant* 2005; 5 (10): 2302-2305.
26. McLellan F. US surgeons do first "triple-swap" kidney transplantation. *Lancet* 2003; 362 (9382): 456.
27. Informazione disponibile al sito: www.msnbc.msn.com/7id/1407669/-from/RS.4/
28. Informazione disponibile al sito: www.nepke.org/index.html.
29. Klein T, Or H, Zakai C, Shapira Z, Yussim A. (2000). Successful interspousal swap of ABO incompatible living donor kidneys. *Transplantation Proceedings*, 32 (4): 688-689.
30. Juarez F, Barrios Y, Cano L, Chavez E, Camacho R, Gomez A, Maciel M, Borjon S, Limones M, Pnuche L. Domino (crossover) kidney transplantation using low doses of Neural. *Transplant Proc* 1998; 30 (5): 2289-2290.
31. Lucan M, Rotariou P, Neculoiu D, Iacob G. Kidney exchange program: a viable alternative in countries with low rate of cadaver harvesting. *Transplant Proc* 2003; 35 (3): 933-934.
32. Thiel G, Vogelbach P, Gürk L, Gasser T, Lehmann K, Voegelé T, Kiss A, Kirste G. Crossover renal transplantation: hurdles to be cleared! *Transplant Proc* 2001; 33 (1-2): 811-816.
33. Haase-Kromwijk BJM. Comunicazione personale. Dati provenienti da: Dutch Transplant Foundation, 2006.
34. Commissione Nazionale di Etica per la Medicina (NEK-CNE). Parere n. 6/2003. Regolamentazione del prelievo di organi da viventi nella legge sui trapianti. Approvato il 17 novembre 2003. Disponibile al sito: <http://www.nek-cne.ch/>.
35. World Health Organization. Guiding principles on human organ transplantation. *Lancet* 1991; 337 (8755): 1470-1471.
36. World Medical Association. Statement on human organ & tissue donation and transplantation, Adopted at the 52nd WMA General Assembly in Edinburgh, Scotland during October 2000.
37. Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of human being with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. Strasbourg: Directorate of Legal Affairs; 1996 (DIR/JUR[96]14).
38. Council of Europe. Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning the transplantation of organs and tissue of human origin. Strasbourg, January 24th 2002. European Treaty Series, n. 186, 2002.
39. Council of Europe, Committee of Experts on the Organisational Aspects of Co-operation in Organ Transplantation (SP-CTO) (2005). Draft recommendation on transplantation from living donors that are not genetically related to the recipient (non-genetically related living kidney transplants). SP-CTO (2005) 2 rev. 1. 13 July 2005.
40. Comitato Nazionale per la Bioetica. Il problema bioetico del trapianto di rene da donatore vivente non consanguineo. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Roma 1997.
41. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Cit.*, 1997: 29-30.
42. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Cit.*, 1997: 30.
43. Commissione Nazionale di Etica per la Medicina (NEK-CNE). *Cit.* 2003: 30.
44. Committee on Increased Rates of Organ Donation, Institute of Medicine, Childress JF, Baily MA, Bonnie RJ., Callender CO et al. Ethical considerations in living donation. In: Childress JF, Liverman CT, Eds. *Organ donation: opportunities for action*. The National Academies Press, Washington DC, 2006: 307-325.
45. Broyer M. Aspects éthiques de la transplantation avec donneur vivant apparenté et non apparenté. *Arch Pediatr* 2002; 9 (1): 38-42.
46. O'Rourke K. Mandated choice for organ donation. In: *Health care ethics. Essays for a pluralistic society*, Georgetown University Press, Washington DC, 2000: 182-186.
47. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Cit.*, 1997: 29.
48. Al-Khader AA. A model for scoring and grading willingness of a potential living donor. *J Med Ethics* 2005; 31 (6): 338-340.
49. Berlinguer G. Trapianti di organi e tessuti. In: Baltimore D, Dulbecco R, Jacob F, Levi Monatalcini R Eds. *Frontiere della Vita. Vol. IV (Il mondo dei viventi)*, parte III (Bioetica), 9. Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani, Roma, 1998: 797-809.
50. World Health Organization. *Cit.* Principle n. 9, 1991.
51. *Encyclopedia of bioethics*. 3rd Edition. Macmillan Reference - Thomson Gale, New York, 2003.
52. *Encyclopedia of Applied Ethics*. Academic Press, San Diego, CA, 1998.
53. *Encyclopedia of Ethics*. Routledge - Taylor & Francis, New York, 2001.
54. Citato in:
Kranenburg LW, Visak T, Weimar W, Zuidema W, De Clerk M, Hilhorst M, Passchier J, IJzermans JNM, Busschbach JV. Starting a cross-over kidney transplantation program in the Netherlands: ethical and psychological considerations. *Transplantation* 2004; 78 (2): 194-197.
De Clerk M, Keizer KM, Claas FHH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJM, Weimar W. The Dutch National Living Donor Kidney Exchange Program. *Am J Transplant* 2005; 5 (10): 2302-2305.
55. Health Council of the Netherlands. New options in organ donation. Ministry of Health, The Hague, 2003: 136-140.
56. Morrissey PE, Dube C, Gohh R, Yando A, Gautam A, Monaco AP. Good Samaritan kidney donation. *Transplantation* 2005; 80 (10): 1369-1373.
57. Hilhorst MT. Direct altruistic living organ donation: partial but not unfair. *Ethical Theory and Moral Practice* 2004, 8 (1-2): 197-215.

Verso una Pedagogia della Nascita. Un'Indagine Quali-quantitativa sulla Donazione del Sangue del Cordone Ombelicale

Towards Birth Education. A Qualitative and Quantitative Survey on Cord Blood Donation

PAOLA ANZILOTTI, PAOLA BINETTI, CATERINA DE LUCA, IRENE LORUSSO,
ELISABETTA MARFOLI, MARIA CRISTINA TIRINDELLI

1. Premessa e contesto

Il dibattito sulle cellule staminali, la loro produzione, il loro utilizzo e il loro reperimento, in questi anni, è particolarmente acceso. Già nel 2000, in Italia, il Comitato Nazionale per la Bioetica ricordava che le cellule staminali “(...) si possono ottenere dal sangue del cordone ombelicale prelevato alla nascita” e metteva in luce “(...) il carattere positivo dell’uso di cellule staminali tratte dal cordone ombelicale o da individui adulti”¹.

Anche i più recenti studi, stanno evidenziando la possibilità di prelevare e utilizzare cellule staminali presenti nel liquido amniotico. Tutto ciò apre nuovi e importanti spazi alla ricerca e le madri, potenziali donatrici, rivestono quindi un ruolo fondamentale in questo ambito.

Quanto le donne sanno di questa potenzialità? Quanto sono consapevoli di poter offrire una via e una risorsa così importante per la ricerca scientifica? Quanto le strutture sono attrezzate e disponibili a sostenere questa ricerca?

Dalla ricerca bibliografica sul tema dell’attitudine delle madri verso la donazione di sangue cordonale, gli studi più, interessanti emersi dalla ricerca bibliografica sono state alcune *surveys* condotte in diversi Stati e qui sinteticamente riportate:

1. *Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells*. CMAJ 2003.

Lo studio condotto in Canada nel 2001 ha rilevato che il 70% delle donne aveva scarsa conoscenza della donazione di SCO (Sangue Cordone Ombelicale) e il 68% esprimeva il desiderio di ricevere chiarimenti da professionisti sanitari durante il periodo di gravidanza. La maggior parte delle donne circa l’86% si rendeva disponibile a donare il sangue placentare ad una banca pubblica, indicando prevalentemente motivazioni altruistiche.

2. *Attitudes of Swiss mothers toward unrelated umbilical cord blood banking 6 months after donation*. Transfusion 2003;

Lo studio è stato condotto in Svizzera su madri che avevano già donato SCO. Circa 96% del gruppo in esame ha dichiarato la disponibilità a ripetere l’esperienza, ma una piccola parte di loro ha mostrato preoccupazione sul possibile utilizzo del SCO per manipolazioni genetiche o sperimentazioni.

3. *Barriers and motivators to blood and cord blood donations in young African-american women*. 2005 Studio svolto telefonicamente.

La maggior parte delle donne africane e americane non voleva nessun riconoscimento per donare il loro cordone ombelicale.

4. *Umbilical cord blood transplantation: acceptance of umbilical cord blood donation by pregnant patients*. 1998

Lo studio è stato svolto in Svizzera su un campione di donne in gravidanza e non, allo scopo di valutare le conoscenze riguardo l’utilizzo del sangue placentare e la loro predisposizione a donare il sangue del cordone ombelicale. In questo studio sono stati comparati i risultati di donne di etnie diverse da quella svizzera. Lo studio ha dimostrato la predisposizione delle donne (95%) a donare il sangue placentare ad una banca indicando come principale utilizzo il trapianto.

Non sono state evidenziate, comparando i risultati, notevoli differenze conoscitive e di predisposizione, tra donne di diverse etnie.

Come emerge, non vi sono al momento studi a livello nazionale sul tale tema, ragione per la quale si è deciso di sviluppare, grazie a un contributo della Regione Lazio, tale indagine quali-quantitativa. Si tratta di un’ “indagine-pilota”, orientata più a testare un modello e a sensibilizzare su una questione di grande attualità, che ad offrire una statistica su un campione rilevante. La ricerca è stata svolta a livello regionale (Lazio).

¹ CNB Comitato Nazionale per la Bioetica, Parere sull’impiego terapeutico delle cellule staminali del 27 ottobre 2000.

2. Obiettivi

Gli obiettivi del lavoro di ricerca svolto sono stati principalmente due:

- l'analisi della situazione attuale, in Regione Lazio, della sensibilità e conoscenza dell'opinione pubblica, in particolare delle donne, sul tema;
- la promozione di una **cultura della solidarietà** attraverso interventi di sensibilizzazione alla donazione, al suo significato, e di diffusione di una informazione scientifica corretta.

3. Materiali e metodi

Per analizzare, indagare e realizzare gli obiettivi enunciati, sono stati utilizzati due strumenti:

1. Questionario - quantitativa

2. Focus group - qualitativa

L'attenzione è stata focalizzata principalmente, ma non esclusivamente, sulle donne, in quanto si è ritenuto fondamentale conoscere, in quanto primarie protagoniste, la loro percezione e visione su questo argomento.

1. Questionario

È stato somministrato in forma anonima un questionario semistrutturato a risposta multipla, costituito da 21 domande, suddivise in 6 parti:

1. *Obiettivo dell'indagine*
2. *Parte A – Anagrafica*: con domande di carattere generale riguardo i dati anagrafici del soggetto intervistato.
3. *Parte B – Conoscenze*: con domande utili allo scopo di valutare le reali conoscenze in tema di donazione del cordone ombelicale e il modo con il quale sono venute a conoscenza;
4. *Parte C - Utilità* e 5. *Parte D – Procedure*: con domande necessarie per valutare le finalità e le procedure con cui viene svolta la donazione
6. *Parte E - La predisposizione e i Commenti in merito*: con domande riguardo la predisposizione delle donne a donare il cordone ombelicale ed il perché.

Campionamento:

Si è deciso di somministrare il questionario ai seguenti gruppi:

200 donne in gravidanza senza alcuna discriminante di età ed etnia (dalla 1° alla 39° settimana di gravidanza) che hanno frequentato la sala parto, gli ambulatori ginecologici e l'ambulatorio dei monitoraggi presso il Policlinico "A. Gemelli" di Roma.

200 ragazze, scelte con campionamento casuale, di età compresa tra i 17 e i 30 anni non in gravidanza, ma potenziali madri.

2. Focus group

A seguito dei risultati emersi dall'analisi dei questionari, è stata progettata e condotta una ricerca qualitativa condotta con la metodologia del *Focus group*. La fase qualitativa ha permesso di **analizzare in profondità** le percezioni e il vissuto dei partecipanti rispetto ad alcuni "aspetti nodali" del tema, emersi durante la fase quantitativa, mettendo in evidenza le relative motivazioni. La ricerca è stata condotta al fine di esplorare le seguenti aree tematiche:

1. il livello di conoscenza sul tema della donazione del sangue del cordone ombelicale, (conoscenza generale, conoscenza delle procedure operative, delle finalità, degli aspetti normativi, etc.);
2. il vissuto personale e le percezioni profonde, con particolare attenzione alle eventuali paure, resistenze o "false credenze";
3. la comunicazione e i mezzi di informazione pubblica;
4. il livello di formazione professionale degli operatori medico-sanitari rispetto al tema.

Campionamento:

Nella ricerca è stato coinvolto un campione di 20 partecipanti, suddivisi in due target principali:

- giovani studenti (di età compresa tra 20-28 anni);
- operatori sanitari (medici ginecologi, infermieri, ostetriche).

Il campione, *target* "giovani" è stato estratto tra i giovani studenti –compresi tra i 20 e i 28 anni- dei corsi di Laurea in "Medicina e Chirurgia", "Ingegneria" e "Scienze Infermieristiche" dell'Università Campus Bio-Medico di Roma.

4. Risultati

Di seguito vengono riportati i risultati emersi rispettivamente dall'analisi quantitativa (questionari) e dall'analisi qualitativa (*focus group*).

Nel paragrafo Conclusioni verranno evidenziati gli aspetti congiunti rilevati dall'analisi.

Risultati dei questionari somministrati alle donne

Sono stati somministrati e compilati un totale di 400 questionari.

Riportiamo di seguito alcuni degli elementi di maggior rilievo che sono emersi:

• Analisi parte A – sezione **Anagrafica**

L'età media delle donne intervistate è di 30 anni di età (tra i 16 e i 43 anni).

Di queste, il 62% sono cittadine italiane mentre, le restanti 38% sono cittadine estere.

• Analisi parte B – sezione **Conoscenze**

Circa il 63% delle donne intervistate ha affermato di aver sentito parlare del tema della donazione del cordone ombelicale, ma ben il 20 % (principalmente straniero) no.

Alla domanda successiva “in che modo ha sentito parlare di donazione del cordone ombelicale” il 19% ne ha sentito parlare in ambiente sanitario (ginecologo-consulorio- poliambulatorio), il 64% attraverso i mezzi di comunicazione (tv-radio-riviste-opuscolo-campagne informative) e il restante 17% dai familiari – altro.

Alla domanda inerente il “chi” possa donare il cordone, la maggior parte delle risposte (47%) è stata il non so” seguita dal 34% di “sì”. Questo è già un primo elemento che mette in luce la scarsa conoscenza sull’argomento.

• **Analisi parte C – sezione Utilità**

Questa parte ha come obiettivo conoscere ciò che le donne pensano sia l’utilità sia della donazione sia del sangue cordonale.

Alle donne intervistate è stato quindi chiesto se sapessero a cosa servisse la donazione del cordone ombelicale. L’83% è a conoscenza del fatto che la donazione del cordone ombelicale serva per applicazioni cliniche (Applicazioni Cliniche Leucemie - Trapianto Di Midollo Osseo- Utilizzo Cellule Staminali Emopoietiche) e un 8% pensa che serva per un gesto di solidarietà.

Alle donne è stato chiesto se conoscono la destinazione delle donazioni di sangue da cordone ombelicale e il 27% di loro pensa che la donazione venga effettuata per uso autologo (lei stessa, familiari, amici, figlio/neonato), il 10% non conosce il destino delle donazioni mentre il 63% sa che la donazione viene effettuata per uso allogenico (persone sconosciute, ricerca).

• **Analisi parte D – sezione Procedure**

Questa parte del questionario mira ad analizzare la conoscenza delle procedure attraverso cui viene effettuata la donazione.

Su un totale di 400 donne intervistate, il 46% non conosce le modalità di donazione, il 31% solo in parte e solo il restante 23% conosce la procedura.

Alla domanda “ritiene che sia una procedura rischiosa” il 65% ha risposto “no”, il 29 % “non so” (quasi tutte hanno specificato che è dovuto alla mancanza di informazioni precise) e solo il 6 % pensa che possa essere in qualche modo pericolosa.

Ma pericolosa per chi? La maggior parte (73%) delle intervistate (ciò conferma la domanda precedente) ha chiarito il fatto che la procedura non comporti alcun rischio; il 17% è indeciso tra madre e figlio.

Alle domande “conosce la procedura” “i requisiti” per effettuare la donazione del sangue placentare emerge che la procedura non è ancora ben conosciuta (il 12% non conosce i requisiti, il 27% conosce i requisiti sbagliati -congelamento cordone- e circa il 60% delle donne ha indicato i requisiti corretti), mentre per i requisiti le donne hanno ben chiaro da un lato la necessità di essere informate ed esprimere il proprio consenso, dall’altro l’importanza della disponibilità della struttura ospedaliera.

Infine un’ultima domanda riguardava la conoscenza di cosa fossero le cellule staminali. Ben il 52% ha fornito la risposta precisa, ma vi è un 29% che non sa cosa siano.

• **Analisi parte E – sezione Disponibilità e commenti**

Coloro che hanno risposto alla domanda “sarebbe disposta a donare il suo cordone ombelicale”: il 65% è disposta a donare il suo cordone ombelicale, il 22% non sa e il rimanente no.

Le principali motivazioni che spingono le donne a donare sono da un lato la generosità (42%) e dall’altro il “donare la vita” (25%), mentre le ragioni del no sono rappresentate principalmente dalla paura/rischio (13%) e mancanza d’informazioni (15%).

Alla domanda “come descriverebbe la donazione del cordone” le donne hanno dato molteplici risposte. Ne riportiamo alcune come esempio: “è un grande gesto di solidarietà e tutto ciò che può contribuire a migliorare la ricerca; una possibilità di salvare la cosa più preziosa: la vita!”; “una cosa semplice che potrebbe aiutare qualcun altro”; “un gesto di generosità e solidarietà”; “è secondo me un vero e proprio dovere morale e civile che ogni donna dovrebbe effettuare. Prima di decidere di non donarlo una donna dovrebbe chiedersi: se domani servisse a mio figlio e nessuno fosse disposto ad aiutarmi?”.

Risultati emersi dall’analisi dei focus group

I risultati emersi dai *focus group* riguardano la conoscenza generale del tema, il vissuto e le percezioni profonde, la comunicazione e infine la formazione degli operatori sanitari. Come già accennato queste quattro aree rappresentano i punti nodali del tema della donazione: da un lato il punto di vista delle donne, dall’altro il ruolo degli operatori come “strumento” per una scelta consapevole alla donazione.

Conoscenza generale del tema

Le conoscenze sul tema della donazione del sangue del cordone sono generalmente:

- poche e inesatte;
- vaghe e molto spesso fondate sul “sentito dire”;
- a volte del tutto errate e prive di scientificità.

La maggior parte dei partecipanti espone sul tema informazioni molto scarse e ridotte, manifestando conoscenze vaghe, a volte inesatte e prive di scientificità.

Sia i giovani che gli operatori sanitari conoscono molto poco l’argomento. Essi, infatti, pur riconoscendo l’importanza scientifica e sociale della donazione, molto spesso ammettono di non essersi mai soffermati a riflettere rispetto ad un tema che “non tocca da vicino”, “sul quale non ci si è mai interrogati” o “di cui non capita di parlare”.

“...non è un argomento che ci tocca da vicino....ci sto pensando oggi per la prima volta e mi rendo conto invece che è molto importante...”

“...le mie conoscenze sono veramente vaghe ...le ho apprese un po’ qua un po’ là...”

Per gli operatori sanitari, in particolare, la conoscenza dell’argomento è una conoscenza di tipo indiretto, derivata da letture medico-scientifiche, fonti informative o conoscenze di base.

“...sono un ginecologo ma non ho mai avuto dei contatti con questo tipo di problematica che comunque ritengo importantissima...non avendo mai avuto esperienza ho da dire poco...”

“...non ho nessuna esperienza, quando lavoravo in ostetricia ancora non se ne parlava, adesso lavoro in ginecologia e non ho nessun contatto...”

“...ho letto qualcosa a riguardo ma purtroppo non è qualcosa che faccio nella pratica clinica...”

Le applicazioni cliniche della donazione del sangue cordonale non sono molto note soprattutto tra i giovani. La maggior parte dei giovani, infatti, vede la donazione del sangue cordonale per lo più come un contributo alla ricerca scientifica, ignorando quasi completamente le possibili applicazioni cliniche.

Il gruppo degli operatori sanitari, in particolare i medici specialisti, appare, al contrario di quello dei giovani, abbastanza consapevole ed informato sulle finalità e sulle potenziali applicazioni cliniche a breve e lungo termine. Tuttavia, in molti casi, anche all’interno di questo gruppo emergono - soprattutto da parte di infermieri e ostetriche - informazioni lacunose sia rispetto alle applicazioni cliniche sia rispetto alle opportunità offerte dalla ricerca scientifica.

Tutti i partecipanti riportano, invece, come abbastanza noto e consolidato l’assenza di implicazioni etiche e l’assenza di particolari difficoltà legate ad aspetti fisici, economici e sociali sia del nascituro che della donna.

“...so che non ha risvolti o implicazioni etiche e che non costa nulla e che non ha rischi né per la mamma né per il bambino....ma sinceramente non so di più...”

“...so che è un discorso molto diverso da quello dell’embrione...”

Vissuto e percezioni profonde

Tutti i partecipanti percepiscono la donazione come una esperienza interessante e utile. L’**utilità** insieme alla **manca** **anza di rischi** sono, infatti, i due aspetti maggiormente evidenziati da tutti i rispondenti. La donazione del sangue cordonale interessa ed attrae perché:

- è utile alla ricerca e al progresso scientifico;
- non comporta rischi e difficoltà;
- rappresenta un gesto di solidarietà sociale e civile.

In particolare, la donazione del sangue cordonale è percepita come un gesto gratuito di solidarietà che può aiutare, direttamente o indirettamente, non solo tutta la comunità ma anche chi dona in prima persona.

“...mi piacerebbe farlo, è un aiuto alla ricerca perché non contribuire?...”

“...donerei per contribuire alla ricerca e dopotutto se aiuto la ricerca la ricerca aiuta me...!”

Tuttavia, seppure in pochi casi, sono presenti alcune sacche di resistenza verso la donazione dettate soprattutto da “paure irrazionali”, quali per esempio la paura che il sangue donato possa essere utilizzato per altri scopi, che non venga utilizzato affatto o che cada nelle mani di ricercatori con scarso senso etico e morale.

“...mi spaventa un po’ l’utilizzo che se ne potrebbe fare...non so come e quanto realmente verrà usato questo sangue, si sa ancora troppo poco e questo mi spaventa un po’...”

“...sono un po’ scettica e anche un po’ spaventata dai possibili utilizzi e dalle possibili conseguenze...”

Di fronte ai concetti di donazione e banca privata i partecipanti manifestano sensazioni e reazioni molto forti. In particolare, emerge in modo univoco e condiviso la sensazione di “**ingiustizia**” e “**pericolosità**” di questa “pratica clinica”, che tuttavia rappresenta una forte attrattiva per l’opinione pubblica.

La conservazione autologa delle cellule staminali è percepita nell’immaginario collettivo “una risorsa”, “un capitale da mettere da parte” che può essere utilizzato in situazioni future. La possibilità di disporre di tale “capitale” dà risposta a bisogni, paure ed incertezze profonde della società contemporanea caratterizzata sempre più da istinti egoistici di conservazione, sentimenti di paura nei confronti di malattie aggressive, bisogni e necessità di allontanare e respingere situazioni dolorose –sia fisiche che psicologiche-, volontà di scongiurare o di porre rimedio ad imprevisti futuri che possano inficiare l’integrità, la salute e la vita, soprattutto dei propri figli.

“...è sempre l’egoismo di tutti...siamo umani pensiamo alla sopravvivenza, soprattutto la protezione dei figli...chi ha la possibilità lo farebbe...”

“...siamo ossessionati dalle malattie incurabili, dal dolore...”

“...se la gente sapesse che può avere da parte un capitale per il futuro certo che lo farebbe!...”

La comunicazione

Tutti i partecipanti mettono in evidenza che la causa principale della scarsa conoscenza del tema – e di conse-

guenza della scarsa donazione- è l'assenza di informazione e comunicazione chiara e corretta sul tema verso l'opinione pubblica.

La comunicazione, pertanto, rappresenta una grossa criticità perché:

- è scarsa e poco diffusa: i mass media sono disinteressati al tema che, invece, viene percepito di estrema importanza sociale e di notevole rilevanza scientifica. Il tema della donazione del cordone viene affrontato sempre in modo collaterale e quasi marginale ad altre tematiche che, al contrario, suscitano l'interesse ed animano il dibattito pubblico e politico, come per esempio il tema dell'utilizzo delle cellule staminali embrionali. La donazione del cordone ombelicale non è "importante" perché non è in grado di creare uno scontro tra opinioni ideologiche e politiche divergenti. Esso, infatti, non comportando problemi di natura etica o filosofica, non crea polemica, scontro o interesse e risulta privo di *appeal* e interesse mediatico.

"...non se ne parla perché non si vuole che questo argomento diventi di dominio pubblico..."

"... non è che c'è tutta questa campagna sul cordone e sulle staminali...c'è stato un periodo in cui se ne è parlato....forse quello elettorale....attualmente no, non mi sembra che ci sia grande movimento di informazione..."

"...il problema dell'informazione è un problema reale...abbiamo capito che non è un argomento che divide e quindi la logica dell'audience fa sì che non sia un argomento di cui discutere....è bello discutere di cellule staminali embrionali, perché si sa che c'è un medico che dice una cosa in base ad una idea ben precisa, un altro che ne dice un'altra e che non troveranno mai un accordo.....appassiona non l'argomento ma la discussione..."

"...sul cordone non c'è polemica, ci sono dei risultati ma non così importanti da far parlare..."

- utilizza un linguaggio poco comprensibile alla maggior parte della società: la comunicazione sul tema della donazione non è efficace anche perché utilizza un linguaggio molto distante dalla "gente comune". L'utilizzo di un linguaggio pieno di "tecnicismi" non fornisce alcun valore aggiunto e non aiuta a rivestire di autorevolezza scientifica un tema già di per sé molto importante. L'utilizzo, in alcuni casi, di campagne divulgative basate sull'esperienza di alcuni *testimonial* d'eccellenza, -personaggi pubblici o del mondo dello spettacolo- non favorisce l'interessamento dell'opinione pubblica. Questa strategia comunicativa, al contrario, tende a "screditare" il tema della donazione e a diffondere la sensazione che la donazione sia prerogativa esclusiva di una certa classe sociale, creando nell'opinione pubblica maggiore distacco e disinteresse.

"...il problema maggiore non è solo il fatto che non se parla ma che viene utilizzato un linguaggio poco accessibile..."

"...se voglio far capire qualcosa a qualcuno devo utilizzare il suo linguaggio in modo che possa capirmi..."

"...non è utilizzando un linguaggio difficile che la gente comprende l'importanza o la rilevanza scientifica dell'argomento..."

- risulta confusa e fuorviante: la comunicazione, non utilizzando un linguaggio adeguato e comprensibile, viene ritenuta dalla maggior parte dei partecipanti confusionaria e fuorviante. "Poco professionali", "confusionari", "non attendibili" sono gli aggettivi utilizzati per connotare i mezzi di comunicazione. Essi, infatti, non solo non aiutano a capire, ma diffondono, a volte anche in modo consapevole, informazioni fuorvianti e del tutto errate, creando nell'opinione pubblica falsa informazione e confusione (per esempio, la differenza tra cellule staminali embrionali e cellule staminali cordonali).

"...credo che a livello di mass media ci sia una grandissima confusione...lo dico anche se è un argomento che conosco molto poco oltretutto mi sento anche in difficoltà..."

"...credo che a livello di mass media ci siano grossi problemi...grossa confusione, poca professionalità anche nel riferire sulle staminali..."

La formazione degli operatori sanitari

La donazione del sangue del cordone ombelicale non è un tema che "appartiene" agli operatori sanitari. Il livello di formazione e di conoscenza percepito -dai giovani- e rilevato -direttamente dagli operatori- sul tema è ancora molto basso. La maggior parte dei giovani percepisce gli operatori molto poco preparati ed informati su questo tema e non in grado di fornire informazioni e indicazioni alle donne.

"...anche in ospedale non ho mai conosciuto qualcuno che se ne occupa...credo che ci sia scarso interesse e scarsa formazione su questo tema anche da parte loro....!"

La maggior parte degli operatori -anche medici specialisti- ammette di non possedere un livello di preparazione adeguato per comprendere in modo approfondito le potenzialità, le applicazioni e le finalità della donazione e per poter fornire informazioni utili e chiare alle donne.

"...sono un ginecologo ma non ho mai avuto dei contatti con questo tipo di problematica..."

"...ho avuto notizie da mia cognata...lei ha partorito da poco. Mi ha chiesto qualcosa...ma non ho saputo dirle più di tanto..."

“....io non ne conosco applicazioni cliniche...due amici mi hanno chiesto del cordone ombelicale ed io ho saputo soltanto dire che serviva per le malattie ematologiche ...questo è quello che so...la percezione dei miei amici...”

Il livello di conoscenza e di preparazione degli operatori è ancora molto lontano da quello necessario per riuscire ad essere figure di riferimento e per riuscire ad offrire, sia nelle strutture sanitarie che negli studi professionali, un buon servizio di informazione ed assistenza alle donne.

Molto spesso, infatti, dopo il classico periodo di formazione professionale, quasi nessuno ha svolto un periodo di formazione ad hoc sul questo tema. La formazione è lasciata, spesso, all'interesse, alla curiosità e alle opportunità professionali del singolo operatore.

Conclusioni

Le riflessioni e le osservazioni ottenute da questo lavoro sono numerose.

Anzitutto è emerso in modo chiaro il fatto che la conoscenza sulle modalità, procedure e finalità della donazione sia ancora scarsamente diffusa, sia tra le donne (potenziali donatrici) sia tra gli operatori stessi. Allo stesso tempo è però risultata una forte disponibilità alla donazione, nonostante la scarsità di informazione e quindi la conseguente paura.

È dunque necessario avviare una efficace campagna di comunicazione sul territorio con mezzi e linguaggi di comunicazione chiari, semplici ed efficaci e formare in mo-

do adeguato gli operatori sanitari affinché possano essere una reale fonte di informazione.

Sono stati anche messi in luce, dal lavoro svolto, altri due elementi di primaria importanza:

- la necessità di potenziare le strutture ospedaliere alla raccolta del sangue cordonale
- la preoccupazione sulle banche SCO di tipo privato.

Per quanto riguarda il secondo punto, e quindi per un uso prettamente autologo del sangue del cordone ombelicale, (quando la mamma conserva il sangue del proprio cordone ombelicale, presso un Banca Privata, per uso esclusivo del proprio bambino o uso intrafamiliare), questa tipologia lascia molto perplesse le donne poiché la vedono come discriminante nei confronti di coloro che non posso usufruire ed accedere, specialmente per mancanza di risorse finanziarie, a queste possibilità.

Per cercare di dare una prima risposta ad alcune delle osservazioni emerse, è stato quindi realizzato un depliant informativo e formativo per offrire alle donne, e agli stessi operatori, maggiori informazioni e strumenti per poter realizzare la donazione. Si è cercato di porre l'accento su ciò che avverrà al sangue ombelicale e sull'importanza di offrire nuove e importanti vie alla ricerca nell'ambito delle cellule staminali emopoietiche.

I prossimi passi del progetto riguardano:

la promozione di un percorso formativo per operatori incentrato su due grandi temi: la conoscenza della donazione e le nuove banche di sangue cordonale evidenziano le potenzialità, ma anche i risvolti etici.



A.1	Età
A.2	Cittadinanza
A.3	Titolo di studio
A.4	Professione
A.5	Stato civile
A.6	(Se incinta) A che mese di gravidanza è
A.7	(Se incinta) Quante gravidanze ha avuto in precedenza ...
B.1 <i>Ha mai sentito parlare della donazione del cordone ombelicale?</i>	
	☐ SI ☐ NO ☐ IN PARTE
B.2 <i>Se sì, in che modo/attraverso quali canali? (barrare al massimo 3 opzioni)</i>	
	☐ ginecologo/medico di base ☐ consultori ☐ poliambulatori/aziende ospedaliere ☐ tv/radio/riviste ☐ opuscoli informativi ☐ familiari/amici/passaparola ☐ campagne informative ☐ altro (specificare)
B.3 <i>Secondo lei, tutte le donne posso donare il cordone ombelicale?</i>	
	☐ SI ☐ NO ☐ NON SO
A COSA serve la donazione del cordone ombelicale? (barrare al massimo 3 opzioni e numerarle secondo l'ordine di importanza)	
C.1	☐ produzione di cosmetici/prodotti curativi ☐ applicazioni cliniche (leucemie, linfomi, anemia mediterranea...) ☐ alternativa al trapianto di midollo osseo ☐ utilizzo cellule staminali emopoietiche ☐ gesto solidarietà ☐ nulla ☐ altro (specificare)
C.2 <i>Per CHI viene donato il cordone ombelicale? (barrare al massimo 3 opzioni)</i>	
	☐ me stessa ☐ figlio neonato ☐ familiari/parenti ☐ amici ☐ persone sconosciute ☐ ricerca ☐ altro (specificare)

D.1	<i>E' a conoscenza di come avviene la donazione?</i>
☐	SI
☐	NO
☐	IN PARTE
D.2	<i>Ritiene che sia una procedura rischiosa?</i>
☐	SI
☐	NO
☐	NON SO
D.3	<i>Rischiosa per chi?</i>
☐	madre
☐	figlio
☐	nessuno
☐	altri (specificare)
D.4	<i>Conosce la PROCEDURA attraverso cui viene svolta la donazione? (barrare al massimo 2 opzioni e metterle in ordine cronologico)</i>
☐	prelievi di sangue materni (entro la 20esima settimana di gravidanza)
☐	raccolta di sangue dal cordone
☐	congelamento del cordone
☐	tipizzazione o validazione biologica
☐	altro (specificare)
D.5	<i>Quali sono i REQUISITI per effettuare la donazione? (barrare al massimo 3 opzioni)</i>
☐	informazione alla donatrice e consenso informato
☐	avere concluso la 36esima settimana di gravidanza
☐	disponibilità della struttura ospedaliera (centro di raccolta collegato a banca sangue placentare territoriale)
☐	pagamento ticket
☐	età inferiore ai 35 anni
☐	altro (specificare)
D.6	<i>Sa cosa sono le cellule staminali? (barrare 1 sola opzione)</i>
☐	sono solo cellule embrionali
☐	sono "totipotenti" perché da esse possono derivare diversi tipi di cellula
☐	sono solo cellule del sangue ombelicale
☐	sono solo cellule ottenute dalla clonazione
☐	no
E.1	<i>Sarebbe disposta a donare il suo cordone ombelicale, in caso di gravidanza?</i>
☐	SI
☐	NO
☐	NON SO
E.2	<i>Per quale ragione? (barrare al massimo 3 opzioni)</i>
☐	generosità e solidarietà
☐	impossibilità ad accedere a strutture in cui è possibile la donazione
☐	eccessivo costo economico
☐	paura/rischio
☐	manca informazioni sufficienti
☐	donare la vita
☐	altro (specificare)
E.3	<i>Con le sue parole ...come descriverebbe la donazione di cordone ombelicale?</i>

Le Forme della Vita. L'Evoluzione e l'Origine dell'Uomo

The Shapes of Life: Evolution and Man's Origin

E BONCINELLI

Einaudi, Torino 2006

Un saggio provocatorio, chiaro ed esauriente sulla teoria dell'evoluzione e... sull'evoluzione della teoria, di cui l'autore ripercorre tappe e cambiamenti. Tra gli aspetti interessanti trattati nel volume, vi è una critica alla formula tanto classica quanto logora della "sopravvivenza del più adatto", bollata come ingenua e non esplicativa, nonché una presa di distanza dalle aberrazioni sociali e razziste della teoria dell'evoluzione. Di particolare interesse, per la sua attualità, la parte sugli aspetti molecolari dell'evoluzione. Il saggio di Boncinelli appare una lettura sintetica, ma estremamente utile per comprendere il pensiero evolutivo e i suoi sviluppi attuali e futuri, pur con alcuni limiti e le mancanze che un testo snello mostra necessariamente.

Suscita qualche perplessità l'affermazione a pag. VIII della prefazione, dove si afferma che il nostro è un Paese "che non ha alcuna tradizione naturalistica". Spiace leggere qui un luogo comune. Cosa si intende per tradizione? O meglio, quale spanna di tempo deve interessare la tradizione? Basta pensare alla scuola anatomica di Padova, a nomi come Redi, Cesalpino, Spallanzani, Golgi. Forse negli ultimi decenni il lavoro dei naturalisti italiani è stato un po' "oscurato" in favore di altri settori scientifici, ma ciò non sminuisce in nulla il valore dei naturalisti suddetti.

Un punto particolarmente stimolante, che si estende a discussioni che vanno ben al di là dei limiti della biologia, o di qualunque altra scienza – storica o sperimentale che sia – è il seguente: i meccanismi biologici essendo assai complessi e anche ridondanti, possono rispondere in modo diverso. È quello che l'Autore, trattando dei comportamenti, definisce "gratuità o arbitrarietà delle scelte". Afferma Boncinelli: "La tavolozza delle risposte comportamentali possibili si arricchisce progressivamente con l'aumentare della complessità delle specie, per lasciare sempre più spazio a ciò che possiamo chiamare libero arbitrio o più in generale *libertà*".

È interessante questo richiamo della riflessione biologica a quella filosofica. Fino al punto che egli prosegue con un'argomentazione che, pur collocata in un contesto

biologista, apre un varco per ulteriori possibili dimensioni: "la libertà o la coscienza di sé possono essere considerati due esempi di incidenti congelati. È pensabile che entrambe queste facoltà siano comparse per caso durante la nostra evoluzione, magari come sottoprodotto di altri fenomeni biologici più importanti per l'adattamento e la perpetuazione della specie. Nessuna di queste due caratteristiche biologiche sembra indispensabile per la sopravvivenza, tanto è vero che un numero enorme di specie vive benissimo senza, ma una volta che sono comparse sono rimaste fissate nella nostra natura biologica e noi non sapremmo oggi immaginarci senza queste due facoltà".

Quando non si tratti però di scegliere tra due secchi di biada, come il famoso asino di Buridano, quando si tratti di scegliere tra opzioni appartenenti ad altre dimensioni, bisogna necessariamente rivolgersi a un altro tipo di sapere. L'affermazione di Boncinelli, "Ogni specie gode del grado di libertà che le concedono i suoi geni", non può non trovare consensi, sempre che sia intesa come una premessa alla chiara posizione emergente dell'essere umano all'interno dell'evoluzione. Di fatto, invece, nel sostenere la peculiarità genetica ed evolutiva della specie, l'Autore mette in guardia da quella che definisce una *eugenetica positiva*. Cosa però debba farci l'uomo con questa libertà, è oggetto di riflessione morale e non spetta più certo solo al biologo svelare in cosa consista la natura umana.

L'Autore sostiene, di fatto, una posizione chiaramente antifinalistica: "ogni tentativo di capire il "disegno" della natura è destinato a fallire, almeno in prima approssimazione. L'evoluzione infatti non può avere uno scopo né un disegno; per la semplice ragione che la contemplazione di finalità e di scopi è nata con l'evoluzione". Verrebbe da obiettare che, se anche la contemplazione di finalità e scopi fosse nata con l'evoluzione, avremmo in ogni caso un "dovere" evolutivo non semplicemente di capire, ma anche di contemplare tali finalità e scopi.

Può essere utile confrontare quanto afferma Darwin, citato da Boncinelli a pag. XII della prefazione, con la conclusione che l'Autore pone a chiusura della prefazione stessa.

Sostiene Darwin: "C'è qualcosa di grandioso in questa visione: come la vita, con tutte le sue proprietà, sia stata

originariamente infusa in poche forme o in una sola e come, mentre questo pianeta orbitava nello spazio in ottemperanza alle leggi della gravità fissate una volta per tutte, da un inizio tanto semplice così tante forme di vita si siano evolute e stiano evolvendo, tutte straordinariamente belle e degne della più grande ammirazione”.

Afferma Boncinelli: “Spero di aver illustrato come, nella sua forma più legittima, lo studio dell’evoluzione suggerisce un modo di vedere una certa parte degli eventi del mondo, ma anche e soprattutto un modo particolare di ragionare e di trarre conclusioni, che appare fatalistico e disperato ad alcuni, ed eroico se non epico ad altri, incluso me. Se partendo “da un inizio tanto semplice”, sia-

mo arrivati dove siamo arrivati, non possiamo che congratularci con noi stessi e insistere nel cercare di capire come tutto ciò sia stato possibile”.

Strano a dirsi, ma Darwin è persino meno darwiniano di Boncinelli.

The author of this essay tackles a much debated issue. Darwin's theory and its applications are explained synthetically but in a very useful manner in order to understand evolution and its present and future development.s

Gigliola Puppi

Curarsi e Farsi Curare: tra Abbandono del Paziente e Accanimento Terapeutico. Etica dell'Uso dei Mezzi Terapeutici e di Sostegno Vitale

Heal Yourself and Allow to be Healed: Patient Abandonment and Aggressive Medical Treatment

M CALIPARI

San Paolo, Cinisello Balsamo 2006

L'autore, docente di Etica generale presso l'Istituto Internazionale *Camillianum* e di Bioetica presso il Pontificio Istituto "Giovanni Paolo II", si propone l'obiettivo, tutt'altro che agevole, di proporre una "riflessione morale intorno alla complessa questione dell'uso adeguato dei mezzi di conservazione della vita" (pag. 13). L'Autore sente l'esigenza di unire la propria voce al dibattito etico di questi ultimi anni, consapevole del fatto che tra i due estremi, costituiti da un lato dall'abbandono del paziente (in tutti i sensi, da quello pratico del non accesso alle terapie a quello, altrettanto importante, costituito dal non farsi carico delle sue più intime istanze) e dall'altro dall'accanimento terapeutico, si dà tutta una serie di situazioni intermedie in cui può risultare assai difficile prendere una decisione, sia da parte del paziente e dei suoi familiari che da parte del personale sanitario. Fino a che punto un tema così importante può essere lasciato alla sensibilità (o all'arbitrio) del singolo? Fino a che punto, all'altro estremo, è giusto (o possibile) imporre delle linee-guida standardizzate? L'autore fornisce delle risposte significative dal punto di vista dottrinale e utili dal punto di vista "pratico".

Il suo modo di affrontare la spinosa questione di cui sopra è interessante: "andare a ricercare, lungo la storia della teologia morale, [...] le 'radici' ed i segnali del progressivo sviluppo" del "principio di proporzionalità delle cure" (pag. 13), esporli descrittivamente e infine analizzarli in maniera il più possibile analitica, presentando una proposta di rilettura della dottrina sull'"adeguatezza etica nell'uso dei mezzi terapeutici e di sostegno vitale" (pag. 18).

Tutta questa riflessione parte da alcuni punti fondamentali. Innanzitutto dalla consapevolezza che, nella società attuale, i progressi della Medicina pongono continuamente di fronte a chiunque desideri riflettere profondamente sui temi etici fondamentali degli interrogativi nuovi. L'uomo "si scopre ormai capace di intervenire sulla vita fisica umana ad un livello inimmaginabile fino a pochi decenni fa" (pag. 15). Inoltre, "l'utilizzazione medica di sofisticate tecnolo-

gie ha progressivamente reso più 'sfumato' il confine tra vita e morte, rendendo possibili inedite condizioni di esistenza del paziente, sempre più difficili da gestire in maniera moralmente corretta" (pag. 15). Da qui la necessità di far andare di pari passo il progresso delle tecnologie con quello della riflessione in campo bioetico. Altro importantissimo "nodo" attorno al quale Calipari costruisce le proprie considerazioni è il tema, anch'esso relativamente "nuovo", della sempre maggiore attenzione alla cosiddetta "qualità della vita". Il pericolo attuale è che questo concetto venga inteso in maniera distorta, e utilizzato come "discriminante per il valore e la dignità della vita umana stessa" (pag. 16): il rischio concreto è che si configurino, ad arbitrio dei singoli, diversi "gradi" o "livelli" di vita.

L'interessante saggio si articola in cinque capitoli: nel primo viene affrontato il tema fondamentale della "vita umana" dal punto di vista dell'antropologia teologica e della morale. In particolare l'autore focalizza l'attenzione sul fatto che questa rappresenti il "bene fondamentale", alla luce del quale tutti gli altri hanno senso, per noi esseri creati "a immagine e somiglianza di Dio". Da questa concezione deriva il dovere morale, per gli uomini, di conservare la propria vita, della quale noi non siamo "proprietary assoluti", bensì "custodi ed interpreti in nome di Dio" (pag. 28).

Nel secondo capitolo, viene proposta una carrellata di documenti storici riguardanti la dottrina morale circa l'uso dei mezzi di conservazione della vita, a partire dai moralisti del XVI secolo fino alla prima metà del XX secolo; nel terzo capitolo invece l'autore si dedica ad un'esposizione dettagliata dei principali documenti del Magistero della Chiesa Cattolica riguardanti sempre lo stesso tema. Nel quarto capitolo, l'Autore si sofferma ad analizzare in maniera analitica i testi presentati precedentemente, per cercare di mettere in luce il più chiaramente possibile il nucleo fondamentale della dottrina proposta dai moralisti e dal magistero. Nel quinto capitolo, infine, l'autore presenta "una sua proposta di rilettura della dottrina sull'adeguatezza etica nell'uso dei mezzi terapeutici e di sostegno vitale [...] in continuità con la Tradizione morale [...] ma tenendo anche in conto la necessità di integrare la valuta-

zione di ulteriori fattori” (pag. 18), quali i recenti progressi in campo medico e tutti gli interrogativi che ad essi si accompagnano.

Alcune tra le conclusioni tratte da Calipari sono degne di nota: anzitutto la necessità di mantenere la tradizionale categoria concettuale di “ordinarietà/straordinarietà” dei vari mezzi di conservazione della vita. Questa andrà valutata sulla base della soggettività del singolo paziente, nel pieno rispetto della sua autonomia, ma non abbandonando la persona a se stessa: è fondamentale invece che ci sia un sostegno ed una partecipazione del medico a questo processo. Bisognerà stare molto attenti, inoltre, a non confondere questa categoria con quella più recente della “proporzionalità/sproporzionalità” delle cure. Quest’ultima invece dovrà trovare il proprio riferimento, secondo parametri oggettivi ben definiti, nel rapporto tra i vari mezzi di sostegno vitale a disposizione e la loro concreta efficacia cli-

nica sul paziente. L’autore a questo proposito elabora un metodo di valutazione etica dei mezzi di sostegno vitale ben applicabile ai singoli casi: è un percorso su tre *step* che mira innanzitutto a definire l’“ordinarietà/straordinarietà” di una determinata terapia nel caso in esame, poi la sua “proporzionalità/sproporzionalità”, per poi giungere, alla fine, ad un giudizio sull’adeguatezza etica di “quella” terapia in “quel” caso, nel pieno rispetto del paziente e consapevoli di averlo sostenuto in una decisione ardua da prendere in un momento non facile della sua vita.

The book, as the author states, is a “moral reflection on the complex issue of an adequate use of life sustaining means”

Maria Chiara Addarii

Psicoanalisi del Mal di Denti

Psychoanalysis of Toothache

H STROBEL,

a cura di MARIA ANNA MASSIMELLO

Bollati Boringhieri, Torino 2006

Non sono molti i saggi che trattano di denti, eppure il nostro linguaggio quotidiano vi fa riferimento spesso e volentieri. Espressioni come “a denti stretti”, “avere il dente avvelenato” o “dente per dente” rendono bene la funzione che la nostra dentatura ha sempre avuto nel riflettere tensioni e nello scaricare aggressività. L'originale libretto di Hermann Strobel, odontoiatra e analista junghiano, si occupa dunque di un tema un po' trascurato -di denti e di dentisti- che forse meriterebbe maggiore spazio nella letteratura di antropologia medica.

Nel capitolo iniziale *-Come si diventa dentisti?-* l'autore precisa come il saggio non sia scaturito dal semplice interesse per i denti, ma da un proposito di attenzione al malato: “Di certo a suscitare il mio interesse principale e ad attivare la mia empatia è sempre stato soprattutto il paziente che vedevo seduto sulla poltrona odontoiatrica. Come avrei potuto levargli la paura del dolore? Come infondergli la fiducia che io avrei avuto la mano ‘leggera’? Alla fine scoprii che anche nei denti esistevano delle psicalgie, e con ciò capii la grande irrazionalità del dente come ‘entità’ in sé e per sé. In tal modo mi si dischiuse un mondo affascinante che si rifletteva anche nella sfera onirica dei miei analizzandi e pazienti, un mondo del quale intendo parlare nel corso di questo libro” (p. 13).

Dopo una breve introduzione sulla storia dell'odontoiatria, l'Autore, nel capitolo *Il dentista: cavadenti, mago o sciamano?*, si sofferma sulla “paura del dentista”, un vero e proprio stereotipo dell'immaginario popolare, che deve la sua persistenza a motivi storici e ad un alone di irrazionalità, che circonda la figura di un professionista, forse spesso conosciuto dai pazienti più per i suoi modi energici e sbrigativi che per un delicato *savoir faire* che tenga conto dei loro vissuti.

Eppure, nella tradizione popolare ai denti sono uniti molti aspetti della personalità e della condotta. Basti pensare all'importanza assegnata ai cosiddetti denti “del giudizio”, denominati *sophronistés* da Ippocrate e collegati alla conquista della saggezza e della maturità.

Fedele ai dettami della psicologia analitica, nel capitolo *Estrarre il dente o stare ad ascoltarlo?*, l'Autore consiglia, pertanto, ai dentisti di guardare alla persona nella sua unità di corpo e psiche, cercando di riconoscere come un mal di denti sia spesso la spia di un profondo conflitto psichico. Lo scritto di Strobel è dunque interessante per la prospettiva psicosomatica, per il costante richiamo all'unità della persona malata, che non è possibile ridurre ad un organo da curare, ma è sempre un soggetto da ascoltare e da comprendere nella sua totalità. Il modello meccanicistico della malattia, per cui essa è semplicemente un *guasto* più o meno riparabile tecnicamente, lascia il posto a un modello psicosomatico, dove per ogni male fisico da curare vi è un corrispondente disagio psichico da interpretare.

Ciò ha ripercussioni sia sulla formazione professionale del medico -che dovrebbe prestare attenzione anche a ciò che il paziente non dice, ma che i suoi denti dichiarano-, sia sull'educazione del paziente, che ordinariamente desidera soltanto essere liberato dal mal di denti il prima possibile, con il minimo dolore e con il massimo risultato estetico e che non si aspetta interventi di altro tipo.

Il pregio del saggio di Strobel è però anche il suo limite: l'ipotesi di partenza junghiana -con il peso assegnato all'inconscio, la teoria delle “costellazioni” e il significato attribuito al materiale onirico- condiziona chiaramente l'antropologia di riferimento e forza le conclusioni. Se è innegabile che il mal di denti sia spesso spia di un disagio psichico e se è vero che ogni patologia abbia anche una dimensione psicologica, non è però altrettanto vero che essa abbia sempre e soltanto un'eziologia psicologica.

A riconoscerlo, del resto, è lo stesso Autore che, dopo aver trattato del significato simbolico del mal di denti nei sogni, ironicamente conclude: “talvolta accade anche che le persone sognino di avere i denti cariati perché è opportuno che vadano a fare un controllo dal dentista ... quando sogniamo di denti malati, sarebbe dunque necessario domandarsi perlomeno da quanto tempo non ci si è presentati da un controllo dal dentista” (p. 144).

Viene da concludere che, dovendo scegliere tra il dentista e lo psicologo, è meglio prima, in ogni caso, recarsi dal dentista.

Maria Teresa Russo

Sulla Malattia

On Being Ill

VIRGINIA WOOLF, a cura di N GARDINI
Bollati Boringhieri, Torino 2006

“Considerato quanto sia comune la malattia, [...] appare davvero strano che la malattia non figuri insieme all’amore, alle battaglie e alla gelosia tra i temi principali della letteratura. Verrebbe da pensare che romanzi interi siano stati dedicati all’influenza; poemi epici alla febbre tifoidea; odi alla polmonite; liriche al mal di denti. Ma no; salvo poche eccezioni [...] la letteratura fa del suo meglio perché il proprio campo di indagine rimanga la mente”.

È l’incipit dell’originale saggio che Virginia Woolf scrive nel 1930, dopo una prima stesura accolta tiepidamente da Eliot nel 1926, dal titolo *On Being Ill (Dell’essere malati)*. In questa edizione, Nicola Gardini lo presenta corredato da un puntuale commento critico e in coppia con il breve scritto di Charles Lamb (1775-1834), uno dei saggi più ammirati dalla Woolf, dal titolo *Il convalescente*.

“Strabiliante esempio di pindarismo saggistico”, come lo definisce il curatore, lo studio della Woolf illumina con ricchezza di citazioni e di immagini l’esperienza biografica della malattia, mostrando come essa trasformi profondamente il nostro rapporto con gli altri e con il mondo. Da qui l’essenziale incomunicabilità di un’esperienza squisitamente personale: la malattia ha un’ineffabilità costitutiva, per cui, mentre è facile parlare *della sofferenza* in astratto, non sempre invece è facile parlare della *propria* sofferenza. Per raccontare la propria pena spesso vengono a mancare le risorse linguistiche e non solo per carenza di vocabolario, come osserva acutamente la Woolf: “L’inglese, che può esprimere i pensieri di Amleto e la tragedia di re Lear, non ha parole per i brividi e il mal di testa. [...] Qualunque ragazzina innamorata può contare su Shakespeare o Keats per dar voce ai suoi sentimenti; ma basta che il malato tenti di spiegare a un medico la sofferenza che ha nella testa perché il linguaggio si prosciughi di colpo. Non c’è nulla di pronto all’uso. Egli sarà costretto a coniare qualche parola e, tenendo il suo dolore in una mano e un grumo di puro suono nell’altra, pressarli in modo tale che alla fine ne salti fuori una parola del tutto nuova” (p. 10).

Ben venga, dunque, la letteratura a dar voce a queste esperienze, forse in modo più efficace e immediato di

quanto riesca a fare la filosofia. Eppure, accusa la scrittrice, la letteratura ha inspiegabilmente disertato il luogo umano della malattia, dedicandosi a trattare altri temi, forse per una sorta di cartesianesimo inconsapevole, che assegna solo alla mente un posto di spicco nella produzione narrativa: “la letteratura fa del suo meglio perché il proprio campo d’indagine rimanga la mente; perché il corpo rimane una sorta di lastra di vetro liscio attraverso cui l’anima appaia pura e chiara, e, eccetto che per una o due passioni come il desiderio e la cupidigia, sia nullo, e trascurabile e inesistente. La verità è tutto il contrario” (p. 8).

Ed è proprio la realtà dei vissuti del malato quella che la Woolf, con fine animo femminile, tenta di esplorare, individuando nell’essere malati non solo una mancanza, ma anche una risorsa che apre un altro punto di vista sul quotidiano. Ecco alcuni esempi: la “scoperta” inaspettata di quanto tutti i giorni avevamo sotto gli occhi, come il cielo e le sue nuvole – “mentre te ne stai a giacere, guardando in su, scopri che il cielo è qualcosa di così diverso da tutto questo che quasi ti sconvolge. Dunque accadeva di continuo senza che noi ce ne accorgessimo!” (p.16)- oppure il gusto di quanto la fretta impedisce di assaporare, come la poesia: “quando si è malati le parole sembrano possedere una qualità mistica. Afferriamo ciò che va oltre il loro significato superficiale” (p. 23).

In realtà, la letteratura del Novecento, come osserva giustamente Gardini nella sua postfazione, rimedia all’ignoranza della malattia e ne celebra un autentico trionfo. Da Proust a Mann, da Svevo a Solzenicyn, la malattia diventa un argomento privilegiato, quasi un topico, in ogni caso una metafora, così come lo divengono le raffigurazioni dei luoghi della cura, ospedali e sanatori.

Contrariamente a quanto ha affermato Susan Sontag nel noto saggio, *Malattia come metafora*, con il suo invito a considerare la malattia come “un fenomeno privo di significato”, non è possibile accostarsi alla malattia senza metaforizzarla. Non può impedirsi di farlo chi la soffre, perché, come ha osservato il medico spagnolo Laín Entralgo, la malattia “è un episodio che si verifica nel corso dell’autorealizzazione dell’uomo, quindi della sua biografia, episodio più o meno grave o casuale, che può assumere significati diversi e di cui gli rimane sempre una certa esperienza di vita”. La malattia è sempre “oggetto di appropriazione” da

parte del malato, che si pone di fronte ad essa e le conferisce un significato “soggettivo”, perché non solo la patisce, ma la sperimenta e la interpreta alla ricerca di un senso.

Ma anche lo scrittore che si assume il difficile compito di narrare la malattia, non può sfuggire alla metafora, perché solo grazie ad essa si riesce a passare dal piano della descrizione a quello della comprensione. Come ha osservato il filosofo Ricoeur, “il simbolo dà a pensare”, offre quelle risorse indispensabili per oltrepassare il mondo dei fatti e raggiungere quello dei significati.

Se si desidera guardare alla malattia dal punto di vista di ciò che essa significa per il soggetto malato, risulta senz’altro necessario il lavoro ermeneutico della filosofia, ma sarà anche indispensabile l’azione rivelatrice della letteratura e della poesia. Ed è forse questo l’insegnamento più valido del breve saggio della Woolf, che invece potrebbe

deludere chi vi si accostasse cercando il quadro crudamente “oggettivo” della storia clinica. Comprendere che la realtà non si rinchiude nei limiti dell’“oggettività” può far bene sia al malato che al medico. Sembrerebbe una ricetta ingenua per un mondo dove la tecnica biomedica, a fianco ad innegabili meriti, rischia di rendere più ardua la malattia e più distante la cura. Ma è proprio in questo panorama che il richiamo all’umano si rende ancora più necessario. Come ogni esperienza importante e profonda, anche la malattia non può essere letta solo alla luce della logica scientifica: alla fin fine, soffrire resta qualcosa di incomprensibile, un autentico mistero. E se solo la religione può aiutarci ad accettarlo, la letteratura può certamente contribuire a renderlo meno ostile.

Maria Teresa Russo

La Bioetica nel Quotidiano

Bioethics in Everyday Life

E SGRECCIA

Vita e Pensiero, Milano 2006

Il volume raccoglie gli articoli pubblicati da mons. Elio Sgreccia, già professore ordinario di Bioetica e direttore del Centro di Bioetica dell'Università Cattolica del S. Cuore, apparsi su tre quotidiani – "L'Osservatore Romano", "Avvenire" e "Corriere della Sera" – nell'arco nel ventennio 1985-2005, in cui l'Autore ha ricoperto la carica di direttore del Centro di Bioetica.

Il titolo, come rileva nell'introduzione Adriano Pessina, "allude sia al luogo nel quale la bioetica ha avuto subito udienza, e cioè sulle pagine dei quotidiani, sia al fatto che questa disciplina è nata proprio sulla base di sollecitazioni concrete, dettate dalla cronaca, dalla quotidianità" (p. IX).

L'andare a rileggere gli articoli contenuti in questa raccolta consente di ripercorrere l'insieme dei problemi che la bioetica nel corso della sua storia ha affrontato, alcuni con i loro *corsi e ricorsi storici*, quali ad esempio l'aborto, l'eutanasia, la definizione dello statuto dell'embrione, altri più circoscrivibili a determinati periodi, si pensi alle problematiche relative alla famiglia, all'ambiente e al rapporto popolazione-sviluppo che caratterizzano gli anni Novanta, nonché le nuove problematiche sollevate dalle biotecnologie all'inizio del nuovo millennio (xenotrapianti, cellule staminali e fecondazione artificiale).

La rilettura di questi articoli mette in luce, altresì, le linee portanti della concezione bioetica che l'Autore ha sviluppato in numerosi e importanti saggi, rilevandone le costanti e i punti di riferimento irrinunciabili, che è possibile rintracciare in tutte le articolate analisi condotte dall'Autore, primo fra tutti la nozione di persona e la sua dignità.

La costanza con cui Sgreccia argomenta in merito alla nozione di persona trova la sua giustificazione nell'*incipit* dell'articolo posto in apertura: "L'eticità è nell'uomo come la forza misteriosa e vitale che fa crescere una pianta unificando tutte le sue parti dalla radice alla foglia, dalla linfa che sale alla luce con cui sintetizza la clorofilla. L'eticità è apertura della persona, per cui il suo profondo essere tende a realizzare l'armonia tra l'uomo e l'ambiente, tra i singoli e la società, proprio come il dinamismo di un fiore che si apre al sole e all'aria, che si radica nel terreno

e si protende verso l'alto" (p. 3). Su questa base, Sgreccia può ricercare l'armonia tra le esigenze della salute della popolazione e le risorse dell'economia e argomentare in merito al rispetto della vita dal suo inizio alla sua fine naturale, individuando i valori etici, culturali e spirituali che consentono di sviluppare gli elementi positivi della società. Da qui il suo prendere posizione in merito alle diverse proposte di legge di volta in volta presentate, aventi per oggetto più o meno diretto il destino di tante vite umane.

Sgreccia, infatti, parafrasando il titolo di uno dei suoi articoli, è stato uno strenuo difensore della vita umana con l'aiuto di Galileo, nel senso che come Galileo si è avvalso nelle sue ricerche finalizzate a rintracciare la verità "degli occhi che si hanno nella fronte e di quelli che si hanno nella mente", come diceva lo scienziato rinascimentale. In questo senso va inteso sia il metodo sgrecciano sia le parole di sdegno con cui apre uno dei suoi ultimi articoli e che bene esemplificano l'approccio dell'autore alle questioni bioetiche. "Non posso nascondere il mio disagio quando vedo definire "dogmatici" coloro che difendono l'umanità e l'individualità dell'embrione e il conseguente valore morale che è proprio della persona dotata di spiritualità. Infatti, questi difensori del dato scientifico, ai quali io mi onoro di appartenere, sono aderenti al dato scientifico e vogliono essere più galileiani di chi li accusa di dogmatismo. L'identità biologica, genetica e organistica di un embrione che ne fa un essere umano, nuovo, vivo, attivo, individualizzato e capace di svilupparsi per un suo progetto interno... fin dal momento della fecondazione, non è frutto di dogma, ma di mera scienza e lo possiamo dimostrare con le parole di scienziati, che, non solo non sono dogmatici, ma talora non sono neppure credenti e si dimostrano fedeli seguaci di Galileo".

The volume is a collection of articles published in various newspapers between 1985 and 2005. The articles show the basic concepts of the Author's bioethical conception namely the notion of "person" and of human life.

Maddalena Pennacchini

Ho letto con molto interesse l'articolo di Michelangelo Pelaez, *La Medicina come problema scientifico e filosofico*, pubblicato sul numero 2, Vol.14 di *Medic* che mi è arrivato in questi giorni. Ritengo che spunti capaci di superare gli abituali schemi cui siamo abituati parlando di medicina siano fecondi di riflessioni e di dibattiti.

Pur non avendo letto il libro di Maria Teresa Russo "La ferita di Chirone" cui l'articolo fa costante riferimento, penso di poter concordare con molte delle affermazioni di Pelaez, che mi paiono particolarmente stimolanti. Non si può, ad esempio, non concordare con il forte richiamo a non accettare nessun fatalismo davanti al problema del dolore e della morte o con l'altrettanto energico suggerimento a rendere sempre più vivi i rapporti interpersonali con il malato sfuggendo alla deriva tecnologica e specialistica. Analogamente stimolante è l'invito al lavoro in cooperazione, anche fra più competenze, che rende il risultato complessivo sicuramente migliore.

Tuttavia non posso esimermi da alcune considerazioni critiche che mi permettono di proporre al fine di alimentare il dibattito.

1. Il tema generale dell'articolo può essere fuorviante se non si precisano bene i termini del dibattito. La medicina ha faticato molto nel corso del secolo passato e nell'inizio di questo a tirarsi fuori dalle secche di un empirismo sostanziale per approdare ad un tentativo di diventare scienza. Il richiamo, in apertura dell'articolo, alla stretta unione (nel V secolo avanti Cristo!) fra filosofia e medicina ed il continuo riferimento alla necessità che alla scienza medica si aggiunga una prospettiva filosofica fanno temere un ritorno ad atteggiamenti pre-scientifici nell'approccio alla medicina e, quindi, a mio avviso ad un ritorno alla medicina empirica ed "artistica". Anche la sottile critica alla "Evidence Based Medicine" che viene accostata alla "concezione biochimica del malato"(!) e alla mancanza di una prospettiva antropologico-metafisica fa sorgere dubbi della medesima natura.

2. L'insistenza con la quale si fa riferimento alla necessità di una "metafisica", non si capisce bene se nella concezione del medico o dell'ammalato, mi pare che sia fuori luogo. La personale visione filosofica del medico e la sua eventuale posizione metafisica hanno poco a che vedere con l'atto medico o con il rapporto medico/ammalato se non nel senso molto generale e primordiale che il medico deve rispettare sempre l'ammalato come essere umano (con le sue idee, anche filosofiche, che possono essere diverse da quelle del medico) e non considerarlo mai un og-

getto di prestazione professionale e basta. Ma questo atteggiamento non ha niente a che vedere con la "metafisica". Inoltre, mentre concordo con la definizione della Russo che la "filosofia della medicina è una riflessione razionale, critica e globale sulla natura, le finalità e il metodo della medicina" ho qualche dubbio sulla accezione "artistica" della medicina medesima e sulla necessità di una "riflessione metafisica" di cui non comprendo con precisione il significato. Analogamente non mi è chiaro cosa significhi esattamente che sia necessaria una riflessione che giunga all'"essenza", al di là del "fenomeno" e che delinea un'"ontologia della corporeità". Ho il terrore di reintrodurre, nella riflessione scientifica parole sdruccevoli che non hanno un preciso significato. Noto, invece, la mancanza nel testo dell'articolo, ad ogni riferimento alla psicologia scientifica e alle neuroscienze, che potrebbero illuminare molto sulle modalità di comportamento sia dell'ammalato che del medico, ma che rimangono sempre nell'ambito di una visione filosofico-scientifica.

3. Oltre a queste perplessità di fondo, mi permetto di segnalare alcuni dubbi marginali che mi piacerebbe fossero fugati.

A) Il primo concerne le "illusioni di onnipotenza" specie nei confronti del "dolore, della malattia e della morte", che, sembra di capire dal testo dell'articolo, non chiarissimo al riguardo, sono alimentate dalla medicina nella sua veste scientifica. Credo che sia sufficiente aver esercitato per qualche tempo questa professione per rendersi conto che il medico ha tutti i difetti tranne il delirio di onnipotenza. Anzi, i suoi frequenti fallimenti rendono tragicamente chiari i suoi limiti di fronte alla malattia ed alla morte. Penso che non sia utile insistere sulla scienza come un tipo di pensiero che si ritiene onnipotente. Al contrario, di fronte alle accuse sempre più frequenti in questo senso, credo che vada sottolineato in ogni occasione come il pensiero scientifico sia del tutto consapevole dei suoi limiti, pronto a cambiare idea di fronte a fatti nuovi come non accade frequentemente per altri approcci metodologici (filosofia?). Questo non significa che il medico, come scienziato, non debba applicare il motto Kantiano "sapere aude: abbi sempre il coraggio di usare la tua propria intelligenza, la tua ragione, senza limiti". Dove questo "senza limiti" non vuole certo dire che la ragione umana non ha limiti, ma solo che non deve crearsene di artificiali. Del resto questa è anche la posizione di Foucault che riflette approfonditamente sui limiti della pratica medica in relazione all'essere finito dell'uomo.

B) La relazionalità fra medico ed ammalato è una parte fondamentale dell'atto medico e non mi è chiaro cosa significhi esattamente, in rapporto a questo, la "cadaverizzazione" della vita che riduce l'ammalato ad essere "corpo". Credo che con maggior calma e con maggiore spazio vada precisato che rapporti ci siano fra la cosiddetta non relazionalità della medicina moderna (concetto che mi sentirei di non condividere, proprio in considerazione dell'approccio scientifico nei rapporti medico/malato) e la "corporeità" esclusiva dell'ammalato. Devo dire che, nella pratica medica, è ormai molto lontano il concetto che il medico è un "soggetto" che agisce su un "oggetto", il corpo dell'ammalato. Non è bene perpetuare, sia pure condannandoli, questi stereotipi ormai superati.

C) Sarebbe utile conoscere con precisione quali siano i danni provocati dalla "Scienza Medica" in quanto separata dalla Filosofia, a meno che non si voglia definire come filosofia tutta la relazionalità che è implicita anche nella scienza medica.

D) Non è ben chiaro in che senso la "medicina è tesa a soddisfare ogni desiderio individuale", (il concetto è ripetuto due volte nell'articolo) a meno che non si faccia riferimento alla chirurgia estetica. Il desiderio individuale di ogni soggetto è il mantenimento o il ricupero della salute e questo desiderio individuale è sacrosanto, anche se, purtroppo, non è sempre possibile soddisfarlo.

E) Il bene del paziente si colloca a più livelli, sono pienamente d'accordo: ma non credo sia possibile separare facilmente il "bene biomedico" dal "bene della persona". Quanto al "bene ultimo", esso probabilmente sfugge dalla mani del medico e ritorna in quelle dell'ammalato al quale il medico deve guardare con grande rispetto.

Fausto Grignani

*Già Professore di Medicina Interna e Presidente del
Corso di Laurea, Università di Perugia*

Risposta del Direttore

Ringrazio il Prof. Grignani per le sue acute e al tempo stesso profonde considerazioni sul mio articolo.

La buona scienza medica, come del resto qualunque onesta tradizione scientifica, è pluralista. Si sviluppa, cioè, senza una particolare uniformità ideologica: sono molteplici le vie secondo cui la scienza procede, dato che non rientra nel suo orizzonte indagare le verità ultime. È per que-

sto che lo scienziato, e quindi i cultori delle scienze biomediche dai quali dipende la pratica medica, si pongono in una posizione di ascolto con filosofi e teologi; ascolto che, ovviamente, dovrà essere reciproco. Spesso i maggiori e più duraturi progressi della scienza sono sorti dall'intrecciarsi di ricerche sperimentali e di tematiche sul senso del mondo, sulla natura metafisica dell'uomo e sulla sua destinazione eterna. Il fatto che il "bene ultimo" del malato sfugga al medico non autorizza ad ignorarlo; giustamente il prof. Grignani afferma perciò che ad esso "il medico deve guardare con grande rispetto".

Purtroppo non tutti gli scienziati rispecchiano nei loro studi queste premesse epistemologiche. Non mancano infatti epigoni di Comte che considerano ancora le scienze teologiche proprie della puerizia e quelle metafisiche tormenti di un animo adolescenziale. Tutta la tradizione umanistica viene sussieguosamente accantonata da una scienza "ragionevole", materialista e ormai adulta. È a questa visione paurosamente riduttiva che si riconduce l'illusione di onnipotenza che traspare in alcuni medici "scienziati" più vicini ai grandi mezzi di comunicazione sociale che al capezzale del malato. Può essere vero, prof. Grignani, che il pensiero scientifico è oggi del tutto consapevole dei suoi limiti, ma lo stesso non può dirsi dei singoli scienziati: l'*ethos* riguarda gli scienziati e non la scienza. Che la medicina abbia accolto la sua implicita connotazione relazionale, non vuol dire che la pratica medica sia sempre fedele a tale canone. Non a caso si è parlato negli ultimi anni di una medicina "muta" e incomprensibile nei confronti del malato vero ed invece estremamente loquace nel dilatare, cercando inutili e artificiose aspettative, il concetto di salute. Agli stereotipi antichi da condannare (paternalismo, oggettualità, specialismo) si aggiungono ora dei nuovi (burocratizzazione, commercializzazione, tecnicismo). Può pure accadere che nuovi Empedocle insidino, come ai tempi della scienza medica ippocratica, con le loro "filosofie magico-sacerdotali" il rigore della medicina moderna.

Da tutto ciò, evidentemente, derivano incomprensioni e diffidenze tra i vari saperi con danni vicendevoli. Non è questo, come appare dalla sua lettera, il suo caso, ma ugualmente non è la mia posizione, al di là di qualche fraintendimento. Mi soffermo soltanto su quello che mi sembra il nocciolo del mio articolo e della sua lettera.

I punti da lei sollevati sono in gran parte condivisibili. Tuttavia, alcuni di essi aprono lo spazio ad un dibattito chiarificatore. In particolare per quanto riguarda le connessioni tra Medicina e Filosofia. Non c'è dubbio che la "Medicina basata sulla evidenza" abbia dato un impulso decisivo alla evoluzione scientifica della Medicina, nel senso che le decisioni cliniche debbono essere supportate da valutazioni matematiche che le forniscono appunto le

basi per la “evidenza”. Ma su che cosa fa perno questa evidenza? Su un calcolo statistico che indica la “probabilità” che l’assunto, ad esempio la efficacia di un farmaco o di un percorso diagnostico, sia corretto. Il che pone almeno due considerazioni: la prima è che una probabilità, anche se alta, non fa una certezza; la seconda si riferisce al fatto che la statistica si basa, in ultima analisi, su una distribuzione “normale” e il medico non può, non deve, trascurare la possibilità che un certo paziente si posizioni in un tratto della curva di Gauss escluso dall’area di significatività.

La conclusione è che la Medicina non è solo una scienza, tantomeno una scienza esatta e che il suo esercizio richiede un impegno razionale squisitamente filosofico di analisi, di critica, di sintesi. D’altra parte, l’umiltà che il Prof. Grignani attribuisce al medico come effetto dei propri insuccessi non può non derivare dal concetto socratico che la sapienza è tanto più profonda quanto più riconosce la propria limitatezza.

La filosofia della medicina ha una dimensione epistemologica, ermeneutica ed etico-antropologica. L’episte-

mologia sviluppa una critica sul proprio pensiero ed è pertanto una indagine prettamente filosofica che non si applica alle scienze esatte (c’è poco da discutere sul fatto che $4+4$ fa 8 o sul calcolo gravitazionale). L’ermeneutica parte invece dalla esperienza ed analizza pertanto i fatti accertati. Forse unica tra le Scienze e proprio perché si trova in una zona di coalescenza tra le scienze esatte e la Filosofia, la Medicina applica entrambi i metodi, soprattutto la ermeneutica, ma con risultati che potrebbero essere disastrosi senza le basi epistemologiche e senza una preoccupazione etico-antropologica. Da qui il significato da dare alla figura del “medico riflessivo” proposta da Laín Entralgo.

Mi auguro, stimato prof. Grignani, che un tema così cruciale come quello sollevato da questo nostro scambio di vedute dia il via a un ampio dibattito, giacché ospitare questo confronto rappresenta una finalità prioritaria della nostra rivista.

Michelangelo Peláez

Pubblichiamo di seguito una lettera pervenutaci, a commento dell'articolo di C. Sartea, *Una solidarietà che è Giustizia: il Comitato Nazionale per la Bioetica sui trattamenti vitali a favore di malati in Stato Vegetativo Persistente*, apparso in MEDIC 2006; 14(3):112-115. La Redazione ha ritenuto opportuno, oltre a chiedere una replica all'autore, di invitare uno specialista, il prof. Felice Agrò, ad esprimere le sue riflessioni in merito.

L'articolo di Sartea riprende il tema dell'alimentazione ed idratazione dei pazienti in stato vegetativo persistente (1).

Si tratta come è noto di argomento molto dibattuto e sul quale è necessario fare chiarezza anche, direi soprattutto, da parte dei medici che – come lo scrivente - praticano regolarmente e da anni questo tipo di trattamento.

Ed infatti già dal titolo del documento del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) ("L'alimentazione e l'idratazione di pazienti in stato vegetativo persistente", 30 settembre 2005) emerge la necessità di alcune necessarie, anche se ovvie, puntualizzazioni.

Un paziente in stato vegetativo persistente non riesce, quindi non può assolutamente alimentarsi: può essere sottoposto solo a nutrizione artificiale (enterale e/o parenterale).

Nello stato vegetativo "persistente" non vi è alcuna discussione (o incertezza) sull'appropriatezza della nutrizione artificiale (enterale e/o parenterale) quale trattamento medico, addirittura salvavita.

Pertanto il CNB si esprime, anche se con qualche comprensibile – ma grave – imperfezione (alimentazione anziché nutrizione) su concetti ben definiti dal punto di vista Clinico e Bioetico.

Il CNB non si esprime invece con sufficiente chiarezza sulla Nutrizione Artificiale (trattamento medico) nello Stato Vegetativo Permanente (condizione "irreversibile" di vita biologica a differenza dello SV "persistente", dove è prevista la eventuale reversibilità dallo status di vita biologica).

Da qui la necessità di contribuire a fare chiarezza da parte dei medici specialisti, attraverso Consensus e Documenti Ufficiali delle Società Scientifiche del settore che potranno rappresentare la base teorica e pratica perché cultori di diritto, di etica e legislatori possano con serenità e cognizione di causa dare il loro contributo, ciascuno per le specifiche competenze.

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. F. Contaldo
Clinica Medica, Edificio 1,
Nuovo Policlinico, Via Pansini - 80131, Napoli
Tel 081 7463694, fax 081 5466152
e.mail contaldo@unina.it

In altre parole è obbligo delle Società Scientifiche del settore definire le cosiddette caratteristiche del problema come è obbligo di altri esperti, per le loro competenze, definirne l'uso appropriato ed i limiti nei quali operare.

Per quanto riguarda la definizione della Nutrizione Artificiale – se trattamento o assistenza – tutte le società scientifiche accreditate riconoscono, con documenti dedicati (2-4) che la nutrizione artificiale è trattamento medico a tutti gli effetti. Per erogare la nutrizione artificiale occorre il consenso informato del paziente, la prescrizione del medico, la valutazione delle controindicazioni l'intervento del farmacista, esistono complicanze e controindicazioni: Occorre infine un regolare monitoraggio medico al fine di prevenire o correggere le complicanze e verificare l'efficacia del trattamento..

In altre parole, e semplificando, la Nutrizione Artificiale è la cura della Malnutrizione Proteico- Energetica secondaria a patologie organiche a causa delle quali è impossibile l'alimentazione con alimenti naturali; non allevia necessariamente la fame e la sete ma lo può fare, nel soggetto cosciente, attraverso il controllo di un buon stato di nutrizione. Vi è quindi sostanziale differenza tra assunzione di alimenti – anche da parte di soggetti non autonomi in questo caso è corretto parlare di alimentazione naturale assistita – e nutrizione artificiale che fornisce nutrienti utilizzando accessi non naturali. A queste conclusioni giunge ovviamente anche la Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale in un recente documento – presentato nell'ambito del recente Convegno su Il Testamento Biologico organizzato il 29 e 30 Marzo c.a. dalla Presidenza del Senato - (4) ed a tutti questi documenti si rimanda il lettore per la approfondita chiarificazione del problema.

Per quali altre ragioni è necessario ricordare che la Nutrizione Artificiale è Trattamento Medico? Perché i pazienti per i quali sono riconosciute le indicazioni possano ricevere – dal Sistema Sanitario Nazionale attraverso una rete di specialisti e, finché sarà possibili e nell'auspicio di tutti, a carico economico dello stesso SSN – la Nutrizione Artificiale rappresentando, in alcuni casi, una vera e propria terapia salvavita.

Considerare la Nutrizione Artificiale mera assistenza non garantirebbe un diritto fondamentale del cittadino – quello alle cure mediche appropriate da parte di un'equipe specialistica –, creando disagi, oggi di già molto evidenti, oltre che ai pazienti anche ai medici specialisti del settore. Vale la pena di ricordare che alcune regioni italiane non hanno ancora deliberato o leggi regionali che normano adeguatamente l'erogazione di tale servizio.

Circa infine la valutazione se e quando la Nutrizione Artificiale può diventare "accanimento terapeutico" (meglio il termine "eccesso di cure o overtreatment" secondo la ter-

minologia anglosassone) questo è ipotizzabile solo in alcuni limitati casi nei quali la stessa riesce a conservare una funzione senza alcun beneficio per l'unità bio-psichica dell'individuo. L'“eccesso di cure o accanimento terapeutico” va verificato, magari da un collegio medico e come per tutte le terapie, caso clinico per caso clinico: non è possibile quindi un'arbitraria pre-selezione tra terapie a rischio di accanimento terapeutico e non.

A questo punto il Bioeticista, il Medico Legale, il Politico hanno elementi, soprattutto Documenti, sufficientemente chiari per esprimersi sull'uso appropriato di un trattamento medico che di frequente, ma non sempre, fa parte delle terapie palliative (pur non identificandosi con queste) o, più di rado, delle terapie in condizioni cliniche irreversibili (come lo SV permanente – e non persistente – in malati di Alzheimer in fase molto avanzata, etc.).

Va detto che, anche in queste circostanze, le documentazioni medico-specialistiche aiutano molto il Bioeticista, il Medico Legale, il Politico etc. Infatti in queste condizioni critiche il senso della fame e della sete sono assenti, i vantaggi della nutrizione artificiale sul quadro clinico generale (la medicina finalizzata al benessere del paziente e non al mantenimento indefinito di una o più funzioni biologiche) sono nulli; addirittura il rischio di complicanze collegabile alla procedura adottata è più elevato dell'atto (per la bibliografia si veda quella riportata in 2-4).

In conclusione solo medici specialisti, attraverso documenti specifici e con consenso internazionale, possono esprimersi sulla valenza clinica della nutrizione artificiale e quindi non è assolutamente accettabile –né condivisibile– che altri specialisti, soprattutto se non medici, si esprimano sui contenuti clinici di una procedura medica.

Qual è il problema etico e giuridico che investe nel nostro Paese – a mio parere e almeno a tutt'oggi impropriamente – la Nutrizione Artificiale? La Nutrizione Artificiale, come ogni trattamento medico, va tutelata secondo la Convenzione di Oviedo ovvero su I Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, licenziata dall'Unione Europea nel 1997, e ratificata sin dal 2001 nel nostro Paese (5). La Convenzione di Oviedo, tra l'altro, riconosce il diritto al Consenso Informato, all'autonomia del paziente nell'accettare (o rifiutare) le cure, “all'attenta considerazione” delle direttive anticipate (o Testamento Biologico). Si potrebbero creare le condizioni perché, interrompendo la Nutrizione Artificiale, si indurrebbe la morte di alcuni pazienti, alcuni di questi coscienti, altri in stato vegetativo o di assenza assoluta di coscienza. A questo complesso tema ho dedicato un breve saggio perché si tratta di argomento non strettamente clinico (6). In questo contesto medico desidero solo riaffermare i concetti sovraesposti, perché convinto che molti non medici (ma anche medici non specialisti) non conoscono ancora bene gli aspetti clinici della Nutrizione Artificiale.

Inoltre il coinvolgimento emozionale, soprattutto su alcuni aspetti critici dell'esistenza attuale dell'uomo, è mol-

to forte e tale da potere spingere verso posizioni ideologiche, di parte, spesso involontariamente sbagliate o controproducenti.

Desidero solo auspicare che gli altri esperti delle cure alla fine della vita si battano perché ogni paziente nel nostro Paese possa avere accesso alle cure di cui ha bisogno, in questo caso la Nutrizione Artificiale, e la riceva da medici, ed altro personale paramedico, competenti ed attraverso strutture adeguate e ben distribuite sul territorio nazionale.

Infine ritengo che dovere del medico, e del sistema sanitario nazionale, sia quello di praticare le cure e l'assistenza necessaria nel pieno rispetto delle convinzioni etiche, culturali e religiose dei propri assistiti e di se stessi. In altre parole essere medici “per” i cattolici, per tutti i praticanti di altre confessioni religiose, per i laici e non essere medici che, nel timore di non vedere riconosciute le proprie convinzioni etiche, vengono meno alla considerazione dell'autonomia del paziente.

E' per questo motivo che sono necessarie leggi che, analogamente ad altre realtà di altri Paesi, consentano una serena assistenza da parte dei medici e del personale dedicato alla salute dei cittadini e consentano ai pazienti di esercitare il proprio diritto alla salute, anche attraverso le cosiddette Direttive Anticipate (o Testamento Biologico) e/o il Tutore Biologico o Fiduciario della salute.

Il problema delle cure alla fine della vita è certamente un problema complesso che non si giova quindi di divieti ma di caute, ragionevoli aperture al dialogo, della obiettiva conoscenza delle problematiche e, direi soprattutto, di attente e qualificate professionalità.

Franco Contaldo, Ordinario di Medicina Interna

Responsabile dell'Area Centralizzata di Medicina Interna e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli

Bibliografia

1. Sarteau C. Una solidarietà che è giustizia: il Comitato Nazionale per la Bioetica sui trattamenti vitali a favore dei malati in stato vegetativo persistente. MEDIC 2006;14(3): 112-115.
2. ASPEN (American society of parenteral and enteral nutrition) Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: Ethical and Legal Issues. JPEN 2002; 26(1): 56S-57S.
3. Korner U, Bondolfi A, Buhler E, Macfie J. et al, Introduction part to the ESPEN (European society of enteral and parenteral nutrition) Guidelines on enteral nutrition: Ethical and Legal aspects of Enteral Nutrition. Clin Nutr. 2006; 25: 196-202.
4. Precisazioni in merito alle implicazioni bioetiche della Nutrizione Artificiale, Documento Elaborato dal Consiglio Direttivo e dalla Commissione di Bioetica della Società Italiana di Nutrizione Par-enterale ed Enterale, Gennaio 2007.
5. Convenzione di Oviedo, http://staminali.aduc.it/php_docushow_83-_4_t_1.html.
6. Contaldo F. La nutrizione ai confini della vita. Guida ed., Napoli, 2006.

Replica dell'Autore

Mi preme anzitutto ringraziare il professor Contaldo per l'attenzione riservata alla mia nota relativa al Documento del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla "Alimentazione e idratazione di pazienti in stato vegetativo persistente" (pubblicato il 30 settembre 2005).

Nel merito delle sue osservazioni, che riecheggiano, probabilmente in modo consapevole, quanto a suo tempo osservato in appendice critica al Documento del CNB dagli stessi sottoscrittori della "Nota integrativa" dissenziente, trattandosi di aspetti squisitamente medici non intendo naturalmente entrare, come a suo tempo evitai di fare presentando il Documento del CNB: non si tratta infatti del mio ambito specifico d'indagine, né è questo il prisma attraverso il quale ho avvicinato ed analizzato quel testo. Ricordo solo che è caratteristico del metodo e dei contenuti della bioetica e del biodiritto il procedere lungo i percorsi di un fitto dialogo interdisciplinare, ove siano adeguatamente rappresentati da specialisti dei differenti settori in questione, nel pieno rispetto degli spazi di competenza di ognuno, tutti i profili e le conoscenze utili a fornire criteri per l'adozione di soluzioni teoriche e pratiche ammissibili, e comprensibili anche in sede divulgativa. A quest'ultimo proposito, giova non perdere di vista anche il ruolo in senso lato "politico-culturale" del Comitato Nazionale, che certo non ha nulla a che vedere, se ben interpretato, con l'eventuale accusa di fare "ideologia": con le parole della presentazione ufficiale del CNB, possiamo qui ricordare come "il Comitato ha il compito di garantire una corretta informazione dell'opinione pubblica sugli aspetti problematici e sulle implicazioni dei trattamenti terapeutici, delle tecniche diagnostiche e dei progressi delle scienze biomediche".

Al livello pratico della composizione del Comitato Nazionale per la Bioetica, la pluralità di vedute di cui abbiamo ora ricordato importanza e funzione è accuratamente rispettata, e tra i sottoscrittori del Documento commentato erano nel 2005 e sono tuttora ben rappresentate le qualificate professionalità (anche mediche e segnatamente cliniche) invocate nella lettera del professor Contaldo.

Un ultimo, brevissimo cenno di rinvio è infine doveroso fare alla questione dell'autonomia del paziente, su cui chiude la lettera: si tratta, in effetti, di questione non propriamente medica, ma piuttosto antropologica. La tesi, che il Professor Contaldo, pur da medico, se lo ritiene può e deve legittimamente difendere, sembra essere quella secondo cui, in caso di difformità tra le "convinzioni etiche" degli assistiti e quelle dei medici, sono le prime a dover prevalere nel nome della priorità accordata all'autonomia del paziente. Sul problema, davvero delicato e cruciale, abbiamo svolto alcune riflessioni nell'articolo di partenza, a cui qui non occorre fare altro che rinviare.

Claudio Sarteà

*Dipartimento di Antropologia ed Etica Applicata
Università Campus Bio-Medico di Roma
Via E. Longoni 83 - 00155 Roma*

Nutrizione artificiale, qualità della vita e dignità della persona

È molto importante oggi proteggere, nel momento della morte, la dignità della persona umana ed assicurare il rispetto di una concezione integrale della vita, contro un tecnicismo che rischia di divenire abusivo.

Sono d'accordo con il Collega Contaldo sulla necessità di fare chiarezza sulla definizione di alimentazione naturale assistita e di nutrizione artificiale. Spesso i due termini vengono usati impropriamente come sinonimi: invece essi identificano due azioni diverse sia dal punto di vista medico che dal punto di vista etico.

Con l'alimentazione naturale assistita si forniscono al paziente soprattutto liquidi, elettroliti e una piccola quota di carboidrati, in modo da impedire la comparsa dei sintomi da disidratazione, e quindi l'aumento della sofferenza del paziente negli ultimi momenti di vita.

Diversamente, con la nutrizione parenterale totale (NPT) e/o con la nutrizione enterale (N.E.) si introducono nel paziente, per via venosa centrale o tramite sondino naso-digiunale, gli elementi di cui necessita sotto forma di glucidi, lipidi, proteine, oligoelementi, vitamine, ecc.

Nel documento "l'alimentazione e l'idratazione di pazienti in stato vegetativo persistente" il Consiglio Nazionale di Bioetica (CNB) non può e non deve entrare nel merito se effettuare l'alimentazione naturale assistita o la nutrizione artificiale: tale decisione dipende infatti sia dalle condizioni cliniche del singolo paziente che dalle aspettative di vita e di miglioramento in termini di prognosi.

L'alimentazione e la nutrizione artificiale sono trattamenti medici a tutti gli effetti, poiché sono compiuti dal medico al fine di ottenere una proporzionalità delle cure.

Nell'imminenza di una morte inevitabile, nonostante i mezzi usati, è lecito in coscienza prendere la decisione di rinunciare a trattamenti che procurerebbero soltanto un prolungamento precario e penoso della vita, senza tuttavia interrompere le cure normali dovute all'ammalato in simili casi. Intendendo per mezzi ordinari di cura quei trattamenti che offrono una ragionevole speranza di beneficio per il paziente, senza danno eccessivo o dolore.

L'impiego delle cure palliative, che comprendono anzitutto la sedazione del dolore, e le cure ordinarie quali l'alimentazione, l'idratazione, la cura e l'igiene del corpo, l'asportazione del muco bronchiale, la disinfezione delle ferite, sono cure obbligatorie sempre, anche qualora si tratti di pazienti in stato vegetativo persistente.

La proporzionalità delle cure varia da paziente a paziente, e deve essere mirata al recupero della salute ove possibile, e, in ogni caso, deve garantire il controllo del dolore e la possibilità di vivere e morire in modo dignitoso così come recita il nuovo codice di Deontologia Medica all'articolo 39: *"In caso di malattie a prognosi sicuramente infausta o pervenute alla fase terminale, il medico deve improntare la sua opera ad atti e comportamenti idonei a risparmiare inutili sofferenze psico-fisiche e fornendo al ma-*

lato i trattamenti appropriati a tutela, per quanto possibile, della qualità di vita e della dignità della persona”.

Nel pieno rispetto della dignità dell'essere umano, dignità che deve essere rispettata anche negli ultimi istanti della vita, il codice deontologico così stabilisce, all'articolo 16: *“Il medico, anche tenendo conto delle volontà del paziente laddove espresse, deve astenersi dall'ostinazione in trattamenti diagnostici e terapeutici da cui non si possa fondatamente attendere un beneficio per la salute del malato e/o un miglioramento della qualità della vita”.*

Considerato che la persona umana è unica ed irripetibile e che non si possono dare orientamenti clinici e “ricette” validi per tutti, se l'investimento di strumenti (dialisi, nutrizione artificiale, defibrillazione elettrica, ecc.) e di personale è sproporzionato ai risultati prevedibili e se le tecniche messe in opera impongono al paziente sofferenze e disagi maggiori dei benefici che se ne possono trarre, è consigliabile e necessario applicare la proporzionalità delle cure.

La sproporzionalità e inutilità degli interventi o procedure mediche è illecita quando offende la dignità del moriente. Ciò non deve essere confuso con l'insistenza terapeutica: quando esiste una ragionevole speranza del recupero del paziente, proprio in questi casi è possibile pensare alla nutrizione artificiale in termini di proporzionalità delle cure.

La stessa nutrizione artificiale, a seconda dei casi, può essere cura proporzionata, *over-treatment*, o, addirittura, accanimento terapeutico.

Avendo sempre come obiettivo il Bene della persona e non il mantenimento di una o più funzioni biologiche, è compito dell'équipe medica plurispecialistica valutare quando un trattamento potrebbe essere necessario e quando, invece, rappresenterebbe soltanto una forma di *over-treatment* o di accanimento terapeutico.

Si tratta di una valutazione non sempre facile e spesso penosa; è un giudizio che deve essere dato, in scienza e coscienza, dall'insieme dei professionisti che assistono il paziente. Proprio per evitare il pericolo, correttamente individuato dal professor Contaldo, che il coinvolgimento emozionale possa portare l'operatore a posizioni ideologi-

che errate o controproducenti, è infatti doveroso affidare il trattamento medico ad una équipe plurispecialistica (neurologo, rianimatore, cardiologo, farmacologo, psicologo, ecc.), che grazie ad un continuo e produttivo confronto possa, di volta in volta, valutare l'opportunità di un trattamento che abbia come obiettivo la guarigione o l'assistenza con cure palliative del paziente.

Nella sua lettera il professor Contaldo ribadisce più volte la necessità di rispettare l'autonomia decisionale del paziente, suggerendo che nel caso in cui il parere medico e quello dell'assistito non coincidano, spetti comunque a quest'ultimo “l'ultima parola”. Se questo principio può essere condivisibile per tutti gli atti medici, questo non può avvenire per gli atti eticamente dovuti ad ogni paziente: e qui mi riferisco alle cure ordinarie, che in nessun caso possono rientrare nell'ambito delle cure straordinarie o dell'accanimento terapeutico.

Le leggi che preservano il bene del paziente sono già scritte nella coscienza di ognuno e ribadite nel Codice di Deontologia Medica e in particolare nell'articolo 16, già menzionato e citato, nonché nell'articolo 18: *“I trattamenti che incidono sulla integrità e sulla resistenza psico-fisica del malato possono essere attuati, previo accertamento delle necessità terapeutiche, e solo al fine di procurare un concreto beneficio clinico al malato o di alleviarne le sofferenze”.*

Non è necessario avere un testamento biologico che obblighi il medico ad astenersi dall'accanimento terapeutico; il medico è tenuto comunque ad agire sempre in scienza e coscienza nel pieno rispetto del Bene del paziente.

Il medico non dovrà mai rifiutare l'alimentazione e l'idratazione ad un paziente, così come non potrà mai mettere il rispetto dell'opinione dell'assistito davanti al rispetto del valore assoluto della vita, come già aveva detto Ippocrate: *“La vita è un bene indisponibile a cui nessuno può rinunciare”.*

Felice Eugenio Agrò
Professore Ordinario di Anestesia, Rianimazione,
Terapia del dolore.
Università Campus Bio-Medico di Roma

65. Caratterizzazione del Diabete Doppio*Characterization of Double Diabetes*

P POZZILLI, CHIARA GUGLIELMI

INFORMAZIONI

INFORMATION

72. Il Trapianto Crossover: Aspetti Generali e di Etica*Crossover Transplantation: General and Ethical Aspects*

C PETRINI, S VENETTONI, A NANNI COSTA

ATTUALITÀ

CURRENT AFFAIRS

84. Verso una Pedagogia della Nascita. Un'Indagine Quali-quantitativa sulla Donazione del Sangue del Cordone Ombelicale.*Towards Birth Education. A Qualitative and Quantitative Survey on Cord Blood Donation*PAOLA ANZILOTTI, PAOLA BINETTI, CATERINA DE LUCA, IRENE LORUSSO, ELISABETTA MARFOLI,
MARIA CRISTINA TIRINDELLI

RECENSIONI

BOOK REVIEWS

92. Le Forme della Vita. L'Evoluzione e l'Origine dell'Uomo*The Shapes of Life: Evolution and Man's Origin*

E BONCINELLI

94. Curarsi e Farsi Curare: tra Abbandono del Paziente e Accanimento Terapeutico*Heal Yourself and Allow to be Healed: Patient Abandonment and Aggressive Medical Treatment*

M CALIPARI

96. Psicoanalisi del Mal di Denti*Psychoanalysis of Toothache*

H STROBEL, a cura di MARIA ANNA MASSIMELLO

97. Sulla Malattia*On Being Ill*

VIRGINIA WOOLF, a cura di N GARDINI

99. La Bioetica nel Quotidiano*Bioethics in Everyday Life*

E SGRECCIA

100. LETTERE AL DIRETTORE

LETTERS TO THE EDITOR