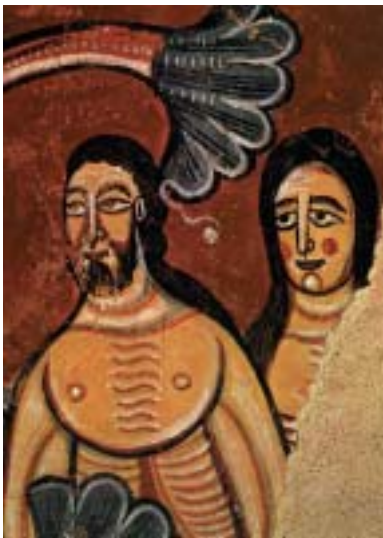


IL DESTINO NEL DNA

Rassegnarsi o combattere?



Il titolo di questo Focus (un dibattito che risale al Congresso di Perugia 1999, ma che non è invecchiato in questi molti mesi) è, come spesso accade con i titoli, retorico ("giornalistico"), falsamente ultimativo, e falsamente attuale: perché il dilemma non è un dilemma; perché la soluzione è una terza, e sta in mezzo alle due proposte; e anche perché, sia che il destino sia scritto

nel DNA sia che sia scritto nelle stelle, l'uomo ha sempre saputo che il sugo della sua vita era quello di venire a patti col proprio destino, e anche con la propria natura, usando al meglio le risorse che i suoi genitori li avevano dato.

Ma anche se il titolo è un po' ruffiano e superficiale, i contenuti di questo Focus non lo sono. Intanto, sono scritti da protagonisti che, raccontando delle cose che sanno, che hanno fatto e che fanno, raccontano di se stessi. Poi riguardano i semi della vita, della salute e della malattia. Poi sono concreti. Molte cose che una volta si potevano immaginare, oggi si conoscono come cosa certa, scritte nel nostro genoma, impacchettate in qualche centinaio di kilobasi. E per molti di questi pacchetti (di questi geni) si può pensare una sostituzione (ingegneria genetica), o quanto meno un'intercettazione preventiva (diagnosi prenatale, fecondazione selettiva). A prospettive, dunque, distanti da quell'umano "venire a patti" e vicine all'artificio a cui la medicina ci sta abituando, in un'ipotesi, sempre più reale, di cambiamento della natura (fine della natura?).

I tre contributi che compongono questo Focus sono dissimili: uno, condito di Seneca, di latino, di un po' di filosofia, ma anche di polimorfismi, di esoni e di studi longi-

tudinali, riguarda la genetica del comportamento; il secondo è proiettato in un futuro che è già presente e analizza le aperture, le difficoltà e i limiti di un approccio di genetica molecolare; il terzo racconta un passato che è ancora presente (quello dei talassemici trasfusione-dipendenti, non "evitati" dalla diagnosi prenatale né "guariti" dal trapianto), in cui si dimostra - quasi riallacciandosi sia al contributo sui geni "soft" della felicità, sia ai temi irrisolti nella cura delle malattie genetiche "hard" - che, così come la vincita al Superenalotto non fa felici, così anche la malattia cronica non rende infelici né disadattati né bisognosi di sostegno psico-sociale, ma anzi può arrivare a essere motivo di vita, di solidarietà, di stabilità personale e familiare.

È abbastanza impressionante che tutti questi sogni, la caratterizzazione dei geni del comportamento, l'oggettiva cancellazione dall'anagrafe di una malattia genetica mediante la diagnosi prenatale, la possibilità invece di accettarla, di domarla, o addirittura di sopprimerla medicalmente, offrendo ai malati strade diverse per una vita vivibile o addirittura normale, siano diventate realtà nel giro di poche decine d'anni. Un processo sconvolgente, che confonde e sfuma i confini del possibile, e relativizza le possibilità di giudizio e di scelta etica.

Il XX secolo è stato chiamato il secolo breve (dallo storico E.J. Hobsbawm, che lo ha fatto cominciare nel 1914, con la Grande Guerra, e lo ha fatto finire nel 1991, con il collasso dell'Unione Sovietica). In realtà, per noi medici, è stato un secolo lunghissimo, durato tutti i suoi 100 anni pieni, dal 1900 (pubblicazione della "interpretazione dei sogni" e "scoperta" dell'inconscio) fino al 2000 (completamento o quasi del progetto genoma). In questi 100 travolgenti anni è racchiuso praticamente tutto lo sviluppo della medicina, tutta la medicina che conta; una somma di conoscenze, ciascuna più rivoluzionaria della precedente, una crescita geometrica di metodologie, di tecnologie, un succedersi di svolte filosofiche ad angolo retto, un impatto sociale impensabile, un impatto etico ancora insufficientemente percepito; una massa di roba che non finisce più, e che probabilmente il mondo non riuscirà a digerire. «Lasciatemi morire nel mio secolo», recita il titolo di un articolo di Citati di fine anno. Ma a noi medici questo non è permesso.

I geni della felicità

MARIA CLAUDIA FULCHIGNONI¹ E LUIGI GRECO²

¹Clinica Pediatrica dell'Università di Versailles, Francia

²Clinica Pediatrica dell'Università "Federico II", Napoli

THE GENES OF HAPPINESS (Medico e Bambino 20, 20-23, 2001)

Key words

Twins, Behavioural Genetics, Serotonin, Dopamine

Summary

The genes of happiness are the best candidates for coding dopamine receptors, whereas the genes of sadness are the best candidates for coding serotonin metabolism and re-uptake. In fact, several studies on separately grown homozygous twins demonstrate, in a very convincing manner, the existence of a genetic substratum for character features such as feeling of well-being, extroversion, nervousity, friendliness, curiosity, readiness to live new experiences. All these features depend on genetics for at least 50%.

«Vivere, Gallio frater, omnes beate volunt, sed ad pervidendum quid sit quod beatam vitam efficiat caligant; adeoque non est facile consequi beatam vitam, ut eo quisque ab ea longius recedat quo ad illam concitatius fertur, si via lapsus est; quae ubi in contrarium ducit, ipsa velocitatis majoris intervalli causa fit».

De Vita Beata

Lucio Annèo Seneca, 58 d.C.

È NECESSARIA UNA PREMESSA?

Quando si parla di geni del comportamento, e ora addirittura del benessere e della "Vita Beata", molti sono presi dall'irritazione: si sentono schiacciati da un determinismo fatalistico che poco lascia al libero arbitrio. Ma questa è l'atavica lotta tra determinismo genetico, influenza dell'ambiente e scelte di libertà individuali: ormai siamo consapevoli che è passato il tempo del dogmatismo, quando "bisognava scegliere" tra biologico e sociale. È stata un'importante fase della nostra storia recente, anche eccessivamente carica di passioni, ma è ormai troppo semplicistica per essere accettata. Non esiste, non esisterà, non può esistere una dicotomia contrapposta tra quello che è scritto e trasmesso nel DNA e la vita d'esperienza quotidiana di crescita, sviluppo, scelte individuali. Il "melange" è inestricabile, e ci costruisce nel divenire quotidiano. A questo non possiamo opporci: dunque nessuna paura. Anche se possediamo tutti i geni meno favorevoli a una "Vita Beata",

questi non sono che lo strumento, la base fisica del nostro divenire, crescere, scegliere. Non sono che lo strumento del libero arbitrio e non riescono, globalmente, a spiegare più del 50% (e meno male che una metà ci aiutano a spiegarlo!) del nostro comportamento umano.

Dunque, il fatalismo e il dogmatismo sociale sono paradigmi ormai rozzi del passato, non più applicabili alla meravigliosa messe di conoscenze che, specie questa parte della scienza, ogni ora che passa, ci dona.

QUALI GENI?

I geni del piacere: i migliori candidati sono quelli che regolano il metabolismo della dopamina.

La dopamina è il mediatore chimico della sensazione del piacere di mangiare, del piacere sessuale, del senso di appagamento. I farmaci agonisti della dopamina sono associati a una sensazione autopercepita di emozione positiva.

Il polimorfismo del terzo esone del gene recettore D4 della dopamina (D4DR) è associato con: voglia di novità, estroversione, emozionalità positiva, e a una sensazione soggettiva di felicità e ottimismo.

Il polimorfismo del D4DR (recettore della dopamina) riguarda una sequenza di 48 copie di basi, che possono essere ripetute da 2 a 8 volte in diversi individui, esprimendo così diverse di questo marcatore genico. Quando sono state valutate la capacità e la volontà di ricerca di novità in individui sani, è

stato osservato che il punteggio di "curiosità verso le novità" di ciascun individuo era correlato al numero di ripetizioni del tratto di 48 coppie di basi del gene del D4DR, che differenziava anche individui appartenenti alla stessa famiglia (Figura 1). L'effetto globale del gene D4DR è modesto sulla varianza della ricerca di novità, anche se ben misurabile. È chiaro, infatti, che questo recettore è in azione sinergica con altri geni dopaminergici.

I geni della tristezza: sono candidati quelli che regolano il metabolismo della serotonina.

Alterazioni del metabolismo della serotonina sono associate a stati emozionali negativi, che includono depressione, tendenza al suicidio, ansia, fobia sociale. Topi in cui è stato soppresso (knock-out) un gene del recettore della serotonina hanno mostrato aumento marcato dell'aggressività. La fluoxetina, che è un inibitore specifico del recupero della serotonina, sembra aumentare l'ottimismo dei pazienti, la calma, la tranquillità e semplicità nei rapporti sociali.

I GRANDI STUDI SULLE ANALOGIE DI PERSONALITÀ E BENESSERE

La maggior parte degli studi sulla personalità sono basati su indagini psicologiche che utilizzano questionari strutturati: le acquisizioni genetiche si basano sul paragone tra la similitudine verificata tra coppie di gemelli monozigoti (geneticamente identici) e quella verificata tra gemelli dizigoti (fratelli), che hanno in comune l'esperienza vissuta (esattamente come i gemelli monozigoti), ma non hanno una identità genetica, bensì condividono solo metà dei geni. Il rapporto tra correlazione tra gemelli monozigoti e correlazione tra gemelli dizigoti fornisce dunque un peso esatto del contributo della condivisione dell'intero set di geni, rispetto alla condivisione di solo metà dei geni, mentre l'ambiente condiviso è uguale.

Lykken e Tellegen hanno organizzato, nel Minnesota, il più grande studio longitudinale sui gemelli, reclutando 1380 coppie nate dal 1936 al 1955. La scala di autopercezione di benessere (Well Being Scale) richiede una serie di items, che comprendono la propria definizione dell'essere felice («Vedo un futuro roseo», «Mi sento naturalmente allegro», ecc.). I ricercatori hanno poi valutato le similarità tra i punteggi riportati nelle varie prove in gemelli monozigoti e dizigoti (Tabella 1).

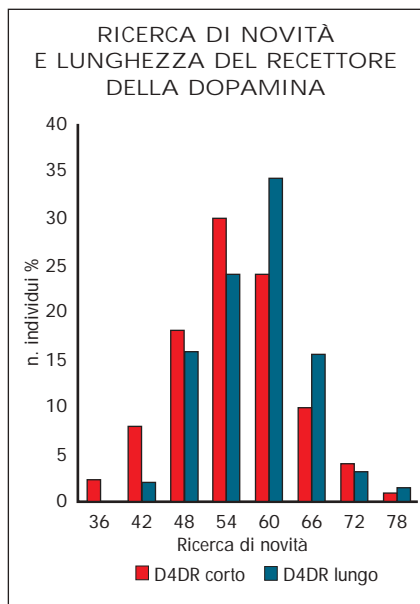


Figura 1

Il bassissimo indice di correlazione tra gemelli dizigoti, che hanno condiviso l'esperienza dell'ambiente, indica che capacità e scelte dei genitori, sistema educativo, stato socio-economico, non hanno alcun effetto sulla percezione di benessere.

L'elevato indice di correlazione tra gemelli monozigoti (tutto dovuto ai geni in comune, dal momento che l'ambiente non fornisce contributo) indica invece che i geni giocano un ruolo molto importante, spiegano almeno la metà del complesso di sensazioni che inducono a ritenersi felice.

La *varianza residua* all'effetto così importante dei geni è invece spiegata non dalla vita in comune, ma dalle esperienze individuali non condivise tra i gemelli, che comprendono: esperienze di vita uniche, rapporti con altri non condivisi, variabilità intra-individuo, errori di stima degli strumenti di valutazione.

Le stesse coppie di gemelli sono state di nuovo intervistate circa 10 anni dopo la prima indagine, per valutare se esistesse una correlazione nel tempo della sensazione autopercepita di felicità. La terza colonna della *Tabella I* mostra gli indici di correlazione tra gemelli monozigoti (molto elevato) e tra gemelli dizigoti (insignificante), a rafforzare l'enorme importanza della componente genetica nella sensazione di felicità anche attraverso il tempo. La quarta colonna della tabella mostra infatti che la correlazione nello stesso individuo tra risposte alla prima indagine e risposte date dopo

10 anni è del tutto identica in gemelli dizigoti e monozigoti, mentre la correlazione tra i due gemelli è, come abbiamo visto, molto diversa.

Questi risultati indicano che il sentirsi più o meno felice in un tempo dato della vita dipende per circa la metà dai geni che si hanno e per l'altra metà dalla esperienza individuale; ma, una volta nota la situazione al tempo dato, il sentirsi più o meno felice dopo 10 anni dipende all'80% dai geni che possiede l'individuo.

NB: Sembra che anche gli eventi positivi della vita abbiano scarso valore sulla percezione di benessere: anche il Totocalcio non aumenta la felicità (molti vincitori di lotterie non hanno aumentato il loro punteggio di percezione di benessere). Ma ancora: stato socio-economico, età e sesso, stato coniugale, reddito, scolarità danno uno scarso contributo allo "star bene".

CARATTERIZZAZIONE DELLA PERSONALITÀ

«*Summum bonum est animus:*

- *fortuita despiciens*

- *virtute laetus*

Invicta vis animi:

- *perita rerum*

- *placida in actu*

- *cum humanitate multa*

- *et conversantium cur»*

De Vita Beata

Lucio Annèo Seneca, 58 d.C.

La personalità è costituita, come già aveva suggerito Seneca 1942 anni fa, dai seguenti fattori:

- **Estroversione:**

- amore della vita, ricerca di sensazioni
- sociabilità e disinibizione sociale (fare feste...)

- ricerca del brivido (fare attività fisiche a rischio)

- ricerca di nuove esperienze della men-

te e dei sensi

- suscettibilità alla noia (intolleranza a esperienze ripetute)

- **Nevroticismo:**

- instabilità emozionale, ansiosità

- tendenza alla irritabilità e alla depressione

- "ombrosità" e sospetto nei rapporti sociali

- **Buona disposizione:**

- capacità di tollerare e convivere

- capacità di andare d'accordo, amicalità

- **Coscienziosità:**

- senso del dovere

- adesione alle regole

- **Attitudine culturale:**

- curiosità culturale

- apertura all'esperienza

Ma anche questo sembra sia stato compreso in tempi antichi :

«*Beatus enim dici nemo potest extra veritatem projectus. Beata ergo vita est in recto certoque iudicio stabilita et immutabilis*»

De Vita Beata

Lucio Annèo Seneca, 58 d.C.

La *Tabella II* mostra di nuovo correlazioni tra gemelli monozigoti e dizigoti ottenute da uno studio tedesco, ma la misura di ogni singolo tratto di personalità (tra i cinque maggiori) è stata eseguita una volta mediante l'usuale questionario compilato dall'individuo stesso (autopercepita), ma una seconda volta mediante una lunga e accurata indagine diretta eseguita da un team di psicologi esperti. Anche qui tutti e cinque i tratti di personalità sono fortemente correlati nei gemelli monozigoti e non lo sono affatto (non significativi) nei gemelli dizigoti. Ma anche quando le misure venivano eseguite da un team d'esperti si ottenevano risultati praticamente identici: non c'è infatti un vero bias dall'uso di

SENSAZIONE DI BENESSERE VALUTATA CON LA WELL BEING SCALE			
Su 1380 coppie di gemelli	Alla prima indagine	Dopo 10 anni	
	Correlazione	Correlazione nel tempo	Correlazione nell'individuo
Gemelli monozigoti	0.52	0.4	0.5
Gemelli dizigoti	0.02	0.07	0.5

Tabella I

questionari autosomministrati.

Per valutare l'ereditabilità dei tratti di personalità sono stati recentemente condotti studi multicentrici in 5 diversi Paesi, mettendo insieme un campione di ben 24.000 coppie di gemelli. In campioni tanto grandi esistono coppie di gemelli allevate insieme, ma anche coppie di gemelli separati dall'epoca neonatale (specie per guerre e problemi familiari).

Si può così valutare, mediante questo triste modello sperimentale della separazione alla nascita di coppie, all'interno della categoria di gemelli monozigoti, e in quella dei gemelli dizigoti, l'impatto 'puro' dei fattori genetici, dal momento che quelli ambientali erano diversi.

La *Tabella III* ci fornisce una serie di indicazioni. I tratti di personalità principali (estroversione e nevroticismo) hanno una scarsa correlazione con i genitori naturali (per la evidente ricombinazione genica). Fratelli naturali sono molto diversi tra loro. Ovviamente gli adottati sono anch'essi diversi tra loro e con i genitori adottivi, ma questo indica che l'ambiente familiare gioca un ruolo trascurabile. Questo è ben confermato dal fatto che gemelli dizigoti che hanno vissuto insieme non hanno correlazioni molto diverse da quelli che sono stati separati alla nascita. Di converso i gemelli monozigoti rimangono molto ben correlati tra di loro, sia che abbiano vissuto insieme sia che siano stati separati precocemente.

MA QUALI SONO I GENI DELLA FELICITÀ?

Lo studio dei gemelli e della situazione "sperimentale" dell'adozione dimostra che la maggioranza dei tratti di personalità e comportamento sono ereditabili. Però i tentativi per confe-



rire a geni precisi la responsabilità del comportamento mediante valori statistici di linkage o di associazioni significative sono ancora insufficienti.



I geni si manifestano in modo complesso

Alcuni caratteri fenotipici sono codificati da geni che non si esprimono in modo univoco in tutti gli individui che hanno quel particolare polimorfismo genico:

- un gene può avere un polimorfismo neutro senza conseguenze patologiche;
- un gene può presentare una mutazione con conseguenze patologiche che si esprimono in modo molto vario in diversi individui. È il caso di malattie monogeniche, con variazioni di dominanza, recessività, "imprinting", espressività e penetranza, che producono tutte fenotipi molto diversi.

Una patologia che dipende da fattori genetici molteplici non richiede necessariamente mutazioni patologiche: può emergere dalla co-espressione in vari geni di un allele preciso del loro polimorfismo. La sensibilità alla patologia viene dalla coesistenza particolare di alleli normali in un unico aplotipo, confrontata con definiti stimoli ambientali.

La felicità, o l'alterazione dell'umore, dipendono da fattori genetici molteplici. Non possiamo ricercare, come nelle patologie, polimorfismi ano-

mali, anomalie strutturali di geni e simili: si tratta di identificare il disegno genico complessivo di strutture genomiche deputate alla codifica di neurotrasmettitori e dei loro recettori e modulatori. È un po' come disegnare i lineamenti (normali) del volto tanto diverso dei vari esseri umani. Dobbiamo ricercare, e risimulare in un modello genico, le "facce" più felici rispetto a quelle più tristi.

L'identificazione di peculiarità geniche dell'una o dell'altra "faccia" si realizza tramite analisi statistiche che producono probabilità e non certezze, utilizzando campioni molto grandi di individui e metodi sofisticati.

Si capiscono quindi la vulnerabilità dei risultati e l'origine possibile di conclusioni contraddittorie tra vari studi.

La maggior parte di questi geni interferisce l'uno sull'altro con alcuni dominanti. La loro espressione può essere modificata da molteplici avvenimenti molecolari provocati dall'intervento di fattori esterni.

Abbiamo un triste esempio nelle conseguenze, sull'espressione "ad vitam" dei geni, di un severo stress nella prima infanzia, tanto dal punto di vista psicologico che metabolico. Gli orfani romeni del periodo di Caeucescu hanno mostrato anomalie permanenti nel metabolismo dei corticoidi e nel metabolismo cerebrale del glucosio, oltre a danni severi del comportamento: depressione, autismo.

L'ESEMPIO DELLE PATOLOGIE

La corea di Huntington

Uno dei primi grandi disordini dell'umore in cui è stato identificato il gene responsabile è stato quello della corea di Huntington, perché si tratta di una malattia monogenica.

La malattia di Huntington è ereditata come dominante autosomica e provoca la progressiva, selettiva (localizzata) morte dei neuroni, causa di movimenti

coreici e demenza. La malattia non è causata dalla carenza di un gene, ma è associata a incrementi nella lunghezza di una ripetizione di una tripletta di CAG presente in un gene chiamato "huntingtina", situato sul braccio corto del cromosoma 4 (4p16.3.). Si manifesta col fenomeno di anticipazione tra generazioni. Il gene, chiamato huntingtina, contiene ripetizioni instabili di (CAG)*n* simili nel meccanismo di allungamento patogenico alle ripetizioni osservate in altri sindromi come l'X fragile (CGG)*n* o la miopia di Steinert (CTG)*n*. Quando la ripetizione della tripletta di CAG di un individuo (maschio o femmina) diviene maggiore di 40, si sviluppa la malattia.

Schizofrenia

L'analisi delle situazioni di gemellarità permette di sospettare la presenza di una componente genetica molto significativa nella schizofrenia.

Moldin (1998) ha fatto la metanalisi degli studi sui gemelli e sulle loro famiglie con schizofrenia, pubblicati fra il 1920 e il 1987, e ha trovato un rischio di ricorrenza eguale a 48 per i gemelli mono- zigoti, 11 per i parenti di primo grado, 4.25 per i parenti di secondo grado, e 2 per i parenti di terzo grado.

Ha anche trovato che i valori della concordanza per i gemelli mono- zigoti erano in media del 46%, anche quando venivano separati precocemente e allevati in famiglie differenti, mentre la concordanza tra gemelli dizigoti è soltanto del 14%. La prevalenza della schizofrenia è dunque molto più alta in parenti biologici che in parenti adottivi. Il rischio dei bambini di madre schizofrenica allevati in una famiglia di adozione è molto simile a quello dei bambini allevati nella famiglia naturale. Se però bambini a rischio sono allevati in una famiglia con problemi di comunicazione essi hanno un rischio maggiore di sviluppare sintomi rispetto a quello di soggetti allevati in famiglie sane. L'ambiente familiare perturbato rivela dunque il fondo genetico di predisposizione.

La ricerca sistematica su tutto il genoma dei fattori di predisposizione per questa malattia è stata produttiva anche troppo, con risultati proclamati con gran rumore e poi sconfessati. Cloninger nel 1996 ha suggerito di puntare gli sforzi piuttosto su geni che contribuiscono al carattere, che secondo lui hanno un'architettura genetica più semplice e possono essere quantificati da questionari adatti (ne ha prodotto uno tridimensionale). Questa è dunque la speranza per

CORRELAZIONE DI TRATTI DI PERSONALITÀ TRA 1000 COPPIE DI GEMELLI

Tratti di personalità	Autopercepita		Valutata da esperti	
	Monozigoti	Dizigoti	Monozigoti	Dizigoti
Estroversione	0.56	0.28	0.40	0.17
Nevroticismo	0.53	0.13	0.43	- 0.3
Buona disposizione	0.42	0.19	0.32	0.18
Coscienziosità	0.54	0.18	0.43	0.18
Attitudine culturale	0.54	0.35	0.48	0.31

Tabella II

CORRELAZIONI DI DUE TRATTI DI PERSONALITÀ

	Estroversione	Nevroticismo	Importanza di: geni	ambiente
Fratelli adottivi	- 0.7	0.11	Nulla	Nulla
Genitori e figli adottivi	0.01	0.05	Nulla	Nulla
Fratelli naturali	0.20	0.09	Poco	-
Genitori e figli naturali	0.16	0.13	Poco	-
Gemelli dizigoti separati	0.05	0.23	Nulla	Nulla
Gemelli dizigoti uniti	0.18	0.20	Poco	Poco
Gemelli mono- zigoti separati	0.38	0.38	Molto	Nulla
Gemelli mono- zigoti uniti	0.51	0.46	Molto	Nulla

Tabella III

il prossimo futuro: studiare la fisiologia e le peculiarità dell'individuo per ottenere indicazioni sulla patologia.

CONCLUSIONE ITALIANA

Il seguito della storia è scritto, minuto per minuto, su "OMIN Gene Bank".

Decine di nuovi loci genetici identificati ogni mese, con una messe di nuovi geni che riguardano il metabolismo dei neurotrasmettitori, alla base dell'umore e della sensazione di benessere.

CONCLUSIONE FRANCESE

Lykken e Telleken hanno stimato che il livello di felicità percepita nei gemelli mono- zigoti è conservato all'80% dopo 10 anni. La felicità sarebbe dunque intrinseca. Anche dopo diversi traumi ciascuno ritornerebbe al suo livello.

Ma anche se fossero identificati i caratteri genetici che influenzano l'umore che abbiamo, ciò non deve trascinarci verso un'attitudine fatalista.

Platone aveva già enunciato che il «coraggio risulta dalla costituzione naturale dell'anima e da una felice cultura di questa».

Voltaire ci ha anche incitati a «colti-

vare il nostro giardino».

Approfittiamo, dunque, al massimo dei fattori ambientali dell'Italia (paesaggi, arte, cibo, socialità) che sono così positivi.

Auguro a ciascuno, con Ebstein, di tornare a casa senza un pilota forte in "ricerca della novità" ed esente dal "disordine del panico".

Bibliografia

- Hamer DH. The heritability of happiness. *Nature Genetics* 1996;14:125-6.
- Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, Rutter M. *Behavioral Genetics*, 3rd ed, New York: Freeman & Co., 1997.
- Benjamin J, Li L, Patterson C, et al. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genetics* 1996;12:81-4.
- Lykken D, Tellegen A. *Psychol Sci* 1996;7: 186-189.

I geni della malattia: la cura delle malattie genetiche

LUIGI DANIELE NOTARANGELO

Clinica Pediatrica, "Ospedale dei Bambini", Università di Brescia

THE GENES OF ILLNESS: THE TREATMENT OF GENETIC DISEASES

(Medico e Bambino 20, 24-26, 2001)

Key words

Gene Therapy, Metabolic Disease, Reference Centres

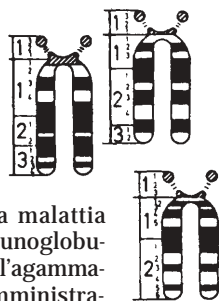
Summary

The treatment of genetic diseases is not fruit of the imagination, although too many hasty statements, such as those on gene therapy, created a deep disappointment. Effective medical actions include marrow grafting, replacement treatments (enzymes, immunoglobulins, red blood cells), coenzyme-based treatments (large doses of vitamins) or dietetic control (phenylalanine, proteins). However, the results in terms of quality of life improvement are lower than stated. Social and life rehabilitation is the ultimate goal, but it is often achieved only partially. Aspects such as rarity, peculiarity, diagnostic difficulty for each single disease, as well as the personal and social implications of the problem as a whole, require a limited number of networked reference centres with high potentials to be identified and strengthened.

Affrontare la malattia genetica? Certo è possibile, anzi è doveroso, ma avendo ben chiari i limiti del nostro intervento, gli obiettivi che è possibile perseguire e le strategie più adeguate allo scopo. Combattere la malattia genetica è un diritto di chi ne è affetto e un dovere della società. Si tratta tuttavia di una sfida difficile, per molti versi problematica, come esemplificato da una serie di domande, solo all'apparenza banali.

CURARE: CON QUALI OBIETTIVI?

Un primo obiettivo, probabilmente il più ambizioso, certo quello più consono alle possibilità attuali della medicina, è la cura della malattia. Questo può voler dire ottenere la guarigione definitiva (la terapia genica è, a questo scopo, la risposta teorica più avanzata, ma non ha al momento prodotto risultati particolarmente significativi), o almeno avere a disposizione una terapia sostitutiva in grado di prevenire le principali manifestazioni e complicanze della malattia (infusione di immunoglobuline endovena per l'agammaglobulinemia, somministra-



zione di cerebrosidasi per il Gaucher).

Molto più spesso ci si deve accontentare di una terapia non mirata alla causa della malattia; l'obiettivo sarà in questi casi la cura degli effetti della malattia (il ritardo motorio, i disturbi neuropsichici, l'insufficienza d'organo, la malnutrizione); in sostanza si tratterà di lavorare per la riabilitazione del malato.

C'è infine un terzo obiettivo, che sfugge forse agli stretti confini della medicina, ma che è forse ancor più importante degli altri e, come tale, deve essere sempre perseguito: combattere la disabilità sociale.

Questi tre diversi obiettivi richiedono distinte strategie di intervento.

CURARE: CON QUALI PROTAGONISTI?

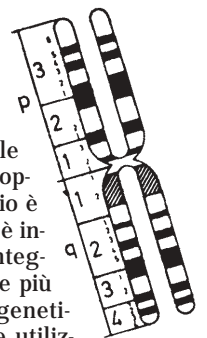
I protagonisti della battaglia terapeutica sono diversi, ognuno con competenze e compiti distinti e complementari rispetto a quelli degli altri: il ricercatore, il medico, la famiglia, la società, le associazioni di malattia, lo stesso paziente.

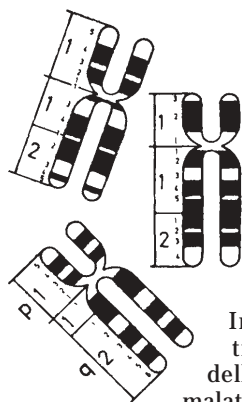
Il personale sanitario è il più adatto ad affrontare gli aspetti biopatologici, ma il meno preparato ad affrontare i problemi della disabilità sociale. Sotto questo profilo, si è invece rivelato essenziale il ruolo delle associazioni di malattia come elemento di raccordo tra mondo medico e società.

Le associazioni svolgono al contempo la funzione di avvocato dei diritti del malato, contribuiscono a re-indirizzare le strategie di riabilitazione e promuovono - con interventi di natura sociale, e tanto più efficacemente quando stabiliscono sinergie - la ricerca sulle malattie rare. Il pediatra, in questa situazione, si trova in una posizione non facile. Il progresso delle conoscenze, in sé sicuramente positivo, comporta anche alcuni aspetti problematici, primo fra tutti la difficoltà di provvedere in modo adeguato all'aggiornamento. Viviamo in un'epoca in cui il numero di informazioni che la ricerca di base e clinica sono in grado di fornire è straordinario, e

certamente superiore alla capacità del medico di vagliare il valore dei singoli dati, assimilando le informazioni più importanti. Quando le sollecitazioni sono troppo numerose, il rischio è quello del rifiuto. Ma è indubbio che, per fronteggiare in modo sempre più efficace le malattie genetiche, è indispensabile utilizzare al meglio gli strumenti che la scienza ci mette a disposizione. Siamo alla scomparsa del medico "tuttologo" e alla rivalutazione dello specialista. Diviene, in altre parole, indispensabile individuare, sul territorio nazionale (o, per patologie molto rare, addirittura in ambito sovranazionale), Centri di riferimento, con i quali singoli malati e medici che li hanno in cura possano utilmente dialogare.

Per la diagnosi, e ancor più per la gestione delle malattie genetiche, è essenziale il concorso di diverse specialità, di diverse competenze (di medicina molecolare, di terapia generale e specialistica, ma anche di psicologia e di medicina sociale); occorre poter stabilire un dialogo propositivo con la famiglia e con altre figure di riferimento (operatori scolastici). Occorre soprattutto armonizzare l'apporto che queste diverse competenze forniscono, per favorire al massimo il percorso riabilitativo. In questo senso, il pediatra di famiglia ha un ruolo essenziale di integrazione; venendo quotidianamente in contatto con il bambino e con la famiglia, egli è anche in grado di valutare l'efficacia del percorso integrato di riabilitazione e di cogliere tempestivamente - attraverso l'angoscia o i dubbi della famiglia - eventuali disso-





nanze tra le informazioni che i diversi operatori forniscono.

CURARE: CON QUALI STRUMENTI?

In questa sede, non tratterò il problema della prevenzione delle malattie genetiche, la cui complessità (anche per l'eterogeneità degli interventi previsti per le diverse patologie) non consente una trattazione sintetica.

Un primo problema da affrontare è quello della diagnosi. Per venire a una diagnosi precisa, definitiva, è necessario per le malattie monogeniche: dall'accuratezza della diagnosi derivano infatti non solo scelte terapeutico-riabilitative convinte, ma anche una valutazione accurata del rischio riproduttivo, e la programmazione di test di diagnosi prenatale adeguati. La disponibilità di una rete di Centri di riferimento (anche per la diagnosi molecolare) consente già oggi, per molte malattie monogeniche, di rispondere a questa necessità di definizione diagnostica. Tuttavia, soprattutto per patologie molto rare, all'identificazione del difetto genico (presso laboratori di ricerca avanzati) non sempre fa seguito la disponibilità di servizi diagnostici. Anche per questo motivo diviene sempre più urgente programmare interventi in ambito nazionale e sovranazionale.

Molto meno facile, e per qualche verso anche meno necessario, è pervenire a una diagnosi di certezza per le malattie sindromiche. Anche nei migliori



Centri si stima che solo per il 40% dei pazienti con patologia sindromica si pervenga a una diagnosi di alta probabilità, e ancor meno frequentemente si giunge a una diagnosi definitiva. In ogni caso, raramente, la definizione diagnostica cambia in modo significativo



le prospettive terapeutico-riabilitative, incidendo sulla qualità della vita.



Eppure, nonostante queste considerazioni, bisogna ammettere che rimane forte



la ricerca (comprensibile da parte del paziente e dei suoi familiari, assai meno da

parte dei medici) della diagnosi definitiva, dell'“etichetta”. Troppo spesso viene vissuta come un fallimento la mancanza di un approdo finale, di una diagnosi precisa. Bisogna sapere accettare il dubbio, cogliendone anche il valore positivo, e non si deve inseguire la diagnosi finale come obiettivo primario. Così facendo, infatti, si rischierebbe di distogliere l'attenzione da quello che deve invece essere l'obiettivo centrale: lavorare per la riabilitazione.

Comunque, laddove una diagnosi accurata è fondamentale, diviene indispensabile l'apporto di Centri altamente specializzati. Qualche considerazione in proposito va forse fatta. Da parte dell'Istituto Superiore di Sanità è stato di recente messo in moto un censimento sulle competenze e risorse diagnostico-terapeutiche esistenti sul territorio nazionale. Mi sembra che questo sia un passo molto importante per una razionalizzazione degli interventi. Non sempre si viene curati (anche solo diagnosticati) nel modo migliore “sotto casa”; sapere utilizzare, in modo attento e giudizioso, le competenze specialistiche, ancorché variamente dislocate sul territorio nazionale, è fondamentale per il successo degli interventi curativi o riabilitativi. Riuscire quindi a definire i Centri di riferimento, superando invidie o gelosie inaccettabili, è oggi un obiettivo primario.

L'intervento, in una malattia genetica, deve essere quanto più precoce possibile, ma soprattutto meditato. Molto spesso la rarità della patologia, o anche solo lo scarso interesse economico a proporre sperimentazioni farmacologiche, rendono difficili, se non impossibili, trial clinici randomizzati, in grado di valutare in modo appropriato l'efficacia degli interventi. Nel settore delle malattie rare, ancora oggi l'evidence based medicine deve spesso lasciare spazio al buon senso, alla valorizzazione di singole osservazioni, al confronto di casi analoghi, a un atteggiamento spesso prudente («Primum non nocere»), evitando il ricorso a strade avventate.

Idealmente le strategie terapeutiche si dovrebbero basare su premesse fisiopatologiche certe. Molto spesso, tuttavia, siamo in carenza di informazioni: le esperienze sull'uomo sono il più delle

volte limitate; inoltre i dati ricavati da studi in vitro o su modelli animali (transgenici, knock-out, knock-in) non sono immediatamente trasferibili all'uomo.

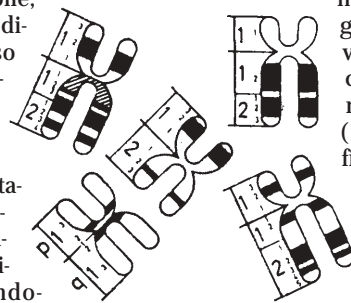
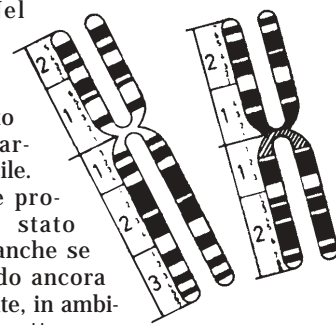
COME VALUTARE L'EFFICACIA DELLE CURE?

Un problema centrale per la scelta degli strumenti terapeutici è la valutazione della loro efficacia. Nel campo delle malattie genetiche questo è particolarmente difficile.

Qualche progresso è stato compiuto, anche se non in modo ancora soddisfacente, in ambito europeo, attraverso programmi collaborativi (finalizzati, ad esempio, alle malattie rare); ma rimangono comunque difficoltà oggettive, legate prima di tutto alla rarità dei malati, oltre che alla numerosità e complessità delle malattie, che non permettono di generalizzare i risultati.

Per potere giudicare dell'efficacia, occorre primariamente definire gli obiettivi dell'intervento. Questi possono essere profondamente diversi: incremento della sopravvivenza, miglioramento della qualità della vita, efficace reinserimento sociale. Uno studio americano, neanche troppo recente (1985), ha inteso verificare l'efficacia degli interventi (sopravvivenza, qualità della vita, capacità riproduttiva) in 351 malattie genetiche: solo nel 15% dei malati si era in grado di normalizzare la durata della vita. Ma anche l'adattamento sociale, che sembrerebbe dover rappresentare lo scopo primario dell'intervento riabilitativo, veniva raggiunto solo nel 6% dei casi.

Personalmente mi occupo dei difetti congeniti dell'immunità; sino a oggi la terapia più utilizzata in questo campo, per quanto riguarda le forme più severe, è il trapianto di midollo osseo. Anzi, in assoluto, la prima applicazione con successo di trapianto di midollo nell'uomo è stata effettuata, nel 1968, proprio in un lattante affetto da immunodeficienza combinata grave. Oggi, a distan-



za di oltre 30 anni, i dati della nostra casistica (in linea con le maggiori stime internazionali) sono del tutto confortanti se valutati in termini di sopravvivenza: 70% di successo con il trapianto aploidentico (midollo di familiare parzialmente compatibile), 75-80% di guarigione con donatore compatibile non familiare (cosiddetti trapianti "da banca"), praticamente il 100% di guarigione da familiare HLA-identico. Ma la sopravvivenza non deve più rappresentare l'unico obiettivo. Oggi occorre puntare al miglioramento della qualità della vita e sotto tale profilo permangono importanti problemi: anomalie comportamentali e di sviluppo, problemi di crescita, alterazioni d'organo legate alla tossicità da farmaci. L'impegno che ci attende è ancora gravoso.

Le immunodeficienze hanno anche costituito il banco di prova della terapia genica. Un'analisi recente (settembre 1999) sui protocolli di terapia genica condotti nell'uomo dimostra che, rispetto a poco più di 400 protocolli utilizzati, solo 53 (pari al 13%) riguardano malattie genetiche. La stragrande maggioranza dei protocolli è infatti mirata a trattare altre patologie, e in particolare i tumori. Inoltre, i 53 protocolli di terapia genica volti al trattamento delle malattie genetiche interessavano solo 298 pazienti: meno di 6 pazienti per protocollo. È del tutto evidente che non è possibile ricavarne dati di efficacia. In effetti, anche i protocolli con un migliore disegno sperimentale, come quelli per la fibrosi cistica, corrispondono a ricerche in fase 1 o 1-2, ricerche il cui obiettivo primario è la dimostrazione della sicurezza (*safety*) della terapia sperimentale.

CONCLUSIONI

La cura delle malattie genetiche ha conosciuto nel corso degli ultimi vent'anni progressi prima impensabili, ma il successo rimane ancora parziale e limitato a poche malattie. E, tuttavia, se la cura delle malattie genetiche è un diritto del malato e un dovere della società, è altrettanto importante lavorare per migliorare gli strumenti di intervento, ma al contempo anche non incoraggiare aspettative non realistiche. Da parte del medico ricercatore sapersi accontentare, evitando effimere promozioni di immagine legate a terapie sperimentali avventate, è spesso il segno più tangibile di una effettiva attenzione ai bisogni del malato.

Vivere con la malattia genetica: aspetti psicosociali della beta-talassemia

CALOGERO VULLO¹ E ANNUNZIATA DI PALMA²

¹Libero professionista, Ferrara

²Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Trento

LIVING WITH A GENETIC DISEASE: PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF BETA-THALASSEMIA
(*Medico e Bambino* 20, 26-29, 2001)

Key words

Thalassemia, Chronic Disease, Psychosocial Adaptation

Summary

The impact of genetic diseases on the quality of life is not always devastating. In the case of thalassemia, despite of monthly dependence on transfusion and daily dependence on deferoxamine and other medical treatments, which are often indispensable, the results in terms of self-confidence, appreciation for one's physical aspect, family relationships, trust in the future, sexual life, decision-making capacity turned out to be comparable or even better than those recorded for controls.

«Per varie e diverse che sembravano traversie ed erano infatti opportunità».

Giambattista Vico, *La Scienza Nuova*

Secondo I.B. Pless, nell'assistenza al bambino con malattia cronica, il medico deve risolvere tre problemi, cioè deve raggiungere una diagnosi comprensiva e definita, deve iniziare una pronta terapia e, infine, deve valutare correttamente i passi che è necessario fare per prevenire la comparsa di disturbi dello sviluppo psicosociale¹. Quest'ultima necessità deriva dal fatto che vi sono buoni motivi per i quali si può ritenere che le malattie croniche favoriscano la comparsa di patologia psicosociale: in primo luogo le malattie croniche possono essere causa di dolori o di alterazioni delle funzioni fisiologiche che possono promuovere ansietà, depressione o alterazioni del concetto di se stessi; in secondo luogo la presenza di una malattia cronica può limitare o alterare le interazioni sociali e rendere i bambini diversi dai loro coetanei.

Come cercheremo di dimostrare, questi assunti sono ragionevoli, ma non sono necessariamente veri: le traversie della vita sono anche opportunità; e la malattia cronica, se può avere occasionalmente effetti esistenziali distruttivi, può spesso contribuire a formare una personalità con atteggiamenti positivi di fronte alla vita.

Esiste certamente una vasta letteratura che documenta una aumentata frequenza di disordini psicosociali nei soggetti in età evolutiva con malattia cronica². Tuttavia, vi è un corpo di studi che dimostrano il contrario, e cioè che la malattia cronica non si accompagna ad aumentata morbilità psicosociale^{3,13}.

Del pari, è stato affermato^{14,15}, ma anche sconsigliato¹⁶, un rapporto tra gravità della malattia e rilevanza del risvolto psicosociale: «Il medico non deve dare per scontato che un adolescente con una affezione grave avrà disturbi psicologici e di sviluppo più gravi di coloro che hanno una malattia cronica minimamente apparente.»¹⁶

Anche il ruolo del sesso (soffrono più i maschi o le femmine?) è stato discusso inconclusivamente. Secondo Pless i maschi con malattia cronica hanno problemi psicosociali più spesso delle femmine⁶; altri hanno invece osservato che le malattie croniche sono associate con sostanziale distress emozionale e con idee suicide nelle femmine ma non nei maschi¹⁷. Più colpiti i maschi, perché più duramente messi alla prova dalla vita, o perché meno abili a sostenere lo stress o forse (ma questo è stato negato¹⁸) perché sessualmente discriminati? Più colpite le femmine¹⁷, forse soltanto apparentemente (perché i maschi tendono a sottoferire i loro problemi "interni")? Tutto da ridefinire.

Come si vede, si tratta di un problema la cui importanza è spesso data per scontata, ma che almeno in parte è sostenuta da stereotipi, e che ha bisogno non di una ma di molte riletture.

PROGRESSI DELLA TERAPIA E QUALITÀ DELLA VITA

Dal 1982 è possibile curare la talassemia major, cioè la beta-talassemia omozigote, per mezzo del trapianto di midollo eritropoietico.

Tuttavia, questa terapia è utilizzabile soltanto in un numero di casi relativamente modesto, in quanto, per eseguire il trapianto con buone possibilità di successo, è necessario disporre di un fratello o di una sorella istocompatibile. Coloro che non dispongono di un simile donatore che, almeno nel nostro Paese, sono la maggioranza, possono beneficiare della terapia sintomatica, basata sulle trasfusioni periodiche, sulla somministrazione di un chelante del ferro e sulla splenectomia, che ora viene eseguita con ridotta frequenza rispetto al passato.

La terapia tradizionale, se ben condotta, permette di evitare la comparsa delle alterazioni facciali e degli altri disturbi che sono tipici della talassemia, e consente un importante prolungamento della sopravvivenza. Tuttavia, la malattia rimane gravosa: innanzitutto perché continua a essere considerata una malattia a esito letale, visto che ancora nessun paziente ha raggiunto la vecchiaia; inoltre, dal momento che i problemi connessi alla pratica trasfusionale (avanti ieri l'epatite B e C, ieri l'infezione da HIV) sono imprevedibili, perché le complicanze (endocrinologiche, cardiache) esistono, le terapie sono impegnative, producono una dipendenza dall'ospedale, costringono a pratiche intrusive (le 12 ore di infusione sottocutanea per la terapia chelante, che potrà essere sostituita con la terapia orale, peraltro non esente da fastidi).

GLI EFFETTI PSICOSOCIALI

La talassemia quindi è un buon esempio di malattia cronica fortemente impegnativa, i cui risvolti psicosociali



sono stati studiati abbastanza esaurientemente e ancora si prestano a indagini.

Una recente rassegna di Ratip e Modelli¹⁹ cerca di fare il punto sulla questione. I soggetti affetti da talassemia hanno un'intelligenza non diversa dai controlli, ma avevano numerosi disturbi, che comprendevano impulsività, cattivo adattamento alla situazione, umore disforico, sensazione di essere differente e dipendente, sovrapprotezione da parte dei genitori, sintomi di ansietà. Dei lavori presi in considerazione da Ratip e Modelli, soltanto uno ha riguardato una casistica composta esclusivamente da pazienti seguiti nel nostro Paese. Si tratta del lavoro di Massaglia e Carpignano²⁰, eseguito a Torino nel 1985, che aveva dimostrato sensazioni di differenza e di dipendenza nei pazienti, sovrapprotezione e senso di colpa nei genitori. Pazienti italiani erano anche inclusi nella casistica studiata da Tsiantis e collaboratori²¹, che avrebbero dimostrato che la talassemia potrebbe avere un effetto positivo, in quanto lega i componenti della famiglia tutti insieme, mobilitando così i suoi meccanismi adattivi.

Anche noi a Ferrara, alla fine degli anni Ottanta, abbiamo preso in considerazione questo aspetto²², confrontando la situazione psicosociale dei pazienti talassemici seguiti a Ferrara e ad Atene. In entrambe le città questi pazienti presentavano un buon livello di integrazione sociale e una favorevole immagine di se stessi²², senza sostanziali differenze tra le due città, malgrado ad Atene fosse messo a disposizione dei pazienti un supporto psicosociale ricco e qualificato, con psichiatri, psicologi, assistenti sociali, e a Ferrara tutto fosse affidato alla buona volontà del personale di assistenza medico e infermieristico.

La discordanza tra i risultati delle osservazioni fatte in passato e quelli della ricerca Atene-Ferrara ha indotto a eseguire nuove indagini. A Ferrara, nei pri-

mi anni Novanta, Zani, che è una psicologa, e gli scriventi hanno studiato 90 soggetti con talassemia trasfusione - dipendente, con un'età media di 17,8 anni (range 14-22), e un gruppo di soggetti sani, con caratteristiche comparabili a quelle dei soggetti presi in esame²³. L'indagine è stata eseguita per mezzo di un questionario, che ha permesso di raccogliere i dati sociodemografici e di valutare i seguenti aspetti: a) relazioni intrafamiliari e percezione di autonomia dai genitori; b) livello di integrazione sociale; c) relazioni eterosessuali; d) concetto di sé; e) descrizione di sé; f) prospettive per il futuro; g) capacità di affrontare le nuove situazioni. I risultati dell'indagine dimostrarono che gli adolescenti con talassemia hanno normale sviluppo psicosociale (*Tabelle I, II e III*). Essi hanno addirittura un punteggio migliore dei controlli nei test riguardanti la stima e la descrizione di se stessi e le strategie messe in atto per affrontare le situazioni difficili. Gli adolescenti affetti da talassemia sembrano differire dai controlli anche per altri aspetti: sembrano essere particolarmente legati alla famiglia, senza essere tuttavia eccessivamente dipendenti (*Tabella IV*). Sono inoltre più rispettosi dei valori tradizionali di quanto non lo siano gli adolescenti non affetti da talassemia (*Tabella V*). Si tratta di connotazioni che non configurano patologia e che hanno sostanzialmente valenza positiva.

In seguito gli stessi Autori, con la collaborazione della dottoressa Facchin, hanno studiato un piccolo gruppo di coppie, un membro delle quali era affetto da talassemia major²⁴. L'indagine ha dimostrato che il comportamento delle coppie nelle quali era presente un soggetto affetto da talassemia non era differente da quello di un gruppo di coppie di controllo.

Tre fattori possono aver avuto un ruolo favorente il buon adattamento psico-



IMMAGINE CORPOREA

	Campione (%)	Controlli (%)	
Aspetto molto buono, buono o medio	82	78	NS
Vorrebbero cambiare	40	56	p < .001

Tabella I

AUTOSTIMA

	Campione (%)	Controlli (%)	
Si piacciono	87	81	NS
Hanno fiducia in se stessi	76	69	NS
Hanno problemi nel prendere decisioni	49	36	p < .008

Tabella II

GRADIMENTO DEL PROPRIO ASPETTO

Sei soddisfatto del tuo aspetto fisico? (%)

	1 per niente	2	3	4	5 moltissimo
Campione	6,7	11,2	42,7	25,8	13,5
Controlli	8,3	15,6	40,6	22,9	12,5

Tabella III

RAPPORTI CON LA MADRE

	Campione (%)	Controlli (%)	
Difficili	1,1	8,3	
Insoddisfacenti	1,1	4,2	
Abbastanza buoni	18,9	21,9	
Molto buoni	78,9	65,6	p < .04

Tabella IV

ASPETTI DELLE RELAZIONI ETEROSESSUALI

	Campione (%)	Controlli (%)	
Spera che la relazione duri	3,36	2,93	p < .0001
Coltiva l'idea di sposarsi	2,77	1,91	p < .0001
La relazione sessuale è soddisfacente	3,15	3,44	p < .007

N.B. Scala di 5 punti

Tabella V

IMPATTO DELLA MALATTIA SULLA VITA

La talassemia ti ha aiutato a crescere rispetto ai valori della vita?

1 per niente	2	3	4	5 moltissimo
8,9	12,2	25,6	26,6	26,7

Tabella VI

aree: aspettative per il futuro, percezione del supporto sociale, orientamento della vita, controllo della salute e mancanza di speranza. I dati raccolti hanno dimostrato che non vi erano differenze tra i due gruppi, se non per la presenza di un maggior grado di attenzione ai problemi della salute nel gruppo in esame. I soggetti affetti da talassemia ebbero addirittura un livello di aspettative per il futuro superiore a quello dei controlli.

Nuovamente, non è stata trovata una correlazione tra il supporto sociale e la convinzione che il comportamento influisce sullo stato di salute, con la mancanza di speranza e l'orientamento della vita.

Con qualche riserva (relativa piccolezza del campione e possibile bias di selezione, perché la partecipazione alla ricerca è stata volontaria), rimane il fatto che un vasto gruppo di soggetti con talassemia in età adolescenziale o giovani adulti affetti da talassemia sono risultati esenti da problemi di ordine psico-sociale.

E LE ALTRE MALATTIE CRONICHE?

Possono queste conclusioni che emergono dallo studio della talassemia essere applicate anche ad altre malattie croniche?

La risposta non è automaticamente positiva. Il fatto che la malattia consenta una vita quasi normale, senza menomazioni estetiche o comunque "visibili", che inizi molto precocemente, consentendo (anzi obbligando a) un adattamento precoce, che si verifichi in un ambiente sociale in cui la malattia è diffusamente nota e in qualche modo accettata, possono introdurre qualche dubbio metodologico.

Pur con queste riserve, alcuni aspetti delle ricerche recenti sulla talassemia mantengono con certezza un interesse generale.

sociale dei soggetti affetti da talassemia:

- il miglioramento delle cure, che hanno modificato radicalmente in senso favorevole il quadro della malattia;
- il buon grado di informazione della popolazione del delta ferrarese rispetto alla talassemia, che consente ai soggetti affetti da questa malattia di non essere trattati come diversi;
- infine l'atteggiamento ottimistico del-

lo staff medico e paramedico e le ottime relazioni intrattenute da essi con i pazienti e con i loro familiari.

Un'indagine successiva, eseguita a New York da Bush e collaboratori, ha sostanzialmente confermato i risultati delle indagini fatte a Ferrara²⁵. Questi Autori hanno studiato 30 adolescenti e giovani adulti affetti da talassemia, e 33 controlli. Sono state studiate le seguenti

Il primo è costituito dal fatto che le osservazioni riguardanti la talassemia dimostrano in maniera molto chiara che la malattia cronica, per se stessa, non è necessariamente causa di disadattamento psicosociale. Questo è un messaggio che può sembrare banale, e tuttavia non vi è dubbio che la sua accettazione incontra forti resistenze non solo da parte degli uomini della strada, ma anche da parte dei professionisti che dovrebbero avere consuetudine con i problemi dei pazienti affetti da malattia cronica. Una dimostrazione di ciò può essere costituita dalla consuetudine di chiamare i soggetti affetti da malattia cronica con l'aggettivo indicativo della loro malattia. Questa abitudine mette in evidenza come, nel comune modo di pensare, la malattia abbia la capacità di fare scomparire tutte le altre caratteristiche di una persona. L'indagine sull'inserimento psicosociale dei soggetti con talassemia ci insegna pertanto che i medici e il personale di assistenza devono imparare a considerare il soggetto con malattia cronica come un individuo che ha potenziali che in nessuna maniera si discostano da quelli delle persone sane, e che devono abbandonare l'abitudine di etichettare i pazienti in base al nome della malattia dalla quale sono affetti.

Un altro aspetto di interesse generale è costituito dalla dimostrazione che il supporto psicologico e sociale è fatto da personale specializzato non necessario. Il vero supporto, come già detto, è costituito dal miglioramento delle cure e dal comportamento del personale medico e di assistenza, dai segnali che vengono dati ai pazienti, verbali e non verbali. Questa dimostrazione accresce notevolmente le responsabilità del personale medico e di assistenza, poiché mette in evidenza come la prognosi della malattia dipenda dalla qualità dell'assistenza, non soltanto per gli aspetti medici, ma anche per quanto riguarda gli aspetti psico-sociali.

Il terzo aspetto che può avere un interesse generale è costituito dalla dimostrazione che la malattia può avere effetti positivi sullo sviluppo psicosociale. Questa conclusione può sembrare assurda a prima vista. Tuttavia, se ci si riflette un po' sopra, si conclude che non è strano che una condizione che mette a rischio l'individuo tutti i giorni possa avere una funzione di stimolo e possa condurre a un migliore inserimento psicosociale. Del resto, i pazienti sono consci del fatto che la malattia cronica può arricchire la vita interiore²⁶ (Tabella VI).

CONCLUSIONI

I rapporti tra malattia cronica e inserimento psicosociale non sono chiari, poiché le indagini in proposito hanno dato risultati discordanti. Tuttavia, il convincimento che trova il maggior credito, che la malattia debba, piuttosto che possa, causare un cattivo inserimento psicosociale, non può più essere accettato acriticamente. In questo senso depongono i risultati riguardanti i soggetti affetti da talassemia trasfusione - dipendente che hanno dimostrato che la malattia non solo non impedisce un buon inserimento psicosociale, ma può addirittura avere effetti favorevoli. I medici e il personale di assistenza e le associazioni di utenti giocano probabilmente un ruolo cruciale nel favorire l'accettazione della malattia da parte della famiglia e dei pazienti, e il loro normale sviluppo sociale e affettivo.

Bibliografia

1. Pless IB. Clinical assessment: physical and psychological functioning. *Ped Clin N Am* 1984;31:33-45.
2. Orr DP, Weller SC, Satterwhite B, Pless IB. Psychosocial implications of chronic illness in adolescence. *J Pediatr* 1984;104:152-7.
3. Gortmaker SL, Walker DK, Weitzman M, Sobel AM. Chronic conditions, socioeconomic risks and behavioral problems in children and adolescents. *Pediatrics* 1990;85:267-76.
4. Seigel WM, Galden NH, Gough JW, et al. Depression, self esteem and life events in adolescents with chronic diseases. *J Adolescent Health* 1990;11:501-4.
5. Newacheck PW, McManus MA, Fox AB. Prevalence and impact of chronic illness among adolescents. *AJDC* 1991;145:1367-73.
6. Pless IB, Power C, Peckham CS. Long-term psychosocial sequelae of chronic physical disorders in childhood. *Pediatrics* 1993;91:1131-6.
7. Kellerman J, Zeltzer L, Ellenberg L, et al. Psychological effects of illness in adolescence. I. Anxiety, self-esteem, and perception of control. *J Pediatr* 1980;97:126-31.
8. Zeltzer L, Kellerman J, Ellenberg L, et al. Psychosocial effects of illness in adolescence. II. Impact of illness in adolescents - crucial issues and coping styles. *J Pediatr* 1980;97: 132-8.
9. Cappelli M, McGrath PJ, Heick CE, et al. Chronic disease and its impact. The adolescent's perspective. *J Adolescent Health Care* 1989;10:283-8.
10. Cadman D, Rosenbaum P, Boyle M, Offord DR. Children with chronic illness: family and parent demographic characteristics and psychosocial adjustment. *Pediatrics* 1991;87:884-9.

11. Drotar DD, Agle DP, Eck CK, Thompson PA. Psychological response to HIV positivity in hemophilia. *Pediatrics* 1995;96:1062-9.
12. Wolman C, Resnick MD, Harris LJ, Blum RW. Emotional well-being among adolescents with and without chronic conditions. *J Adolescent Health* 1994;15:199-204.
13. Wolman C, Basco DE. Factors influencing self-esteem and self consciousness in adolescents with spina bifida. *J Adolescent Health* 1994;15:543-8.
14. Greenberg HS, Kazak AE, Meadows AT. Psychologic functioning in 8-to-16 year-old cancer survivors and their parents. *J Pediatr* 1989;114:488-93.
15. Weiland SK, Bless IB, Roghmann KJ. Chronic illness and mental health problems in pediatric practice: results from a survey of primary care providers. *Pediatrics* 1992;89:445-9.
16. Gode RO, Scott Smith M. Effects of chronic disorders on adolescent development: self, family, friends and school. In: M Scott Smith (ed.). *Chronic disorders in adolescence*. Boston: John Wright PSG Inc., 1983:31.
17. Suris JC, Parera N, Puig C. Chronic illness and emotional distress in adolescence. *J Adolescent Health* 1996;19:153-6.
18. Suris JC, Resnick MD, Cassuto N, Blum RWM. Sexual behavior and adolescents with chronic disease and disability. *J Adolescent Health* 1996;19:124-31.
19. Ratip S, Modell B. Psychological and social aspects of the talassemia. *Seminars in Hematology* 1996;33:53-65.
20. Massaglia P, Carpignano M. Psychology of the thalassemia patient and his family. In: *Thalassemia Today. The mediterranean experience*. Proceedings of the 2nd Mediterranean Meeting. Milano, 1985:28-30.
21. Tsiantis J, Dragonas Th, Richardson D, et al. Psychosocial problems and adjustment of children with beta-thalassemia and their families. *European Child & Adolescent Psychiatry* 1996;5:193-203.
22. Politis C, Di Palma A, Fisfis M, et al. Social integration of the older thalassaemic patient. *Arch Dis Childhood* 1990;65:984-6.
23. Zani B, Di Palma A, Vullo C. Psychosocial aspects of chronic illness in adolescents with thalassaemia major. *J Adolescence* 1995;1:387-402.
24. Di Palma A, Vullo C, Zani B, Facchin A. Psychosocial integration of adolescents and young adults with thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:355-60.
25. Bush S, Mandel FS, Giardina P. Future orientation and life expectations of adolescents and young adults with Thalassaemia Major. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:361-9.
26. Wasserman AL, Thompson EJ, Wilimas J, et al. The psychological status of survivors of childhood/adolescent Hodgkin's disease. *AJDC* 1987;141:626-31.